

АСОЦІАЦІЯ ДИТЯЧИХ ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

UKRAINIAN JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

Заснований у листопаді 2010 року
Виходить 4 рази на рік

№1 // 2012

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
Київ // 2012

www.vitapol.com.ua

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

UKRAINIAN JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

Головний редактор

Зелінська Н. Б.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Бережний В.В. (Київ)

Большова О.В. (Київ)

Будрейко О.А. (Харків)

Горовенко Н.Г. (Київ)

Єрін Ю.С. (Львів)

Карачинцев Ю.І. (Харків)

Ларін О.С. (Київ)

Леженко Г.О. (Запоріжжя)

Маменко М.Є. (Луганськ)

(відповідальний секретар)

Маньковський Б.М. (Київ)

Паньків В.І. (Київ)

Перетятко В.В. (Донецьк)

Плехова О.І. (Харків)

Спринчук Н.А. (Київ)

Татарчук Т.Ф. (Київ)

Тронько М.Д. (Київ)

Фішук О.О. (Вінниця)

Хижняк О.О. (Харків)

(заступник головного редактора)

Черенько С.М. (Київ)

Чорна Н.В. (Івано-Франківськ)

Чумак С.О. (Харків)

Шербак Ю.О. (Київ)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Голова редакційної ради —

Петеркова В.А.

(Москва, Російська Федерація)

Базарбекова Р.Б. (Алмати, Казахстан)

Валєєва Ф.В.

(Казань, Російська Федерація)

Кураєва Т.А.

(Москва, Російська Федерація)

Рахімова Г.Н. (Ташкент, Узбекистан)

Malcolm Donaldson

(Глазго, Велика Британія)

Przemyslaw Jarosz-Chobot

(Катовіце, Польща)

Журнал виходить за наукової підтримки:

- Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України;
- Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

Свідоцтво про державну реєстрацію

Серія КВ № 17206-5976Р

від 10.11.2010 р.

Рекомендовано Вченою радою
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова
Протокол № 7 від 29 березня 2012 р.

Засновники

Всеукраїнська громадська організація
«Асоціація дитячих ендокринологів
України»

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Видавць

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Відповідальний секретар

О. М. Берник

Літературний редактор

С. В. Онисенко

Друк

ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»

03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК №1480 від 26.08.2003 р.

Підписано до друку 02.04.2012 р.

Формат — 60×84/8

Папір крейдований

Друк офсетний

Ум. друк. арк. — 11,86

Замовлення № 0112Е

Тираж — 1000 прим.

Адреса редакції

01030, м. Київ,

вул. М. Коцюбинського, 8а

Телефони редакції

(044) 278-46-69, 465-30-83, 406-29-13

E-mail: vitapol@i.com.ua

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори,
за зміст рекламних матеріалів — рекламодавці. Передрук опублікованих статей
можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело
Матеріали зі знаком © та □ друкуються на правах реклами

ЗМІСТ

- 5 До читачів «Українського журналу дитячої ендокринології»

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- 7 Профілактика йододефіцитних захворювань в Україні:
настав час ухвалення рішень
В.І. Паньків
-

ОГЛЯДИ

- 13 Синдром Шерешевського–Тернера: історія та сучасні підходи
до діагностики й лікування
О.О. Хижняк
-
- 18 Терапевтическое обучение и самоконтроль как ведущее звено
в лечении сахарного диабета 1 типа у детей
(обзор и собственные данные)
С.А. Чумак
-
- 27 Ускладнення цукрового діабету 1 типу в дітей та підлітків
(огляд літератури та власні дані)
О.А. Будрейко
-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 36 Сравнение разных критериев диагностики метаболического синдрома у
детей с избыточной массой тела и ожирением
Е.Г. Вайнилович, М.А. Лушик, С.А. Запольский, Л.И. Данилова
-
- 43 Поширеність йододефіцитних захворювань серед найбільш уразливих
верств населення на сході України
М.Є. Маменко, Н.Б. Зелінська
-
- 48 Роль інсуліну у формуванні серцево-судинних порушень у дітей, хворих
на муковісцидоз
Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова
-
- 52 Досвід тривалого використання аналогів інсуліну Епайдра® та Лантус®
у дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу
О.В. Большова, О.Я. Самсон
-
- 59 Особенности гипоталамо-гипофизарно-гонадных взаимоотношений при
различных клинических вариантах течения пубертатных маточных
кровотечений
В.А. Дынник, Т.Н. Сулима
-

ЛЕКЦІЇ

- 65 Вроджена гіперплазія надниркових залоз у дітей
Н.Б. Зелінська
-
- 74 Хвороба Іценка–Кушинга в дітей та підлітків: клініка, діагностика
й лікування
О.В. Большова
-

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

- 81 Основные положения Консенсуса по нарушениям половой дифференцировки Общества детских эндокринологов Лоусона Вилкинса (США) и Европейского общества детских эндокринологов (2006 г.). Часть 1
Подготовила Н.Б. Зелинская
-

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

- 88 Спадкова остеодистрофія Олбрайта (псевдогіпаратиреоз, тип Іа): клінічний випадок
Ю.О. Шербак
-
- 92 Клінічний випадок діагностики краніофарингіоми в дитини із затримкою росту та статевого розвитку
О.О. Фішук, І.О. Тромпінська
-

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

- 95 История создания глюкометра.
Жизнь в цвете при диабете
-
- 98 Зимова школа Європейської асоціації дитячих ендокринологів
М.Є. Маменко
-



**Шановна редакціє
«Українського журналу дитячої ендокринології»!**

Шановні читачі!

Господь наділив лікарів мудрістю й силою зцілювати людське тіло, оберігати здоров'я, яке належить до найцінніших Божих дарів людині. Для сім'ї, родини, держави здоров'я дітей найважливіше, адже діти — це майбутнє кожного народу, а його підтримання великою мірою залежить від зусиль дорослих. Тому дитяче здоров'я — не лише особисте справа батьків, а й предмет турботи всього суспільства.

Мудрість свідчить: «Лікарі лікують, але виліковує Бог». Бажаю редакції журналу, всім читачам та авторам Господньої допомоги в несенні нелегкого й відповідального служіння зі збереження дитячого здоров'я. Нехай Бог приведе до здійснення ваші добрі наміри, збагачує благами духовними і земними за потребою!

Нехай радісні усмішки дітей, вилікуваних завдяки вашим трудам, зігрівають серця!

Закликаю на Вас Боже благословення!

**Патріарх Київський
і всієї Руси-України**

Володимир



Шановні колеги!

Ви тримаєте в руках перший номер «Українського журналу дитячої ендокринології» — нового спеціалізованого науково-практичного видання.

Журнал покликаний знайомити лікарів із сучасними напрямками в діагностиці та лікуванні дітей з ендокринною патологією, із міжнародними стандартами та науковими дослідженнями в цій галузі медицини. Тут проводитимуться обговорення клінічних рекомендацій, протоколів і консенсусів у дитячій ендокринології. Також плануємо публікувати нормативні документи, необхідні в практичній роботі лікарів, проблемні та дискусійні матеріали, різну актуальну інформацію.

Ми надаємо сторінки журналу науковцям, організаторам охорони здоров'я, практичним лікарям, фармакологам для висвітлення найактуальніших проблем медичної галузі, насамперед у сфері дитячої ендокринології, адже досвід кожного неоціненний для інших колег.

Запрошуємо до співпраці фахівців, охочих поділитися своїми практичними надбаннями в допомозі дітям та підліткам з ендокринною патологією, що сьогодні набуває все більшого поширення серед населення різних країн світу, зокрема України, і тому потребує своєчасної діагностики й адекватного лікування.

Творчий редакційний колектив докладє всіх зусиль, аби «Український журнал дитячої ендокринології» став цікавим і корисним у роботі фахівців-практиків та науковців і максимально відповідав їхнім інтересам.

З найкращими побажаннями
Головний редактор,
доктор медичних наук

A stylized handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.

Наталія Зелінська

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— 2012.— №1.— С. 7—12.

Профілактика йододефіцитних захворювань в Україні: настав час ухвалення рішень



В.І. Паньків

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

У статті представлено стан проблеми йододефіцитних захворювань в Україні, який слід враховувати при плануванні програм з ліквідації йодного дефіциту на сучасному етапі. Визначено положення, розв'язання яких дасть змогу створити в країні ефективну державну програму профілактики йодної недостатності.

Ключові слова: йододефіцитні захворювання, профілактика.

Надзвичайно актуальною проблемою сучасної медицини залишається стан профілактики йодної недостатності в Україні. Медико-соціальна значущість та актуальність йододефіцитних захворювань (ЙДЗ) зумовлена тим, що практично всі регіони нашої держави належать до територій із природним дефіцитом йоду. Великий розрив між ефективною і сучасною профілактикою ЙДЗ в Україні визначає необхідність пошуку оптимальних шляхів розв'язання цієї проблеми.

Мета дослідження — розробити клініко-патогенетично обґрунтовані пропозиції для оптимізації системи профілактики йодної недостатності та ЙДЗ у регіонах із природним легким дефіцитом йоду.

Матеріали та методи

У рамках моніторингу ефективності заходів із профілактики ЙДЗ у регіонах із природним легким дефіцитом йоду за період із 2006 по 2010 роки нами проведено епідеміологічні дослідження. Під час моніторингу ефективності програми з профілактики ЙДЗ згідно з рекомендаціями ВООЗ, ЮНІСЕФ і Міжнародної ради з контролю за ЙДЗ

використовували такі критерії, як охоплення населення йодною профілактикою, медіана йодурії, частотний розподіл проб йодурії, частота зоба за даними пальпації щитоподібної залози (ЩЗ), частота тиреомегалії за даними еховолуометрії, частота неонатальної гіпертиреотропіємії за даними неонатального скринінгу на вроджений гіпотиреоз [1, 3, 5].

Результати пальпації ЩЗ оцінювали за класифікацією ВООЗ 1994 року. Ультразвукове дослідження ЩЗ (n = 1943) здійснювали за традиційною методикою, тиреоїдний об'єм вираховували за формулою J. Brunn (1981) й оцінювали за нормативами ВООЗ 1997, 2001 і 2003 рр., враховуючи стать і площу поверхні тіла обстежуваних. Відсоток населення, яке вживало йодовану сіль або йодовмісні препарати, визначали методом анкетування.

З метою вивчення репродуктивного статусу дівчат і жінок оцінювали гінекологічний і акушерський анамнез, стадію статевого розвитку, характер менструального циклу, УЗД органів малого таза, функціональний стан гіпофізарно-яєчникової системи. Стадію статевого розвитку визначали за класифікацією Tanner (1974), а гінекологічний,

Стаття надійшла до редакції 18 січня 2012 р.

Паньків Володимир Іванович, д. мед. н., проф., заслужений лікар України
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13а. E-mail: vipankiv@mail.ru

акушерський анамнез і характер менструального циклу — шляхом опитування обстежених [2, 4].

Для оцінки функціонального стану гіпофізарно-яєчникової системи в першу фазу (на 3–5-й день) менструального циклу визначали сироваткові рівні лютеїнізувального гормону (ЛГ), фолікулостимулювального гормону (ФСГ), пролактину, естрадіолу, прогестерону; у другу фазу (на 23–25-й день) — рівень прогестерону. Для оцінки когнітивних функцій у 65 дітей віком 6, 9, 12 міс використовували стандартизовану клініко-психологічну методику «Гном» (Москва, 1989) для визначення коефіцієнта психічного розвитку (КПР), показників розвитку основних нервово-психічних функцій і групи нервово-психічного розвитку дитини віком до трьох років: нормальний (110–90 балів), група ризику із затримки нервово-психічного розвитку (ЗНПР) (89–80 балів), ЗНПР (79 і менше балів). Щоб оцінити рівень психо-інтелектуального розвитку 69 дітей віком понад 5 років, використовували перекладений українською мовою й адаптований до нашої популяції тест D. Wechsler (Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC) та визначення вербального, невербального й загального IQ дитини в балах [6].

Результати та обговорення

На початковому етапі проведено аналіз ефективності сучасної системи йодної профілактики в регіоні із природним легким дефіцитом йоду. У наш час сформувалася думка, що наявні способи профілактики йодної недостатності в Україні здатні ліквідувати всі медичні та соціальні проблеми, пов'язані з природним дефіцитом йоду. Однак згідно з результатами проведених нами досліджень такий важливий аспект цієї проблеми, як створення ефективної системи профілактики йодної недостатності та ЙДЗ, залишається до кінця не розв'язаним. Прикладом можуть слугувати дані епідеміологічних і клінічних досліджень, проведених у Донецькій області — промислового регіоні з природним легким дефіцитом йоду. Так, серед населення регіону з 2002 по 2007 рік спостерігається неухильне зростання частоти дифузного й вузлового нетоксичного зоба й гіпотиреозу [7]. Проведений нами аналіз не лише медіани йодурії, а й інших рекомендованих ВООЗ критеріїв ефективності програми йодної профілактики свідчить про погіршення ситуації за останні 2–3 роки.

Привертає увагу незадовільна динаміка такого показника, як частота зоба в дітей препубертатного віку. Так, через 9 років після відновлення масової йодної профілактики в регіоні з природним легким дефіцитом йоду вдалося досягнути зниження цього показника лише у два рази (з 9,6 до 5,2 % при оцінці результатів еховоломометрії за нормативами ВООЗ, 1997). Водночас, за даними проведеного нами дослідження, такий результат

можна отримати вже через три роки після відновлення адекватної йодної профілактики. Інший епідеміологічний показник — частота неонатальної гіпертиреотропіємії — не досягав цільових значень, характерних для регіонів зі спорадичною формою зоба, і становив 11 %.

Зрештою, охоплення населення йодною профілактикою не відповідало цільовим значенням. Так, згідно з отриманими даними вживали під час їжі йодовану сіль, тобто отримували не більше 150 мкг йоду на добу за умови її правильного зберігання та використання, лише 76 % дітей шкільного віку, 64 % підлітків і 37,8 % жінок репродуктивного віку. Використовували йодовмісні препарати у вигляді вітамінно-мінеральних комплексів і препаратів калію йодиду в дозі 150–200 мкг/добу лише 35,8 % вагітних і 44 % жінок у період лактації. Отримували адаптовані молочні суміші із вмістом йоду не менше 100 мкг/л (у середньому (110 ± 10) мкг/л) лише 31 % дітей на першому році життя, які перебували на штучному вигодовуванні. Отже, проведений нами аналіз епідеміологічних показників свідчить про низьку ефективність здійснюваних заходів і про необхідність корекції заходів із йодної профілактики в Україні.

Крім того, згідно з отриманими результатами навіть у регіоні з легким дефіцитом йоду сучасні засоби йодної профілактики не гарантують нормальної функціональної активності ЩЗ всім жителям. Так, на тлі здійснюваної йодної профілактики майже в кожній п'ятій жінки (20,4 %) у першому триместрі вагітності виявляють гестаційну гіпотироксинемію. Проведене нами дослідження показало, що навіть за умов легкого дефіциту йоду наявність гестаційної гіпотироксинемії в жінок у першому триместрі вагітності погіршує значення КПР у дітей першого року життя в середньому на 4–8 балів за рахунок зниження показників розвитку таких важливих нервово-психічних функцій, як моторна й пізнавальна.

У регіоні з легким дефіцитом йоду на тлі здійснюваної йодної профілактики 0,6 % новонароджених мають транзиторну гіпотироксинемію, що майже у 2–3 рази більше, ніж у йодозабезпечених регіонах. При цьому діти з транзиторною гіпотироксинемією мають на 7–9 балів нижчі показники загального, вербального, невербального IQ насамперед за рахунок зниження окремих інтелектуальних операцій, що характеризують рівень логічного мислення. Це потребує проведення додаткових корекційних педагогічних заходів з урахуванням індивідуальних особливостей інтелектуального статусу дитини.

На тлі здійснюваних у наш час заходів з йодної профілактики в регіонах із легким дефіцитом йоду в інших вікових групах (підлітки, діти шкільного віку, жінки репродуктивного віку) у значному відсотку випадків (у 53,5 %, 52 %, 27,4 % відповідно) виявляють хронічну асимптоматичну

гіпотироксинемію, що може негативно позначатися на інтелектуальній працездатності людини, зокрема на її здатності до навчання. Результати нашого дослідження показали, що навіть у регіоні з легким дефіцитом йоду наявні заходи йодної профілактики малоефективні, оскільки на її тлі зберігаються патогенетичні передумови (насамперед у вигляді гестаційної гіпотироксинемії, гіпотироксинемії плода і новонародженого) для формування ЙДЗ, що призводить до зниження інтелектуального потенціалу населення. Отримані дані визначають необхідність пошуку причин низької ефективності здійснюваної профілактики йодної недостатності та ЙДЗ в Україні.

Серед важливих причин низької ефективності йодної профілактики можна назвати відсутність на державному рівні нормативних документів про обов'язкове загальне йодування солі; низький рівень інформованості населення про наявність, засоби й методи профілактики ЙДЗ; недостатню участь у реалізації програми йодної профілактики лікарів усіх спеціальностей. Зрозуміло, що за цих умов нереально поліпшити якість здійснюваних заходів і пришвидшити процес ліквідації ЙДЗ. Однак, на наш погляд, існують інші причини, усунення яких дозволить удосконалити якість здійснюваних заходів із ліквідації йодного дефіциту в населення більшості регіонів України й активізує процес ліквідації ЙДЗ.

Причина низької ефективності сучасних профілактичних заходів стосовно ЙДЗ в Україні полягає в неадекватному здійсненні та контролі заходів із профілактики йодної недостатності в групах високого ризику формування ЙДЗ. На наш погляд, у першу чергу треба розв'язати питання про розширення груп ризику розвитку ЙДЗ. Традиційно до таких груп зараховують вагітних, жінок у період лактації та дітей. Це цілком зрозуміло, адже в зазначені періоди життя організм людини має високу потребу в йоді. За недостатнього споживання йоду низький рівень тиреоїдних гормонів у ці періоди життя, як відомо, загрожує жінці ускладненнями перебігу вагітності, а її потомству — погіршенням ментального статусу. Слід зазначити, що особливою групою ризику формування ЙДЗ є діти першого року життя, починаючи з неонатального періоду (ВООЗ, 2007). Надзвичайно висока потреба в йоді протягом першого року життя зумовлена тим, що впродовж цього часу (особливо активно в неонатальний період) за обов'язкової участі тиреоїдних гормонів триває процес дозрівання головного мозку. Недостатнє надходження йоду на цьому етапі розвитку головного мозку значно погіршує прогноз інтелектуального розвитку дитини. Дані дослідників підтверджують високу потребу в йоді у дітей, які перебувають на природному вигодовуванні. Так, лише в групі жінок у період лактації, які отримували поряд з йодованою сіллю йодовмісні препарати в

дозі не менше 200 мкг/добу, медіана йодурії матерів (164,4 мкг/л) і медіана йодурії їх дітей (159,2 мкг/л) відповідали цільовим значенням. Однак особливої уваги потребують малюки першого року життя, які перебувають на штучному вигодовуванні, оскільки цей вид вигодовування все ще домінує в нашій країні. Про високу потребу в йоді свідчить той факт, що лише в групі дітей, які отримували молочні суміші з високим вмістом йоду (у середньому (110 ± 10) мкг/л), медіана йодурії досягала оптимальних величин — 226,4 мкг/л.

Наведені дані підтверджують високу потребу в йоді вразливих до йодної недостатності груп дітей і визначають необхідність вважати дітей першого року життя, починаючи з неонатального періоду, групою особливо високого ризику виникнення ЙДЗ.

Ще одна вікова група належить до високого ризику формування ЙДЗ — це жінки фертильного віку, які планують вагітність. Підтвердженням цього слугують отримані нами дані про функціональний стан ЩЗ у цієї групи населення на тлі здійснюваної йодної профілактики. Встановлено, що майже в кожній четвертій жінки з нормальними розмірами ЩЗ (у 27 % випадків) і в кожній третій жінки, котра має зоб (у 32 % випадків), виявляють хронічну асимптоматичну гіпотироксинемію, яка у прегравідарному періоді загрожує порушенням репродуктивної функції, а зачаття на тлі асимптоматичної гіпотироксинемії — погіршенням ментального статусу потомства. У всіх проаналізованих вікових групах дітей (у 6 і 9 міс), матері яких за умов легкого дефіциту йоду з ранніх термінів (з 5—8-го тиж) гестації та увесь період лактації приймали, крім йодованої солі, препарати калію йодиду (у дозі 150—200 мкг/добу), середній КПП був на 4—5 балів вищим за рахунок кращого розвитку пізнавальних функцій, однак відповідав нижній нормі інтелекту. При цьому за середнім показником розвитку моторних функцій і часткою дітей, які становлять групу ризику із ЗНПР, ця група малюків не відрізнялася від групи дітей, матері яких у період гестації та лактації не здійснювали йодної профілактики.

Для профілактики ментальних порушень у дітей, народжених у йододефіцитному регіоні, майбутня мати повинна приймати препарати йоду ще до вагітності, а її настання диктує необхідність збільшення дози йоду до 250 мкг/добу.

Сьогодні жінки не лише рідко планують вагітність, а й значно пізніше необхідного терміну звертаються до лікаря, тому призначення таких потрібних у цей період життя адекватних доз йодовмісних препаратів може запізнюватися.

Існують дві причини, які змушують вважати групою високого ризику формування ЙДЗ дівчат-підлітків. По-перше, саме вони поповняють контингент жінок фертильного віку, по-друге, це група осіб, схильних до розвитку ЙДЗ за умов йодного дефіциту.

Встановлено, що за однакового охоплення масовою йодною профілактикою підлітків і дітей частота зоба в підлітків не лише перевищувала епідеміологічний рівень (у 2000 році – 37,3 %, у 2003 – 15 %), а й була у 2–2,5 рази вищою, ніж у дітей до 14 років. Пубертатний період життя характеризується, з одного боку, підвищеною потребою в тиреоїдних гормонах (необхідних для забезпечення високих темпів росту і статевого розвитку), з другого – особливостями обміну йоду (підвищене виділення нирками), що, зрештою, призводить до відносної йодної недостатності навіть за умови нормального надходження йоду із довкілля та посилюється при недостатньому споживанні цього мікронутрієнту. Крім того, серед обстежених підлітків зоб частіше виявляють у дівчат. Співвідношення осіб жіночої й чоловічої статі становить 4,8 : 1, у той час як у препубертатних дітей із зобом це співвідношення складає 1 : 1,3, що, ймовірно, можна пояснити специфічною дією естрогенів на систему гіпоталамус-гіпофіз-ЩЗ. Крім того, згідно з отриманими даними, на тлі здійснюваної йодної профілактики в кожного третього підлітка без зоба (у 34 % випадків) і в кожного другого із зобом (у 57 % випадків) виявляють хронічну асимптоматичну гіпотироксинемію.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що на тлі здійснюваної масової йодної профілактики в регіоні з легким дефіцитом йоду в дівчат-підлітків зберігаються патогенетичні передумови для розвитку ЙДЗ. Підтвердженням цього слугують дані про те, що хронічна асимптоматична гіпотироксинемія в кожній другій дівчині-підлітці поєднується з менструальною дисфункцією за типом опсоменореї, яка в репродуктивному віці може стати причиною безплідності. До того ж навіть за збереженої дітородної функції наявна в гестації гіпотироксинемія може стати причиною порушення ментальних функцій у потомства.

Крім розширення груп ризику формування ЙДЗ, слід переглянути методи й засоби здійснення йодної профілактики в групах високого ризику формування ЙДЗ. Згідно з отриманими даними, здійснення у групах ризику лише масової йодної профілактики (тобто використання лише йодованої солі) значно знижує ефективність заходів з ліквідації ЙДЗ. Встановлено, що за цих умов медіана йодурії в жінок-годувальниць (43,7 мкг/л), дітей першого року життя, які перебувають на природному (36,4 мкг/л) і штучному (37,8 мкг/л) вигодовуванні, не досягає цільових значень.

При цьому варто вказати на всі переваги (доступність, ефективність, безпечність, комплаєнтність) масової йодної профілактики в інших групах населення йододефіцитних регіонів. Однак недостатнє охоплення населення масовою йодною профілактикою (загалом по країні до 29 %), нехтування (у 60–85 % випадках) правилами зберігання й використання йодованої солі, наявні реко-

мендації з обмеження споживання натрію дітям до трьох років і вагітним призводять до того, що реальне надходження йоду із солі не перевищує 30–70 % від норми. Зрозуміло, що в такій ситуації неможливо досягнути адекватної дотації йоду в групах високого ризику ЙДЗ, використовуючи як профілактичний засіб тільки йодовану сіль.

Крім того, слід підвищити нормативи споживання йоду в таких групах ризику розвитку ЙДЗ, як жінки репродуктивного віку й дівчата-підлітки.

Якщо розглянути рекомендації щодо споживання йоду дівчатами-підлітками (150 мкг/добу) і жінками, які планують вагітність (150 мкг/добу), то вони стандартні для всіх верств населення, за винятком вагітних (250 мкг/добу), жінок-годувальниць (250 мкг/добу) і дітей віком до двох років (90 мкг/добу). Водночас слід зазначити, що питання про нормативи споживання йоду населенням залишається актуальною проблемою сучасної тиреоїдології. Про це свідчить той факт, що за останній час нормативи споживання йоду населенням тричі переглядалися ВООЗ (1999, 2001, 2007), і щоразу в бік підвищення норм споживання йоду в групах високого ризику розвитку ЙДЗ. Однак це не стосується зазначених груп ризику формування ЙДЗ. На наш погляд, нормативи споживання йоду цими групами населення потребують підвищення. Це визначається необхідністю забезпечення організму людини в надзвичайно відповідальні періоди життя (прегравідарний, ранній гравідарний, неонатальний період) адекватною кількістю йоду, що підвищує можливість зачаття, створює умови для нормального перебігу вагітності, пологів, народження здорової дитини та її інтелектуального розвитку в майбутньому.

Актуальним також постає питання про адекватний контроль заходів із профілактики ЙДЗ у групах ризику, адже не лише в Україні, а й в інших країнах зазвичай не оцінюють показників йодного забезпечення найбільш вразливих до йодної недостатності груп населення.

Зрозуміло, що в такій ситуації важко правильно оцінити ефективність здійснюваних профілактичних заходів у групах ризику розвитку ЙДЗ і (що найголовніше) розв'язати питання про необхідність їхньої корекції. Разом із тим в Україні відсутній систематичний і адекватний контроль ефективності заходів із профілактики йодної недостатності в традиційно цільових групах спостереження. Така ситуація, безумовно, знижує дієвість зазначених заходів, оскільки не дає змоги усвідомити недоліки й необхідність серйозної корекції наявної системи йодної профілактики. Нагадаю, що сьогодні згідно з рекомендаціями ВООЗ і ЮНІСЕФ контроль тяжкості йодного дефіциту й ефективності програми з профілактики йодної недостатності в регіоні містить оцінку таких параметрів: охоплення населення масовою йодною профілактикою; медіана йодурії в дітей препубер-

татного віку; частота зоба в дітей препубертатного віку; рівень ТТГ в неонатальному періоді життя; рівень тиреоглобуліну в дітей препубертатного віку.

Найуразливішою частиною населення з розвитку ЙДЗ є вагітні, що визначає необхідність оцінити індикаторне для гестаційної гіпотироксинемії значення рівня ТТГ у першій половині вагітності. Так, середнє значення тироксину у вагітних з рівнем у першому триместрі гестації $2\text{ мкМО/мл} < \text{ТТГ} < 4\text{ мкМО/мл}$ значно нижче ($(12,7 \pm 0,7)$ пмоль/л), ніж у вагітних, які мають нормальні значення тироксину ($(14,5 \pm 1,1)$ пмоль/л, $p = 0,001$), але не досягає значень ($(11,47 \pm 0,3)$ пмоль/л, $p = 0,014$), характерних для групи вагітних з явною гіпотироксинемією. Однак привертає увагу той факт, що середнє значення тироксину в групі вагітних, які мають у першому триместрі гестації рівень $2\text{ мкМО/мл} < \text{ТТГ} < 4\text{ мкМО/мл}$, відповідає так званому нормально низькому рівню вільного Т4. Згідно з даними літератури, зазначений рівень тироксину на ранніх термінах гестації, коли формування центральної нервової системи плода залежить безпосередньо від рівня материнського тироксину, може призводити до погіршення показників психомоторного розвитку потомства і трактується як гестаційна гіпотироксинемія. За умов неадекватної сучасної йодної профілактики в нашій країні не менш гостро, ніж питання про необхідність корекції здійснюваних профілактичних заходів, постає проблема медикаментозної корекції гестаційної гіпотироксинемії, яка трапляється в кожній п'ятій вагітній.

Наведені факти свідчать про необхідність оптимізації сучасної системи йодної профілактики, скерованої насамперед на ліквідацію хронічної асимптоматичної гіпотироксинемії в жінок репродуктивного віку, вагітних і новонароджених, тобто на зниження частоти ментальних порушень у дітей, які мешкають у регіонах із легким дефіцитом йоду.

Висновки

У регіоні з природним легким дефіцитом йоду здійснювана сьогодні профілактика йодної недостатності не досить ефективна, оскільки на її тлі зберігаються патогенетичні передумови для розвитку ЙДЗ у вигляді хронічної асимптоматичної гіпотироксинемії (у 27,4 % жінок фертильного віку, у 20,4 % вагітних, у 0,6 % новонароджених, у 60 % дітей шкільного віку, у 57 % підлітків).

На сучасному етапі проведення лише масової йодної профілактики в регіоні легкого йодного

дефіциту не гарантує всім верствам населення, які тут мешкають, адекватного йодного забезпечення.

Підводячи підсумки, слід виокремити ті положення, розв'язання яких дозволить створити ефективну державну програму профілактики ЙДЗ у нашій країні:

- найближчим часом підготувати проект закону про обов'язкове загальне йодування солі;
 - розширити список осіб, які входять до групи особливого ризику формування ЙДЗ, за рахунок уведення жінок фертильного віку й дівчат-підлітків;
 - підвищити нормативи споживання йоду до 200 мкг/добу дівчатами-підлітками й жінками фертильного віку;
 - у групах ризику формування ЙДЗ профілактику йодної недостатності здійснювати йодовмісними препаратами з обов'язковим контролем адекватності таких заходів;
 - проводити систематичний контроль ефективності профілактики йодної недостатності та ЙДЗ, а в разі необхідності й корекції системи йодної профілактики в регіоні;
 - моніторинг програми профілактики ЙДЗ у регіоні має передбачати дослідження охоплення йодною профілактикою населення (використання як йодованої солі, так і йодовмісних препаратів), частоти неонатальної гіпертиреотропіемії, частоти зоба в дітей препубертатного віку й медіани йодурії не лише в дітей препубертатного віку, а й у вагітних, жінок-годувальниць і дітей перших двох років життя;
 - як в епідеміологічній, так і в клінічній практиці рекомендувати оцінювати тиреоїдний об'єм у дітей препубертатного віку за нормативами ВООЗ 2001 року;
 - в екологічно несприятливих регіонах особам із зобом, які не реагують на адекватну йодну дозу зменшенням розмірів ЩЗ, рекомендувати препарати левотироксину;
 - з метою збереження інтелекту майбутнього потомства вагітним із гестаційною гіпотироксинемією призначати препарати левотироксину;
 - ширше залучати педіатрів до участі у програмі профілактики ЙДЗ у дітей і підлітків, починаючи з неонатального періоду життя;
 - залучати акушерів-гінекологів до участі у програмі профілактики ЙДЗ у жінок репродуктивного віку й вагітних.
- Необхідно ще раз підкреслити, що такий підхід робить профілактику ЙДЗ у нашій країні не лише першочерговим, а й цілком вирішуваним завданням.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дефицит йода — угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы / Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. и др. // Национальный доклад. — М., 2009.
2. Оцінювання йододефіцитних захворювань та моніторинг їх усунення (WHO, UNICEF, ICCIDD): Посібник для керівників програм / Під ред. Кравченка В.І. — 3-є вид. — К.: КІС, 2008. — С. 1—95.
3. Профілактика йододефіцитних захворювань у вагітних і кормящих жінок / Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабиров Ф.М. и др.

- // Методические рекомендации (под редакцией Дедова И.И. и Мельниченко Г.А.). — М.: «Эксперт Пресс», 2009.
4. Профилактика йододефицитных состояний у подростков / Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабирова Ф.М. и др. // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. — 2009. — № 2. — С. 34—41.
 5. Результаты мониторинга йододефицитных заболеваний в Российской Федерации (2000—2005 гг.) / Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Платонова Н.М. и др. // Руководство для врачей. — М., 2005.
 6. Результаты эпидемиологических исследований беременных женщин в Российской Федерации по проекту «Тиромобиль» / Платонова Н.М., Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М. и др. // Терапевтический архив. — 2008. — № 2. — С. 78—81.
 7. Фирсова Н.А., Ван дер Хаар Ф., Демина Т.Н. и др. Использование йодированной соли в домашнем хозяйстве улучшает обеспечение питания йодом у беременных и детей школьного возраста: двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование в Донецке // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. — 2011. — Т. 7, № 2. — С. 33—41.

Профилактика йододефицитных заболеваний в Украине: пришло время принимать решения

В.І. Паньків

В статье представлено состояние проблемы йододефицитных заболеваний в Украине, которое следует учитывать при планировании программ по ликвидации йодного дефицита на современном этапе. Определены положения, решение которых позволит создать в стране эффективную государственную программу профилактики йодной недостаточности.

Ключевые слова: йододефицитные заболевания, профилактика.

Prevention of iodine deficiency disorders in Ukraine: it's time to make decisions

V.I. Pankiv

The article deals with the problem of iodine deficiency disorders in Ukraine, which is necessary to take into account while planning of the programs on liquidation of iodine deficit on the modern stage. The article contains the positions which solutions will allow to create the effective state preventive program of iodine insufficiency.

Key words: iodine deficiency disorders, prevention.

Синдром Шерешевського—Тернера: історія та сучасні підходи до діагностики й лікування



О.О. Хижняк

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології
ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харків

Представлено аналітичний огляд даних літератури за останні 20 років з питань діагностики, особливостей клінічної картини та сучасних методів терапії дівчат із синдромом Шерешевського—Тернера (СШТ). Незважаючи на досить численні дослідження, залишаються питання, на які ще належить дати відповідь: визначення оптимального віку початку лікування рекомбінантним гормоном росту, кращого методу замісної терапії статевими стероїдами протягом життя, специфічної корекції психологічних проблем, профілактики остеопорозу й серцево-судинних захворювань у пацієнтів із СШТ.

Ключові слова: синдром Шерешевського—Тернера, дисгенезія гонад, гормон росту, лікування.

Синдром Шерешевського—Тернера (СШТ) — одне з найпоширеніших вроджених захворювань у дівчат, викликане повною або частковою X-моносомією, яка може бути представлена або в усіх, або в частині клітин організму. СШТ об'єднує цілу низку вад розвитку та порушень з боку внутрішніх органів, причиною яких стають хромосомні аберації.

Класичний опис синдрому, уперше опублікований 1938 р., здійснив американський учений Henry Turner, який обстежив 7 жінок із низьким зростом, статевим інфантилізмом, крилоподібними складками шиї та вальгусною деформацією ліктьових суглобів [39]. Водночас іще 1929 р. німецький педіатр із Мюнхена Otto Ulrich описав подібні клінічні показники в дівчинки 8 років [40]. Ще раніше, у 1925 р., професор Н. Шерешевський навів клінічні результати обстеження 25-річної жінки, у якої він виявив порушення фізичного (зріст 132 см) і статевого (відсутність вторинних статевих ознак, розвитку внутрішніх геніталій, первинна аменорея) розвитку, крилоподібні складки шиї, низьку межу оволошіння потилиці, «готичне» піднебіння, мікрогнатію, грудну клітку із ши-

роко розставленими сосками. У 1959 р. С. Ford зі співавт., вивчаючи це захворювання, уперше виявили пов'язану з ним аномалію X-хромосоми [9]. У вітчизняній літературі ця недуга має назву «синдром Шерешевського» або «синдром Шерешевського—Тернера», в англійській — «синдром Тернера», у німецькій — «синдром Ульріха—Тернера».

Поширеність СШТ, за різними даними, складає від 1 : 2500 до 1 : 5000 новонароджених дівчат європеїдної раси [14]. Але пренатальна частота СШТ визначається значно частіше, ніж постнатальна: тільки близько 1 % ембріонів із каріотипом 45XO досягають стадії розвитку зрілого плода, майже в 10—15 % випадків причиною невиношування вагітності стає моносомія 45X-хромосоми [3, 22, 31], спонтанні аборти при X-хромосомних аномаліях досягають від 20 до 90 %, за даними різних авторів [14, 16]. Стандартні методи діагностики (каріотипування) можуть виявити тільки повну моносомію 45XO, а також деякі мозаїчні набори хромосомних аномалій — 45XO/46XX, 45XO/46XY. Тим часом сучасні методи цитогенетичного аналізу, а саме метод хромосомного зон-

Стаття надійшла до редакції 7 лютого 2012 р.

дування, дають змогу виявляти більш детальні хромосомні аномалії: за даними М.В. Ranke, тільки 50–60 % хворих на СШТ, які мають 45XO-моносомію, від 10 до 13 % дівчат – мозаїчний варіант СШТ (каріотип 45XO/46XX) [26]. У 5–6 % пацієнтів зустрічаються структурні аномалії X-хромосоми: ізохромосома (i)X, кільцева X-хромосома r(X), делеція короткого плеча (Xp-) або довгого плеча X-хромосоми (Xq-) [22]. Вираженість клінічних симптомів у цих випадках визначається низкою чинників: вмістом клону 45X, балансом матеріалу X-хромосом в іншій клітинній лінії та наявністю або відсутністю в ній Y-хромосоми, органно-тканинним розподілом різних клітинних ліній [1]. Кількісні, якісні або структурні аномалії X-хромосоми можуть бути наслідком порушення процесів мейотичного розходження хромосом або anaphase lag, що призводить до анеуплоїдії. Молекулярний аналіз X-хромосоми у хворих на СШТ та їх батьків показав, що збережена X-хромосома при каріотипі 45XO практично у всіх випадках має материнське походження. Причину вибіркової нестабільності батьківського генетичного матеріалу до сьогодення часу встановити не вдалося.

X-хромосомні аномалії призводять до порушень експресії або регуляції генів, які забезпечують диференціювання та розвиток яєчників (локуси p11,1–11,3 та q1,2–2,1), ектодермальних і мезодермальних клітин (порушення їх функцій зумовлює затримку росту, кісткові аномалії, вади розвитку). Сьогодні вже доведено, що ген, локалізований у псевдоаутосомній ділянці наприкінці короткого плеча X-хромосоми (Xp22,3) відповідає за фізичний розвиток дитини, а його структурне порушення призводить до низькорослості при СШТ. Зниження експресії цього SHOX-gene (the short stature homeobox containing gene on the X and on the Y chromosome) може бути асоційоване не лише із низькорослістю, а й із деформаціями скелета – вальгусна деформація скелета, «готичне» піднебіння, скорочення кінцівок та п'яних кісток, гіпоплазія четвертих метакарпальних кісток, деформація Madelung тощо, що відбувається не тільки при СШТ, а й при синдромі дисхондростеозу Leri-Weill (захворювання, при якому спостерігаються скелетні аномалії, подібні до СШТ) [24]. SHOX-gene сприяє порушенням структурно-функціонального розвитку дистальних кісток кінцівок, і як наслідок – диспропорційному розміру скелета хворих на СШТ [34].

Діагноз СШТ може бути встановлений уже в новонародженій дитини, проте через низький рівень обізнаності педіатрів із симптомами захворювання ця недуга часто діагностується вже в підлітковому віці, коли батьки звертають увагу на низькі темпи росту дівчини та відсутність у неї ознак статевого дозрівання [32].

Клінічні вияви СШТ досить різноманітні, залежать від ступеня хромосомних аномалій, але кла-

сичні постійні симптоми цього захворювання – це затримка росту та гіпергонадотропний гіпогонадизм. Найчастіші клінічні ознаки СШТ (за даними М.В. Ranke (1990) [15, 25], із доповненнями І.І. Дєдова та співавт. (1998) [2]):

- дисгенезія гонад (до 100 %);
- низький по відношенню до строку гестації зріст при народженні, затримка росту після народження, низькорослість (до 100 %);
- порушення черепно-лицевого скелета (до 80 %): мікрогнатія, порушення прикусу, вузьке «готичне» піднебіння;
- порушення з боку шкіри та придатків шкіри (до 80 %): набряклість кистей та стоп, множинні пігментні невуси, гіпертрихоз, дисплазія нігтів, алопеція, вітиліго, зміни дерматогліфічного рисунку (збільшення кількості «гребінців»);
- коротка товста шия, повільний ріст волосся із лінією росту догори, крилоподібні складки ший (до 80 %);
- вдавнена грудна клітка, широко розставлені, втянуті соски (до 80 %);
- очі: птоз, епікант, міопія, косоокість, ністагм (20–40 %);
- вуха (40–60 %): деформація вушних раковин (розвернуті вуха), часті отити, порушення слуху;
- скелет (до 40 %): cubitus valgus, короткі метакарпальні кістки, сколіоз, порушення структури кісткової тканини (губчаста структура кісткової тканини);
- серцево-судинна система (40–50 %): стеноз гирла аорти, двостулкового аортального клапана (ДАК), дилатація аорти, аневризма;
- вади розвитку нирок (35–40 %): «підковоподібна» нирка, аплазія нирки, зміни мисок та сечовивідних шляхів, аномалії судин нирок.

У деяких випадках мозаїчну форму СШТ досить складно діагностувати, тому провідні педіатри-ендокринологи світу рекомендують усім дівчаткам із затримкою росту та/або із затримкою пубертату проводити генетичне обстеження з обов'язковим визначенням каріотипу [32]. Згідно з Міжнародним консенсусом із ведення дівчат та жінок із СШТ (2007) необхідно проводити стандартне каріотипування в 30 клітинах, як це рекомендовано American College of Medical Genetics, що дозволяє із вірогідністю у 95 % ідентифікувати не менш ніж 10 % мозаїчних варіантів [18]. Для уточнення може бути проведене додаткове дослідження – флуоресцентна гібридизація in situ (FISH) [43].

Частота й типи аномалій серцево-судинної системи. До найбільш серйозних і небезпечних для життя дефектів, пов'язаних з аномалією X-хромосоми, належать вади розвитку серцево-судинної системи, які, за даними різних авторів, діагностують у більш ніж 50 % хворих [11, 42]. Тяжкі вади розвитку часто несумісні із життям [37]. У кількох дослідженнях вивчали частоту коарктації аорти (КА)

і ДАК на великих групах хворих із СШТ [11, 20, 21, 42]. Підсумовуючи результати цих досліджень, можна ствердити, що КА спостерігається в 11–30 % пацієнток, ДАК – у 25–55 %. У хворих з вираженими крилоподібними складками шії частота виявлення КА і ДАК вища в чотири рази [20].

Останні дослідження, проведені з використанням магніто-резонансного ангиографічного сканування, свідчать про значну поширеність серед хворих на СШТ судинних аномалій з неясним клінічним значенням. До цих додаткових судинних аномалій належать: частковий аномальний дренаж легеневих вен і персистивна ліва верхня порожниста вена (у 13 % хворих порівняно з менш ніж 1 % у загальній популяції), незвичайний кут і подовження дуги аорти (у 50 % хворих), що може бути непрямом ознакою наявності аномалії аортальної стінки, схильної до дилатації та розшарування [7, 17]. Розширення й розшарування аорти в поєднанні із системною гіпертензією залишається найбільш значущим ускладненням, яке супроводжує аномалії розвитку серцево-судинної системи у хворих на СШТ [12].

У пацієнтів із СШТ із ізохромосоמוю Xq значно підвищується ризик розвитку аутоімунних захворювань, таких як аутоімунний тиреоїдит (АІТ), целиакія, цукровий діабет [6, 10, 38]. Схильність до АІТ підвищується в перші три декади життя. Встановлено, що антитиреоїдні антитіла наявні майже у 60 % молодих жінок із СШТ, але тільки у 20–30 % таких жінок є ознаки гіпотиреозу (на відміну від 1,5 % жінок у загальній популяції). Враховуючи високий ризик розвитку АІТ, дівчатам із СШТ проводиться щорічний скринінг із визначенням рівня ТТГ та вільного Т4 в крові, починаючи із 4 років життя. Частота целиакії становить до 6,4 % проти менш ніж 1 % в загальній популяції.

Розумовий розвиток дівчаток і жінок із СШТ зазвичай нормальний, проте більшість дослідників відзначають у них досить часті психологічні проблеми. Таким хворим властиві порушення соціальної адаптації, низька самооцінка. У зв'язку із низьким зростом та статевим інфантилізмом ці жінки часто відмічають і погіршення якості життя [23].

Статевий розвиток. Статевий інфантилізм (первинний гіпогонадізм) – один із основних клінічних симптомів захворювання, який діагностують майже у 100 % пацієнток. Гістологічні дослідження яєчників у плодів із СШТ не виявили жодних порушень у структурі до 14–18 тижнів гестації [33]. Однак у другій половині вагітності гермінативні клітини швидко дегенерують і на момент народження (якщо не було самовільного абортів) ооцити дегенерують, а на місці яєчників відмічаються фіброзні тяжі.

У хворих із каріотипом 45X0/46XY або з аномаліями Y-хромосоми доведено високий ризик виникнення гонадобластом за рахунок трансформації дисгенетичних гонад [13].

У дівчаток із СШТ часто внутрішні статеві органи сформовані анатомічно правильно, однак за відсутності замісної гормональної терапії мають інфантильну структуру і в старшому віці. Молочні залози відсутні. У деяких випадках (5–10 %) у підлітковому віці може бути спонтанний початок пубертату – мізерне лобкове або аксиллярне оволосіння [25, 29]. У поодиноких випадках у хворих на СШТ оваріальна функція може бути достатньою, але спонтанний пубертат переважно перешкоджає стійкому тривалому виконанню гонадної функції. Доведено, що спонтанний пубертат виникає значно частіше в дівчат із мозаїчними формами СШТ порівняно із хворими на моносомію 45X0 [25]. Водночас у літературі описано 40 жінок із СШТ, які мали 100 самостійних вагітностей, що закінчилися народженням 68 здорових немовлят [5, 19].

Вміст гонадотропних і статевих гормонів у крові хворих на СШТ характерний для класичного гіпергонадотропного гіпогонадізму: підвищення рівня фолікулостимулювального гормону (ФСГ) відбувається вже в перші місяці життя і спостерігається до 1,5–2 років дитини. Потім, до 5–6 років, рівень ФСГ та лютеїнізувального гормону (ЛГ) може бути нормальним або незначно підвищеним, що пов'язано з активацією центральних механізмів регуляції гонадотропної функції та незалежною секрецією гонадотропін-релізінг-гормонів від рівня статевих стероїдів. Майже із 5–6 років починається значне підвищення рівня ЛГ та ФСГ, вміст якого в крові перевищує вікові норми більш ніж у 10 разів у період пубертату. Слід зазначити, що замісна терапія препаратами естрогенів не призводить до істотного зниження рівня ЛГ та ФСГ. Деякі автори вважають, що це пов'язано із генетично обумовленими порушеннями чутливості периферичних рецепторів до дії гонадотропінів [25].

Зріст і соматотропна функція гіпофіза. 80–100 % дівчат із СШТ народжуються з низькою масою тіла й довжиною тіла менш ніж 3 перцентилі для цього гестаційного віку. Це класичний випадок внутрішньоутробної ретардації росту плода (SGA-синдром). У хворих із СШТ відзначаються низькі темпи зростання в період дитинства й відсутність пубертатного ростового стрибка в підлітковому віці. Слід зазначити, що в більшості дівчат із СШТ на перших 2–3 роках життя темпи росту відповідають нормальним показникам. Затримка швидкості росту починається з 4–5 року і прогресує з віком. Кінцевий середній зріст дорослих жінок із СШТ, що не отримували рістстимулювальної терапії препаратами гормону росту, становить у середньому 148 см, що на 20 см менше, ніж у здорових жінок європейської популяції. На жаль, іноді саме низький зріст і відсутність вторинних статевих ознак уже в старшому віці змушують лікарів-педіатрів звертати увагу на таких дівчаток і направляти їх на обстеження до дитячо-

го ендокринолога. За 11 років власних спостережень ми з'ясували, що з 28 пацієнток, які отримували надалі замісну терапію препаратами гормону росту, у віці 12–14 років захворювання було вперше діагностовано у 19 (67,9 %).

Рістстимулювальна терапія. Мета рістстимулювальної терапії – нормалізація росту в якомога раніші терміни, індукція пубертату в нормальному для початку пубертату віці, досягнення адекватного кінцевого зросту. На сьогодні існують переконливі дані щодо ефективності та безпеки застосування препаратів рекомбінантного гормону росту (рГР) у хворих на СШТ [36, 41]. В одному з перших багатоцентрових рандомізованих досліджень, проведених у Данії 1989 р., отримані переконливі дані щодо безпеки та ефективності різних доз рГР для лікування дівчат із СШТ [41]. Доведено, що високі терапевтичні дози рГР дають змогу досягнути кінцевого зросту 157,6–163,6 см. Максимальна швидкість росту – від 8 до 15 см на рік – спостерігається в перший рік лікування, особливо в перші 3–6 міс. На другому році лікування швидкість знижується до 5–6 см на рік. Показники швидкості росту на другому і третьому роках терапії достовірно не різняться.

Власний майже 10-річний досвід лікування дітей із СШТ у Харківській області різними генно-інженерними препаратами рГР і величезний досвід іноземних дитячих ендокринологів [27, 28] доводять високу ефективність такої рістстимулювальної терапії. За умови рано розпочатого й регулярного лікування вдається досягти соціально адекватного кінцевого зросту в цього контингенту хворих.

Крім збільшення лінійного росту, під час терапії рГР відбуваються позитивні зміни в гормональному, метаболічному, психічному статусі хворих. Анаболічний, ліполітичний і контрінсулярний ефекти соматропіну проявляються збільшенням

м'язової сили, поліпшенням ниркового кровообігу, підвищенням серцевого викиду, збільшенням усмоктування кальцію в кишечнику й мінералізації кісток. У крові знижується рівень ліпопротеїдів низької щільності, збільшуються в межах норми рівні лужної фосфатази, фосфору, сечовини, вільних жирних кислот. Підвищується життєвий тонус пацієнтів, значно поліпшується якість їхнього життя. Діти охоче приймають лікування, багато хто робить ін'єкції самостійно.

Індукція пубертату проводиться із застосуванням препаратів естрогенів і повинна імітувати процес нормального статевого розвитку. Тривалий час вважалось, що замісну терапію естрогенами треба починати не раніше 15 років з метою забезпечення ростового потенціалу [8]. Сьогодні згідно з підсумковими даними Міжнародного консенсусу з лікування хворих із СШТ встановлено, що терапія естрогенами, розпочата у віці 12 років у поєднанні із рГР, не здійснює негативного впливу на кінцевий зріст [30, 35]. Оскільки темпи росту хворих при комбінованій терапії рГР у поєднанні із низькими дозами естрогенів зберігаються високими, не слід відкладати ініціацію пубертату з метою збільшення кінцевого росту [4]. Затримка пубертату, що сприяє ранній оваріальній недостатності, може посилювати негативний психологічний вплив через соціальну невпевненість, а також затримку сексуального дебюту та шлюбу. Отже, незважаючи на численні дослідження описаного явища, залишаються питання, на які ще належить дати відповідь. Зокрема: визначення оптимального віку початку лікування рГР, кращого методу замісної терапії статевими стероїдами протягом життя, специфічної корекції психологічних проблем, профілактики остеопорозу й серцево-судинних захворювань у хворих із СШТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1984. — С. 130—133.
2. Дедов И.И., Тюльбаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. — М.: «ИндексПринт», 1998. — С. 132—133.
3. Медицинская генетика / Под ред. Е.Я. Гречаниной, Р.В. Богатыревой, А.П. Волосова. — К.: ВСИ «Медицина», 2010. — 552 с.
4. Международный консенсус по ведению девочек и женщин с синдромом Шерешевского–Тернера: Пособие для врачей / В.А. Петеркова, Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева, М.С. Панкратова. — М., 2009. — 51 с.
5. Birkebaek N.H., Cruger D., Hansen J., Bruun-Petersen G. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome // *Clin. Genet.* — 2002. — Vol. 61. — P. 35—39.
6. Bonamico M., Pasquino A.M., Mariani P. et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 5495—5498.
7. Chalard F., Ferey S., Teinturier C., Kalifa G. Aortic dilatation in Turner syndrome: the role of MRI in early recognition // *Pediatr. Radiol.* — 2005. — Vol. 35. — P. 323—326.
8. Chernausk S.D., Attie K.M., Cara J.F. et al. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement of final height. Genetech, Inc., Collaborative Study Group // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 2439—2445.
9. Ford C.E., Jones K.W., Polani P.E. et al. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome) // *Lancet.* — 1959. — Vol. 1 — P. 711—713.
10. Germain E.L., Plotnick L.P. Age-related anti-thyroid antibodies and thyroid abnormalities in Turner syndrome // *Acta Paediatr. Scand.* — 1986. — Vol. 75. — P. 750—755.
11. Gotzsche C., Krag-Olsen B. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome // *Arch. Dis. Child.* — 1994. — Vol. 71. — P. 433—436.
12. Gravhold C.H., Landin-Wilhelmsen K., Stochholm K. et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome // *Cardiol. Young.* — 2006. — Vol. 16. — P. 430—436.
13. Gravholt C.H., Fedder J., Naeraa R.W. et al. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner's syndrome and Y chromosome material: a population study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 3199—3202.
14. Gravholt C.H., Juul S., Naeraa R.W., Hansen J. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study // *BMJ.* — 1996. — Vol. 312. — P. 16—23.
15. Growth and growth disorders / Buchanan C. // *Luxford Medical Complications.* — 1991.
16. Hall J.G., Gilchrist D.M. Turner syndromes and its variants // *Pediatr. Clin. North Am.* — 1990. — Vol. 37. — P. 1421—1440.
17. Ho V.B., Bakalov V.K., Cooley M. et al. Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110. — P. 1694—1700.
18. Hook E.B. Exclusion of chromosomal mosaicism: tables of 90%, 95% and 99% confidence limits and comments of use // *Am. J. Hum. Genet.* — 1977. — Vol. 29. — P. 94—97.

19. Hovatta O. Pregnancies in women with Turner syndrome // *Ann. Med.* — 1999. — Vol. 31. — P. 106—110.
20. Loscalzo M.L., Van P.L., Hho V.B. et al. Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner syndrome // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 115. — P. 732—735.
21. Mazzanti L., Prandstraller D., Tassinari D. et al. Heart disease in Turner's syndrome // *Helv. Paediatr. Acta.* — 1988. — Vol. 43. — P. 25—31.
22. Nielsen J., Wohler M. Chromosome abnormalities found around 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark // *Hum. Genet.* — 1991. — Vol. 87. — P. 81—83.
23. Okada Y. The quality of life of Turner women in comparison with grown-up GH-deficient women // *Endocr. J.* — 1994. — Vol. 41. — P. 345—354.
24. Pseudoautosomal deletion encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome / Rao E., Weiss B., Fukami M. et al. // *Nature Genetics.* — 1997. — Vol. 16. — P. 54—63.
25. Ranke M.B. Turner syndrome, a clinical overview / Ed. Upjohn P. — OCC Ltd Oxford, 1999. — 44 p.
26. Ranke M.B. Turner syndrome: demography, auxology and growth during growth hormone therapy in the Kabi International Growth Study / Ranke M.B., Gunnarsson R. Progress in growth hormone therapy — 5 years of KIGS // J J Verlag, Mannheim. — 1994. — P. 190—205.
27. Rongen-Westerlaken C., Nienhuis H.E., Wit J.M. et al. The effects of four years of growth hormone therapy on body stature and proportions in patients with Turner syndrome // *Basic and clinical approach to Turner syndrome* / Hibi I., Takano K. — Amsterdam: Elsevier Science B.V. — P. 83—92.
28. Rongen-Westerlaken C., Wit J.M., de Muick Keizer-Schrama S.M.P.F. et al. Growth hormone treatment in Turner syndrome accelerates growth and skeletal maturation // *Eur. J. Pediatr.* — 1992. — Vol. 151. — P. 477—481.
29. Rosenfeld R.L. Spontaneous puberty and fertility in Turner syndrome // *Turner syndrome* / Rosenfeld R.G., Grumbach M.M. — New York: Marcel Dekker, Inc. — P. 131—148.
30. Rosenfeld R.L., Devine N., Hunold J.J. et al. Salutary affects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 6424—6430.
31. Saenger P., Willand K.A., Conway G.S. et al. Recommendation for the diagnosis and management of Turner syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 3061—3069.
32. Savendahl L., Davenport M.L. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change // *J. Pediatr.* — 2000. — Vol. 137. — P. 455—459.
33. Siengh R.P., Carr D.H. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses // *Anat. Res.* — 1966. — Vol. 155. — P. 369—383.
34. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner syndrome / Koshi T., Muroya K., Nagai T. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 4613—4621.
35. Soriano-Guillen L., Coste J., Ecosse E. et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 5197—5204.
36. Stephure D.K. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian Randomized Controlled Trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 3360—3366.
37. Surerus E., Huggon I.C., Allan L.D. Turner's syndrome in fetal life // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 22. — P. 264—267.
38. Sybert V.P., McCauley E. Turner syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 1227—1238.
39. Turner H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck an cubitus valgus // *Endocrinology.* — 1938. — Vol. 23. — P. 566—574.
40. Ulrich O. Über typische Kombinationbilder multipler Abartungen // *Zeitschrift für Kinderheilkunde.* — 1929. — Vol. 49 (18). — P. 271—276.
41. Van Pareren Y.K., de Muinck Keizer-Schrama S.M., Stijnen T. et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low estrogens // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 119—1125.
42. Volkl T.M., Degenhardt K., Koch A. et al. Cardiovascular anomalies in children and young adults with Ullrich-Turner syndrome: the Erlangen experience // *Clin. Cardiol.* — 2005. — Vol. 28. — P. 88—92.
43. Wiktor A.E., Van Dyke D.L. Detection of low level sex chromosome mosaicism in Ullrich-Turner syndrome patients // *Am. J. Hum. Genet.* — 2005. — Vol. 138. — P. 259 — 261.

Синдром Шерешевского–Тернера: история и современные подходы к диагностике и лечению

О.О. Хижняк

Представлен аналитический обзор данных литературы за последних 20 лет по вопросу диагностики, особенностей клинической картины и современных методов терапии девочек с синдромом Шерешевского–Тернера (СШТ). Несмотря на достаточно многочисленные исследования, остаются вопросы, на которые еще предстоит дать ответ: определение оптимального возраста начала лечения препаратами гормона роста, лучшего метода заместительной терапии половыми стероидами в течение жизни, специфической коррекции психологических проблем, профилактики остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний у больных с СШТ.

Ключевые слова: синдром Шерешевского–Тернера, дисгенезия гонад, гормон роста, лечение.

Turner's syndrome: history and modern approaches to the diagnosis and treatment

O.O. Khyzhnyak

The article presents an analytical review of the literature for the past 20 years on the diagnosis, clinical features and modern methods of treatment of girls with Turner syndrome (TS). Despite the fairly numerous studies, there are some questions that have yet to be answered, such as determining the optimal age for initiation of treatment with growth hormone, the best method of the replacement therapy with sex steroids during lifetime, the correction of specific psychological problems, prevention of osteoporosis and cardiovascular diseases in patients with TS.

Key words: Turner's syndrome, gonadal dysgenesis, growth hormone treatment.

Терапевтическое обучение и самоконтроль как ведущее звено в лечении сахарного диабета 1 типа у детей (обзор и собственные данные)



С.А. Чумак

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

Обучение и самоконтроль больных сахарным диабетом (СД) — приоритетное направление в практической диабетологии, без которого невозможны достижение компенсации СД, профилактика осложнений и сохранение продолжительности и качества жизни пациентов. В последнее время терапевтическое обучение является предметом активных научных исследований. Развиваются образовательные программы для больных, персонала, привлекаются психологи и педагоги для работы с больными СД и членами их семей. В нашей стране это направление также активно развивается, изменяется система обучения, нарабатывается опыт работы в команде, применяются новые методики. В обзоре приведены этапы становления обучения больных СД, анализ эффективности существующих программ обучения и путей совершенствования системы обучения и самоконтроля у детей и подростков.

Ключевые слова: обучение, самоконтроль, дети, подростки, сахарный диабет.

В современных условиях доступа к информации терапевтическое обучение и самоконтроль являются неотъемлемой частью профилактики заболеваний, их осложнений и самого лечебного процесса. Это особенно важно при таком пожизненном заболевании, как сахарный диабет (СД) 1 типа.

В настоящее время СД занимает третье место среди хронических эндокринных заболеваний у детей. Последний консенсус, принятый ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes), определяет СД как группу метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, обусловленной нарушениями секреции инсулина, действия инсулина или обеими причинами. В 2010 году общая численность больных СД детей во всем мире составила более 440 000, до 70 000 новых случаев диагностируются ежегодно [1, 26]. В Украине число детей, больных СД, приближается к 8000 человек (из 7,5 млн детского населения), распространенность при этом состав-

ляет 9,81 случаев на 10 000, за последние 5 лет отмечен рост в 1,5 раза заболеваемости среди детей дошкольного возраста [9]. Это очень большое количество детей, которое нуждается в помощи, постоянных инъекциях инсулина, при этом имеет право жить полноценной жизнью, без ограничений и осложнений, не страдая социально и психологически. Даже в XXI веке, спустя почти столетие после открытия инсулина, наиболее частой причиной смерти у ребенка с СД бывает несвоевременная диагностика заболевания, неверные установки с отказом от инсулинотерапии, гипогликемия [9, 17]. Поэтому крайне важно, чтобы все силы медиков, социальных работников, психологов были направлены на обеспечение качества и продолжительности жизни детей. В 1993 году члены ISPAD сформулировали декларацию и обязательства по «продвижению оптимального состояния здоровья, социального благосостояния и качества жизни для всех детей с диабетом во всем мире к

Стаття надійшла до редакції 23 січня 2012 р.

Чумак Світлана Олександрівна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу ендокринології
61153, м. Харків, просп. 50-річчя ВАКСМ, 52-А. Тел. (057) 262-60-46
E-mail: aspera.chas@gmail.com

Таблиця 1

Целевые значения контроля гликемии у детей (ISPAD Consensus Guidelines, 2009)

Показатели углеводного обмена	Идеальные (у здоровых)	Оптимальные	Субоптимальные	Высокий риск осложнений
Гликемия (ммоль/л): натощак	3,6—5,6	5,0—8,0	> 8,0	> 9,0
постпрандиальная	4,5—7,0	5,0—10,0	10,0—14,0	> 14,0
ночная	3,6—5,6	4,5—9,0	< 4,2; > 9,0	< 4,0; > 11,0
Уровень HbA _{1c} (%)	3,5—6,05	5,5—7,5	7,5—9,0	> 9,0

2000 году». Хотя все цели и идеалы декларации не были достигнуты, во всем мире растет забота о детях с СД. В 1995 году ISPAD опубликовал свой первый набор руководящих принципов и продолжает совершенствовать рекомендации по терапии СД у детей [27]. С тех пор принятие интенсивной терапии, даже для очень маленьких детей, во всем мире стало реальностью. Заместительная терапия инсулином совершенствуется путем создания генно-инженерных монокомпонентных человеческих инсулинов и их аналогов, улучшена очистка, фармакодинамика и фармакокинетика инсулина, но осталась проблема нефизиологического пути его поступления, несовершенного гликемического контроля, гипогликемии и специфических осложнений, обусловленных декомпенсацией. Использование постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулиновой помпы постепенно входит в рутинную практику во всех возрастных группах, однако из-за дороговизны и недостаточного образования больных не является терапией выбора. В 2007 году ISPAD были разработаны «Клинические практические рекомендации консенсуса по инсулинотерапии в детском возрасте», где общепризнаны и методологически закреплены необходимость обучения пациентов самоконтролю и повышению мотивации постоянного индивидуального контроля гликемии как реального пути повышения качества лечения и жизни детей [27, 29]. В дальнейших рекомендациях ISPAD 2009 года продолжали развиваться подходы к подбору коррекционных доз, приводились конкретные способы расчета доз инсулина, при этом акцентировалось внимание на том, что «профессионалы, работники здравоохранения несут ответственность за советы родителям и молодым людям о безопасной и эффективной корректированной терапии инсулином. Это обучение требует регулярного обзора, переоценки и развития» [6, 9].

В рамках конгресса Европейского общества детских эндокринологов (ESPE 2010, Прага) был поддержан проект SWEET, цель которого заключается в объединении усилий всех диабетологических организаций Европы по созданию референсных центров наблюдения за детьми и подростками, работающих в соответствии с едиными стан-

дартами. Были пересмотрены целевые значения гликемии для детского возраста [1] (табл. 1).

В Российском консенсусе по лечению СД за 2010 год обучение и самоконтроль также признаны первостепенным условием успешной терапии [12]. Там же предложены несколько отличные от рекомендаций ISPAD/IDF нормативы целевой гликемии для детей разного возраста, при чем для детей до 6 лет рекомендованы более высокие целевые значения гликемии натощак, после еды и уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), так как они более склонны к гипогликемиям, чем школьники и подростки [12, 24] (табл. 2).

Отличительными особенностями СД 1 типа, манифестировавшего в детском возрасте, являются, с одной стороны, возникновение абсолютной инсулиновой недостаточности в молодом организме (что в условиях нормогликемии нивелирует риск острых и хронических осложнений), и в то же время сложность достижения желанной компенсации из-за лабильности нарушений углеводного и других видов обмена, обусловленных незрелостью и гормональной перестройкой растущего организма [17].

Лечение СД включает в себя целый комплекс мероприятий, направленных на поддержание в крови уровня сахара, близкого к нормальному. Это инсулинотерапия, диетотерапия, проведение самоконтроля гликемии и физические упражнения, проводимые в домашних условиях пациентами или членами их семей, обученными по специальным программам. Добиться стойкой компенсации углеводного обмена у детей и подростков труднее, чем у взрослых пациентов.

И сегодня остается актуальным высказывание одного из основоположников диабетологии Э. Джослина (США) о том, что «инсулинотерапия — это потеря времени и средств, если больной не проводит самоконтроля» [26].

История терапевтического обучения берет начало еще в 20–30 гг. прошлого века, когда его впервые применили в своей работе некоторые выдающиеся клиницисты — Э. Джослин в США, Р. Лоуренс в Великобритании, К. Штольте в Германии и др. Первые научно подтвержденные эффекты обучения больных СД получены во второй половине XX века в исследованиях Л. Миллер,

Таблиця 2

Целевые уровни углеводного обмена, индивидуализированные по возрасту (Российский консенсус, 2010)

Показатели углеводного обмена	Компенсация (оптимальные)	Субкомпенсация (субоптимальные)	Декомпенсация (высокий риск осложнений)
<i>Дети до 6 лет</i>			
Гликемия (ммоль/л):			
натощак	5,5—9,0	9,0—12,0	> 12,0
постпрандиальная	7,0—12,0	12,0—14,0	> 14,0
ночная	6,0—11,0	< 6,0; > 11,0	< 5,0; > 13,0
Уровень HbA _{1c} (%)	7,5—8,5	8,5—9,5	> 9,5
<i>Дети 6—12 лет</i>			
Гликемия (ммоль/л):			
натощак	5,0—8,0	8,0—9,0	> 9,0
постпрандиальная	6,0—11,0	11,0—13,0	> 13,0
ночная	5,5—10,0	< 5,5; > 10,0	< 4,5; > 11,0
Уровень HbA _{1c} (%)	5,5—8,0	8,0—9,0	> 9,0
<i>Дети 12—19 лет</i>			
Гликемия (ммоль/л):			
натощак	5,0—7,5	7,5—9,0	> 9,0
постпрандиальная	5,0—9,0	9,0—11,0	> 11,0
ночная	5,0—8,5	< 5,0; > 9,0	< 4,0; > 10,0
Уровень HbA _{1c} (%)	5,5—7,5	7,5—9,0	> 9,0

Ж.Ф. Ассалья, М. Бергера. В последующем разработаны его методологические основы (И. Волкова, Ю. Майоров, В. Петеркова и др.), созданы и внедрены в широкую практику различные обучающие программы, проведены фундаментальные исследования по оценке эффективности различных методов обучения [6, 12, 13, 15]. С 1979 г. в Европе функционирует исследовательская группа по проблемам обучения больных диабетом Diabetes Education Study Group (DESG), созданная в рамках Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD). Ведущие диabetологи Украины также являются членами этой ассоциации, принимая активное участие во всех инициативах этой организации [9]. В Украине более 10 лет существуют школы для больных СД, но они в основном функционируют благодаря энтузиазму эндокринологов, понимающих, что без самоконтроля не получить компенсации СД. С 2010 г. в рамках программы «Диабет. Допоможемо разом» созданы 16 школ самоконтроля для пациентов, в том числе для детей [1, 9]. В Украине регулярно проводятся различные программы и проекты, направленные на привлечение внимания украинского общества к этому заболеванию, на поддержку пациентов с диабетом в их повседневной жизни. Однако до сих пор не существует программ структурированного обучения для разных возрастных групп, членов семей больных детей, системы подготовки кадров, в том числе для среднего медицинского персонала, психологов и педагогов. Необходимо развивать систему обучения и самоконтроля в амбулаторных условиях. Ассоциация детских эндокрино-

логов Украины, возглавляемая Н.Б. Зелинской, прилагает немало усилий, привлекая внимание как государственных структур, так и заинтересованных коммерческих организаций, чтобы обучение в школах самоконтроля было унифицированным. Люди с диабетом во всей Украине должны иметь доступ к нужной информации, средствам самоконтроля и современным видам инсулинотерапии, что особенно важно для молодых пациентов [11].

Несмотря на множество литературы, посвященной организации обучения и методологии самоконтроля, информация представлена для проведения самоконтроля у взрослых пациентов, без учета возрастных, гендерных различий, необходимости обучения членов семьи. Кроме того, как показывает практика, терапевтическое обучение выходит за пределы простого информирования больных об особенностях течения заболевания, формирования у них навыков по регулярному самоконтролю гликемии и постоянному приему предписанных медикаментозных средств. Знания — лишь канва для индивидуального подхода к лечению диабета. Древний принцип «лечить не болезнь, а больного» в случае с ребенком, больным СД, особенно необходим. Ведь «сколько детей, столько диабета» со своим особенным обменом веществ, аппетитом, настроением, воспитанием. А если еще принять во внимание, что маленький человек зависит от мамы, папы, бабушки и других окружающих, то становится ясно, что обучение и самоконтроль должны распространяться и на взрослых. А это непростая задача и для нашего социума, и для врача-эндокринолога, у которого в команде далеко не всегда есть психолог [7].

Таким образом, обучение подразумевает достижение осведомленности обо всех особенностях терапии собственного заболевания и умение самостоятельно вносить поправки в детали лечения в зависимости от конкретной реальной ситуации. Для обеспечения процесса терапевтического обучения нужны программа, подготовленный персонал, методические пособия.

Подготовка кадров для обучения больных.

Следует отметить, что максимальный терапевтический эффект от обучения может быть получен лишь в том случае, если осуществлять обучение будут специалисты, получившие подготовку в области педагогики и психологии. Недостаток подготовленных специалистов считается такой же серьезной проблемой в обучении, как и отсутствие обучающих программ, не прошедших оценки эффективности [12, 19]. В Украине имеется только первый опыт проведения обучающих семинаров для врачей [9]. В Российском эндокринологическом научном центре (РЭНЦ), как и в ведущих мировых центрах обучения пациентов с СД, наряду с совершенствованием методологии обучения пациентов в 1989 г. одновременно возникло образовательное направление, обеспечивающее подготовку специалистов в области обучения пациентов [3, 6]. Первоначально врачи из разных регионов проходили подготовку по применению структурированных обучающих программ, непосредственно присутствуя на циклах обучения для пациентов. В дальнейшем при участии IDF/DESG было проведено как в РЭНЦ, так и в регионах России 105 интерактивных семинаров с участием более 3000 специалистов разных профилей: эндокринологов, терапевтов, медицинских сестер, организаторов здравоохранения, представителей диабетических ассоциаций. В программе таких семинаров традиционные лекции занимали минимальное время (2–3 сообщения в течение дня по 30–40 мин); большая же его часть отводилась работе в небольших группах (по 10–12 человек). Формы проведения практических занятий включали решение проблемных ситуаций методом метаплана, ролевые игры, клинические задачи и т. д. Объединяла все перечисленные формы активная роль участников, приоритет конкретных практических вопросов. Подготовка и проведение семинаров в последние годы осуществляются совместно с психологами. Необходимо отметить, что область применения полученных на таких семинарах знаний намного шире, чем деятельность в Школах больных диабетом. Умение видеть конкретные проблемы больных, владение адекватным языком, обратная связь в общении — все это делает высокоэффективной повседневную практику ведения пациентов с СД, облегчая в то же время труд врача и экономя его время [13].

Новые методы в обучении. В последние годы особую значимость приобретают обучающие про-

граммы, направленные на вовлечение людей с СД в активное и конструктивное обсуждение их состояния и опыта жизни с заболеванием. К числу подобных образовательных проектов относятся интерактивные карты «Поговорим о диабете», разработанные компанией Healthy Interactions Inc. в сотрудничестве с Международной диабетической федерацией (IDF). Этот метод представлен в 2005 г., в 2008 г. проведена его адаптация сотрудниками РЭНЦ и проведена оценка эффективности [3, 5, 25]. При разработке интерактивных карт были учтены принципы педагогики и психологии, они допускают большую степень свободы, чем стандартная структурированная программа. Метод акцентируется на изменении образа жизни, принятии ответственности и постановке конкретных целей как средства достижения лучших результатов. Интерактивные карты — наглядные пособия размером 1,0 × 1,5 м, которые представляют собой «интеллектуальную модель» для рассмотрения следующих тем: «Жизнь с сахарным диабетом», «Как развивается сахарный диабет», «Здоровое питание и поддержание физической активности», «Начало лечения инсулином». Во всем мире существуют виртуальные школы самоконтроля, но интерактивное обучение также требует разработки обучающих модулей, зависящих от типа СД, характера питания и образа жизни и многих других факторов, которые врач определяет при личном контакте с пациентом. Все большей популярностью пользуется у молодежи обмен знаниями и мнениями на форуме в интернете, хорошо, когда при этом в дискуссии участвуют и специалисты.

Психологические аспекты СД, обучение и качество жизни больных с СД 1 типа. СД как хроническое соматическое заболевание создает многочисленные психологические проблемы: неопределенность в отношении будущего, утрата самоконтроля, ощущение, что СД «поглотил» жизнь, что ведет либо к чувству беспомощности, либо к чувству гнева, бурной реакции, а также беспокойства в отношении того, как другие люди воспримут их диагноз. Условия ограничения, накладываемые болезнью, и связанная с этим новая социальная ситуация повышают психическую напряженность у каждого ребенка. Вхождение в период полового созревания часто характеризуется ухудшением самоконтроля, хотя именно в это время нужно быть особенно ответственным. Диабет может становиться причиной конфликтов между подростками. Подростковые реакции эмансипации и протеста приобретают определенную трансформацию и используются ими как средство давления на окружающих через отказ от соблюдения диеты, режима, введения инсулина. У подростков усиливается «комплекс отличия» в связи с болезнью, что влияет на общение со сверстниками. Некоторые исследователи утверждают, что подавляющее большин-

ство детей имеют высокий уровень агрессии и тревожности, который связывают с невозможностью удовлетворения значимых желаний и потребностей, ограниченных болезнью. Нужно подчеркнуть большую неоднородность имеющихся в литературе сообщений о личностных особенностях диабетиков. Ряд авторов [4, 18] предполагают, что они являются результатом фиксации реакций на возникновение болезни. Особенности детей, больных диабетом, во многом объясняются воздействием соматических факторов (астения, гипогликемия и т. п.) на формирующуюся психику.

Экспериментально-психологические исследования, посвященные изучению особенностей личности больных детского и юношеского возраста, выявили депрессивные, невротические проявления, высокую тревогу, а также трудности социального приспособления [4]. Некоторые данные свидетельствуют о характерном для детей-диабетиков ограничении нормальной активности, приводящей к отдалению от сверстников, агрессивному к ним отношению или повышенной застенчивости. Подобное поведение способствует тому, что больные диабетом выше всего ценят дружбу, спокойную обстановку в семье [20]. У детей, и особенно у подростков, страдающих СД, самооценка заметно ниже, чем у сверстников. Таким образом, влияние болезни на психику может быть соматогенным и психогенным. Соматогенное влияние определяется эффектом органически вредных воздействий на нервную систему больного. В случае диабета — это гипо- и гипергликемии, интоксикация организма, биохимические нарушения, астения, различные осложнения. Психогенное влияние болезни выражается в психологической реакции на заболевание, его последствия, в изменении личности в ходе болезни. В ситуации болезни изменяется не только соматическое, но и психическое состояние человека. При этом своеобразие реагирования на свое состояние отражается в изменении поведения, которое, в свою очередь, способствует смене характера взаимоотношений с окружающим миром [21].

Важнейшей целью обучения, наряду с достижением метаболической компенсации, предотвращением развития осложнений, является повышение *качества жизни* (КЖ) человека с СД [14, 19]. Ключевое понятие в американском и отчасти европейском терапевтическом обучении — «*empowerment*» может быть определено как такое состояние пациента, при котором он вооружен знаниями, умением, обладает определенной позицией и компетентностью в отношении заболевания, необходимыми для формирования адекватного поведения и улучшения качества собственной жизни [4]. В то же время известно, что как диабет влияет на КЖ, так и КЖ пациента влияет на течение СД [14, 23]. Однако следует иметь в виду, что не всегда хорошая компенсация углеводного обмена ас-

социируется с благоприятным психологическим статусом больного. К сожалению, иногда чрезмерная концентрация пациента на контроле диабета становится причиной дезадаптации психологической, за счет ограничения социальных контактов и своеобразного «погружения» в болезнь [11, 13]. К настоящему моменту накоплено много данных о том, что для людей с диабетом психологические факторы, например депрессия, являются более сильной предпосылкой неблагоприятного исхода, чем физические и метаболические факторы, наличие осложнений [10, 28]. Таким образом, вопросы КЖ как больных, так и членов их семей имеют принципиальную важность, поскольку могут стать определяющим фактором в способности индивида управлять своим заболеванием и обеспечить здоровье и благополучие в дальнейшем.

Здесь можно усмотреть определенные недостатки в системе обучения, но также и сохраняющиеся и поныне органичительные рекомендации со стороны врачей-эндокринологов. В целом подготовка эндокринологов в области питания остается недостаточной, на обсуждение этих вопросов, как правило, не хватает времени. Хотя проблема требует комплексного решения, важно в рамках обучения направлять усилия на выявленные «тонкие места», а также осваивать новые методы, позволяющие больным лучше усвоить знания и активно применить их в практике управления заболеванием [14].

Необходимо отметить, что две составляющих компенсации СД — метаболическая и психологическая — не совпадают между собой, но между ними существуют тесные связи, причем не линейные [20, 24]. Важнейшим медиатором между двумя компонентами компенсации является отношение пациента к своему заболеванию. Проведенное исследование позволяет выявить проблемные места в системе оказания помощи больным СД, в частности, касающиеся обучения. Можно предположить, что наилучших показателей как метаболической, так и психологической компенсации могли бы добиться самостоятельные и увлеченные своей деятельностью пациенты, принимающие диабет как некоторое жизненное условие, как одну из множества трудностей на пути достижения значимых целей [27, 28]. Однако если психологический статус этих пациентов и так является достаточно благоприятным, то их управление диабетом могло бы быть лучше при условии высококвалифицированного обучения практической направленности, в процессе которого учитывались бы их конкретные повседневные нужды. Кроме того, таким пациентам была бы полезна регулярная поддержка медицинских специалистов, осуществляемая, наряду с традиционным консультированием, при помощи компьютерной и мобильной телефонной связи, что в настоящее время становится все более доступным. В отношении слабо мотивированных больных предлагается последова-

тельное, поэтапное обучение, далеко выходящее за рамки «диабетической грамотности», с обязательной психотерапией для ликвидации ипохондрического отношения к болезни, расширения спектра мотивации, определения новых жизненных целей, перспектив [29]. Именно обучение позволяет понять, что собственные усилия могут дать результат, и именно в процессе обучения можно такой результат продемонстрировать, давая пациенту возможность двигаться вперед постепенно, тщательно детализируя каждый шаг. Ряд исследователей [19, 25] рекомендуют выделять три этапа в полном цикле терапевтического обучения: подготовительный, основной и заключительный. На каждом этапе выделяются задачи, решаемые психологом и врачом, как по отдельности, так и совместно. Основной целью *подготовительного этапа* является отбор, формирование и подготовка группы к занятию. *Основной этап* учебного цикла направлен на эффективное обучение больных навыкам контрольных и лечебных мероприятий при диабете, а также на создание стойкой мотивации на изменение образа жизни и поддержание компенсации заболевания. И, наконец, *заключительный этап* должен являться логическим завершением всего учебного цикла, целью которого становится медицинская и психологическая поддержка пациента в условиях тяжелого хронического заболевания и выработка установки на достижение высокого уровня КЖ при диабете. На каждом этапе предлагаются конкретные задачи для врача и для психолога [19].

С 2001 г. в клинике ГУ «ИОЗДП НАМН Украины» для детей с СД была модифицирована и успешно применялась программа их лечения и обучения, основанная на рекомендованной ВОЗ и разработанной в клинике университета им. Г. Гейне (г. Дюссельдорф, Германия) программе обучения взрослых больных [6, 16, 28]. Были разработаны обучающие циклы для больных детей с впервые выявленным СД, повторные курсы «для продвинутых», тренинги для длительно болеющих [17, 22, 23]. Безусловно, для малышей подходили игровые формы занятий с привлечением детских фильмов, наборов продуктов, развитием практических навыков. У подростков хорошо зарекомендовали себя групповые занятия с ролевым участием и решением ситуационных задач. Оказалось успешным сочетание игровых моментов с практическими занятиями и получением полезной информации. Главное, чтобы дети и их родители по окончании занятия с улыбкой и надеждой смотрели в будущее и понимали, что достижение параметров целевой гликемии — это реальный ключ к успеху.

Приведем пример программ обучения [7, 15, 16].

Первый уровень — программа для детей с впервые выявленным СД и для их родителей. В этот период и дети, и их родители находятся в состоянии тяжелого психологического стресса.

Барьер неприятия болезни в первые месяцы затрудняет процесс принятия информации о болезни и новых правилах жизни. Главная идея программы — показать детям и их родителям, что жизнь с диабетом возможна, что главный тезис «Диабет — не болезнь, а образ жизни» — не просто фраза, а реальность для них. При этом необходимо создать мотивацию у ребенка и его родителей на самоконтроль СД, обучить правильному питанию, контролю гликемии и возможностям управления инсулинотерапией. Мы всегда добавляем — «добро пожаловать в наш мир избранных — людей, призванных следить за своим здоровьем. Ведь сладкое, мучное и жирное не ест любой заботящийся о себе человек, а испортить жизнь себе и близким можно, не страдая каким-либо заболеванием».

Темы программы 1 уровня:

1. Что такое диабет? Причины диабета. Чем ты отличаешься от детей без диабета? «Диабет — не болезнь, а образ жизни». Ты не одинок. Диабет и знаменитости.
2. Обмен углеводов в норме и при диабете. Инсулин — ключ к получению энергии. Ручное управление. Диабет 1 и 2 типа. Необходимость инсулинотерапии.
3. Здоровое полноценное питание — залог здоровья. Хлебные единицы — что это?
4. Глюкометр — мой надежный помощник. Самоконтроль при диабете. Современные средства самоконтроля.
5. Инсулинотерапия — главное оружие и близкий друг. Учимся быть докторами (техника и правила введения инсулина, виды инсулинов, подбор дозы и схемы введения инсулинов).
6. Инсулиновая помпа, ее возможности.
7. Гипогликемия — это не страшно, потому что я знаю, как с ней справиться.
8. Кетоацидоз — причины, проявления, лечение.
9. Физическая активность — еще один рычаг в управлении гликемией.
10. Итоговое занятие: «Мой день рождения. Я все смогу преодолеть».

Тема по осложнениям СД в данной программе намеренно не обсуждается, чтобы не усугублять стресс ребенка и его родителей, но на протяжении всего обучения объясняется, почему необходимо иметь хорошие показатели гликемии [7].

Второй уровень — программа «продвинутого уровня» для подростков с длительностью СД более года (прошедших ранее 1 уровень обучения и имеющих удовлетворительный уровень знаний о СД). Длительный период СД вносит свои особенности в психологию ребенка, особенно подростка. После 1 года заболевания и далее, чем больше стаж, независимо от уровня знаний ребенок начинает считать, что все ситуации жизни с СД освоены, учиться в «школе диабета» нет смысла — он все знает. Ребенок ставит другой барьер неприятия информации — барьер подростка, переживающего

психологический кризис взросления, проходящего стадию «нигилизма». Обучение 2 уровня должно проводиться через 6–12 мес после начала заболевания и детям с большим стажем СД.

Мы приводим уже модифицированную на базе нашей школы самоконтроля программу среднего уровня [10]. Главная задача — научить ребенка и/или его родных тонкой технике коррекции дозы инсулина, управлению инсулинотерапией с моделированием на жизненные ситуации. Занятия для этой группы детей проводятся в форме деловой игры с обязательным выбором для ребенка своего ролевого участия.

Темы программы «продвинутого уровня»:

1. «Как я живу с диабетом. Мои проблемы и мои способы их решения».
2. Самоконтроль. «Кто прав, кто виноват? Насколько честен мой глюкометр? Как и когда я измеряю сахар крови? Мой уровень гликированного гемоглобина».
3. Вопросы питания. «Мы едим то, что мы едим. Гликемический индекс пищи. Я могу им управлять». Расчет индивидуальной потребности в болюсном инсулине (углеводного коэффициента (УК)).
4. Инсулинотерапия. Правильность введения, смена игл. Расчет коррекционной дозы инсулина (КД). Моделируем жизнь. Инсулиновая помпа — новые возможности.
5. Гипогликемия. «Есть ли у тебя сок или сахар в кармане? Научился ли я справляться с гипогликемией?». «Получасовая порция мочи».
6. «Мир моих увлечений. Занятия спортом мне помогают во всем». Контроль гликемии при физических нагрузках.
7. Поздние осложнения диабета. «Я могу их предупредить и остановить».
8. Ситуационные задачи.

По окончании обучения пациенты (и/или члены семьи) должны знать:

- механизм действия инсулина;
- патогенез симптомов СД;
- патогенез и профилактику неотложных состояний и сосудистых осложнений диабета, критерии компенсации углеводного обмена;
- роль инсулино-, диетотерапии и физических нагрузок в компенсации болезни;
- осложнения терапии СД.

По окончании обучения пациенты (и/или члены семьи) должны уметь:

- контролировать гликемию, глюкозурию, ацетонурию в домашних условиях, правильно интерпретировать полученные данные;
- правильно оценивать собственные ощущения и самочувствие (своевременно выявлять симптомы гипогликемии, в том числе так называемые скрытые и самые ранние клинические признаки декомпенсации болезни);
- планировать питание (составление меню, подсчет калорийности и сахарной ценности пищи,

гликемический индекс, пользование таблицей замены продуктов). Знать свой углеводный коэффициент — то есть знать, сколько инсулина необходимо для утилизации 12 г углеводов (1 хлебной единицы). Самостоятельно корректировать диету при изменении уровня гликемии и самочувствия в условиях изменившейся жизненной ситуации (изменение физической нагрузки, на фоне стрессовых ситуаций, интеркуррентного заболевания);

- контролировать адекватность инсулинотерапии, корректировать режим инсулинотерапии — изменять дозу инсулина и время его введения в зависимости от показателей гликемии, изменения уровня физической нагрузки, эмоционального стресса, заболевания, вводить коррекционную дозу с учетом собственной чувствительности к инсулину;
- предупредить развитие декомпенсации болезни (самостоятельно изменять тактику лечебных мероприятий при неожиданных изменениях ситуации);
- члены семьи пациента должны уметь оказать доврачебную помощь при неотложных ситуациях: гипогликемии, кетоацидозе, коматозном состоянии.

Цель настоящего исследования — изучение влияния терапевтического обучения и самоконтроля на КЖ детей, больных СД.

Материалы и методы

Обучено 150 детей в возрасте 7–17 лет с различной длительностью заболевания. Исследование включало общеклинические исследования, анкетирование больных, определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), постпрандиальных колебаний гликемии (ПКГ), суточной глюкозурии, кетонурии, учет средней суточной дозы вводимого инсулина (ЕД/кг в сут), углеводного коэффициента (УК, т. е. соотношение дозы болюсного инсулина (ЕД) к потребляемым за день хлебным единицам (ХЕ)) и чувствительности к инсулину (ЧИ), которая рассчитывалась по «правилу 100», то есть делением 100 на общую суточную дозу инсулина (т. о. ЧИ — это на сколько ммоль/л снижается глюкоза крови при введении 1 ЕД инсулина) [22, 27]. Нами была использована модифицированная для детей с СД программа пятидневного обучения [23]. Впервые в рамках нашей школы самоконтроля была использована система индивидуальных расчетов углеводной пищевой нагрузки, УК, индивидуальной ЧИ, коррекционной дозы, рекомендованная ISPAD [27].

Контроль знаний и навыков проводился как в конце каждого занятия (путем решения каждым пациентом ситуационных задач), так и на протяжении цикла, а по окончании обучения — с помощью заполнения модулей. Демонстрационный

материал был представлен фильмами, презентациями, наборами схем, меню, таблиц замены продуктов, банком ситуационных задач. Задачами психолога являлись: анализ учебного процесса на всех его этапах от формирования группы до окончания обучения; оценка восприятия содержательного аспекта учебного цикла и групповой динамики в ходе занятий; совместное обсуждение с врачами психологических аспектов обучения и определение возможных путей повышения его эффективности. Использовались анкетирование, метод включенного наблюдения, элементы клинико-психологической беседы и психологическое тестирование эмоционально-личностных особенностей и регуляторных функций участников обучения (опросник уровня субъективного контроля для оценки локуса контроля; методика Дембо—Рубинштейн для изучения самооценки) [4].

Результаты

92 % пациентов до начала обучения поступали в состоянии декомпенсации, средний уровень HbA_{1c} составил 9,6 %, у 28 % из них отмечались регулярные гипогликемии, только у 8,2 % детей диагностирован субоптимальный гликемический контроль (уровень HbA_{1c} до 8,0 %). У 62 % больных средние показатели ПКГ превышали 5,5 ммоль/л, УК составил в среднем 1,3 ЕД/ХЕ и ЧИ — 1,45 ммоль/л.

При повторном обследовании через год субоптимальный гликемический контроль отмечен у 38,1 % детей, средний уровень HbA_{1c} у обученных больных снизился на 1,9 % (до 7,9 %, $p < 0,05$). Втрое снизилось число пациентов с колебаниями ПКГ более 5,5 ммоль/л. Улучшились показатели УК (1,05 ЕД/ХЕ), соответственно

повысилась ЧИ (2,3 ммоль/л), что сопровождалось стойким улучшением самочувствия, при этом нормализовался аппетит и легче соблюдался диетический режим, отсутствовали гипогликемии и ацетонурия.

По данным анкетирования и психологического анализа, на протяжении обучения у 90 % изменялось отношение больных и их родственников к заболеванию, около 60 % принимали ситуацию, старались научиться жить в условиях постоянного самоконтроля. В группе с впервые выявленным СД только четверть больных выходила из состояния напряжения, волнения, страха в течение первых двух-трех недель, остальным семьям около полугода требовалось, чтобы избавиться от стресса. Очень часто в семьях, где не принимали факт пожизненного заболевания (около 15 % больных), у ребенка возникали сильные чувства одиночества, потерянности, вины, стыда и безнадежности. При этом дети скорее адаптировались, если обучались в школе самоконтроля вместе с родителями. В семьях, прошедших обучение самоконтролю, преобладала позитивная оценка самочувствия, эмоциональной и физической активности.

Можно заключить, что предложенная модель терапевтического обучения способствовала достижению оптимального гликемического контроля и повышению КЖ молодых пациентов, больных СД.

Таким образом, обучение больных СД — не только практическое, но и научное направление диабетологии. Эффективность этого терапевтического воздействия должна оцениваться по всем правилам доказательной медицины. В то же время оно выходит за рамки стандартных медицинских мероприятий и требует дальнейшего развития с учетом возрастного и психосоциального контекста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / Ларін О.С., Паньків В.І., Селіваненко М.І., Грачова О.О. // Міжн. енд. журнал. — 2011. — № 3 (35). — С. 4—6.
2. Бергер М., Старостина Е., Йоргенс В., Дедов И.И. Практика инсулинотерапии. — 1-е рус. изд. — Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1995. — С. 56—59.
3. Болотова Н.В., Филина Н.Ю., Поляков В.К. Возможные пути оптимизации программы обучения детей с сахарным диабетом. 5-й Всерос. конгресс эндокринологов «Высокие медицинские технологии в эндокринологии». — М., 2006. — С. 483.
4. Вовненко К.Б. Психологические особенности детей и подростков, больных сахарным диабетом // Специальная психология. — 2005. — № 1(3). — С. 55—59.
5. Вовненко К.Б. Психологическое сопровождение детей младшего школьного возраста, больных сахарным диабетом, с разным типом внутренней картины болезни. Психология и современное российское образование. Материалы 4-го Всероссийского съезда психологов образования России. — М., 2008. — С. 37—38.
6. Дедов И.И., Суркова Е.В., Майоров А.Ю. и др. Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом. — М.: Изд-во «Реафарм», 2004. — С. 7—21.
7. Евтухова О.В. Методы коррекции обучения и стабилизации компенсации сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков в школе самоконтроля: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Воронеж, 2009. — 16 с.
8. Зелинский С.М. Представление о своей болезни у детей, страдающих сахарным диабетом // Психосоматические и соматопсихические расстройства у детей. — Л., 1990. — С. 55—59.
9. Зелінська Н.Б., Осташко С.І., Руденко Н.Г. Стан надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією в Україні у 2010 році // Межа. ендокр. журнал. — 2011. — № 3. — С. 6—8.
10. Майоров А.Ю. Самоконтроль метаболических параметров у больных сахарным диабетом на современном этапе // Фарматека. — 2006. — № 17. — С. 132.
11. Михайлова Э.А., Будрейко Е.А., Чумак С.А. Роль психологических и психотерапевтических вмешательств в системе обучения самоконтролю детей и подростков с сахарным диабетом // Наукові та практичні проблеми ендокринної патології в різних вікових періодах: Матеріали науково-практ. конф., Харків, 2006. — С. 54—56.
12. Обучение больных диабетом: синтез доказательной медицины и психологического подхода / А.Ю. Майоров и соавт. // Сахарный диабет. — 2011. — № 1. — С. 46—49.
13. Обучение больных сахарным диабетом: психологический анализ / Мельникова О.Г., Подмогаева Е.А., Суркова Е.В. и др. // Сахарный диабет. — 2002. — № 4. — С. 60—64.
14. Ольсен Бирте С., Мортенсен Хенрик. Практическое руководство по лечению детей и подростков сахарным диабетом. — М., 2005. — С. 47—49.
15. Опыт дифференцированного обучения больных детей и подростков в школе сахарного диабета / Филина Н.Ю., Болотова Н.В., Волкова О.С., Компанец О.В. // Педиатрия. — 2010. — Т. 89. — № 5. — С. 63—68.
16. Петеркова В.А., Анциферов М.Б., Волеводз Н.Н. и др. Программа

- обучения больных сахарным диабетом 1-го типа: Пособие для врачей / Под ред. Дедова И.И. — М.: Эли Лилли, 2001. — 123 с.
17. Сахарный диабет и его осложнения у детей и подростков / Филиппова Н.В., Будрейко Е.А., Никитина Л.Д. и др. — Харьков: Основа, 2005. — 282 с.
 18. Старостина Е.Г., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Роль поведения, связанного с диабетом, в эффективности программы лечения и обучения при сахарном диабете 1-го типа // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 5. — С. 39—40.
 19. Суркова Е.В. Значение некоторых психологических факторов в контроле и лечении сахарного диабета // Пробл. эндокринологии. — 2004. — № 50 (1). — С. 44—47.
 20. Трифонова Е.А. Психологические аспекты качества жизни лиц, страдающих сахарным диабетом // Вестник клинической психологии. — 2003. — Т. 1, № 2. — С. 239—247.
 21. Филина Н.Ю., Болотова Н.В., Петрова М.Г., Лученков А.А. Психологические нарушения у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа как фактор неэффективности терапевтического обучения: Ученые записки. — 2009. — № 16 (4). — С. 127—130.
 22. Чумак С.А. Планирование питания и оценка адекватности инсулинотерапии больного сахарным диабетом с помощью элементов самоконтроля // Диабет и сопутствующие заболевания: Матер. научн.-практ. конфер, 4 июня 2010. — Днепропетровск, 2010. — Вып. 10. — С. 70—73.
 23. Чумак С.А., Будрейко Е.А. Эффективность использования самоконтроля у больных сахарным диабетом детей и подростков // Диабет и сопутствующие заболевания: Матер. научн.-практ. конфер, 4 июня 2010. — Днепропетровск, 2010. — Вып. 10. — С. 74—75.
 24. Швец В. Юность с диабетом. — М.: Медицина, 2004. — 215 с.
 25. Filina N.Y., Bolotova N.V., Nikolaeva N. Diabetes Care, Education, Psychosocial Issues // Pediatric Diabetes. — 2007. — № 8 (7). — P. 63.
 26. Guidelines for Diabetes Care. A desktop guide to Type 1 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group. — 1999. — P. 171.
 27. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium // Pediatric Diabetes. — 2009. — N 10 (Suppl. 12). — P. 210.
 28. Laron Z. Consensus guidelines for the management of insulin-dependent (type 1) diabetes (IDDM) in childhood and adolescence. — London: Freund Publishing House, 1995.
 29. Swift PGF. (Ed.). ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. — Zeist, Netherlands: Medforum, 2000.

Терапевтичне навчання й самоконтроль як провідна ланка в лікуванні цукрового діабету 1 типу в дітей (огляд та власні дані)

С.О. Чумак

Навчання та самоконтроль хворих на цукровий діабет (ЦД) — пріоритетний напрямок у практичній діабетології, без якого неможливі досягнення компенсації ЦД, профілактика ускладнень і збереження тривалості та якості життя пацієнтів. Освітнім часом терапевтичне навчання стає предметом активних наукових досліджень. Розвиваються освітні програми для хворих, персоналу, залучаються психологи й педагоги для роботи з хворими ЦД і членами їхніх сімей. У нашій країні цей напрямок також активно розвивається, змінюється система навчання, напрацьовується досвід роботи в команді, застосовуються нові методики. В огляді наведено етапи становлення навчання хворих на ЦД, аналіз ефективності наявних програм навчання і шляхів удосконалення системи навчання та самоконтролю в дітей та підлітків.

Ключові слова: навчання, самоконтроль, діти, підлітки, цукровий діабет.

Therapeutic training and self-testing as a leading part in the treatment of type 1 diabetes in children (review and own data)

S.A. Chumak

Training and self-management of diabetes mellitus (DM) is a priority in practical diabetology without which the following strategies are impossible: compensation of diabetes, complications prevention and preserving longevity and quality of patients' life. Recently, patients' education is a subject of active research. The educational programs have been created for patients, staff, psychologists and teachers involved in working with patients with diabetes and their family members. In our country this area is actively developing, the educational system is changing, team working experience is accumulating, new techniques are being applied. This review outlines the stages of patients teaching, the analysis of the effectiveness of existing training programs and ways of improving the system of education and self-testing in children and adolescents.

Key words: education, self-testing, children, adolescents, diabetes mellitus.

Ускладнення цукрового діабету 1 типу в дітей та підлітків (огляд літератури та власні дані)



О.А. Будрейко

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

У роботі представлений огляд літератури щодо динаміки частоти формування діабетичних ускладнень у дітей і підлітків за останні 20 років у різних регіонах світу. Автором наведено власні дані комплексного дослідження перебігу цукрового діабету 1 типу у 310 дітей і підлітків різного віку та статі. Продемонстровано особливості частоти та структури судинних ускладнень у хворих різних вікових груп, доведено збільшення поширеності діабетичних ускладнень у період пубертату, особливо діабетичної ретинопатії та нефропатії, що зумовлено вірогідним погіршенням мікроциркуляції на III–IV стадії статевого розвитку за Tanner.

Ключові слова: цукровий діабет, діти, підлітки, ускладнення.

Тяжкість цукрового діабету (ЦД) 1 типу в дитячому та підлітковому віці традиційно пов'язується передусім із труднощами досягнення компенсації вуглеводного обміну та високим ризиком розвитку невідкладних станів — кетоацидозу та гіпоглікемій, а проблема формування діабетичних ускладнень у хворих цієї вікової групи, на відміну від дорослих, вивчається переважно в аспекті їх профілактики та попередження прогресування, адже на сучасному етапі випадки тяжких ускладнень ЦД 1 типу в дітей та підлітків — не таке часте явище. Проте численні епідеміологічні дослідження вітчизняних і зарубіжних дослідників доводять, що у значній частині цієї групи хворих відбуваються ураження органів та систем, хоч і на початкових стадіях.

Так, серед 376 пацієнтів, які обстежувались у відділенні ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», найчастіше виявляли відставання у фізичному розвитку (31,9 %), але вже на 6–8 році захворювання у 7,4 % хворих спостерігалася діабетична ретинопатія, у 1,3 % — катаракта, у 8,7 % — нейропатія, у 5,5 % — нефропатія [3].

Водночас епідеміологічні дослідження, проведені в межах державної комплексної програми «Цукровий діабет», показали, що частота діабетичної ретинопатії (ДР) 1–3 ступенів у хворих дітей та підлітків західних і центральних областей України становила 2,7 %, діабетичної катаракти різного ступеня — 6,9 %, а в цілому офтальмологічні зміни, пов'язані з ЦД, — у 45,9 % обстежених, у тому числі в підлітків — у 60,6 % [6].

За даними Українського реєстру дітей та підлітків, хворих на ЦД, у південному регіоні України (АР Крим, м. Севастополь, Херсонська, Миколаївська, Одеська області) найчастіше серед діабетичних ускладнень спостерігаються ретинопатія (19,57 %) та сенсорно-моторна поліневропатія (17,03 %), значно рідше діагностують діабетичну нефропатію (4,13 %), вегетативну поліневропатію (6,03 %) та діабетичну хайропатію (5,82 %). При цьому відзначено зростання поширеності діабетичних ускладнень зі збільшенням тривалості хвороби та віку дитини, що супроводжувалось також підвищенням показника глікозильованого гемоглобіну [5].

Стаття надійшла до редакції 15 листопада 2011 р.

Дослідження російських авторів, які проаналізували частоту ускладнень у дітей та підлітків м. Москва в 1996–1998 рр., показало, що серед 129 дітей та підлітків віком від 3 до 18 років із тривалістю хвороби від 7 до 12 років найчастіше виявлялась діабетична нейропатія – у 54,8 % пацієнтів, серед яких у 94 % була периферична нейропатія різного ступеня, у поєднанні з автономною нейропатією – в 6 % випадків. Діабетичне ураження органа зору виявлено у 47 % хворих, серед яких у 70 % спостерігалась непроліферативна діабетична ретинопатія. Ознаки діабетичної нефропатії встановлено у 33 % обстежених, із них у 87,9 % випадків у вигляді транзиторної мікроальбумінурії [14, 15]. При цьому автори наголошують на необхідності раннього скринінгу мікроангіопатичних ускладнень ЦД 1 типу у хворих дитячого віку через наявність цієї патології навіть у препубертатному віці.

В інших російських джерелах частота діабетичних ускладнень виявилась дещо меншою і становила: ретинопатія – у 19,4 % хворих, нефропатія – у 20 %, полінейропатія – у 25 %, діабетична енцефалопатія – у 2 %. Водночас автори також відзначають значну поширеність порушень фізичного розвитку – у 57,8 %, а також жирового гепатозу – у 75 % випадків, та інших уражень шлунково-кишкового тракту – у 70,2 % хлопців та 50 % дівчат (серед 165 стаціонарних хворих із середнім віком 13,1 року, мешканців м. Томськ) [10].

Динамічне дослідження структури діабетичних ускладнень у дітей 0–14 років, хворих на ЦД 1 типу, у Нижегородському регіоні Росії протягом 2003–2006 рр. показало стабільно високу поширеність діабетичної полінейропатії на рівні 36,9–37,5 %, деяке зниження частоти діабетичної нефропатії – з 25,1 % до 19,4 %, а також зростання частоти діабетичної ретинопатії (з 4,9 % до 7,3 %) та діабетичної кардіоміопатії (з 10,7 % до 15,6 %), що автор пояснює поліпшенням діагностики цих ускладнень в останні роки. Затримка фізичного і статевого розвитку спостерігалась із незначною частотою й суттєво не змінилася протягом 2003–2006 рр. – від 0,5 % до 1,0 % [2].

За даними Swedish Childhood Diabetes Registry, серед дітей та підлітків, що захворіли на ЦД 1 типу в 1981–1992 рр. і протягом подальшого десятиріччя (середня тривалість хвороби близько 12 років) регулярно обстежувалися з визначенням рівня HbA_{1c} , мікроальбумінурії та мікроскопії очного дна, виявлено ознаки діабетичних ускладнень у 52 % пацієнтів, у тому числі ретинопатії у 48 % пацієнтів, мікроальбумінурію – у 18 % хворих. При цьому в розвитку ретинопатії найбільш значущим фактором ризику була незадовільна компенсація діабету в перші 5 років захворювання [49].

Про наявність метаболічних факторів ризику розвитку раннього ушкодження судин при ЦД 1 типу свідчать результати дослідження італійсь-

ких авторів, які показали, що вміст у крові продуктів глікозування дещо підвищений порівняно зі здоровими однолітками навіть у пацієнтів дошкільного та препубертатного віку за відсутності будь-яких ознак мікроваскулярних ускладнень [24], а в пубертатних хворих із ознаками ретинопатії та нефропатії вже набагато вищий – $(19,9 \pm 3,8)$ проти $(11,8 \pm 2,8)$ Од/мл, $p < 0,001$ [23], особливо в осіб із пізніми стадіями ускладнень – до 22,0–23,0 Од/мл при проліферативній ретинопатії та високій мікроальбумінурії.

Посилене неферментативне глікозування білків, дисліпідемія, порушення перекисного окиснення ліпідів та стан оксидативного стресу в цілому – ці та багато інших аспектів патогенезу діабетичних ускладнень широко обговорюються в науковій літературі [13, 29, 35], але, безумовно, пусковим механізмом указаних зрушень виступає гіперглікемія, роль якої в патогенезі доведено в численних працях [41, 47, 48], зокрема в класичному дослідженні DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), результати котрого свідчать про вірогідний позитивний вплив інтенсивного поліпшення компенсації вуглеводного обміну на попередження формування діабетичних ускладнень – зниження випадків прогресування ретинопатії на 63 %, її виникнення – на 47 %, появи мікроальбумінурії – на 39 %, її прогресування в макроальбумінурію – на 54 %, розвитку нейропатії – на 60 % [33]. Ці положення підтвержені і для хворих пубертатного віку, зокрема в дослідженні Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), в якому брали участь 175 зі 195 підлітків когорти DCCT після його завершення. Через 4 роки спостереження в групі з попереднім інтенсивним глікемічним контролем було виявлено зниження прогресування проліферативної ретинопатії на 74 %, а розвитку непроліферативної ретинопатії – на 78 %, хоч рівень HbA_{1c} на момент обстеження вже суттєво на відрізнявся – 8,38 % проти 8,45 % [53]. Усі ці дані дали змогу дійти висновку, що позитивний ефект від періоду інтенсивного контролю глікемії триває ще довго після його завершення, що сприяло широкому впровадженню в усьому світі інтенсифікації цукрознижувальної терапії у хворих на ЦД, зокрема дитячого та підліткового віку, та зумовило деяке зниження поширеності ускладнень указанного захворювання [40, 52].

Динамічне дослідження частоти діабетичних ускладнень у 878 підлітків Австралії (середній вік 14,6 року, середня тривалість ЦД 7,5 року) протягом 1990–2002 рр. показало, що протягом трьох періодів (1990–1994, 1995–1998 та 1999–2002) відбувалося поступове зниження поширеності ретинопатії (49 %, 31 % та 24 % відповідно) та нефропатії за показником підвищеної альбумінурії (7,0 %, 3,0 % та 3,0 %), хоча частота автономної нейропатії залишалась стабільною (18,0, 21,0 та

18,0 %), а периферичної полінейропатії навіть де-що збільшилась (12,0, 19,0 та 24,0 %). Автори також відзначають, що, незважаючи на інтенсифікацію інсулінотерапії, збільшення добових доз інсуліну (1,08 ОД/кг, 1,17 ОД/кг та 1,22 ОД/кг) і, відповідно, тенденцію до збільшення маси тіла ($SD\ IMT - 0,46\ \text{кг}/\text{м}^2$, $0,67\ \text{кг}/\text{м}^2$ та $0,79\ \text{кг}/\text{м}^2$), суттєвого поліпшення компенсації діабету в досліджуваній популяції досягти протягом означеного періоду не вдалося (середні рівні HbA_{1c} 8,5, 8,5 та 8,4 %), що свідчить про існування інших чинників, які можуть впливати на формування діабетичних ускладнень [38].

У деяких роботах відзначається різний вплив рівня HbA_{1c} на формування певних ускладнень, зокрема, не виявлено залежності формування непроліферативної ретинопатії від цього показника, хоч при незадовільному глікемічному контролі вірогідно збільшувалася частота проліферативної ретинопатії та діабетичної нефропатії [20].

У цілому більшість дослідників, не заперечуючи визначальної ролі стану компенсації вуглеводного обміну, виділяють низку чинників, які також мають значення у формуванні діабетичних ускладнень. Так, ще у 90-ті роки ХХ сторіччя активно обговорювалася гіпотеза про негативний вплив пубертату на розвиток діабетичних ускладнень, зокрема діабетичної нефропатії, для клінічної маніфестації яких визначальним є початок статевого дозрівання хворого [36]. Частина дослідників відзначає важливість тривалості допубертатного перебігу ЦД 1 типу для розвитку цих ускладнень; так, якщо ЦД 1 типу виникає у хворого до 5-тирічного віку, строк розвитку діабетичних ретинопатії та нефропатії подовжується порівняно з хворими з маніфестацією хвороби після 5 років. Водночас автори наголошують, що збільшення показника в пубертаті має незалежний негативний вплив на появу мікроангіопатії та ураження сітківки [27, 28]. Однак це має значення лише для визначення ризику формування ретинопатії в пубертатному та постпубертатному віці, а в разі значної тривалості ЦД від початку хвороби та кількість допубертатних років уже не відіграє суттєвої ролі для прогнозування цього ускладнення [42]. У деяких роботах дослідники взагалі заперечують вплив тривалості допубертатного перебігу ЦД 1 типу на появу ознак діабетичної ретинопатії [30].

Під час дослідження функції нирок у 308 англійських дітей віком 6–17,8 року із тривалістю ЦД 1 типу 0,4–15,9 років встановлено, що серед хворих із тривалістю хвороби менше 5 років початок пубертату супроводжується зростанням частоти гіперфільтрації в 1,7 разу, ризик якої за умови збільшення HbA_{1c} на 1 % підвищується на 10 % без помітного впливу на співвідношення мікроальбумінурія/креатинін. Але при тривалості ЦД від 5 до 10 років збільшення HbA_{1c} на 1 % визначає

підвищення ризику гіперфільтрації вже на 30 % та зростання співвідношення мікроальбумінурія / креатинін, що дало підстави визнати гіперфільтрацію фактором ризику мікроальбумінурії, пов'язаним із пубертатом незалежно від рівня HbA_{1c} [18]. В інших працях англійських дослідників відзначено важливість ролі препубертатної тривалості хвороби й препубертатної гіперглікемії в підвищенні ризику постпубертатної мікроальбумінурії, а темпи її прогресування залежать від рівня HbA_{1c} , віку хворих та їх статі з перевагою в дівчат [46]. Ці зрушення частина науковців пов'язує з підвищенням рівня тестостерону на тлі пубертату в поєднанні зі зниженням рівня ІФР-1 та незадовільним рівнем компенсації діабету, що більшою мірою виявлялось у хворих жіночої статі [17].

Австралійські дослідники, обстеживши 955 дітей та підлітків із ЦД 1 типу, також відзначили більшу схильність до розвитку діабетичної нефропатії в дівчат пубертатного віку й зарахували початок статевого дозрівання до основних факторів ризику розвитку мікроальбумінурії поряд із тривалістю захворювання та станом метаболічного контролю [32].

Усе це певною мірою узгоджується з переважною схильністю до набуття надмірної маси тіла та погіршенням компенсації діабету в пубертаті саме в дівчат [50], а також із даними про зв'язок підвищеної частоти ангіопатій із надмірною масою тіла у хворих на ЦД 1 типу [25]. З огляду на патогенетичний зв'язок ожиріння та низькоінтенсивного системного запалення слід виокремити роботи, де серед інших чинників, що мають значення для формування діабетичних ускладнень, розглядається активність запальних факторів, зокрема ФНП- α , ІЛ-6 та СРБ, підвищені рівні яких зумовлювали підвищений ризик розвитку мікроальбумінурії, ретинопатії та серцево-судинної патології у 543 молодих пацієнтів із ЦД 1 типу [26, 45]. Ці положення підтверджено й під час обстеження хворих дитячого віку, у котрих виявлено підвищення екскреції із сечею ФНП- α [39].

Збільшення частоти діабетичної нейропатії в пубертаті теж відзначають автори окремих публікацій [4, 43], але пов'язують його передусім із незадовільним метаболічним контролем у цей період [43], а підвищені рівні HbA_{1c} вважаються найбільш значущим негативним чинником розвитку периферичної діабетичної полінейропатії поряд із тривалістю діабету, а також, за даними окремих дослідників, із високим зростом [19, 44].

Одна з форм діабетичної нейропатії – автономна полінейропатія. Діагностиці цієї патології на практиці приділяється недостатньо уваги, хоч за результатами наукових досліджень її визнано частим явищем у дорослих та дітей з діабетом, яке зазвичай має безсимптомний характер і потребує ретельного обстеження для уточнення діагнозу [7, 21, 34]. За допомогою різних методик, зокрема

дослідження варіабельності серцевого ритму, доведено, що у хворих дитячого віку виявляється відносна гіперсимпатикотонія, викликана, очевидно, дефіцитом парасимпатичної регуляції [11, 22], а найбільш значущими чинниками формування цих порушень слугують декомпенсація ЦД та його тривалість [12, 51], а також період статевого дозрівання [37]. Водночас поряд із порушеннями вегетативної іннервації на міокард при ЦД 1 типу безпосередньо впливають наявні в умовах інсулінодефіциту метаболічні порушення (гіперглікемія, дисліпідемія, порушення перекисного окиснення ліпідів тощо) [8, 31]. Це зумовлює виявлену в дітей із ЦД патологію міокарда [1, 9].

Таким чином, значна поширеність діабетичних ускладнень у дітей та підлітків із ЦД 1 типу залишається важливою медико-соціальною проблемою, що потребує подальшого вивчення. Численними науковими дослідженнями доведено безсумнівну роль задовільної компенсації вуглеводного обміну в попередженні виникненню та прогресування ускладнень діабету. Водночас заслуговують на увагу й інші чинники, вплив яких на формування цієї патології також наразі активно обговорюється в науковій літературі, — це період статевого дозрівання і статевий диморфізм, надмірна маса тіла та активність системного запалення, гормональні й імунологічні фактори.

Мета роботи — дослідження частоти та структури ураження окремих органів і систем при ЦД 1 типу в дітей та підлітків.

Матеріали та методи

Обстежено 310 дітей та підлітків, хворих на ЦД, віком від 3 до 18,5 року, які перебували на обстеженні й лікуванні у відділенні ендокринології ДУ «ІОЗДП НАМНУ». Тривалість хвороби коливалась від 1 тижня до 16 років. Залежно від тривалості ЦД на момент обстеження хворих дітей та підлітків було розділено на такі групи: із ЦД від 6 міс до 1 року ($n = 47$), від 1 до 5 років ($n = 138$), від 5 до 10 років ($n = 98$), із ЦД понад 10 років ($n = 27$).

Оцінку статевого розвитку хворих здійснювали за J. Tanner та W. Marshall (1969, 1970). За стадією статевої зрілості на момент обстеження хворі згідно з класифікацією Tanner (1969) були розділені на 5 груп. Характер фізичного розвитку оцінювали за Протоколами надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (2006, 2008).

Стан вуглеводного обміну аналізували згідно з рівнем глікемії (середньодобовий та його добові коливання), глікозильованого гемоглобіну (HbA_1), за величиною якого хворі були розподілені на три групи відповідно до останніх рекомендацій ISPAD (2007): із величиною $HbA_1 < 7,5\%$ — задовільна або оптимальна компенсація; HbA_1 від 7,5 до 9,0 % — незадовільна або субоптимальна компенсація;

$HbA_1 > 9,0\%$ — глікемічний контроль високого ризику. Функціональний стан серцево-судинної системи вивчали за даними електрокардіографії, фонокардіографії, реовазографії судин верхніх і нижніх кінцівок, капіляроскопії судин нігтьового ложа з визначенням загального капіляроскопічного індексу (ЗКІ) в модифікації С.О. Чумак (1996) [16]. Функціональний стан нирок оцінювали за результатами загальних аналізів сечі, мікроальбумінурії, рівня ендogenous креатиніну й показників його кліренсу за добу та в умовах водного навантаження. Для вивчення функціонального стану гепатобіліарної системи досліджувались показники білірубину, печінкових трансаміназ, ліпідного спектра крові. Здійснювали ультразвукове дослідження нирок, печінки й жовчовидільних шляхів за допомогою апарата «TOSIBA-400».

Стан нервово-психічного здоров'я дітей та підлітків вивчали клінічним методом за загальноприйнятою схемою з використанням реоенцефалографії (РЕГ), електроенцефалографії (ЕЕГ) та ехоенцефалографії (ехоЕГ). Діагностику діабетичної ретинопатії проводили шляхом індивідуальної оцінки параметрів судин сітківки та біомікроскопії судин бульбарної кон'юнктиви. Статистичну обробку здійснювали за допомогою програм «Excel» та «Statgrafics». Вірогідність відмінностей оцінювали з використанням непараметричних методів за критерієм Вілкоксона.

Результати та обговорення

За даними РЕГ, патологічні ознаки були відсутні лише у $(4,2 \pm 1,1)\%$ досліджуваних. У $(95,8 \pm 1,1)\%$ хворих дітей та підлітків виявлено різноманітні порушення кровообігу у вигляді асиметрії ($y (24,5 \pm 2,8)\%$) та зниження кровонаповнення кінцівок ($y (43,7 \pm 2,8)\%$), нестійкості судинного тонузу ($y (57,0 \pm 2,8)\%$), утруднення венозного відтоку ($y (40,8 \pm 2,8)\%$ пацієнтів). При цьому спазм артеріол і підвищення кровонаповнення кінцівок діагностували зі значно меншою частотою ($(1,6 \pm 0,7)\%$ та $(1,0 \pm 0,5)\%$ відповідно). У переважній більшості обстежуваних указані порушення кровообігу були не ізольованими, а поєднувались у різних комбінаціях; найчастіше спостерігалось поєднання нестійкості судинного тонузу з утрудненням венозного відтоку ($(20,1 \pm 2,3)\%$), зі зниженням кровонаповнення ($(16,2 \pm 2,1)\%$) та його асиметрією ($(9,7 \pm 1,7)\%$), а також утруднення венозного відтоку зі зниженням кровонаповнення ($(13,6 \pm 1,9)\%$).

Вірогідних відмінностей загальної частоти патологічних змін кровообігу, за даними РЕГ, залежно від тривалості ЦД не виявлено: вона становила $(95,7 \pm 2,9)\%$ серед пацієнтів зі строком хвороби до 1 року, $(97,1 \pm 1,5)\%$ — від 1 до 5 років, $(92,1 \pm 2,6)\%$ — від 5 до 10 років, хоча в групі осіб, які хворіють понад 10 років, подібні порушен-

Таблиця 1

Частота окремих видів патологічних змін кровообігу кінцівок за даними РЕГ залежно від тривалості ЦД 1 типу в дітей та підлітків, % ± m

Групи хворих за тривалістю ЦД	n	Спазм артеріол	Утруднення венозного відтоку	Нестійкість судинного тону	Асиметрія кровонаповнення	Зниження кровонаповнення
Усього	310	1,6 ± 0,7	40,8 ± 2,8	57,0 ± 2,8	24,5 ± 2,8	43,7 ± 2,8
0,5—1 рік	47	—	57,5 ± 7,2	31,9 ± 6,8	29,8 ± 6,7	48,9 ± 7,3
1—5 років	138	2,2 ± 1,2	55,8 ± 4,2	50,7 ± 4,3	18,8 ± 3,3	44,9 ± 4,2
5—10 років	98	1,0 ± 1,0	59,2 ± 5,0	37,8 ± 4,9	27,6 ± 4,5	32,6 ± 4,7
> 10 років	27	—	51,8 ± 9,8	18,5 ± 7,6	33,3 ± 9,2	70,4 ± 8,9
Вірогідність відмінностей		p > 0,1	p > 0,1	p _{2,1} = 0,027 p _{2,3} = 0,046 p _{2,4} = 0,023 p _{3,4} = 0,070	p > 0,1	p _{1,4} = 0,077 p _{2,4} = 0,018 p _{3,4} = 0,006

Таблиця 2

Частота окремих видів патологічних змін кровообігу кінцівок за даними РЕГ залежно від стадії статевої зрілості дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу, % ± m

Групи хворих за Tanner	n	Спазм артеріол	Утруднення венозного відтоку	Нестійкість судинного тону	Асиметрія кровонаповнення	Зниження кровонаповнення
I	72	—	54,2 ± 5,9	63,9 ± 5,7	22,2 ± 4,9	27,8 ± 2,9
II	52	—	44,2 ± 6,9	55,8 ± 6,9	23,1 ± 5,8	30,8 ± 6,4
III	69	5,8 ± 2,8	39,1 ± 5,9	60,9 ± 5,9	24,6 ± 5,2	40,6 ± 5,9
IV	60	1,7 ± 1,7	30,0 ± 5,9	58,3 ± 6,4	31,7 ± 6,0	53,3 ± 6,4
V	58	—	32,1 ± 6,2	42,8 ± 6,6	21,4 ± 5,5	71,4 ± 6,0
Вірогідність відмінностей		p _{III,IV} > 0,1	p _{I,III} = 0,040 p _{I,IV} = 0,003 p _{I,V} = 0,007 p _{II,IV} = 0,064 p _{II,V} = 0,097	p _{I,V} = 0,009 p _{II,V} = 0,090 p _{III,V} = 0,024	p > 0,1	p _{I,III} = 0,058 p _{I,IV} = 0,002 p _{I,V} < 0,001

ня встановлено в 100 % випадків. Щодо характеру окремих видів патологічних змін кровообігу, то частота асиметрії кровонаповнення та утруднення венозного відтоку суттєво не змінювалась зі збільшенням тривалості ЦД на відміну від зниження кровонаповнення, частота якого збільшувалась зі зростанням стажу захворювання. Слід зазначити, що це супроводжувалось одночасним зниженням частоти ознак нестійкості судинного тону (див. табл. 1).

Враховуючи наявність гормональних зрушень на тлі статевого дозрівання та можливість їх впливу на порушення судинного тону, проаналізовано частоту патологічних змін кровообігу у хворих на ЦД 1 типу залежно від ступеня статевої зрілості (див. табл. 2).

Отримані результати певною мірою повторюють наведені вище дані, зокрема про збільшення частоти зменшеного кровонаповнення та зменшення частоти нестабільного судинного тону зі зростанням ступеня статевої зрілості, що може бу-

ти відображенням зростання тривалості ЦД в досліджуваних групах.

Водночас утруднення венозного відтоку більш притаманне хворим препубертатного та раннього пубертатного віку, а частота його наприкінці пубертату вірогідно зменшувалась, незважаючи на зростання тривалості хвороби. Слід зазначити, що спазм артеріол у пацієнтів узагалі виявлявся досить рідко й був діагностований лише в III—IV групах за Tanner.

Подальший аналіз показав певну динаміку описаних раніше варіантів поєднання окремих видів патологічних змін кровообігу кінцівок залежно від стадії пубертату (див. табл. 3).

Так, зі зростанням ступеня статевої зрілості вірогідно зменшувалась частота утрудненого венозного відтоку в поєднанні із нестабільним судинним тону, а частота зниження кровонаповнення кінцівок на тлі нестійкого тону судин, навпаки, підвищувалась у IV—V групах за Tanner. Водночас динаміки поширеності асиметрії крово-

Таблиця 3

Частота патологічних змін кровообігу кінцівок за даними РЕГ залежно від стадії статевої зрілості дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу, % ± m

Групи хворих за Tanner	n	Нестійкість судинного тону + утруднення венозного відтоку	Нестійкість судинного тону + зниження кровонаповнення кінцівок	Нестійкість судинного тону + асиметрія кровонаповнення кінцівок	Утруднення венозного відтоку + зниження кровонаповнення кінцівок
Усього	310	20,1 ± 2,3	16,2 ± 2,1	9,7 ± 1,7	13,6 ± 1,9
I	72	30,6 ± 5,4	9,7 ± 3,5	9,7 ± 3,5	12,5 ± 3,9
II	52	26,9 ± 6,1	7,7 ± 3,7	13,5 ± 4,7	13,5 ± 4,7
III	69	17,4 ± 4,6	17,4 ± 4,6	10,1 ± 3,6	14,5 ± 4,2
IV	60	10,0 ± 3,9	30,0 ± 5,9	13,3 ± 4,4	13,3 ± 4,4
V	58	14,3 ± 4,7	23,2 ± 5,6	5,4 ± 3,0	17,9 ± 5,1
Вірогідність відмінностей		$p_{I,III} = 0,060$ $p_{I,IV} = 0,004$ $p_{I,V} = 0,029$ $p_{II,IV} = 0,020$	$p_{I,V} = 0,039$ $p_{II,V} = 0,031$ $p_{I,IV} = 0,036$ $p_{II,IV} = 0,037$	$p > 0,1$	$p > 0,1$

наповнення на тлі нестійкого судинного тону, як і комбінації зниження кровонаповнення кінцівок з утрудненим венозним відтоком залежно від стадії пубертату, не виявлено.

Таким чином, нестабільність тону судин — найхарактерніший вияв судинних порушень у дітей і підлітків із ЦД, який, очевидно, може бути несприятливим тлом, на котрому формуються різноспрямовані варіанти патології кровообігу на макросудинному рівні: у препубертатному та ранньому пубертатному віці — із тенденцією до утруднення венозного відтоку, а в пізньому пубертатному віці (IV–V стадіях за Tanner) — зі схильністю до зниження кровонаповнення. Указані порушення можуть зумовлювати характер клінічних виявів діабетичних ускладнень у дітей та підлітків, але небезпечніші при ЦД 1 типу, безумовно, порушення мікроциркуляції, інтегральним критерієм яких вважається ЗКІ.

Отримані результати підтвердили залежність ступеня мікроциркуляторних порушень від стану компенсації вуглеводного обміну та тривалості ЦД: показник ЗКІ вірогідно збільшувався від (11,0 ± 2,8) бала в 1 групі (тривалість хвороби 6–12 міс) до (14,5 ± 3,9) бала у 2 групі (тривалість ЦД 1–5 років), (17,0 ± 4,2) бала в 3 групі (тривалість ЦД 5–10 років) та (21,2 ± 5,0) бала в 4 групі (тривалість ЦД понад 10 років), $p_{1,2} = 0,051$, $p_{1,3} = 0,002$, $p_{1,4} < 0,001$, $p_{2,3} = 0,023$, $p_{2,4} < 0,001$, $p_{3,4} = 0,012$. Це може пояснюватись погіршенням компенсації вуглеводного обміну зі збільшенням тривалості хвороби. Відповідно показник ЗКІ виявився вищим у групах з незадовільною компенсацією ЦД — (16,7 ± 5,0) % у групі субоптимального контролю та (16,8 ± 4,9) % у групі високого ризику ускладнень порівняно з показником групи з оптимальним рівнем контролю (13,9 ± 4,2) %, хоч і з недостатньою вірогідністю ($p = 0,09$ та $p = 0,07$ відповідно).

Кореляційний аналіз підтвердив наявність вірогідних зв'язків між показниками ЗКІ та HbA_1 ($r = 0,322$, $p = 0,010$) і більш виражений зв'язок між ЗКІ та тривалістю ЦД ($r = 0,626$, $p < 0,001$). Подальший аналіз показав, що вірогідні відмінності величини ЗКІ залежно від компенсації хвороби спостерігались лише при тривалості ЦД більше 5 років ((18,0 ± 3,5) % у групі субоптимального контролю та (17,9 ± 4,0) % у групі високого ризику ускладнень порівняно з показником групи з оптимальним рівнем контролю (12,7 ± 5,1) % ($p = 0,058$ та $p = 0,067$ відповідно), а у відповідних групах хворих із тривалістю ЦД менше 5 років подібних відмінностей не встановлено, що свідчить про необхідність досить тривалої декомпенсації метаболізму для формування порушень мікроциркуляції.

Оцінка стану мікроциркуляції залежно від ступеня статевої зрілості виявила його вірогідне погіршення в період статевого дозрівання, а саме в III–IV стадіях за Tanner: від (13,2 ± 2,8) бала в I групі та (13,7 ± 3,7) бала в II групі до (17,1 ± 5,6) бала в III групі та (17,4 ± 4,9) бала в IV групі з подальшим деяким зниженням до (16,3 ± 4,4) бала в V групі ($p_{III} = 0,039$, $p_{IV} = 0,021$, $p_{III} = 0,040$, $p_{IV} = 0,019$).

Характеристика діабетичних ускладнень залежно від ступеня статевої зрілості показала, що його зростання супроводжувалося збільшенням частоти саме тих ускладнень, у патогенезі яких головна роль належить ураженню мікроциркуляторного русла — діабетичної ретинопатії та нефропатії в III–V групах за Tanner: від (43,1 ± 5,80) % та (5,6 ± 2,7) % у I групі до (55,8 ± 6,9) % та (25,0 ± 6,0) % у II групі, (62,2 ± 5,7) % та (23,2 ± 5,1) % у III групі, (73,3 ± 5,7) % та (25,0 ± 5,6) % у IV групі, (73,2 ± 5,9) % та (44,6 ± 6,6) % у V групі, $p < 0,05$.

Слід зазначити, що загальна частота ангіопатії, переважно її функціональних стадій (за даними

клінічних виявів та РЕГ), залишалась стабільно високою незалежно як від тривалості ЦД, так і від стадії статевої зрілості, що підтверджував і комплексний аналіз виявів діабетичних ускладнень залежно від ступеня статевої зрілості хворих у двох підгрупах — із тривалістю ЦД менше 5 років та більше 5 років.

Встановлено, що в осіб із тривалістю ЦД понад 5 років як у допубертатному віці ($(61,9 \pm 10,6) \%$), так і протягом усього пубертату ($(65,5 \pm 8,8) \%$ у II групі, $(72,7 \pm 7,7) \%$ у III групі, $(79,4 \pm 6,9) \%$ у IV групі, $(65,5 \pm 8,8) \%$ та $(89,3 \pm 5,8) \%$ у V групі) частота діабетичної ретинопатії перевищувала показники груп хворих з відповідним ступенем статевої зрілості та тривалістю ЦД менше 5 років ($(35,3 \pm 6,7) \%$ у I групі, $p = 0,042$; $(43,5 \pm 10,3) \%$ у II групі, $p > 0,1$; $(58,3 \pm 8,2) \%$ у III групі, $p > 0,1$; $(65,4 \pm 9,3) \%$ у IV групі, $p > 0,1$; та $(57,1 \pm 9,3) \%$ у V групі, $p = 0,088$).

При цьому в пацієнтів із тривалістю ЦД понад 5 років зростання стадії статевої зрілості призводило до збільшення не лише частоти, а й тяжкості діабетичної ретинопатії — від виключно васкулярних змін сітківки в препубертатному та ранньому пубертатному віці (I–II групи за Tanner) до приєднання в III–V групах за Tanner ексудативно-геморагічних змін сітківки, а в поодиноких випадках також ознак проліферації (від $(5,9 \pm 4,0) \%$ у III групі до $(9,1 \pm 5,0) \%$ у V групі).

Серед хворих із тривалістю ЦД до 5 років подібні зміни сітківки виявлено лише в одній особі з V групи, а в інших групах за Tanner діагностувались виключно васкулярні зміни сітківки, хоч і з прогресивним зростанням їх частоти в III–V групах ($(55,5 \pm 8,3) \%$ у III групі, $(65,4 \pm 9,3) \%$ у IV групі та $(53,6 \pm 9,4) \%$ у V групі) порівняно з показниками I–II груп ($(33,3 \pm 6,6) \%$ у I групі, $(43,5 \pm 10,3) \%$ у II групі; $p_{I,III} = 0,039$, $p_{I,IV} = 0,008$, $p_{I,V} = 0,078$ відповідно).

Діабетичну нефропатію у вигляді помірної мікроальбумінурії в дітей із груп без вторинних статевих ознак виявляли досить рідко незалежно від тривалості хвороби ($(5,9 \pm 3,3) \%$ при строках ЦД менше 5 років та $(4,8 \pm 4,6) \%$ при строках ЦД більше 5 років). Наступ пубертату призводив до збільшення частоти діабетичної нефропатії, особливо в групах пацієнтів із тривалістю ЦД понад 5 років ($(31,0 \pm 8,6) \%$ у II, $(36,4 \pm 8,4) \%$ у III, $(26,5 \pm 7,6) \%$ у IV та $(64,3 \pm 9,0) \%$ у V групі) порівняно з відповідними за ступенем статевої зрілості групами дітей і підлітків, що хворіють менше 5 років ($(17,4 \pm 7,9) \%$ у II, $p = 0,089$; $(11,4 \pm 5,2) \%$ у III, $p = 0,017$; $(23,1 \pm 8,4) \%$ у IV та $(64,3 \pm 9,0) \%$ у V групі, для обох $p = 0,035$). Протеїнурія в цілому виявлялась лише серед хворих пубертатного віку, при тривалості ЦД менше 5 років — у поодиноких випадках (від 4 % до 8 %), а серед хворих зі стажем ЦД більше 5 років частота її збільшувалась зі зростанням ступеня статевої

зрілості хворих (від $(8,8 \pm 4,9) \%$ у II групі до $(35,7 \pm 9,0) \%$ у V групі, $p = 0,053$).

Частота гепатопатії закономірно збільшувалась зі зростанням ступеня статевої зрілості як серед хворих із тривалістю ЦД понад 5 років, так і серед осіб, що хворіють менше 5 років, але в V групі за Tanner цей показник був вірогідно вищим при більш тривалому перебігу ЦД ($(82,1 \pm 7,4) \%$) порівняно з частотою гепатопатії при терміні хвороби менше 5 років ($(62,1 \pm 9,2) \%$, $p_{1,3} = 0,095$).

Діабетичну енцефалопатію в дітей та підлітків із тривалістю ЦД 5 років виявляли практично з однаковою частотою у хворих із різним ступенем статевої зрілості (від $(61,5 \pm 9,5) \%$ у III групі до $75,0 \pm 8,2) \%$ у V групі). Серед пацієнтів з тривалістю ЦД більше 5 років частота енцефалопатії залишалась стабільно високою в I–III групах за Tanner та вірогідно збільшувалась на пізніх стадіях пубертату ($(91,2 \pm 4,9) \%$ у IV та $(89,3 \pm 5,8) \%$ у V групі), що виявилось вірогідно вищим порівняно з показниками відповідних за ступенем статевої зрілості груп хворих із тривалістю хвороби менше 5 років ($(61,5 \pm 9,5) \%$ у IV групі, $p = 0,008$; та $(75,0 \pm 8,2) \%$ у V групі, $p_{I,III} = 0,097$).

Затримку росту в цілому виявляли досить рідко — у $(6,4 \pm 1,4) \%$ хворих, у тому числі у $(4,2 \pm 1,6) \%$ хлопців та в $(9,0 \pm 2,3) \%$ дівчат ($p = 0,087$). Зростання тривалості ЦД супроводжувалося збільшенням частоти випадків затримки росту від $(2,1 \pm 2,1) \%$ та $(2,9 \pm 1,4) \%$ при строках захворювання 0,5–1 та 1–5 років відповідно до $(12,2 \pm 3,3) \%$ та $(11,1 \pm 6,2) \%$ серед хворих із тривалістю ЦД 5–10 та більше 10 років відповідно ($p_{1,3} = 0,045$, $p_{1,4} = 0,097$, $p_{2,4} = 0,057$). При цьому серед хворих із тривалістю ЦД менше 5 років затримка росту виявлялась лише в II–IV групах за Tanner із низькою частотою (4–6 %). Водночас серед пацієнтів із тривалістю ЦД понад 5 років затримку росту виявляли значно частіше, особливо у II–III групах за Tanner, де її поширеність становила $(20,1 \pm 7,7) \%$ та $(21,2 \pm 4,0) \%$ порівняно з групою хворих препубертатного віку ($(4,8 \pm 4,8) \%$, $0,1 > p > 0,05$).

Отже, перебіг ЦД 1 типу в дітей та підлітків завжди вважався тяжким, але якщо раніше найнебезпечнішою його складовою були гострі ускладнення хвороби через недосконалість лікувальних технологій, незадовільну якість препаратів інсуліну тощо, то наразі більшого значення набувають хронічні діабетичні ускладнення, перш за все мікросудинні, що призводять до ураження різних органів і систем. Клінічні симптоми хронічних ускладнень ЦД 1 типу в дитячому віці зазвичай мають дуже незначні вияви або взагалі відсутні, але численні попередні дослідження перебігу захворювання в цього вікового контингенту хворих показали, що в переважній більшості випадків за даними додаткового лабораторно-інструментального обстеження виявляються

ті чи інші патологічні зрушення. Це підтверджують і результати нашого дослідження.

Висновки

Перебіг ЦД 1 типу в пубертатному віці супроводжується зростанням частоти діабетичних уск-

ладнень, особливо на III–IV стадії за Tanner, що відбувається на тлі зниження ефективності інсулінотерапії та погіршення компенсації вуглеводного обміну і збігається з фізіологічною перебудовою серцево-судинної та нервової системи, становленням репродуктивної системи з відповідними гормональними зрушеннями в цей період.

ЛІТЕРАТУРА

- Абраменкова Г.Ф., Делягин В.М., Мельникова М.Б., Волков И.Э. УЗИ в диагностике диабетической кардиомиопатии и атеросклеротического поражения сосудов при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков // SonoAce-Ultrasound. — 2008. — N 17. — <http://www.medi-son.ru/si/art272.htm>
- Азова Е.А. Осложнения сахарного диабета у детей и подростков: региональный мониторинг, оптимизация медицинской помощи: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия». — Нижний Новгород, 2009. — 46 с.
- Большова О.В., Самсон О.Я., Музь В.А. та ін. Цукровий діабет у дітей та підлітків України: епідеміологія, діагностика, лікування, ускладнення // Сімейна медицина. — 2008. — № 1. — С. 23—28.
- Галкина Г.А. Диабетическая периферическая полиневропатия у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика, лечение // Международный эндокринологический журнал. — 2008. — № 5 (17). — С. 29—35.
- Глоба Є.В. Частота хронічних ускладнень цукрового діабету у хворих на цукровий діабет дітей та підлітків в південному регіоні України за даними реєстру // Проблеми ендокринної патології. — 2010. — № 2. — С. 30—34.
- Зелінська Н.Б. Стан надання спеціалізованої допомоги дітям, хворим на цукровий діабет, в межах виконання комплексної програми «Цукровий діабет» за 2005 р. // Ендокринологія в Україні: організація та надання медичної допомоги: Наук.-практ. конфер. з міжнар. участю, 31 трав. — 2 черв. 2006 р.: Збірник лекцій. — Харків, 2006. — С. 63—68.
- Зубкова С.Т., Варгатий С.Я. Цукровий діабет і прихована серцево-судинна патологія // Ендокринологія. — 2005. — т. 10, № 2. — С. 138—145.
- Зубкова С.Т., Тронько Н.Д. Сердце при эндокринных заболеваниях. — К., 2006. — 200 с.
- Иванов А.П., Кукса В.П., Мартынова М.И. Функциональное состояние миокарда у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа // Медицинский научный и учебно-методический журнал. — 2002. — № 8. — С. 59—60 — http://www.medic-21vek.ru/rubric/element.php?l_BLOCK_ID=45&SECTION_ID=253&ELEMENT_ID=2052
- Кондратьева Е.И. Клинико-генеалогические и иммуно-метаболические механизмы формирования сахарного диабета 1 типа и его осложнений у детей и подростков и их значение в выборе стратегии реабилитации: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия». — Томск, 2001. — 48 с.
- Леженко Г.О., Пашкова О.Є., Каменшик А.В. та ін. Стан вегетативної регуляції у дітей з цукровим діабетом 1 типу в динаміці захворювання // Международный эндокринологический журнал. — 2007. — № 2 (8). — С. 31—33.
- Логачев М.Ф., Созыкина М.А., Рыбкина Г.В. и др. Влияние состояния компенсации и продолжительности сахарного диабета 1 типа на вариабельность ритма сердца у детей и подростков // Педиатрия. — 2006. — № 2. — С. 29—35.
- Мартынова М.И., Марченко Л.Ф., Картелишев А.В. и др. Осложнения сахарного диабета у детей и подростков: современная концепция патогенеза, функциональной диагностики и терапии // Педиатрия. — 2003. — № 5. — С. 1—5.
- Сичинава И.Г. Профилактика поздних осложнений сахарного диабета у детей и подростков (пути оптимизации амбулаторной помощи): Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.03 «Эндокринология». — М., 1998. — 22 с.
- Сичинава И.Г., Касаткина Э.П., Одуа Е.А., Лобанова А.М. Распространенность инсулинзависимого сахарного диабета и частота сосудистых осложнений среди детей и подростков Москвы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 2 — С. 35—38.
- Чумак С.О. Діагностика та лікування діабетичних ангіопатій у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу: автореф. дис. ...к. мед. н.: 14.01.14 / С.О. Чумак. — К., 1995. — 22 с.
- Amin R., Schultz C., Ong K. et al. Low IGF-I and elevated testosterone during puberty in subjects with type 1 diabetes developing microalbuminuria in comparison to normoalbuminuric control subjects: the Oxford Regional Prospective Study // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, N 5. — P. 1456—1461.
- Amin R., Turner C., van Aken S. et al. The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetic subjects: The Oxford Regional Prospective Study // Kidney Int. — 2005. — Vol. 68, N 4. — P. 1740—1749.
- Bahri-Ben Mrad F., Gouider R., Fredj M. et al. Childhood diabetic neuropathy: a clinical and electrophysiological study // Funct. Neurol. — 2000. — Vol. 15, N 1. — P. 35—40.
- Bouhanick B., Raguin H., Rohmer V. et al. Description of microangiopathy in children with type 1 diabetes mellitus: a 19-year retrospective study // Diabetes Metab. — 2003. — Vol. 29, N 4 Pt 1. — P. 395—402.
- Boysen A., Lewin M.A., Hecker W. et al. Autonomic function testing in children and adolescents with diabetes mellitus // Pediatr Diabetes. — 2007. — Vol. 8, N 5. — P. 261—264.
- Chessa M., Butera G., Lanza G.A. et al. Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children // Herz. — 2002. — Vol. 27, N 8. — P. 785—790.
- Chiarelli F., Catino M., Tumini S. et al. Advanced glycation end products in adolescents and young adults with diabetic angiopathy // Pediatr Nephrol. — 2000. — Vol. 14, N 8—9. — P. 841—846.
- Chiarelli F., de Martino M., Mezzetti A. et al. Advanced glycation end products in children and adolescents with diabetes: relation to glycemic control and early microvascular complications // J. Pediatr. — 1999. — Vol. 134, N 4. — P. 486—491.
- De Block C.E., De Leeuw I.H., Van Gaal L.F. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28, N 7. — P. 1649—1655.
- Devaraj S., Cheung A.T., Jialal I. et al. Evidence of increased inflammation and microcirculatory abnormalities in patients with type 1 diabetes and their role in microvascular complications // Diabetes. — 2007. — Vol. 56, N 11. — P. 2790—2796.
- Donaghue K.C., Fairchild J.M., Craig M.E. et al. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, N 4. — P. 1224—1229.
- Donaghue K.C., Fung A.T., Hing S. et al. The effect of prepubertal diabetes duration on diabetes. Microvascular complications in early and late adolescence // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20, N 1. — P. 77—80.
- Dorchy H. Screening for subclinical complications in young type 1 diabetic patients: experience acquired in Brussels // Pediatr. Endocrinol. Rev. — 2004. — N 1(4). — P. 380—403.
- Drummond K.N., Kramer M.S., Suissa S. et al. Effects of duration and age at onset of type 1 diabetes on preclinical manifestations of nephropathy // Diabetes. — 2003. — Vol. 52, N 7. — P. 1818—1824.
- Florys B. Association of lipid metabolism with subclinical diabetic cardiomyopathy in children and adolescents with type 1 diabetes // Med. Sci. Monit. — 2000. — Vol. 6, N 2. — P. 342—347.
- Gallego P.H., Bulsara M.K., Frazer F. et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a population-based sample of children and adolescents with T1DM in Western Australia // Pediatr Diabetes. — 2006. — Vol. 7, N 3. — P. 165—172.
- Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes // Endocr. Pract. — 2006. — Vol. 12, Suppl. 1. — P. 34—41.
- Karavanaki-Karanassiou K. Autonomic neuropathy in children and adolescents with diabetes mellitus // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 14, Suppl. 5. — P. 1379—1386.
- Kostolanská J., Jakus V., Barák L. Glycation and lipid peroxidation in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus with and without diabetic complications // J. Pediatr Endocrinol Metab. — 2009. — Vol. 22, N 7. — P. 635—643.
- Lawson M.L., Sochett E.B., Chait P.G. et al. Effect of puberty on markers of glomerular hypertrophy and hypertension in IDDM // Diabetes. — 1996. — Vol. 45, N 1. — P. 51—55.
- Massin M.M., Derkenne B., Tallsund M. et al. Cardiac autonomic dysfunction in diabetic children // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22, N 11. — P. 1845—1850.
- Mohsin F., Craig M.E., Cusumano J. et al. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002 // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28, N 8. — P. 1974—1980.
- Mysliwiec M., Balcerska A., Zorena K. et al. Serum and urinary cytokine homeostasis and renal tubular function in children with type 1 diabetes

- mellitus // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 19, N 12. — P. 1421—1427.
40. Olsen B.S., Sjolie A., Hougaard P. et al. A 6-year nationwide cohort study of glycaemic control in young people with type 1 diabetes. Risk markers for the development of retinopathy, nephropathy and neuropathy. Danish Study Group of Diabetes in Childhood // *J. Diabetes Complications.* — 2000. — Vol. 14, N 6. — P. 295—300.
 41. Petitti D.B., Imperatore G., Palla S.L. et al. Serum lipids and glucose control: the SEARCH for Diabetes in Youth study // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2007. — Vol. 161, N 2. — P. 159—165.
 42. Porta M., Dalmasso P., Grassi G. et al. Pre-pubertal onset of type 1 diabetes and appearance of retinopathy // *Diabetes Metab.* — 2004. — Vol. 30, N 3. — P. 229—233.
 43. Riihimaa P.H., Suominen K., Tolonen U. et al. Peripheral nerve function is increasingly impaired during puberty in adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24, N 6. — P. 1087—1092.
 44. Sajić S., Petrović R. Subclinical peripheral neuropathy in type 1 diabetic adolescents and its relationship with metabolic control // *Srp. Arh. Celok. Lek.* — 2005. — Vol. 133, N 7—8. — P. 358—362.
 45. Schram M.T., Chaturvedi N., Schalkwijk C.G. et al. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes—the EURODIAB Prospective Complications Study // *Diabetologia.* — 2005. — Vol. 48, N 2. — P. 370—378.
 46. Schultz C.J., Konopelska-Bahu T., Dalton R.N. et al. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Oxford Regional Prospective Study Group // *Diabetes Care.* — 1999. — Vol. 22, N 3. — P. 495—502.
 47. Schwab K.O., Doerfer J., Hecker W. et al. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV) // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29, N 2. — P. 218—225.
 48. Shamir R., Kassis H., Kaplan M. et al. Glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus improves lipid serum levels and oxidative stress // *Pediatr Diabetes.* — 2008. — Vol. 9, N 2. — P. 104—109.
 49. Svensson M., Eriksson J.W., Dahlquist G. Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study in northern Sweden // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27, N 4. — P. 955—962.
 50. Tylleskär K., Tuvemo T., Gustafsson J. Diabetes control deteriorates in girls at cessation of growth: relationship with body mass index // *Diabet Med.* — 2001. — Vol. 18, N 10. — P. 811—815.
 51. Verrotti A., Loiacono G., Mohn A., Chiarelli F. New insights in diabetic autonomic neuropathy in children and adolescents // *Eur. J. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 161, N 6. — P. 811—818.
 52. Verrotti A., Trotta D., Salladini C. et al. Preventing microvascular diabetic complications in children and adolescents: looking beyond glycaemic control // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2003. — Vol. 4, N 4. — P. 525—532.
 53. White N.H., Cleary P.A., Dahms W., Goldstein D. et al. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) // *J. Pediatr.* — 2001. — Vol. 139, N 6. — P. 804—812.

Осложнения сахарного диабета 1 типа у детей и подростков (обзор литературы и собственные данные)

Е.А. Будрейко

В работе представлен обзор литературы, касающейся динамики частоты формирования диабетических осложнений у детей и подростков, за последние 20 лет в разных регионах мира. Автором приведены собственные данные комплексного исследования течения сахарного диабета 1 типа у 310 детей и подростков разного возраста и пола. Продемонстрированы особенности частоты и структуры сосудистых осложнений у больных разных возрастных групп, доказано возрастание распространенности диабетических осложнений в период пубертата, особенно диабетической ретинопатии и нефропатии, что обусловлено ухудшением микроциркуляции на III—IV стадии по Tanner.

Ключевые слова: сахарный диабет, дети, подростки, осложнения.

Complications of type 1 diabetes in children and adolescents (review of the literature and own data)

O.A. Budreiko

This paper presents a review of the literature on the dynamics of the formation rate of diabetic complications in children and adolescents over the past 20 years in various parts of the world. The author has presented a comprehensive study of its own data flow type 1 diabetes in 310 children and adolescents of different age and sex. The features of the frequency and structure of vascular complications in patients of different age groups have been demonstrated, we have proved the prevalence of diabetic complications increases during puberty, especially diabetic retinopathy and nephropathy, due to the deterioration of the microcirculation in stage III—IV on Tanner.

Key words: diabetes mellitus, children, adolescents, complications.

Сравнение разных критериев диагностики метаболического синдрома у детей с избыточной массой тела и ожирением



Е.Г. Вайнилович¹, М.Л. Лушик¹,
С.А. Запольский², Л.И. Данилова¹

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

Ожирение является одним из основных факторов, способствующих развитию метаболического синдрома (МС) у детей. В настоящее время нет общепринятых единых критериев диагностики МС у детей.

Целью исследования является сравнение частоты МС, определенного с помощью разных критериев, у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Материалы и методы. В исследование включены 29 детей 9–13 лет с ожирением (ИМТ > +2 SDS), 22 — с избыточной массой тела (ИМТ >+1 SDS, но ≤ +2 SDS) и 28 — с нормальной массой тела (ИМТ ≥ - 2 SDS, но ≤ +1 SDS). МС диагностировался по критериям Weiss (2004), Ford (2005), Cruz (2004) и IDF (2007).

Результаты и обсуждение. Согласно полученным данным частота МС у детей с ожирением составила по Weiss (2004) 13,8 %, по Ford (2005) 24,1 %, по Cruz (2004) 20,7 %, по IDF (2007) 17,2 %, в то время как только у 1 ребенка группы контроля диагностирован МС по Ford (2005) — 3,6 % и у 1 ребенка группы избыточной массы тела по Cruz (2004) — 4,5 %, что сопоставимо с данными для европейской популяции детей этого возраста. Статистически достоверной разницы в частоте МС у детей с ожирением по разным критериям не выявлено.

Выводы. МС встречается достоверно чаще у детей с ожирением по всем критериям. Критерии МС IDF (2007) могут служить унифицированным подходом для верификации МС в детской популяции.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, метаболический синдром, дети.

Метаболический синдром (МС) представляет собой кластер факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2 типа, которые включают абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию и нарушенную толерантность к глюкозе.

Ожирение, особенно по абдоминальному типу, является одним из основных факторов, предрасполагающих к развитию МС у детей и подростков.

По данным 3-го Национального исследования здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES III, 1988–1994, США), среди 2430 детей МС выявлен у 4 % участников, а у детей с ожирением — с индексом массы

тела (ИМТ) ≥ 95-го возрастного перцентиля (ПЦ) — распространенность МС составила 30 % [7]. Более того, частота МС связана с выраженностью ожирения у детей и подростков. Так, при умеренном ожирении (средний ИМТ 33,4 кг/м²) МС встречался у 38,7 %, а при выраженном ожирении (средний ИМТ 40,6 кг/м²) — у 49,7 % детей и подростков [23].

Несмотря на огромный интерес к проблеме метаболических нарушений у детей и подростков, связанных с избыточной массой тела и ожирением, до сих пор не существует общепризнанных критериев диагностики МС в детской популяции. По данным литературы, встречается до 46 класси-

Стаття надійшла до редакції 7 лютого 2012 р.

Вайнілович Олена Геннадіївна, наук. співр. кафедри ендокринології
220096, Білорусь, м. Мінськ, вул. Уборевича, 73. Тел. +37517 340-01-38
E-mail: yelenava@hotmail.com

фикацій МС у дітей, більшість з них специфічні тільки для определенного дослідження [12]. Більшість пропозованих класифікацій МС у дітей ґрунтовані на дорослих критеріях МС з урахуванням перцентильних вікових значень біохімічних і антропометричних показателів.

Відсутність єдиної класифікації МС у дітей і підлітків призводить до значущим різницям в частоті даного синдрому в дитячій популяції в залежності від використаних критеріїв. При обстеженні 1513 підлітків Північної Америки МС був діагностовано у 4,2 % і 8,4 % по критеріям, рекомендованим NCEP ATP III (The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, 2001) і ВОЗ відповідно [15]. По даним N.K. Vikram і соавт. (2006), розповсющеність МС у підлітків Індії варіювала від 0,8 % до 10,2 % при використанні різних критеріїв МС [22]. Більше того, в дослідженні R.K. Golley і соавт. (2006) різниця в розповсющеності МС у дітей препубертатного віку при використанні шести різних класифікацій МС складала від 0–4 % (при використанні дорослих критеріїв) до 39–60 % (при оцінці рівня інсуліну і вікових перцентилей порогових значень метаболічних показателів) [14].

Цілью даного дослідження є порівняння частоти виявлення МС, определенного з допомогою різних критеріїв, у дітей 9–13 років з надмірною масою тіла і ожирінням.

Матеріали і методи

В дослідження включені діти 9–13 років з надмірною масою тіла (22 людини) і ожирінням (29 людини) без серйозних хронічних захворювань. В групу контролю вошли здорові діти з нормальною масою тіла (28 людини). У дітей і батьків узяті інформовані згоду.

Антропометричні вимірювання і огляд проводили в першу половину дня. Ріст вимірювали з допомогою стандартного вертикального ростоміра з відкидним табуретом з точністю до 0,1 см. Маса тіла вимірювали в нижньому б'єльї з точністю до 0,1 кг з допомогою напольних біоімпедансних вагів Tanita (TF-780, Токио, Японія) з аналізатором процентного вмісту жиру тканин (%ЖТ) біоімпедансним методом. Перед вимірюванням маси тіла в пульта біоімпедансних вагів вносились дані кожного дитини: вік, вік і ріст. Вимірювання об'єму талії (ОТ) проводили згідно рекомендаціям ВОЗ вимірювальною стрічкою горизонтально посередині між нижнім краєм реберної дуги і підвздошної кісткою з точністю до 0,1 см.

АД вимірювали на обох руках в положенні сидіння після 5-хвилинного відпочинку, для аналізу брали середнє систолічне (САД) і середнє діастолічне АД (ДАД). Збір крові проводився натомі-

шак після нічного голодання. Біохімічний аналіз сироватки крові проводився стандартизованим ферментним методом з допомогою багатоканального автоматичного біохімічного аналізатора Hitachi 911, Roshe Diagnostics, Німеччина, і включав загальний холестерин (ОХС), холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, тригліцериди (ТГ), мочеву кислоту, глюкозу. Інсулін визначали в сироватці крові імунорадіометричним методом на автоматичній системі радіоімунного аналізу STRATEC SR 300, Beckman coulter, Німеччина. Для виключення субклінічного гіпотиреозу у всіх дітей був визначений тиреотропний гормон (ТТГ) імуноферментним методом на автоматичному аналізаторі AXSYM, Abbot, США. Діти з ТТГ вище або нижче норми були виключені з дослідження.

Критерії діагностики. ІМТ визначали по формулі: маса (кг)/ріст (м)².

Для діагностики категорій маси тіла використовували таблиці сигмальних відхилень SDS ІМТ ВОЗ (2007) для дітей і підлітків 5–19 років з критеріями нормальної маси тіла при ІМТ ≥ -2 SDS, но $\leq +1$ SDS, надмірної маси тіла при ІМТ $> +1$ SDS, но $\leq +2$ SDS і ожиріння при ІМТ $> +2$ SDS [24]. Наше попереднє дослідження показало точну узгодженість референтних таблиць ІМТ ВОЗ (2007) з таблицями ІМТ для білоруської популяції дітей [3] при діагностиці категорій маси тіла у молодших школярів [1].

Оскільки в Білорусі не розроблені перцентильні таблиці ОТ у дітей, для діагностики абдоминального ожиріння використовували референтні таблиці ОТ по даним дитячої популяції Великобританії 5–16 років (2001) з критерієм ОТ ≥ 90 -го ПЦ в залежності від віку і статі [18]. Вибір таблиць обумовлено тим, що в них використовується методика вимірювання ОТ, рекомендована ВОЗ, вони розроблені по даним популяції дітей Великобританії 1988 г. ще до значущого зростання ожиріння серед дітей в Європі [18]. Крім того, ці таблиці були представлені одними з перших в Європі і також використовувалися в інших країнах до розробки власних перцентильних таблиць ОТ у дітей.

ПЦ АД у дітей з урахуванням віку, статі і росту визначали по таблицям значень АД згідно Четвертому доповіді по діагностиці, оцінці і ліченню високого АД у дітей Робочої групи по підвищеному АД у дітей і підлітків Національної освітньої програми по АД, США (NHVPER, 2004) [19]. Для визначення ПЦ росту використовували таблиці фізичного розвитку дітей CDC (The Centers for Disease Control and prevention, США, 2000) [17]. Перцентильні значення ліпідів в залежності від статі і віку визначалися по таблицям ліпідів і ліпопротеїнів для дітей і підлітків 5–19 років з дослідження

Таблиця 1

Классификации метаболического синдрома у детей и подростков

Критерии	Ожирение	Компоненты метаболического синдрома				
		АД	ТГ	ЛПВП	Углеводный обмен ²	
Weiss (2004)	ИМТ ≥ 2 SDS (соотв. возрасту и полу)	> 95-го ПЦ (соотв. возрасту, полу и росту)	> 95-го ПЦ (соотв. возрасту, полу и расе)	< 5-го ПЦ (соотв. возрасту, полу и расе)	НТГ (ADA 1997) (глюкоза плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л)	
Ford (2005)	ОТ ≥ 90 -го ПЦ (соотв. возрасту и полу)	≥ 90 -го ПЦ (соотв. возрасту, полу и росту)	$\geq 1,2$ ммоль/л	$\leq 1,03$ ммоль/л	глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или НТГ (ADA 2003)	
Cruz (2004)	ОТ ≥ 90 -го ПЦ (соотв. возрасту, полу и расе)	> 90-го ПЦ (соотв. возрасту, полу и росту)	≥ 90 -го ПЦ (соотв. возрасту, полу и расе)	≤ 10 -го ПЦ (соотв. возрасту, полу и расе)	НТГ (ADA 1997) (глюкоза плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л)	
IDF 2007	Возраст 6 — < 10 лет ¹ Возраст 10 — < 16 лет	ОТ ≥ 90 -го ПЦ ³ или взрослые значения, если они меньше	САД ≥ 130 или Δ АД ≥ 85 мм рт. ст	$\geq 1,7$ ммоль/л	$< 1,03$ ммоль/л	глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л
Возраст > 16 лет (взрослые критерии)	ОТ ≥ 94 см (для мужчин); ≥ 80 см (для женщин)	САД ≥ 130 или Δ АД ≥ 85 мм рт. ст или лечение АГ	$\geq 1,7$ ммоль/л или лечение высоких ТГ	$< 1,03$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин или на фоне лечения	глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л	

Примечания:

¹ МС не может быть диагностирован, однако дальнейшие исследования могут проводиться при наследственной отягощенности по МС, СД 2 типа, АГ, ССЗ и /или ожирению;

² для всех определений МС пациенты с СД 2 типа классифицируются как имеющие компонент нарушение углеводного обмена;

³ референтные таблицы перцентилей ОТ у детей для данной популяции

LRCPPS (the Lipid Research Clinic Pediatric Prevalence Study, 1981) [21]. Индивидуальные значения перцентилей ИМТ, ОТ, роста, АД, липидов с учетом возраста и пола (и роста для АД) ребенка вычислялись с помощью метода линейной аппроксимации на основании опубликованных референтных таблиц перцентильных значений [2]. Индивидуальные показатели сигмального отклонения ИМТ вычислялись по методу Cole с помощью LMS-формулы [6].

Для диагностики МС у детей применяли следующие классификации, наиболее часто встречающиеся в литературе (табл. 1):

— R. Weiss и соавт. (2004) [23], в которой использованы модифицированные и адаптированные к возрасту критерии ВОЗ, 1999 [25], и NCEP АТР III [10], далее Weiss (2004);

— E.S. Ford и соавт. (2005) [11], где авторы использовали адаптированные к возрастным параметрам критерии NCEP АТР III [7] и вновь принятый ADA уровень гликемии плазмы натощак $> 5,6$ ммоль/л [13], далее Ford (2005);

— M.L. Cruz и соавт. (2004), основанная на критериях NCEP АТР III, адаптированным по возрастным перцентилем у детей [8], далее Cruz (2004);

— классификация Международной диабетической федерации (IDF) [26], предложенная в 2007 г.

и основанная на критериях МС IDF (2005) у взрослых, далее IDF (2007).

В литературе критерии Ford (2005) и Cruz (2004) называют педиатрическими критериями NCEP АТР III.

МС у детей диагностировали:

— при наличии трех и более компонентов МС по критериям Weiss (2004), Ford (2005) и Cruz (2004),

— при наличии абдоминального ожирения плюс два любых других фактора по критериям IDF (2007).

Индекс чувствительности к инсулину HOMA-IR вычисляли по формуле:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{Инсулин натощак (мкЕд/мл)}] / 22,5.$$

Статистика. Проверку на нормальность распределения оцениваемых показателей проводили с помощью критерия Шапиро—Уилка. Для сравнения трех групп по показателям с нормальным распределением использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с тестом множественного сравнения Бонферрони, при распределении, отличительном от нормального, — непараметрический Н-тест Крускала—Уоллиса (KW). При выявлении последним тестом достоверной закономерности проводили сравнение всех групп попарно по U-критерию Манна—Уитни. Сравнение час-

тоты МС между группами проводили с помощью теста хи-квадрат (χ^2). Значения приведены как среднее значение \pm стандартное отклонение (SD) при нормальном распределении и как медиана (Me) и межквартильный размах [P25; P75] при распределении, отличительном от нормального. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS 16.0 (SPSS, Чикаго, Иллинойс, США).

Результаты и обсуждение

В группу исследования включены 79 детей (табл. 2). Дети трех групп не отличались по возрасту, росту, ОХС, ХС ЛПНП, глюкозе. У детей с избыточной массой тела и ожирением были выше масса тела, ИМТ, SDS ИМТ, ОТ, %ЖТ, САД, ДАД, уровень ТГ, инсулина, НОМА-IR, ниже уровень ЛПВП.

Согласно полученным данным, частота МС у детей с ожирением оказалась значительно выше по сравнению с группой контроля и избыточной массы тела, независимо от используемой классификации (рис. 1). Только у 1 ребенка группы контроля диагностирован МС по Ford (2005) — 3,6 %, у 1 ребенка группы избыточной массы тела выявлен МС по Cruz (2004) — 4,5 %. В то же время у детей с ожирением частота МС по Weiss (2004) составила 13,8 %, по Ford (2005) — 24,1 %, по Cruz (2004) — 20,7 %, по IDF (2007) — 17,2 %. Статистически достоверной разницы в частоте МС у детей с ожирением, измеренным разными критериями, не было выявлено ($\chi^2 = 0,765$, $p = 1,000$).

Данные исследований также демонстрируют, что МС встречается преимущественно у детей и подростков с ожирением. В работе E. Goodman и соавт. (2004) частота МС у подростков с ожирением составила 19,5 % по критериям АТР III и 38,9 % по ВОЗ, тогда как в общей группе обследованных МС был диагностирован только у 4,2 % и 8,4 % соответственно.

Полученные нами результаты по частоте МС у детей с ожирением схожи с данными Европейского эпидемиологического исследования МС у подростков с ожирением (включившего Францию, Грецию, Италию, Польшу, Венгрию), которое показало, что МС по педиатрическим критериям NCEP АТР III и IDF (2007) встречался у 20,3 % и 16,4 % подростков соответственно [4]. Для сравнения: наши результаты показали частоту МС 20,7 % по Cruz (2004) и 17,2 % по IDF (2007).

Согласно данным из Франции у детей 10–16 лет с избыточной массой тела и ожирением распространенность МС по критериям IDF (2007) составила 8,9 %, а по педиатрическим критериям NCEP АТР III — 14,5 % [9], что фактически совпадает с нашими данными для общей группы детей с избыточной массой тела и ожирением (9,8 % по IDF и 13,7 % по Cruz и Ford). Схожие данные получены у подростков с избыточной массой тела и ожирением

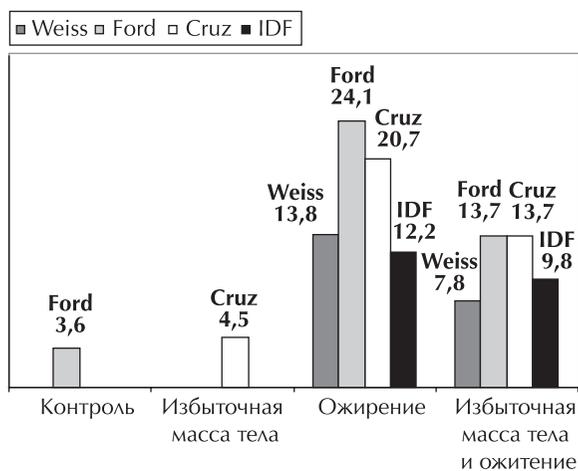


Рис. 1. Частота МС, определенного разными критериями, у детей с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением (%)

нием из Португалии (средний возраст 13,4 года), где частота МС по критериям IDF (2007) составила 8,9 %, а по педиатрическим критериям NCEP АТР III — 15,6 % [5].

Однако в популяциях с высоким риском развития СД 2 типа МС встречается чаще. Например, по данным G.Q. Shaibi и соавт. (2008), у детей 8–13 лет из группы риска по СД 2 типа (латиноамериканцы, родственники 1 степени с СД 2 типа, ИМТ \geq 85-го ПЦ) частота МС составила 30,7 % по Cruz (2004) и 25,7 % по Weiss (2004) [20].

Полученные нами результаты демонстрируют, что у детей младшего школьного возраста (9–13 лет) с ожирением формируются метаболические нарушения и факторы риска ССЗ, присущие взрослой популяции, и достоверно выше показатели, характеризующие развитие ИР: уровень инсулина и НОМА-IR, а также уровень ТГ, САД, ДАД и ниже ХС ЛПВП.

Исследования МС у детей и подростков продемонстрировали выраженную диагностическую нестабильность категорий МС по мере роста и развития детей, особенно подростков. E. Goodman и соавт. (2007) показали, что в течение трех лет наблюдения почти у половины молодых людей, которые имели МС в начале исследования, теряются критерии диагностики МС, в то время как увеличивается количество подростков с вновь диагностированным МС. Эта тенденция более выражена при использовании педиатрических критериев МС с перцентильным определением уровней АД и липидов соответственно возрасту и полу, чем при применении единых критериев МС Международной диабетической федерации (IDF, 2007) [16].

При разработке критериев МС у детей и подростков IDF (2007) учитывались следующие особенности, которые делают их более универсальными по сравнению с педиатрическими критериями [26]:
— В основе Консенсуса IDF (2007) лежит опыт применения ранее предложенных основ-

Таблиця 2
Характеристика дітей по 3 групам наблюдения

Показатели	Контроль, N 1	Изб. масса, N 2	Ожирение, N 3	F (Anova)/KW р	Бонфер./U р
Количество (М/Δ)	28 (14/14)	22 (9/13)	29 (18/11)		
Возраст, годы	10,85 [10,19; 11,88]	11,13 ± 1,09	10,69 ± 1,12	KW = 2,906; 0,234	
Рост, см	147,55 ± 7,59	148,89 ± 8,73	149,26 ± 9,03	F = 0,316; 0,730	
Масса тела, кг	37,26 ± 6,32	48,60 ± 7,43	57,57 ± 11,91	F = 36,032 < 0,001	1 < 2,3*** 2 < 3***
ИМТ, кг/м ²	17,01 ± 1,74	21,78 ± 1,15	25,55 ± 2,72	F = 125,2 < 0,001	1 < 2,3*** 2 < 3***
SDS ИМТ	-0,18 ± 0,69	1,62 ± 0,27	2,58 ± 0,34	F = 237,6 < 0,001	1 < 2,3*** 2 < 3***
%ЖТ, %	18,91 ± 4,49	27,36 ± 4,78	34,86 ± 7,59	F = 52,237 < 0,001	1 < 2,3*** 2 < 3***
ОТ, см	60,01 ± 4,05	71,28 ± 4,87	82,01 ± 8,58	F = 87,205 < 0,001	1 < 2,3*** 2 < 3***
САД, мм рт ст	95 [88; 98,8]	98,32 ± 8,11	102,9 ± 14,12	KW = 10,471; 0,005	1 < 2* 1 < 3**
ДАД, мм рт ст	57,04 ± 6,77	60 [55; 60,5]	62 [57,5; 70,0]	KW = 8,224; 0,016	1 < 3**
ОХС, ммоль/л	4,39 ± 0,96	4,34 ± 0,89	4,67 ± 0,78	F = 1,094; 0,340	
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,52 ± 0,74	2,67 ± 0,73	2,92 ± 0,69	F = 2,264; 0,111	
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,49 ± 0,29	1,24 [1,14; 1,52]	1,32 ± 0,24	KW = 6,949; 0,031	1 > 2,3*
ТГ, ммоль/л	0,6 [0,50; 0,98]	0,94 ± 0,42	0,90 [0,64; 1,40]	KW = 7,557; 0,023	1 < 2,3*
Моч. кислота, ммоль/л	204,6 ± 49,3	217,13 ± 43,59	228,20 ± 59,94	F = 1,045; 0,359	
Глюкоза, ммоль/л	5,24 ± 0,70	4,90 ± 0,81	5,03 ± 0,86	F = 1,206; 0,305	
Инсулин, мкЕД/мл	8,76 [5,67; 9,72]	12,04 [7,19; 14,96]	12,92 [10,22; 17,02]	KW = 15,756 < 0,001	1 < 3*** 2 < 3*
НОМАIR	1,9 [1,21; 2,47]	2,24 [1,46; 3,09]	2,93 [2,02; 4,06]	KW = 10,615; 0,005	1 < 3***
Таннер 1	М/Δ: 13/2	6/2	16/3		
Таннер 2	М/Δ: 1/7	3/5	2/3		
Таннер 3	М/Δ: 0/4	0/3	0/3		
Таннер 4	М/Δ: 0/1	0/3	0/2		

Примечание. *р < 0,05, ** р < 0,01, *** р < 0,001

ных классификаций МС у детей и подростков R. Weiss и соавт. (2004) [23], S. Cook и соавт. (2003) [7], E.S. Ford и соавт. (2005) [11] и др.

— Критерии IDF разделены на 3 основные возрастные группы: 6—<10 лет, 10—<16 лет и ≥16 лет.

— Основным диагностическим критерием является абдоминальное ожирение, определенное по ОТ. За пороговое значение берется 90-й ПЦ значений ОТ для определенного возраста и пола на основе референтных таблиц, разработанных для данной популяции.

— Критерии IDF не рекомендуют диагностировать МС у детей 6—<10 лет. Однако дети данного возраста с $OT \geq 90$ -го ПЦ могут пройти дальнейшее обследование при наследственной отягощенности по МС, СД 2 типа, АГ, ССЗ и/или ожирению. Такому ребенку и его семье должны даваться рекомендации по снижению массы тела.

— В группе 10—<16 лет для упрощения использования критериев IDF в клинической практике берутся единые значения ХС ЛПВП для обоих полов и уровень ТГ и АД из взрослых критерии МС IDF.

— У подростков ≥ 16 лет используются взрослые критерии МС IDF.

Наше исследование продемонстрировало, что частота выявления МС у детей по критериям IDF (2007) достоверно не отличалась от частоты диагностики МС по педиатрическим критериям, поэтому рекомендации IDF (2007) могут служить унифицированным подходом для верификации МС в детской популяции.

Одним из ограничений нашей работы является относительно небольшая выборка детей по группам наблюдений, что не позволяет сделать окончательные эпидемиологические заключения. Од-

нако достаточная корреляция результатов работы с данными литературы подтверждает наличие проблемы формирования метаболических нарушений у детей с избыточной массой тела и ожирением в Беларуси.

Выводы

1. Таким образом, МС встречается достоверно чаще у детей с ожирением по сравнению с детьми с нормальной и избыточной массой тела, независимо от применяемых критериев.

2. Критерии МС IDF (2007) являются универсальными и более простыми для применения, достоверно не уступая по частоте выявления МС педиатрическим критериям с перцентильными значениями показателей АД и липидов. Это обуславливает преимущественное применение критериев IDF (2007) для детской популяции.

3. Высокая частота МС у детей 9—13 лет с ожирением, независимо от применяемых критериев, требует разработки мероприятий по профилактике ожирения и метаболических нарушений в популяции, начиная с младшего школьного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилова Л.И., Вайнілович Е.Г., Лушник М.А. и др. Распространенность дефицита массы тела, избыточной массы тела и ожирения у детей 7—13 лет Минска и Мозыря // Вестні НАН Беларусі. Сер. мед. навук. — 2011. — Т. 4. — С. 52—60.
2. Крылов В.И., Бобков В.В., Монастырний П.И. Вычислительные методы / В.И. Крылов. — М.: Наука, 1976. — 304 с.
3. Ляликов С.А., Орехов С.Д. Физическое развитие детей Беларуси. — Гродно: Изд-во ГрГМУ, 2000. — 220 с.
4. Bokor S., Frelut M.L., Vania A. et al. Prevalence of metabolic syndrome in European obese children // Int. J. Pediatr. Obes. — 2008. — Vol. 3, Suppl. 2. — P. 3—8.
5. Braga-Tavares H., Fonseca H. Prevalence of metabolic syndrome in a Portuguese obese adolescent population according to three different definitions // Eur. J. Pediatr. — 2010. — Vol. 169. — P. 935—940.
6. Cole T.J. The LMS method for constructing normalized growth standards // Eur. J. Clin. Nutr. — 1990. — Vol. 44. — P. 45—60.
7. Cook S., Weitzman M., Auinger P. et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988—1994 // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2003. — Vol. 157. — P. 821—827.
8. Cruz M.L., Weigensberg M.J., Huang T.T. et al. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 108—113.
9. Druet C., Ong K., Levy Marchal C. Metabolic syndrome in children: comparison of the International Diabetes Federation 2007 consensus with an adapted National Cholesterol Education Program definition in 300 overweight and obese French children // Horm. Res. Paediatr. — 2010. — Vol. 73. — P. 181—186.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 2486—2497.
11. Ford E.S., Ajani U.A., Mokdad A.H. National Health and Nutrition Examination The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28. — P. 878—881.
12. Ford E.S., Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? // J. Pediatr. — 2008. — Vol. 152. — P. 160—164.
13. Genuth S., Alberti K.G., Bennett P. et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 3160—3167.
14. Golley R.K., Magarey A.M., Steinbeck K.S. et al. Comparison of metabolic syndrome prevalence using six different definitions in overweight prepubertal children enrolled in a weight management study // Int. J. Obes. (Lond). — 2006. — Vol. 30. — P. 853—860.
15. Goodman E., Daniels S.R., Morrison J.A. et al. Contrasting prevalence and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents // J. Pediatr. — 2004. — Vol. 145. — P. 445—451.
16. Goodman E., Daniels S.R., Meigs J.B., Dolan L.M. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 2316—2322.
17. Kuczmariski R.J., Ogden C.L., Grummer-Strawn L.M. et al. CDC growth charts: United States // Adv. Data. — 2000. — Vol. 314. — P. 1—27.
18. McCarthy H.D., Jarrett K.V., Crawley H.F. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0—16.9 y. // Eur. J. Clin. Nutr. — 2001. — Vol. 55. — P. 902—907.
19. National High Blood Pressure Educational Program Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents // Pediatrics. — 2004. — Vol. 114. — P. 555—576.
20. Shaibi G.Q., Goran M.I. Examining metabolic syndrome definitions in overweight Hispanic youth: a focus on insulin resistance // J. Pediatr. — 2008. — Vol. 152. — P. 171—176.
21. Tamiir I., Heiss G., Glueck C.J. et al. Lipid and lipoprotein distributions in white children ages 6-19 yr. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study // J. Chronic Dis. — 1981. — Vol. 34. — P. 27—39.
22. Vikram N.K., Misra A., Pandey R.M. et al. Heterogeneous phenotypes of insulin resistance and its implications for defining metabolic syndrome in Asian Indian adolescents // Atherosclerosis. — 2006. — Vol. 186. — P. 193—199.
23. Weiss R., Dziura J., Burgert T.S. et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 2362—2374.
24. WHO Multicentre Growth Reference Study Group WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age // Acta Paediatr. Suppl. — 2006. — Vol. 450. — P. 76—85.
25. WHO Consultation Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. — Geneva: World Health Organisation, 1999. — Report N 99.2.
26. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report // Pediatr. Diabetes. — 2007. — Vol. 8. — P. 299—306.

Порівняння різних критеріїв діагностики метаболічного синдрому у дітей з надмірною масою тіла та з ожирінням

О.Г. Вайнілович, М.Л. Лушик, С.А. Запольський, Л.І. Данилова

Ожиріння є одним з основних чинників, що сприяють розвитку метаболічного синдрому (МС) у дітей. Сьогодні не існує єдиних загальноприйнятих критеріїв діагностики МС у дітей.

Мета дослідження – порівняння частоти МС, визначеного за допомогою різних критеріїв, у дітей з надмірною масою тіла та з ожирінням.

Матеріали та методи. У дослідження залучено 29 дітей 9–13 років з ожирінням (ІМТ > +2 SDS), 22 – з надмірною масою тіла (ІМТ > +1 SDS, але ≤ +2 SDS) і 28 – з нормальною масою тіла (ІМТ ≥ –2 SDS, але ≤ +1 SDS). МС діагностували за критеріями Weiss (2004), Ford (2005), Cruz (2004) та IDF (2007).

Результати та обговорення. Згідно з отриманими даними частота МС у дітей з ожирінням склала за Weiss (2004) 13,8 %, за Ford (2005) 24,1 %, за Cruz (2004) 20,7 %, за IDF (2007) 17,2 %, в той час як тільки в 1 дитини групи контролю діагностовано МС за Ford (2005) – 3,6 % і в 1 дитини групи надмірної маси тіла за Cruz (2004) – 4,5 %, що порівняно з даними для європейської популяції дітей цього віку. Статистично достовірної різниці в частоті МС у дітей з ожирінням за різними критеріями не виявлено.

Висновки. МС зустрічається достовірно частіше в дітей з ожирінням за всіма критеріями. Критерії МС IDF (2007) можуть служити уніфікованим підходом для верифікації МС у дитячій популяції.

Ключові слова: надмірна маса тіла, ожиріння, метаболічний синдром, діти.

Comparison of different criteria of metabolic syndrome in children with overweight and obesity

E.G. Vainilovich, M.L. Lushchik, S.A. Zapolskiy, L.I. Danilova

Obesity is one of the main cause predisposing to metabolic syndrome (MS) in children. There is no unified approach to diagnosis of MS in children.

The aim – to compare the prevalence of MS defined by different criteria in children with overweight and obesity.

Materials and methods. The study involved children aged 9–13 yrs: 29 children with obesity (BMI > +2 SDS), 22 – with overweight (BMI > –2 SDS but J + 1 SDS) and 28 – healthy control (BMI i – 2 SDS but J + 1 SDS). MS was diagnosed by criteria Weiss (2004), Ford (2005), Cruz (2004) and IDF (2007).

Results and discussion. Prevalence of MS in children with obesity was 13.8 % by Weiss (2004), 24.1 % by Ford (2005), 20.7 % by Cruz (2004) and 17.2 % by IDF (2007) criteria. In control group only 1 child (3.6 %) had MS by Ford (2005) criteria, in children with overweight – 1 child (4.5 %) had MS by Cruz (2004). The results are compared with data for European pediatric population. No statistically significant difference in prevalence of MS defined by different criteria has been identified.

Conclusions. Prevalence of MS was significantly higher in children with obesity by all criteria used. IDF (2007) criterion may provide unified approach for verification of MS in pediatric population.

Key words: overweight, obesity, metabolic syndrome, children.

Поширеність йододефіцитних захворювань серед найбільш уразливих верств населення на сході України



М.Є. Маменко¹, Н.Б. Зелінська²

¹ДЗ «Луганський державний медичний університет»

²Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин, Київ

У статті наведені результати дослідження стану йодного забезпечення та поширеності йододефіцитних захворювань серед новонароджених, дітей молодшого шкільного віку та вагітних у Луганській області.

Методи дослідження відповідали рекомендаціям ВООЗ/МРКІДЗ, 2001, 2007 (анкетування родин, антропометрія, пальпація та УЗД щитоподібної залози, визначення концентрації йоду в разових порціях сечі із розрахунком медіани йодурії, визначення ТТГ у капілярній крові новонародженого).

Результати та обговорення. Продемонстровано недостатнє йодне забезпечення дітей (медіана йодурії 83 мкг/л) та вагітних (78,2 мкг/л). Встановлено, що частота зоба у молодших школярів за даними скринінгу складає 27,7 %, у вагітних — 38,7 %. Констатована висока частота транзиторної неонатальної гіпертиреотропіємії (26,4 %).

Висновки. Доведено необхідність проведення масової та індивідуальної йодної профілактики серед найбільш уразливих верств населення.

Ключові слова: йодне забезпечення, йододефіцитні захворювання, зоб, неонатальна гіпертиреотропіємія, діти, вагітні.

Йодний дефіцит — один із найпоширеніших природних феноменів та одна з найбільш значущих медико-соціальних проблем людства. За даними ВООЗ, майже 30 % населення Землі живе в умовах підвищеного ризику розвитку йододефіцитних захворювань (ЙДЗ). Однак важливість проблеми визначається не лише значною поширеністю йододефіцитних станів, а й перш за все тим негативним впливом на розвиток і стан здоров'я людини, який вони здійснюють.

Дефіцит йоду в харчуванні для дітей та підлітків — це ризик затримки у фізичному, психічному та інтелектуальному розвитку, розладів статевого дозрівання; порушення функцій ендокринної, серцево-судинної, нервової та імунної систем організму. Для жінок дітородного віку й вагітних — це безплідність, передчасне переривання вагітності, збільшення кількості мертвонароджених

немовлят, підвищена материнська та неонатальна смертність. На рівні популяції — загроза забезпеченню повноцінної зміни поколінь, втрата інтелектуального, освітнього та професійного потенціалу нації.

В Україні до регіонів максимального ризику розвитку ЙДЗ традиційно зараховували насамперед Львівську, Чернівецьку, Івано-Франківську, Закарпатську, Тернопільську та Волинську області. Чорнобильська катастрофа примусила звернути особливу увагу на йодний дефіцит і його наслідки в Чернігівській, Київській, Житомирській, Черкаській, Рівненській областях. Загальнонаціональне дослідження вживання населенням харчових мікронутрієнтів, проведене у 2002 році Інститутом ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, Інститутом медицини праці АМН України та Дитячим Фондом ООН,

Стаття надійшла до редакції 27 січня 2012 р.

довело актуальність проблеми дефіциту йоду для України в цілому [2]. Однак противники прийняття загальнонаціонального законодавства щодо профілактики ЙДЗ усе ще посилюються на дані офіційної статистики, згідно з якими поширеність дифузного нетоксичного зоба в більшості областей сходу та півдня України не перевищує відомого п'ятивідсоткового бар'єра. Проте для встановлення наявності йодного дефіциту в певному регіоні чи країні необхідне проведення епідеміологічних досліджень. Для того щоб дані, отримані в різних країнах світу, можна було вільно порівнювати та зіставляти між собою, ВООЗ, ЮНІСЕФ та Міжнародною радою з контролю йододефіцитних захворювань (МРКЙДЗ) були розроблені та затверджені єдині стандарти для проведення епідеміологічних досліджень і критерії оцінки ступеня тяжкості ЙДЗ у регіоні. Уперше ці стандарти затверджено 1996 р. Наступні перегляди відбулися у 2001 р. та наприкінці 2007 р. [4, 5].

Оптимальною цільовою групою для проведення епідеміологічних досліджень були обрані діти 6–12 років. Найчастіше епідеміологічні дослідження базуються на молодших класах загальноосвітніх шкіл або на комплексному обстеженні домогосподарств. Для отримання достовірної оцінки ситуації з дефіцитом йоду в певній місцевості проводять так звані кластерні дослідження — відбирають 30 кластерів по 20–30 дітей у кожному пропорційно до загальної чисельності дитячого населення [4].

Показником, який свідчить про існування проблеми йодного дефіциту на популяційному рівні, слугує поширеність зоба серед школярів віком 6–12 років, що дорівнює або перевищує 5 %. Вибір як критичної позначки 5 % дозволяє, з одного боку, виключити вплив похибок під час діагностики, з другого — врахувати той факт, що зоб може виявлятися серед йодозабезпеченого населення внаслідок інших чинників (автоімунний тиреоїдит, вплив зобогенів тощо) [5].

Як критерій адекватності йодного забезпечення при проведенні популяційних досліджень міжнародні експерти рекомендують використовувати визначення рівня медіани йодурії. Вважається, що більша частина йоду, який надходить до організму людини, виділяється із сечею. Його екскреція системою сечовиділення слугує надійним показником надходження цього мікроелемента з їжею. В окремих осіб кількість йоду, що виділяється із сечею, може змінюватися день у день або навіть протягом доби. Але такі тенденції нівелюються під час дослідження в межах великої вибірки, що дає змогу здійснити адекватну оцінку вживання йоду населенням [4, 5].

У 2007 році в ході ухвалення нових стандартів моніторингу ЙДЗ ВООЗ та МРКЙДЗ визнали, що визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) під час проведення неонатального скринінгу важливе для оцінки стану йодного забезпечення населення. У дітей, матері яких мешкають у йододефіцитних регіо-

нах, спостерігається висока частота вродженого гіпотиреозу. За умов адекватного йодного забезпечення частота цієї патології не перевищує 1 : 4000 (0,025 %) новонароджених. Уже при легкому йодному дефіциті цей показник зростає в декілька разів, а при тяжкому — сягає 1 %. Крім того, у йододефіцитних регіонах високий відсоток транзиторного гіпотиреозу, який триває від тижня до декількох місяців [5].

Ще однією групою високого ризику розвитку ЙДЗ є вагітні. Хоча єдиних стандартів щодо проведення епідеміологічних досліджень із залученням цієї когорти населення не існує, визначення стану їх йодного забезпечення вважається важливим [3, 6, 7].

Мета роботи — оцінити стан йодного забезпечення та поширеність йододефіцитних захворювань серед дітей різних вікових груп і вагітних на сході України на прикладі Луганської області.

Матеріали та методи

У статті наведено результати низки епідеміологічних досліджень, які проводилися протягом 2007–2011 років у Луганській області. Дослідження здійснювалися після одержання висновку етичної комісії при ДЗ «Луганський державний медичний університет», згоди органів місцевої влади, учителів та батьків дітей. Дизайн досліджень відповідає вимогам ВООЗ/ЮНІСЕФ/МРКЙДЗ (2001, 2007) щодо епідеміологічних досліджень дефіциту мікронутрієнтів [4, 5].

На базі молодших класів 30 загальноосвітніх шкіл Луганської області, відібраних методом систематичної випадкової вибірки пропорційно до загальної чисельності дітей віком 6–12 років, проведено дослідження, яке передбачало анкетування родини, антропометрію дітей, визначення йодурії (реакція Sandell–Kolthoff), пальпацію щитоподібної залози (ЩЗ), визначення її розмірів та структури за допомогою УЗД (Aloka SSD-1400 із лінійним давачем із частотою 7,5 мГц). Загалом у дослідження залучено 935 дітей та їхніх родин.

Крім того, у межах епідеміологічного дослідження проведено опитування та обстеження 1052 вагітних. Оцінку об'єму ЩЗ вагітних проводили за даними УЗД. Збільшеним вважали об'єм ЩЗ понад 18 см³ [3]. Рівень йодної забезпеченості вагітних встановлювали за допомогою добової йодурії (за методом Sandell–Kolthoff) із розрахунком медіани за рекомендаціями ВООЗ/МРКЙДЗ (гестаційна норма — 150–230 мкг/л).

Усі біохімічні дослідження виконувалися в Луганській діагностичній лабораторії (ліцензія МОЗУ АБ № 106008 від 25.03.2005 р., атестат держакредитації № P251/04 від 16.11.2007 р.).

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали з використанням стандартних засобів Microsoft Excel 2007 із розрахунком параметричних та непараметричних критеріїв.

Таблиця

Результати оцінки ступеня тяжкості йододефіцитних захворювань у Луганській області

Індикатори	Луганська область	Ступінь тяжкості ЙДЗ (ВООЗ, 2001, 2007)		
		Легка	Помірна	Тяжка
Медіана йодурії, мкг/л	83,0	50,0—99,0	20,0—49,0	0,0—19,0
Частота зоба за даними УЗД, % (нормативи ВООЗ, 2001)	27,7	5,0—19,9	20,0—29,9	> 30,0
Частота зоба за даними УЗД, % (нормативи ВООЗ, 2007)	48,7	5,0—19,9	20,0—29,9	> 30,0
Частота ТНГТ, %	26,4	3,0—19,9	20,0—39,9	> 40,0

Результати та обговорення

Результати оцінки ступеня тяжкості ЙДЗ у Луганській області наведено в таблиці.

Медіана йодурії. Показник медіани йодурії, розрахований за даними обстеження 935 дітей віком 6–12 років, перебував на рівні 83 мкг/л. 20-й перцентиль відповідав 58 мкг/л, 80-й – 108 мкг/л. Рівень йодурії нижчий за 20 мкг/л мали (0,11 ± 0,1) % зразка сечі, нижчий за 50 мкг/л – (13,8 ± 1,1) %, нижчий за 100 мкг/л – (70,9 ± 1,5) % (рис. 1).

Випадків надмірного надходження йоду в організм дитини (понад 500 мкг/добу) в обстеженій групі не зафіксовано. Медіана йодурії в референтній групі дітей молодшого шкільного віку та розподіл окремих значень йодурії характерні для йодного дефіциту легкого ступеня.

Відомо, що під час вагітності норма щоденного споживання йоду зростає до 250 мкг/добу, а медіана йодурії для цього контингенту має бути в межах 150–230 мкг/л. Медіана йодурії обстежених вагітних була навіть нижчою, ніж у дітей молодшого шкільного віку, та склала 78,2 мкг/л із діапазоном коливань значень йодурії в окремих порціях сечі від 17,0 мкг/л до 510,7 мкг/л. Лише в (14,2 ± 1,1) % вагітних йодурія відповідала фізіологічній гестаційній нормі, у (85,8 ± 1,1) % показники екскреції йоду із сечею свідчили про недостатнє йодне забезпечення жінок у цей критичний період. (18,6 ± 1,0) %

зразка сечі за вмістом йоду відповідали дефіциту тяжкого ступеня (нижче ніж 49,9 мкг/л).

Найкраща йодна забезпеченість була в жінок, які отримували індивідуальну йодну профілактику шляхом щоденного прийому монопрепаратів калію йодиду: медіана йодурії в них відповідала нижній межі гестаційної норми та складала 153,5 мкг/л.

Частота зоба. Недостатнє надходження йоду із продуктами харчування призводить до порушень тиреоїдного гормоногенезу та гіпотироксинемії, що сприяє розвитку низки патологічних станів. Найбільш визнаний маркер ЙДЗ в популяції – поширеність зоба в дітей молодшого шкільного віку.

Частота зоба в обстежених нами молодших школярів області за даними проведеного скринінгового дослідження при оцінці розмірів ЩЗ за стандартами ВООЗ/МРКЙДЗ/ЮНІСЕФ 2001 року склала (27,7 ± 1,6) %, що свідчить про напруженість зобної ендемії в регіоні та в 5,5 разу перевищує п'ятивідсотковий ендемічний бар'єр.

Дані офіційної статистики відображають кількість дітей, що звернулися по допомогу до спеціаліста, мають офіційно встановлений діагноз та взяті на диспансерний облік. Однак дифузний зоб протягом досить тривалого часу може перебігати безсимптомно або клінічні вияви тиреоїдної дисфункції пов'язуються із патологічними станами інших органів та систем, що призводить до низького рівня

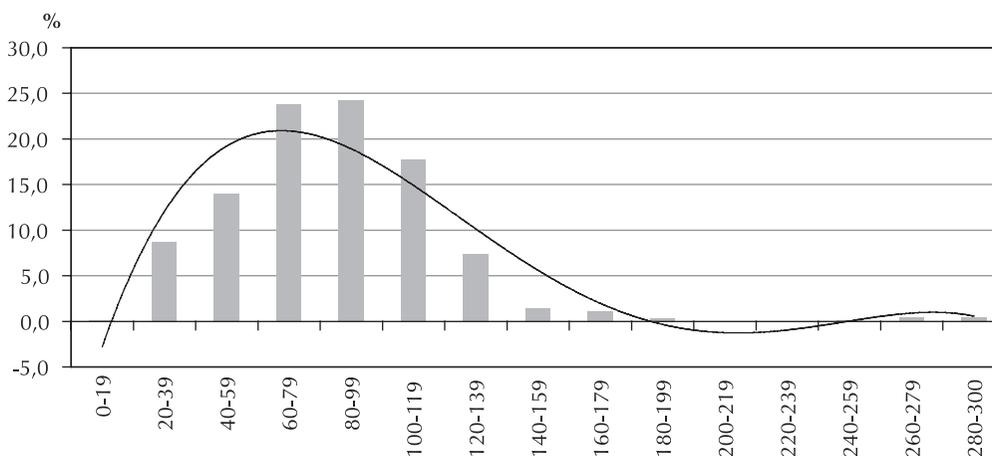
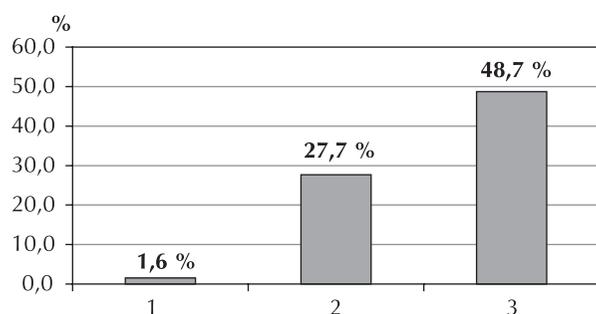


Рис. 1. Розподіл значень йодурії у зразках сечі дітей молодшого шкільного віку



1 — за даними офіційної статистики
2 — за даними скринінгового дослідження (нормативи 2001 року)
3 — за даними скринінгового дослідження (нормативи 2007 року)

Рис. 2. Частота зоба в дітей Луганської області за даними офіційної статистики та за результатами дослідження

виявлення цього захворювання, особливо в регіонах, що традиційно вважалися неендемичними.

Визначена під час проведеного дослідження частота зоба в дітей референтної групи (за нормативами ВООЗ 2001 року) в 17,8 разу перевищує офіційний показник поширеності дифузного зоба в дітей 7–14 років (найближча до референтної вікова група в офіційних звітах) у Луганській області (рис. 2).

Порівняння розмірів ЩЗ з новими нормативами, затвердженими ВООЗ наприкінці 2007 року [5], дало змогу констатувати наявність зоба у 48,7 % обстежених дітей, що вже в 31,2 разу вище, ніж дані офіційної статистики. Отже, показник поширеності дифузного зоба, розрахований за аналітичними звітами обласних управлінь охорони здоров'я, не відображає справжньої частоти збільшення ЩЗ понад її фізіологічні розміри та не може використовуватися для об'єктивної оцінки тяжкості ЙДЗ у популяції.

Результати ультразвукового дослідження ЩЗ вагітних показали, що тиреоїдний об'єм збільшений у $(38,7 \pm 1,5)$ % обстежених жінок. Це зумовлено надмірною стимуляцією ЩЗ за умов йодного дефіциту, який посилюється під час вагітності внаслідок фізіологічних процесів у цей період. Слід зазначити, що у групі жінок, які здійснювали індивідуальну йодну профілактику шляхом вживання йодованої солі та йодовмісних препаратів, середній об'єм ЩЗ був вірогідно меншим $((13,9 \pm 2,3) \text{ см}^3$ проти $(16,9 \pm 2,5) \text{ см}^3$ у жінок, що не отримували дотації йоду, $p < 0,05$).

Частота транзиторної гіпертиреотропіємії новонароджених. Впровадження в Україні загальнонаціонального скринінгу новонароджених на гіпотиреоз дає можливість не тільки своєчасно діагностувати цей тяжкий патологічний стан, а й оцінити йодне забезпечення жінок під час вагітності та рівень функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи немовлят. Рівень ТТГ у плода в нормі збільшується поступово та безпосередньо перед пологами складає близько 10 мМО/л, під час поло-

гів і в перші три години життя (перша фаза адаптації) у новонародженого триває значне його підвищення, максимальний рівень досягає 70 мМО/л на 30 хв після народження з подальшим поступовим зниженням до 10 мМО/л на 2–3 добу життя в доношених немовлят (друга фаза). Цей процес — фізіологічна адаптаційно-стресова реакція у відповідь на пологи та зниження температури довкілля при переході до позаматкового існування. У третю фазу (з 4 до 6 доби) рівні T_4 і ТТГ стабілізуються, тому саме цей період відображає стан адаптованості гіпофізарно-тиреоїдної системи новонародженої дитини та є найзручнішим для гормональної діагностики тиреопатій.

Частота підвищеного рівня ТТГ новонароджених понад 5 мОд/л за даними масового скринінгу слугує одним із маркерів тяжкості ЙДЗ за стандартами ВООЗ/МРКЙДЗ/ЮНІСЕФ (2007 рік), оскільки напряму залежить від йодного забезпечення жінки під час вагітності. На територіях із дефіцитом йоду рівні ТТГ у новонароджених значно частіше перевищують нормативні значення, ніж у йодозабезпечених регіонах. Це явище отримало назву «транзиторна неонатальна гіпертиреотропіємія» (ТНГТ) [5].

Аналіз даних неонатального скринінгу, який проводиться в Україні з 2006 року, продемонстрував, що в середньому в $(0,04 \pm 0,001)$ % новонароджених Луганської області щорічно встановлюється діагноз уродженого гіпотиреозу. В регіоні, де населення достатньо отримує йоду з водою та продуктами харчування, народжується не більше 1 дитини на 4000 пологів із цим патологічним станом (0,025 %). Перевищення цього показника майже вдвічі свідчить про брак йоду в раціоні матерів та підтверджує наявність у регіоні проблеми ЙДЗ на популяційному рівні.

За даними скринінгу, значне підвищення рівня ТТГ (> 20 мМО/л) спостерігається у $(2,3 \pm 0,2)$ % новонароджених Луганської області; значення ТТГ в межах ТНГТ (5,0–20,0 мМО/л) має кожна четверта новонароджена дитина $((26,4 \pm 0,6) \text{ %})$ в області, що співвідноситься з помірним ступенем тяжкості йододефіциту [5].

Висновки

Таким чином, оцінка стану йодного забезпечення та поширеності йододефіцитних захворювань на сході України виявила недостатнє йодне забезпечення дітей різних вікових груп і вагітних, що слугує причиною значної частоти йододефіцитних захворювань серед найбільш уразливих верств населення. Висока соціальна значущість і значна поширеність у популяції патологічних станів, зумовлених йодним дефіцитом, визначають необхідність заходів масової та індивідуальної йодної профілактики у групах підвищеного ризику їх розвитку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Герасимов Г.А. Решенные и нерешенные проблемы профилактики йоддефицитных заболеваний / Герасимов Г.А., Циммерман М. // Проблемы эндокринологии. — 2007. — Т. 53, № 6. — С. 31—33.
2. Звіт «Про національне дослідження вживання населенням харчових мікронутрієнтів». — К.: «Прем'єр Медіа», 2004. — 64 с.
3. Паньків В.І. Йодний дефіцит і вагітність: стан проблеми та шляхи її вирішення // Здоров'я України. — 2008. — № 5 (14). — С. 27—34.
4. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. — Geneva: WHO/Euro/NUT/, 2001. — P. 1—107.
5. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination: a guide for programmer managers. — [3rd ed.]. — Geneva, WHO/Euro/NUT/, 2007. — P. 1—98.
6. Untoro J. Editorial: reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations / J. Untoro, N. Managasaryan, B. de Benoist, I. Hill Danton // Public. Health. Nutrition. — 2007. — № 10 (12A). — P. 1527—1529.
7. Zimmermann M.B. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations / M.B. Zimmermann, F. Delange // Eur. J. Clin. Nutr. — 2005. — Vol. 58. — P. 979—984.

Распространенность йоддефицитных заболеваний среди наиболее уязвимых категорий населения на востоке Украины

М.Е. Маменко, Н.Б. Зелинская

В статье приведены результаты изучения состояния йодного обеспечения и распространенности йоддефицитных заболеваний среди новорожденных, детей младшего школьного возраста и беременных женщин в Луганской области.

Методы исследования соответствовали рекомендациям ВОЗ/МСКЙДЗ, 2001, 2007 (анкетирование семей, антропометрия, пальпация и УЗИ щитовидной железы, определение концентрации йода в разовых порциях мочи с последующим расчетом медианы, определение концентрации ТТГ в капиллярной крови новорожденных).

Результаты и обсуждение. Продемонстрировано недостаточное йодное обеспечение детей (медиана йодурии 83 мкг/л) и беременных (78,2 мкг/л). Установлено, что частота зоба у младших школьников по данным скрининга составляет 27,7 %, у беременных — 38,7 %. Констатирована высокая частота транзиторной неонатальной гипертиреотропиемии (26,4 %).

Выводы. Доказана необходимость проведения массовой и индивидуальной йодной профилактики у наиболее уязвимых категорий населения.

Ключевые слова: йодное обеспечение, йоддефицитные заболевания, зоб, неонатальная гипертиреотропиемия, дети, беременные.

Iodine deficiency disorders prevalence in high risk groups of population in the East of Ukraine

M.Ye. Mamenko, N.B. Zelinska

The article deals with the results of the regional study of IDD prevalence in high risk groups: newborns, primary school aged children and pregnant women.

Materials and methods were chosen in accordance with the recommendations of WHO/ICCIDD, 2001, 2007 (family inquiries, anthropometry, palpation and thyroid gland ultrasound, iodine concentration determination considering the median of urinary iodine, thyrotropic hormone in the newborn capillary blood testing).

Results and discussion. The insufficient iodine status in school aged children (the median of urinary iodine data 83.0 µg/l) and in pregnant women (78.2 µg/l) has been defined. The high goiter rate in children (27.7 %) and in pregnant women (38.7 %) has been estimated. The high level of transient neonatal hyperthyrotropinemia in the region (26.4 %) has been found out.

Conclusion. The necessity of the iodine supplementation in high risk groups has been made.

Key words: iodine status; iodine deficiency disorders; goiter; transient neonatal hyperthyrotropinemia; children; pregnant women.

Роль інсуліну у формуванні серцево-судинних порушень у дітей, хворих на муковісцидоз



Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова

Запорізький державний медичний університет

Мета дослідження — вивчення вмісту інсуліну в сироватці крові дітей з муковісцидозом і визначення його ролі у формуванні серцево-судинних змін.

Матеріали та методи. Обстежено 40 дітей з муковісцидозом віком від 3 до 15 років. Контрольну групу склали 35 здорових дітей. Усім дітям проведено холтеровський моніторинг серцевого ритму, доплерографічне дослідження серця й дослідження вмісту інсуліну в сироватці крові.

Результати та обговорення. Встановлено, що в дітей з муковісцидозом рівень інсуліну знижувався зі збільшенням віку й не залежав від індексу маси тіла й тяжкості захворювання. Зниження концентрації інсуліну в сироватці крові відбувалося внаслідок активації симпатичної нервової системи. При цьому низькі рівні гормону супроводжувалися порушенням скоротливої функції міокарда лівого шлуночка й підвищенням систолічного тиску в легеневій артерії.

Висновки. У дітей, хворих на муковісцидоз, із віком спостерігається зниження вмісту інсуліну в сироватці крові, що сприяє розвитку порушень у діяльності серцево-судинної системи. Низький рівень інсуліну в сироватці крові в дітей, хворих на муковісцидоз, супроводжується вегетативним дисбалансом у вигляді активації симпатичної ланки вегетативної нервової системи, що має компенсаторну спрямованість.

Ключові слова: інсулін, серцево-судинна система, діти, муковісцидоз.

Залучення серцево-судинної системи в патологічний процес визначає перебіг та прогноз багатьох захворювань, серед них і муковісцидозу. Зміни, що відбуваються у всьому організмі та в серцево-судинній системі зокрема, залежать від будь-якого впливу з боку ендокринної та вегетативної нервової системи і становлять результат їхньої тісної взаємодії.

Хоча при муковісцидозі домінують порушення екзокринної функції підшлункової залози, проте, за даними багатьох досліджень, відбуваються фіброзні зміни і в острівцевих клітинах Лангерганса, що призводить до повільного прогресування дефіциту інсуліну [4, 5, 7]. Наслідком цього процесу стає розвиток кістозного цукрового діабету. Його дебют може відбутися в будь-якому віці, але

найчастіше ця проблема виникає у хворих на муковісцидоз віком від 18 до 21 року, тому що зазвичай у дитинстві підшлункова залоза синтезує достатню кількість інсуліну [2, 3]. Якщо у віці від 5 до 9 років кістозний цукровий діабет зустрічається лише у 2–9 % пацієнтів, то від 10 до 20 років — уже у 19–26 % хворих, зростаючи до 43–50% після 30 років [2, 9, 10].

Інсулін становить собою потужний анаболічний гормон. Встановлено, що його дефіцит не тільки зумовлює зниження маси тіла внаслідок підвищеного розпаду білків, а й негативно впливає на функцію легень у хворих на муковісцидоз унаслідок зниження роботи дихальних м'язів [5, 11]. У нещодавніх зарубіжних неконтрольованих дослідженнях було показано, що введення інсуліну

Стаття надійшла до редакції 22 липня 2011 р.

тривалості чи проміжної дії один раз на день на ранніх стадіях його дефіциту збільшує масу тіла та поліпшує функцію легень у хворих на муковісцидоз із мінімальним ризиком розвитку гіпоглікемії. При цьому автор дійшов висновку, що введення інсуліну потрібно здійснювати до розвитку кістозного цукрового діабету, бо в подальшому зміни в легенях набувають незворотного характеру [6].

Крім того, розвиток кістозного цукрового діабету у хворих на муковісцидоз призводить до поступового формування мікро- та макросудинних ускладнень, аналогічних при цукровому діабеті 1 та 2 типу. Водночас найчастішими мікросудинними ускладненнями стають ретинопатія (10–25%), нефропатія (13–21%) та нейропатії (3–30%) [13, 15].

Мета дослідження – вивчення вмісту інсуліну в сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз, та визначення його ролі у формуванні серцево-судинних змін.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебувало 40 хворих на муковісцидоз дітей із панкреатичною недостатністю віком від 3 до 15 років (середній вік склав $9,8 \pm 0,5$ року). Тяжкість стану хворих на муковісцидоз оцінювали за шкалою Швахмана [14]. Контрольну групу склали 35 здорових дітей, репрезентативних за віком і статтю.

Усім хворим та дітям групи контролю проведено холтеровський моніторинг серцевого ритму на апаратно-комп'ютерному комплексі «КардіоСенс» (НТЦ ХАІ «МЕДІКА»). Виявлені в результаті кардіоінтервалографічного дослідження динамічні ряди кардіоінтервалів опрацьовані за допомогою математичного аналізу варіабельності серцевого ритму (BCP). Оцінку BCP проводили в режимах часового та спектрального аналізів відповідно до міжнародних стандартів вимірювання, фізіологічної інтерпретації та клінічного використання, розроблених робочою групою Європейського кардіологічного товариства й Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології [1]. При часовому аналізі BCP використовували показники mRR – середній RR-інтервал, SDNN – стандартне (середньоквадратичне) відхилення інтервалу RR, CV – коефіцієнт варіації, RMSSD – показник активності парасимпатичних впливів, HRVТі (триангулярний індекс), показник моди (Mo) й амплітуди моди (AMo), індекс напруги Баєвського (SI), який характеризує стан адаптаційно-приспосувальних можливостей організму та ступінь централізації управління серцевим ритмом. Також визначали вегетативний показник ритму (VPR), що дає змогу визначати стан автономного контуру регуляції, індекс вегетативної рівноваги (IVR), який характеризує баланс симпатичних і парасимпатичних впливів на серце, і показник адекватності процесів регуляції (PAPR), що відоб-

ражає співвідношення між активністю симпатичного відділу вегетативної нервової системи і відповідним рівнем функціонування синусового вузла.

Спектральний аналіз передбачав визначення Total P – показник загальної потужності спектра, VLF – показник потужності хвиль дуже низької частоти (0,015–0,04 Гц), LF – низькочастотні хвилі (0,04–0,15 Гц), HF – високочастотні хвилі (0,15–0,4 Гц), а також індекс вагосимпатичної взаємодії (LF/HF).

Допплерографічне дослідження серця проводили в положенні лежачи на спині та на лівому боці при спокійному диханні із парастернального, апікального та субкостального акустичних доступів з використанням еходопплерокардіографа «Medison. 8000» з фазованим давачем 2–5 ф АС (США). Морфометричні показники серця визначали за стандартною методикою. Також встановлювали ударний об'єм та його індекс (IVO) в перерахунку на площу поверхні тіла, фракцію викиду та фракцію скорочення волокон міокарда лівого шлуночка. Черезтрикуспідальний потік реєстрували з парастернального доступу за короткою віссю при розташуванні контрольного об'єму на рівні стулок трикуспідального клапана, із цього ж підходу реєстрували потік у легеневій артерії. Визначали швидкість трикуспідальної регургітації та систолічний тиск у легеневій артерії.

Дослідження вмісту інсуліну в сироватці крові проводили імуноферментним методом з використанням комерційного набору Insulin Elisa (DRG).

Результати та обговорення

У результаті проведеного дослідження встановлено, що більшості дітей, хворих на муковісцидоз, притаманний нижчий рівень інсуліну в сироватці крові порівняно з контрольною групою. Так, якщо в контрольній групі вміст інсуліну в сироватці крові склав $18,12 \pm 1,76$ мклОд/мл, то серед хворих на муковісцидоз його рівень був нижчим майже в 1,5 разу – $12,28 \pm 1,45$ мклОд/мл ($p < 0,05$). Слід зазначити, що рівень інсуліну в дітей, хворих на муковісцидоз, не залежав від індексу маси тіла й тяжкості перебігу захворювання. Проте, на відміну від контрольної групи, у дітей, хворих на муковісцидоз, вміст інсуліну в сироватці крові знижувався зі збільшенням віку, що засвідчив виявлений зворотний зв'язок між вмістом інсуліну та віком пацієнтів з муковісцидозом ($r = -0,32$).

Відомо, що інсулін виступає важливим ендокринним регулятором не тільки у збереженні стабільності рівня глюкози, яка слугує основним джерелом енергії для організму, а й у підтримці холінергічних механізмів вегетативної нервової системи. Стимуляція симпатичних нервів підшлункової залози або збільшення концентрації катехоламінів, що циркулюють у крові, пригнічує секрецію інсуліну.

Проведений кореляційний аналіз рівня інсуліну в сироватці крові та показників варіабельності серцевого ритму показав, що до 11 років активність симпатичної ланки вегетативної нервової системи майже не впливала на вміст цього гормону в дітей, хворих на муковісцидоз. Проте в пацієнтів віком 12–16 років спостерігається виражена залежність між станом ВСР та концентрацією інсуліну в сироватці крові. Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем інсуліну та середньою частотою серцевих скорочень протягом доби ($r = -0,41$), Мо ($r = -0,40$), АМо ($r = -0,64$) та показником SI ($r = -0,46$). Варто зазначити, що низьким рівням інсуліну в сироватці крові хворих на муковісцидоз відповідали вищі показники ВСР, такі як IVR ($r = -0,32$), VPR ($r = -0,4$) та PAPR ($r = -0,59$), що свідчило про зсув вегетативного балансу в бік симпатичної ланки. Крім того, вміст інсуліну прямо залежав від таких показників, як mRR ($r = +0,32$), SDNN ($r = +0,38$), CV ($r = +0,34$), HRVTI ($r = +0,48$). Тобто якщо активація симпатичної нервової системи призводила до зниження концентрації інсуліну, то підвищення тону парасимпатичної нервової системи, навпаки, сприяло зростанню вмісту цього гормону в сироватці крові. При цьому підвищення рівня інсуліну супроводжувалося зростанням загальної потужності спектра серцевого ритму TotP ($r = +0,56$) за рахунок усіх його компонентів.

Сьогодні остаточно не з'ясовано, як саме інсулін впливає на серце. Результати досліджень, проведених на тваринах, свідчать про те, що цей гормон має захисну дію, захищаючи серце від різних стресових впливів. Також у дослідженнях Hyun S. Cho (2000) було вивчено та підтверджено гіпотезу про те, що інфузія інсуліну може ефективно купірувати пригнічення скоротливої функції серця [8]. Викликає зацікавлення робота U. Scherrer і C. Sartori (1997), в якій продемонстровано судинорозширювальну дію інсуліну [12].

Проведений аналіз морфофункціонального стану міокарда лівого шлуночка в дітей, хворих на муковісцидоз, залежно від вмісту інсуліну в сироватці крові показав, що рівень цього гормону насамперед впливав на скоротливу функцію міокарда лівого шлуночка. Так, у хворих із найнижчими значеннями інсуліну зміни при проведенні ехокардіодопплерографії характеризувалися зниженням фракції викиду ($r = +0,32$), ІУО ($r = +0,31$) та фракції скорочення міокарда лівого шлуночка ($r = +0,32$). Паралельно з цим відбувалося підвищення градієнта тиску на клапані легеневої артерії ($r = -0,32$), збільшення швидкості трикуспідальної регургітації ($r = -0,32$) і, як наслідок, підвищення систолічного тиску в легеневій артерії ($r = -0,31$). Тобто можна припустити, що зниження рівня інсуліну у хворих на муковісцидоз на тлі симпатичної активації становить одну з причин порушення скоротливої функції міокарда лівого шлуночка та формування легеневої гіпертензії.

Висновки

1. У дітей, хворих на муковісцидоз, із віком спостерігається зниження вмісту інсуліну в сироватці крові, що сприяє розвитку порушень у діяльності серцево-судинної системи.

2. Встановлено, що низький рівень інсуліну в сироватці крові в дітей, хворих на муковісцидоз, супроводжується вегетативним дисбалансом у вигляді активації симпатичної ланки вегетативної нервової системи, що має компенсаторну спрямованість.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані свідчать про необхідність упровадження в клінічну практику визначення рівня інсуліну в сироватці крові в дітей, хворих на муковісцидоз, що дасть можливість діагностувати серцево-судинні порушення на ранніх стадіях, а також використовувати цей біомаркер для ефективної терапії кардіоваскулярних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения физиологической интерпретации и клинического использования // Вестн. аритмологии. — 1999. — № 11. — С. 53—78.
2. Bismuth E., Laborde K., Taupin P. et al. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis // J. Pediatr. — 2008. — Vol. 152 (4). — P. 540—545.
3. Brunzell C., Hardin D. S., Moran A. et al. Managing Cystic Fibrosis-Related Diabetes «CFRD» // Cystic Fibrosis Foundation. — 2008. — 78 p.
4. Cucinotta D., De Luca F., Arrigo T. et al. First-phase insulin response to intravenous glucose in cystic fibrosis patients with different degrees of glucose tolerance // J. Pediatr. Endocrinol. — 1994. — Vol. 7 (1). — P. 13—17.
5. Hameed S., Morton J.R., Jaffé A. et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33 (2). — P. 221—226.
6. Hameed S., Jaffé A., Charles F. Cystic Fibrosis Related Diabetes (CFRD) — The End Stage of Progressive Insulin Deficiency // Pediatric Pulmonology. — 2011. — Vol. 46(8). — P. 747—760.
7. How Pancreas insufficiency in Cystic Fibrosis plays an important role in weight management [электронный ресурс] // <http://www.aboutcysticfibrosis.com/cystic-fibrosis-pancreas.htm>.
8. Hyun S. Cho, Jeong J. Lee, Ilk S. Chung et al. Insulin Reverses Bupivacaine-Induced Cardiac Depression in Dogs // Anesth. Analg. — 2000. — Vol. 91. — P. 1096—1102.
9. Malay Rana, Craig F. Munns, Hiran Selvadurai et al. Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Children — Gaps in the Evidence? Conclusions // Nat. Rev. Endocrinol. — 2010. — Vol. 6(6). — P. 371—378.
10. Moran A., Doherty L., Wang X., Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis // J. Pediatr. — 1998. — Vol. 133(1). — P. 10—17.
11. Moran A., Milla C., Ducret R., Nair S.K. Protein metabolism in clinically stable adult cystic fibrosis patients with abnormal glucose tolerance // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — P. 1336—1343.
12. Scherrer U., Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 4104—4113.
13. Schwarzenberg S.J., Thomas W., Olsen T.W. et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30. — P. 1056—1061.
14. Shwachman H., Kulczycki L. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period // Am. J. Dis. Child. — 1958. — Vol. 96. — P. 6—15.
15. Van den Berg J.M., Morton A.M., Kok S.W. et al. Microvascular complications in patients with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD) // J. Cyst. Fibros. — 2008. — Vol. 7. — P. 515—519.

Роль инсулина в формировании сердечно-сосудистых нарушений у детей с муковисцидозом

Г.А. Леженко, Е.Е. Пашкова

Цель исследования — изучение содержания инсулина в сыворотке крови детей с муковисцидозом и определение его роли в формировании сердечно-сосудистых изменений.

Материалы и методы. Обследовано 40 детей с муковисцидозом в возрасте от 3 до 15 лет. Контрольную группу составили 35 здоровых детей. Всем детям было проведено холтеровский мониторинг сердечного ритма, доплерографическое исследование сердца и исследование содержания инсулина в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у детей с муковисцидозом уровень инсулина снижался с увеличением возраста и не зависел от индекса массы тела и тяжести заболевания. Снижение концентрации инсулина в сыворотке крови происходило вследствие активации симпатической нервной системы. При этом низкие уровни данного гормона сопровождались нарушением сократительной функции миокарда левого желудочка и повышением систолического давления в легочной артерии.

Выводы. У детей, больных муковисцидозом, с возрастом наблюдается снижение содержания инсулина в сыворотке крови, что способствует развитию нарушений в деятельности сердечно-сосудистой системы. Низкий уровень инсулина в сыворотке крови у детей, больных муковисцидозом, сопровождается вегетативным дисбалансом в виде активации симпатического звена вегетативной нервной системы, что имеет компенсаторную направленность.

Ключевые слова: инсулин, сердечно-сосудистая система, дети, муковисцидоз.

Insulin role in the formation of cardiovascular infringements in children with Cystic fibrosis

G.O. Lezhenko, O.E. Pashkova

The aim. This study pursues to content of insulin in the blood serum of children with Cystic fibrosis, and determination of its role in the formation of cardiovascular changes.

Materials and methods. 40 children with Cystic fibrosis aged 3–15 years were examined. 35 healthy children comprised the control group. Holter monitoring of heart rhythm, Doppler heart study and insulin content in blood serum determination have been carried out to all children.

Results and discussion. Overall, in children with Cystic fibrosis insulin level decreased with age increase and did not depend on weight index of a body and disease currnet. The insulin elimination in blood serum occurred due to the sympathetic nervous system activation. Low levels of insulin were accompanied by infringement myocardial contractive function of the left ventricle and increasing of systolic pressure in a pulmonary artery.

Conclusions. The children with Cystic fibrosis present with decreased level of insulin in blood serum with aging that causes the development of infringements in activity of cardiovascular system. Low level of insulin in blood serum is accompanied with autonomic imbalance in the form of activation of sympathetic department nervous system that has a compensatory orientation.

Key words: insulin, cardiovascular system, children, Cystic fibrosis.

Досвід тривалого використання аналогів інсуліну Епайдра® та Лантус® у дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу



О.В. Большова, О.Я. Самсон

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ

Компенсація цукрового діабету, зниження кількості гіпоглікемій — спосіб уникнення ризику виникнення можливих ускладнень діабету. Використання аналогів інсуліну Лантус® та Епайдра® в базисно-болусній схемі інсулінотерапії цукрового діабету дозволяє максимально наблизитися до відтворення фізіологічної схеми коливань інсуліну в організмі хворої дитини, значно покращити показники метаболічного контролю, знизити рівень глікованого гемоглобіну та частоту гіпоглікемій, що в кінцевому рахунку зумовлює покращення якості життя хворого та зниження ризику виникнення можливих ускладнень цукрового діабету. У статті наведено дані клінічного досвіду з переведення, тактики лікування та метаболічного контролю хворих на цукровий діабет, здійснено порівняльний аналіз ефективності такої терапії.

Ключові слова: діти, підлітки, цукровий діабет 1 типу, аналоги інсуліну, Лантус®, Епайдра®.

Цукровий діабет (ЦД) — одна з глобальних медико-соціальних проблем системи охорони здоров'я більшості країн світу. Рання інвалідизація, висока смертність (третє місце після серцево-судинної патології та злоякісних новоутворень) зробили ЦД одним із пріоритетів національних систем охорони здоров'я всіх без винятку країн світу. Загальна кількість хворих на ЦД, зареєстрованих в Україні на 1.01.2006 р., уперше перевищила мільйонну позначку й досягла 1 006 652 осіб, що становило 2137,2 на 100 тис. населення, а станом на 1.01.2010 р. кількість хворих досягла 1 183 011 осіб, що становить 2573,8 на 100 тис. населення. Характеру глобальної епідемії набуває ЦД 2 типу [6].

ЦД 1 типу посідає особливе місце в структурі дитячої ендокринної патології. Діти, хворі на ЦД, складають близько 5 % від загальної кількості хворих на ЦД, а захворюваність на діабет має постійну тенденцію до зростання. На 1.01.2010 р. в Україні зареєстровано 4531 дитину та 3015 підліт-

ків, що складає 69,9 на 100 тис. населення та 176,3 на 100 тис. населення відповідно. За останній рік в Україні 827 дітей та 171 підліток захворіли на ЦД 1 типу, майже стільки щорічно отримують інвалідність у зв'язку з цим захворюванням [6].

За даними ВООЗ, діабет скорочує середню тривалість життя, призводить до таких серйозних наслідків, як діабетична й гіпоглікемічна кома, ампутація кінцівок, ниркова недостатність, сліпота. 5—10 % уперше виявлених хворих уже мають такі ускладнення ЦД, як нейропатія, ангіопатії різної локалізації. У хворих на ЦД у 2—3 рази частіше розвивається порушення мозкового кровообігу, ентеропатії, частіше стається сліпота, гангрена й ампутація нижніх кінцівок [2]. Єдиний шлях запобігання можливості появи ускладнень діабету — компенсація цього захворювання.

Основне завдання під час лікування хворого на ЦД — це вибір і використання оптимальної схеми інсулінотерапії з метою досягнення стійкої ком-

Стаття надійшла до редакції 26 січня 2012 р.

Большова Олена Василівна, д. мед. н., проф., керівник відділу дитячої ендокринної патології
04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69

пенсації захворювання при мінімізації ризику виникнення гіпоглікемічного стану [4].

Численні дослідження стосовно контролю ЦД та виникнення його ускладнень довели, що належний метаболічний контроль дає змогу знизити частоту й затримати розвиток пізніх ускладнень ЦД 1 типу. Цього досягають призначенням хворим базисно-болюсної схеми введення інсуліну, яка передбачає введення інсуліну короткої дії перед кожним основним прийомом їжі та пролонгованого інсуліну 1–3 рази на добу. Водночас застосування такої схеми інсулінотерапії збільшує ризик виникнення гіпоглікемії протягом дня і ночі, що зумовлено фармакодинамічними властивостями традиційного НПХ-інсуліну та інсуліну короткої дії. Протягом дії НПХ-інсуліну спостерігається пік його концентрації в крові через 5–7 год після введення, що може зумовити розвиток гіпоглікемії. Крім того, термін дії цього інсуліну не достатній для підтримки бажаного рівня глікемії впродовж ночі до ранку. Основні недоліки інсуліну короткої дії такі: необхідність уведення за 20–30 хв до прийому їжі, недостатній пік дії та наявність постпрандіальної гіперінсулінемії.

Розроблені аналоги інсуліну пролонгованої та ультракороткої дії дозволяють максимально точно відтворити фізіологічний профіль дії інсуліну.

Інсулін гларгін (Лантус®) – аналог інсуліну тривалої дії. Одна ін'єкція на добу забезпечує безпиковий 24-годинний контроль базальної глікемії. Гларгін утворений шляхом рекомбінантних ДНК-технологій, а саме: заміни аспарагіну у 21 положенні ланцюга А на гліцин та приєднання двох залишків аргініну до С-кінця ланцюга В у положенні 31, 32. У результаті зменшилася розчинність препарату в нейтральному середовищі підшкірно-жирової клітковини при фізіологічних значеннях рН. Лантус® не потребує ресуспензування перед уведенням. Після підшкірного введення препарат вступає в реакцію нейтралізації з утворенням мікропреципітатів, димерів, мономерів. Поступове проникнення мономерів скрізь мембрану капілярів забезпечує безпиковий та пролонгований профіль активності [10].

Епайдра® (глюлізин) – інсуліновий аналог швидкої та ультракороткої дії, який досягає вищого піку концентрації у крові за менший відрізок часу порівняно з інсулінами короткої дії. Швидша абсорбція інсуліну забезпечена через заміну аспарагіну в положенні 3 на лізин та лізину на глютамінову кислоту в положенні 29 ланцюга В. Терапевтичний ефект препарату Епайдра® починається через 10–20 хв і триває до 3–5 год із піком дії між 1 та 3 годинами після ін'єкції, що більш адекватно імітує нормальну відповідь β-клітин острівців підшлункової залози на прийом їжі, ніж при введенні інсуліну короткої дії, та покращує контроль постпрандіальної глікемії [11].

Результати багатьох іноземних і вітчизняних досліджень із застосування аналогів інсуліну свідчать про покращення метаболічного контролю (HbA_{1c} , глікемії натще, індивідуальних коливань глікемії протягом дня), зменшення випадків гіпоглікемії порівняно з використанням інсуліну НПХ в комбінації з інсулінами короткої дії [5, 7, 9, 12–14].

Щорічно у відділі дитячої ендокринної патології проходять обстеження до 300 хворих на ЦД 1 типу: проводиться підбір та корекція дози інсуліну, за необхідності відбувається перехід на інші види інсуліну, діагностика та лікування діабетичних ускладнень [1–3].

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 88 хворих на ЦД 1 типу: 42 хлопчики (середній вік $(12,4 \pm 3,8)$ року) та 46 дівчаток (середній вік $(11,9 \pm 3,1)$ року) із тривалістю захворювання $(6,6 \pm 3,3)$ року (від 0,7 до 14 років). Тривалість дослідження – 3 роки.

Критерії залучення в дослідження: вік від 6 до 14 років, тривалість захворювання від 7 міс та більше, індекс маси тіла (ІМТ) до 30 кг/м^2 , обізнаність хворого з принципами самоконтролю захворювання, бажання та можливість здійснювати контроль глікемії. Дослідження проводили у відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Обстежених хворих розподілили на дві групи: у першу ($n = 45$) увійшли пацієнти, які отримували аналоги інсуліну ультракороткої і тривалої дії, у другу ($n = 43$) – інсулін НПХ та інсулін короткої дії. Хворі 1 групи отримували в режимі базисно-болюсної терапії інсулін гларгін (Лантус® 100 ОД/мл, «Санofi-Авентіс», Франція) 1 раз на день, який вводили ввечері або ранком, та глюлізин (Епайдра® 100 ОД/мл, «Санofi-Авентіс», Франція), який вводили за 5 хв до основних прийомів їжі 3–4 рази на день. Показаннями до переведення на аналоги інсуліну хворого вважали: неможливість досягти цільового рівня глікемії натще, схильність до нічних гіпоглікемій, феномен «ранкової зорі», потребу в додаткових ін'єкціях інсуліну НПХ, некомпенсований, нестабільний перебіг захворювання, вік до 6 років та лабільний перебіг захворювання.

Пацієнти 2 групи отримували інсулін НПХ та інсулін короткої дії («Протафан» 100 ОД/мл та Актрапід® 100 ОД/мл, «Ново Нордск», Данія) у режимі базисно-болюсної терапії. Показники лабораторних даних у цих хворих наведено в табл. 1.

Стан компенсації ЦД оцінювали за критеріями ефективності інсулінотерапії, рекомендованими Консенсусом ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) (табл. 2).

Для зниження ризику розвитку гіпоглікемії під час переходу з інсуліну НПХ на гларгін початкова

Таблиця 1

Показники метаболічного контролю та клінічні дані хворих на ЦД 1 типу на початку дослідження

Показники метаболічного контролю	1 група, n = 45	2 група, n = 43
Глікемія натше препрандіальна, ммоль/л	8,1 ± 0,5	8,2 ± 0,6
Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	10,8 ± 1,1	11,6 ± 1,4
Глікемія вночі, ммоль/л	8,2 ± 0,6	8,5 ± 0,7
HbA _{1c} , % (стандарт DCCT)	9,0 ± 0,4	9,2 ± 0,6
Добова доза інсуліну ОД/кг (базальна/болюсна)	0,97 ± 0,07 (0,47 ± 0,11 / 0,52 ± 0,09)	1,01 ± 0,08 (0,50 ± 0,07 / 0,54 ± 0,10)
Сумарна кількість гіпоглікемій (кількість епізодів на місяць в 1 хворого)	5,2 ± 0,3	4,8 ± 0,4

Таблиця 2

Показники глікемії та глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у дітей здорових та хворих на ЦД 1 типу (ISPAD, 2009)

Рівень контролю	Ідеальний	Оптимальний	Субоптимальний	Високий ризик
<i>Клінічне обстеження</i>				
Глікемія	Не підвищена	Немає симптомів гіпоглікемії	Поліурія, полідипсія, енурез	Нечіткість зору, недостатній приріст маси тіла, затримка статевого дозрівання, погане відвідування школи, загальні та шкірні інфекції, ознаки судинних ускладнень
Глікемія знижена	Не знижена	Рідкісні легкі епізоди гіпоглікемії	Епізоди тяжкої гіпоглікемії	
<i>Біохімічні дані</i>				
ГП натше, ммоль/л	3,6—5,6	5—8	> 8	> 9
ГП постпрандіальна	4,5—7	5—10	10—14	> 14
ГП перед сном	4—5,6	6,7—10	< 6,7 або 10—11	< 4,4 або > 11
ГП вночі	3,6—5,6	4,5—9	< 4,2 або > 9	< 4 або > 11
HbA _{1c} , %	< 6,05	< 7,5	7,5—9	> 9

Примітка. ГП — глюкоза плазми крові

доза Лантусу® становила 80 % від сумарної дози інсуліну НПХ, а доза Епайдри® була на 10 % меншою, ніж «Актрапіду». Протягом тижня проводили корекцію дози інсуліну відповідно до профілю глікемії (визначення рівня глюкози крові 6—8 разів на день). Водночас здійснювали контроль набутих у школі діабету навичок підбору дози інсуліну залежно від кількості вуглеводів у їжі. У 10 хворих було застосовано технологію добового моніторингу глюкози крові (CGMS, Medtronic MiniMed, США). За цей час ми намагалися досягти цільових значень глюкози крові натше та протягом дня. Згідно з показниками метаболічного контролю більшість хворих на ЦД мали стан оптимального та субоптимального глікемічного контролю.

Контроль вмісту глікованого гемоглобіну (DCA 2000 + «Вауер», Німеччина) проводили до початку дослідження та через 3, 6 міс і 3 роки спостереження. Самоконтроль рівня глікемії здійснювали за допомогою глюкометрів Акку-Чек Гоу або Акку-Чек Перформа («Рош», Німеччина) 4—6 разів на день у

домашніх умовах. Гіпоглікемія вважалася тяжкою в разі необхідності використання допоміжних засобів (уведення глюкагону, глюкози) та легкою, якщо не потребувала допомоги сторонніх.

Статистичну обробку проводили із застосуванням непараметричних методів дослідження, показники наведені у вигляді $M \pm m$, критерієм достовірності вважали $p < 0,05$.

Результати та обговорення

На початку дослідження хворі обох груп мали однакові показники метаболічного контролю ЦД, добової потреби в інсуліні та частоту виникнення гіпоглікемічних станів. За станом глікемічного контролю це були хворі з оптимальним та субоптимальним рівнем глікемічного контролю.

Для досягнення цільових рівнів глікемії здійснювали титрацію дози інсуліну:

— При підвищеному рівні глікемії перед сніданком збільшували дозу вечірнього базального

інсуліну з урахуванням глікемії у вечірні та нічні години. При появі постгіпоглікемічних гіперглікемій на ранок дозу вечірнього базального інсуліну знижували. У процесі підбору дози вечірнього базального інсуліну необхідний контроль глікемії в нічні години.

- При підвищеному рівні глікемії після їди відповідно збільшували дозу інсуліну короткої дії або ультракороткого аналога перед цим прийомом їжі.
- При підвищеному рівні глікемії перед обідом або вечерею збільшували дозу ранкового базального інсуліну (або дозу прандіального інсуліну, якщо дозволяв рівень постпрандіальної глікемії). Постійно підвищений рівень глікемії вимагав зміни співвідношення інсулін/хлібні одиниці (ХО).
- При корекції дози прандіального інсуліну на певний рівень препрандіальної глікемії можна використовувати «правило 100». Для цього необхідно 100 розділити на загальну добову дозу інсуліну; отримане число означає кількість ммоль/л, на яке знизиться глікемія після введення 1 ОД аналога швидкої дії (тобто чутливість до інсуліну). При цьому необхідно враховувати, що чутливість до інсуліну – дуже варіабельний показник: вона може змінюватися при постгіпоглікемічній гіперглікемії, стресі, декомпенсації діабету. Значно підвищують чутливість до інсуліну фізичні навантаження, низький рівень глікемії.

Після переходу на аналоги інсуліну пацієнти та їхні батьки відмічали:

1. Рівний профіль нічної глікемії, значне зниження частоти гіпоглікемій уночі, ліквідацію необхідності частого контролю глікемії вночі.
2. Зниження рівня ранкової глікемії, ліквідацію феномену «ранкової зорі», можливість тривалішого сну вранці без помітних погіршень показників глікемії.
3. Зменшення коливань рівня глікемії протягом дня, відсутність потреби в додаткових прийомах їжі, менший ризик виникнення гіпоглікемій протягом дня, зокрема під час занять спортом.
4. Зменшення кількості ін'єкцій інсуліну тривалої дії.

Після переходу на аналоги інсуліну Лантус® та Епайдра® в схемі базисно-болусної терапії практично всі хворі відмічали поліпшення самопочуття. Шестеро осіб не завважили жодних змін. Четверо пацієнтів відмітили помірну болісність при введенні інсуліну Лантус®, проте не відмовились від його подальшого застосування.

На початку дослідження хворі, які отримували аналоги інсуліну, продемонстрували істотне покращення глікемічного контролю перебігу ЦД. Протягом тривалого часу за цією групою велося спостереження: здійснювали контроль глікемічних показників, корекцію дози інсуліну з ураху-

ванням маси тіла, тривалості діабету та віку дитини, виявлення хронічних ускладнень діабету.

Рівень глікемії натще істотно знизився у хворих 1 групи. Уже через 3 міс дослідження він дорівнював $(6,4 \pm 0,7)$ ммоль/л, а через 6 міс наблизився до цільового значення – $(6,2 \pm 0,5)$ ммоль/л. Через 3 роки спостереження рівень глікемії натще трохи збільшився й дорівнював $(7,1 \pm 0,6)$ ммоль/л. Рівні постпрандіальної глікемії в пацієнтів 1 групи через 3 ($(7,5 \pm 0,8)$ ммоль/л, $p < 0,05$) та 6 ($(7,1 \pm 0,7)$ ммоль/л, $p < 0,05$) міс дослідження статистично зменшилися порівняно з початковими ($(10,8 \pm 1,1)$ ммоль/л) і показниками хворих 2 групи ($(8,6 \pm 0,7)$ ммоль/л). Через 3 роки спостереження рівень постпрандіальної глікемії збільшився й дорівнював $(8,1 \pm 0,9)$ ммоль/л. Показники глікемії протягом ночі у хворих 1 групи майже дорівнювали показникам глікемії натще, тобто протягом ночі в більшості хворих, які отримували інсулін Лантус®, рівень глікемії був незмінним і статистично нижчим ($(6,3 \pm 0,7)$ ммоль/л – через 3 міс; $p < 0,05$ та $(6,4 \pm 0,8)$ – через 6 міс; $p < 0,05$), ніж на початку дослідження. Через 3 роки спостереження в більшості хворих 1 групи показники глікемії протягом ночі так само дорівнювали показникам глікемії натще, тобто протягом ночі в більшості хворих, які отримували інсулін Лантус®, рівень глікемії був незмінним.

У хворих 2 групи всі зазначені показники через 3 та 6 міс спостереження також були нижчими за початкові, проте ці зміни не були достовірними. Через 3 роки спостереження показники глікемії були вищими, ніж початкові.

Рівень глікованого гемоглобіну знизився у хворих обох груп, проте тільки через 6 міс після початку дослідження рівень HbA_{1c} мав тенденцію до зниження у хворих 1 групи ($(9,0 \pm 0,4)$ % на початку спостереження, $(8,0 \pm 0,3)$ % через 6 міс; $p < 0,1$). Через 3 роки спостереження рівень глікованого гемоглобіну у хворих 1 групи становив $(8,6 \pm 0,6)$ %, у хворих 2 групи – $(9,4 \pm 0,8)$ %.

Через 6 міс спостереження серед хворих 1 групи істотно збільшилася кількість осіб, які перебували у стадії компенсації захворювання (з 8 до 19 дітей), 26 пацієнтів перебували у стадії субкомпенсації. У хворих 2 групи через 6 міс: у стадії компенсації перебували 11 дітей, субкомпенсації – 29, декомпенсації – 3.

Добова доза інсуліну. Протягом фази часткової ремісії добова потреба в інсуліні зазвичай не перевищувала 0,5 ОД/кг на добу. Надалі в допубертатному віці потреба в інсуліні зростала і становила в більшості випадків 0,7–1,0 ОД/кг на добу. У період статевого дозрівання потреба в інсуліні збільшилася і становила понад 1,0 ОД/кг на добу, в деяких випадках досягаючи 1,5 і навіть 2,0 ОД/кг на добу. Адекватна доза інсуліну – та, при якій вдається досягти найкращого глікемічного контролю в конкретного пацієнта без ризику

Таблиця 3

Показники метаболічного контролю та клінічні дані хворих на ЦД 1 типу в динаміці спостереження

Показники метаболічного контролю	1 група (n = 45)			2 група (n = 43)		
	3 міс	6 міс	3 роки	3 міс	6 міс	3 роки
Глікемія препрандіальна, ммоль/л	6,4 ± 0,7*	6,2 ± 0,5*	7,1 ± 0,6	6,7 ± 0,7	7,2 ± 0,6	8,3 ± 0,5
Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	7,5 ± 0,8*	7,1 ± 0,7*^	8,1 ± 0,9	8,5 ± 1,0	8,6 ± 0,7	10,4 ± 0,6
Глікемія вночі, ммоль/л	6,3 ± 0,7*	6,4 ± 0,8*	7,0 ± 0,6	7,5 ± 0,9	7,2 ± 0,5	8,3 ± 1,0
HbA _{1c} , % (стандарт DCCT)	8,4 ± 0,5	8,0 ± 0,3	8,6 ± 0,6	8,8 ± 0,4	8,9 ± 0,4	9,2 ± 0,7
Добова доза інсуліну (базальна/болюсна), ОД/кг	0,89 ± 0,1 (0,41 ± 0,08/ 0,48 ± 0,06)	0,88 ± 0,08 (0,42 ± 0,10/ 0,46 ± 0,07)	0,97 ± 0,1	0,97 ± 0,11 (0,49 ± 0,10/ 0,49 ± 0,07)	0,99 ± 0,07 (0,48 ± 0,09/ 0,51 ± 0,12)	1,2 ± 0,12
Сумарна кількість гіпоглікемій (кількість епізодів на місяць в 1 хворого)	3,1 ± 0,3	1,7 ± 0,4*^	2,1 ± 0,4	4,2 ± 0,2	3,9 ± 0,5	3,5 ± 0,7

Примітки:

* p < 0,05 — вірогідність змін відносно даних на початку дослідження по цій групі пацієнтів;

^ p < 0,05 — вірогідні зміни відносно даних у 2 групі

розвитку виражених гіпоглікемій, а також гармонійного фізичного і статевого розвитку.

Інсулін гларгін призначали 1 раз на день. Його можна вводити перед сніданком, обідом або у вечірні години. З нашого досвіду, у підлітків найефективніше введення препарату на ніч, у дітей допубертатного віку хороший ефект дає ранкове введення. За нашими спостереженнями, нічні гіпоглікемії зустрічаються набагато рідше при призначенні інсуліну гларгін перед сніданком. Середньодобова потреба в інсуліні у хворих обох груп на початку дослідження не відрізнялася між собою. Цей показник у пацієнтів 1 групи протягом спостереження зменшився з (0,97 ± 0,07) ОД/кг до (0,88 ± 0,08) ОД/кг за рахунок як базального, так і болюсного інсуліну. Середньодобова потреба в інсуліні у хворих 2 групи залишилася майже незмінною протягом 6-місячного терміну спостереження. Дози базального й болюсного інсуліну так само залишилися в рівних співвідношеннях. Через 3 роки спостереження добова доза в осіб 1 групи становила (0,96 ± 0,1) ОД/кг, 2 групи — (1,14 ± 0,12) ОД/кг.

У групі хворих, які отримували аналоги інсуліну, ніхто не виявив потреби в ранковій ін'єкції інсуліну (о 6 год ранку), тимчасом як у групі хворих, котрі отримували НПХ і інсулін короткої дії, 8 осіб отримували додаткову ін'єкцію інсуліну короткої дії.

Важливим показником ефективності лікування слугує частота виникнення гіпоглікемічних станів. Частота гіпоглікемій у хворих 1 групи суттєво знизилася й через 3 міс дорівнювала (3,1 ± 0,3) випадку на місяць у 1 хворого та через 6 міс — (1,7 ± 0,4) випадку (p < 0,05) відносно даних на початку дослідження та відносно частоти розвитку гіпоглікемічних станів у хворих 2 групи за ра-

хунок значного зниження гіпоглікемій протягом ночі. У пацієнтів 1 групи не спостерігалися тяжкі гіпоглікемії, усі гіпоглікемічні стани були легкими й минали самостійно після додаткового прийому їжі (1–2 ХО). У хворих та їхніх батьків зникли страхи щодо можливості виникнення гіпоглікемії вночі, їх сон став спокійнішим. У пацієнтів 2 групи кількість гіпоглікемій майже не змінилася, проте в деяких хворих їх стало менше за рахунок зниження вечірньої дози базального інсуліну та введення додаткової ін'єкції інсуліну короткої дії в ранковий час. За 6 міс спостереження відмічено 4 випадки тяжкої гіпоглікемії у хворих цієї групи. Через 3 роки спостереження кількість гіпоглікемій була майже такою, як і після 6-го міс спостереження.

Наявність хронічних ускладнень. У хворих обох груп на початку дослідження були наявні мікроангіопатії 1–2 ступеня з помірним порушенням проникливості капілярів, сенсорні полінейропатії. Через 3 роки спостереження кількість хворих на ЦД 1 типу з хронічними ускладненнями в 1 групі залишилася сталою, у 2 групі збільшилася кількість хворих із порушенням мікроциркуляції 2 ступеня.

Слід зазначити, що хворі діти й підлітки обох груп регулярно проводили вимірювання цукру крові, а також самостійно корегували дозу інсуліну залежно від фізичної активності, режиму харчування тощо. За час спостереження за хворими не було виявлено жодних негативних проявів, зокрема й алергічних реакцій на введення інсулінів та аналогів. Упродовж 3 років спостереження за пацієнтами, переведеними на аналоги інсуліну, відмічали стабільніший перебіг діабету у хворих, покращення стану вуглеводного обміну, зниження кількості необґрунтованих гіперглікемій, кето-

нурій, що, зрештою, відобразилося й на психологічному стані цих пацієнтів; діти стали більш зібраними, спокійнішими. Режим дня, вибір часу прийому їжі став вільнішим та гнучкішим. ІМТ хворих, які отримували аналоги інсуліну, не змінився.

Самоконтроль глікемії — найважливіша умова оптимального ведення дітей і підлітків, яка має бути доступною для всіх хворих на ЦД дітей. Дослідження рівня глікемії слід проводити досить часто, оскільки частота визначень глікемії корелює з ефективністю глікемічного контролю. Бажано щоденне визначення глікемічного профілю в 4 точках (перед сніданком, обідом, вечерею та на ніч). Кількість визначень зростає при декомпенсації ЦД, інтеркурентних захворюваннях, нестандартних ситуаціях, фізичних навантаженнях тощо. Слід визнати, що без суворого контролю значно зростає ризик розвитку гострих і хронічних ускладнень ЦД, які призводять до інвалідизації хворих, що вимагає великих витрат системи охорони здоров'я. Терапія ЦД, яка проводиться останніми роками за допомогою інсулінових аналогів, — новий, ефективний і безпечний метод лікування, що дає змогу в багатьох хворих досягати цільових рівнів вуглеводного обміну при одночасному зниженні ризику гіпоглікемії. Інсулінові аналоги ультракороткої дії та безпікові базальні інсулінові аналоги нині визнані всією світовою медичною спільнотою як кращі інсу-

лінові препарати, зокрема для застосування в педіатричній практиці. Вони рекомендовані до застосування АДА у 2005 р.: «Комбінація інсулінового аналога швидкої дії та інсуліну тривалої дії в підлітків» [15]. Застосування інсулінових аналогів ультракороткої дії та безпікових пролонгованих аналогів у дитячій практиці також рекомендовано ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007 [8]. Широке впровадження інсулінових аналогів у практичну охорону здоров'я дозволить запобігати або значно уповільнити темпи розвитку важких судинних ускладнень, знизити інвалідизацію і значно подовжити життя пацієнтів із ЦД.

Таким чином, використання комбінації аналогів інсуліну тривалої й ультракороткої дії (Лантус® та Епайдра®) дає змогу максимально наблизитися до відтворення фізіологічної схеми коливань інсуліну в організмі хворої дитини, значно покращити показники метаболічного контролю, знизити рівень глікованого гемоглобіну й наблизитися до цільових рівнів коливань глікемії протягом доби. Зменшення коливань глікемії та виникнення гіпоглікемічних станів пов'язано з безпіковим профілем дії аналога інсуліну тривалої дії Лантус®. Стабілізація показників метаболічного контролю в кінцевому підсумку сприяє покращенню якості життя хворого та зниження ризику виникнення можливих ускладнень ЦД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Большова Е.В., Самсон О.Я. Использование аналогов инсулина пролонгированного действия в детской диабетологии // Научно-практическая конференция с международным участием «Особенности эндокринной патологии в разных возрастных периодах: проблемы и пути решения». — Харьков, 2005. — С. 15—16.
2. Большова Е.В., Самсон О.Я. Применение аналога инсулина ЛАНТУС в терапии сахарного диабета у детей и подростков // Проблемы эндокринной патологии. — 2005. — № 3. — С. 9—14.
3. Большова О.В., Самсон О.Я. Застосування препарату-аналогу інсуліну подовженої дії Лантус для лікування дітей та підлітків, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет // Міжнародний ендокринологічний журнал. — № 2(4). — 2006. — С. 36—38.
4. Дедов И.И. Детская эндокринология. — М.: Медицина, 2006. — С. 599—619.
5. Микртурмян А.М. Эффективный контроль гликемии с помощью комбинированной терапии // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2006. — № 2(4). — С. 51—54.
6. Основные показатели діяльності ендокринологічної служби України за 2010 рік / Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України. — К., 2011.
7. Самсон О.Я., Большова О.В., Музь В.А. Особенности самоконтроля сахарного диабета у детей и подростков // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2010. — № 2(31). — С. 43—48.
8. Bangstad H.J., Danne T., Deeb L.C. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Insulin treatment // *Pediatr. Diabetes*. — 2007. — Apr; Vol. 8(2). — P. 88—102.
9. Goykman S., Drincic A., Desmangles J.C., Rendell M. // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2009. — Vol. 10(4). — P. 705—718.
10. Lantus® (insulin glargine) EMEA Summary of Product: Characteristics. — 2002.
11. Mc Keage K., Goa K.L. Insulin glargine: a review of its therapeutic use as a long-acting agent for the management of type 1 and 2 diabetes mellitus // *Drugs*. — 2001. — Vol. 61, N 11. — P. 1599—1624.
12. Miles H.L., Acerini C.L. Insulin analog preparations and their use in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Paediatr. Drugs*. — 2008. — Vol. 10(3). — P. 163—176.
13. Ratner R.E., Hirsh I.B., Neifing J.L. et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2000. — Vol. 23, N 5. — P. 639—643.
14. Satish Garg, Emily Moser, Marie-Paule Dain, and Anastasia Rodionova. Clinical Experience with Insulin Glargine in Type 1 // *Diabetes Technol. Ther.* — 2010. — Nov; Vol. 12(11). — P. 835—846.
15. Silverstein J., Klingensmith G., Copeland K. et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. — 2005. — Jan; Vol. 28(1). — P. 186—212.

Опыт длительного применения аналогов инсулина Эпайдра® и Лантус® у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа

Е.В. Большова, О.Я. Самсон

Компенсация сахарного диабета, снижение количества гипогликемий — путь уменьшения риска возникновения возможных осложнений диабета. Использование аналогов инсулина Лантус® и Эпайдра® в базисно-болюсной схеме инсулинотерапии сахарного диабета позволяет максимально приблизиться к воссозданию физиологической схемы колебаний инсулина в организме больного ребенка, значительно улучшить показатели метаболического контроля, снизить уровень гликирован-

ного гемоглобина и частоту гипогликемий, что в конечном счете приводит к улучшению качества жизни больного и снижению риска возникновения возможных осложнений сахарного диабета. В статье приведены данные клинического опыта по переводу, тактике лечения и метаболическому контролю больных сахарным диабетом, проведено сравнительный анализ эффективности такой терапии.

Ключевые слова: дети, подростки, сахарный диабет 1 типа, аналоги инсулина, Лантус®, Епайдра®.

Long-term experience of Apidra® and Lantus® insulin analogues application in children and adolescents with I type diabetes mellitus

O.V. Bolshova, O.Ya. Samson

Diabetes mellitus compensation and hypoglycemia frequency elimination are possible ways of diabetes complications prevention. Apidra® and Lantus® insulin analogues application in basis-bolus method of insulin therapy allows to approximate the physiological scheme of insulin fluctuations reproduction in a sick child, improve metabolic control indexes, eliminate glycated hemoglobin level and hypoglycemia frequency that leads to life quality improvement and reduces complications risk factors. The article contains data of clinical experience of treatment management and metabolic control of these patients. The comparative analysis of this therapy efficacy has been carried out.

Key words: children and adolescents, 1 type Diabetus Mellitus, analogues of insulin, Lantus®, Apidra®. □

Особенности гипоталамо-гипофизарно-гонадных взаимоотношений при различных клинических вариантах течения пубертатных маточных кровотечений



В.А. Дынник, Т.Н. Сулима

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

Цель работы — изучение гипоталамо-гипофизарно-гонадных взаимоотношений при различных клинических вариантах течения пубертатных маточных кровотечений (ПМК).

Материалы и методы. Работа выполнена по результатам клинического и параклинического обследования 346 девушек-подростков 11–18 лет с ПМК, которые находились на лечении в отделении детской гинекологии ГУ «ИОЗДП НАМН». Выделено три клинических варианта течения ПМК. В I группу вошли 145 девочек (41,9 %) с впервые возникшим эпизодом кровотечения, II группу составили 48 подростков (13,9 %), у которых наблюдался ремиттирующий характер кровотечений, и III группу — 153 (44,2 %) пациентки с рецидивирующим течением заболевания. Всем больным проводили комплексное клиничко-лабораторное обследование: в суточной моче определяли содержание диоксифенилаланина, дофамина, норадrenalина, адреналина, в крови — уровень серотонина. Оценка гормонального статуса проводилась на основании определения: концентраций ЛГ, ФСГ в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, уровней пролактина, эстрадиола, эстриола, общего тестостерона, кортизола радиоиммунологическим методом. Проводилось трансабдоминальное УЗИ органов малого таза.

Результаты и обсуждение. Приведен сопоставительный анализ гормонального профиля и уровня биогенных аминов девочек-подростков с ПМК в зависимости от клинического варианта течения. По результатам множественного регрессионного и дискриминантного анализов построены схемы, характеризующие гипоталамо-гипофизарно-яичниково-маточные взаимоотношения при различных вариантах ПМК. Определены особенности взаимоотношений между катехоламинами и гонотропинами при различных клинических вариантах ПМК.

Выводы. ПМК отличаются патогенетическим многообразием, и в рамках клинического варианта ПМК каждому уровню регуляции присуще свое избирательное влияние гормонов и биогенных аминов. Обсуждается роль взаимоотношений центральных и периферических звеньев регуляции менструального цикла в формировании особенностей клинического течения ПМК.

Ключевые слова: пубертатные маточные кровотечения, биологически активные вещества, гормоны, УЗИ органов малого таза, взаимоотношения, построение схем.

Репродуктивное здоровье женщины — необходимое условие развития современного общества, сохранения его социально-экономического потенциала. Достаточно часто первые проявления нарушения функционирования половой системы относятся к подростковому возрасту вслед-

ствие нарушений формирования обратных связей в гипоталамо-гипофизарно-гонадном комплексе — единой системе, обеспечивающей развитие девочки — будущей матери. Для женского организма становление менструального цикла является одним из центральных процессов, в котором

Стаття надійшла до редакції 25 січня 2012 р.

нейроэндокринная система играет важную роль: она обеспечивает интеграцию управляющих центров нервной системы с органами-мишенями. А те, в свою очередь, продуцируя половые стероиды, оказывают обратное влияние на гипоталамические ядра [1, 11]. Нарушения, возникающие в репродуктивной системе, являются результатом сбоев сложных взаимозависимых циклических процессов со стороны гипоталамо-гипофизарно-яичникового комплекса. Отклонения, происходящие в любом из этих звеньев, могут привести к нарушению ритмичности менструального цикла и формированию различных его расстройств, в том числе и дисфункциональных маточных кровотечений [9, 10].

В подростковом возрасте наиболее тяжелыми по своему течению являются пубертатные маточные кровотечения (ПМК) [2, 7, 8]. Многолетний опыт наблюдения и лечения девушек с ПМК позволил нам выделить три основных клинических варианта течения этого заболевания. Детальный анализ всех уровней гормональной регуляции дал возможность высказать предположение о том, что особенности клинического течения обусловлены спецификой взаимоотношений между звеньями гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (ГГГС).

Целью настоящего исследования явилось изучение гипоталамо-гипофизарно-гонадных взаимоотношений при различных клинических вариантах течения ПМК.

Материалы и методы

Работа выполнена по результатам клинического и параклинического обследования 346 девушек-подростков 11–18 лет с ПМК, которые находились на лечении в отделении детской гинекологии ГУ «ИОЗДП НАМНУ». Больные с кровотечениями были разделены на группы сугубо с клинических позиций, без предварительного гормонального обследования. Были выделены пациентки, у которых кровотечения возникли впервые, и девушки с кровотечениями рецидивирующего характера.

Анализ группы с впервые возникшими кровотечениями выявил ее неоднородность. Обратило на себя внимание то, что у части девочек кровотечения на момент обращения за медицинской помощью длились в основном более 4–6 недель и протекали своеобразно. Период кровотечения в 10–14–20 дней сменялся кратковременным (2–5 дней) «светлым» промежутком — отсутствием кровянистых выделений, затем через несколько дней кровотечение возобновлялось. И таких эпизодов могло насчитываться несколько. Мы назвали эти кровотечения ремиттирующими от латинского слова *remetere* — перемежающийся. Они составили 13,9 % от всех кровотечений и 33,1 % от впервые возникших.

Таким образом, нами выделено три клинических варианта течения ПМК. В I группу вошли

145 девочек (41,9 %) с впервые возникшим эпизодом кровотечения, II группу составили 48 подростков (13,9 %), у которых наблюдался ремиттирующий характер кровотечений, и III группу — 153 (44,2 %) пациентки с рецидивирующим течением заболевания. Группу сравнения составили 25 девочек-подростков сверстниц с нормальным менструальным циклом.

Всем больным проводили комплексное клинико-лабораторное обследование, которое включало сбор анамнеза, определение уровня физического и полового развития, гинекологический статус.

В суточной моче определяли содержание диоксифенилаланина (ДОФА), дофамина (ДА), норадреналина (НА), адреналина (А) [3], в крови — уровень серотонина (С) [6]. Оценка гормонального статуса проводилась на основании определения: концентраций ЛГ, ФСГ в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на фотометре «Humareader» (Германия) с помощью стандартных коммерческих наборов фирмы «Human» (Германия). Уровни пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Е₂), эстриола (Е₃), общего тестостерона (Т), кортизола (К) определяли в сыворотке крови радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов фирмы «Immunotech» (Чехия). Подсчет радиоактивности проводили на счетчике Гамма-800 «Наркотест».

Трансабдоминальное ультразвуковое сканирование органов малого таза проводилось с помощью Lodgic-100 с использованием секторального датчика с частотой 3,5 МГц на фоне наполненного мочевого пузыря в реальном масштабе времени.

Для выявления особенностей эхосонаграфических показателей внутренних половых органов исследовалась их топография, размеры матки в 3-х проекциях, акустический рисунок эндометрия, форма, размеры и эхо-структура яичников.

Изучение ассоциации гормонов различных уровней регуляции менструальной функции и органов-мишеней проводили методом множественного регрессионного анализа. Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ «Statgraphics Plus for Windows 3.0» (Manugistic Inc., USA). Результаты приведены в виде таблиц набора зависимых (Y_j) и независимых (X_i) переменных (детерминант), а также коэффициента детерминации (R²). После применения процедуры пошагового отбора в качестве детерминант зависимой переменной указаны те независимые переменные, вклад которых в дисперсию зависимой переменной имеет уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В свете фундаментальных научных представлений о «единстве структуры и функции» мы высказали предположение о том, что особенности клинического течения ПМК определяются своеобразно

Таблиця 1

Статистические характеристики регрессионных моделей ассоциаций гонадотропинов (Y) с набором биогенных аминов (ΣX_i)

Переменные Y_j / X_i	Стат. характеристики	Набор гормональных детерминант			
		I группа	II группа	III группа	Группа сравнения
$Y_j = ЛГ$	n	12	6	18	22
$X_1 = \Delta A; X_2 = НА$	ΣX_i	A	НА	A - ΔA + C	C
$X_3 = A; X_4 = C$	R ²	84,7 %	61,5 %	77,4 %	39,3 %
$X_5 = K$	R _{модели}	0,000	0,049	0,001	0,002
$Y_j = ФСГ$	n	13	6	18	24
$X_1 = \Delta A; X_2 = НА$	ΣX_i	ΔA	A	НА - ΔA + C	A
$X_3 = A; X_4 = C$	R ²	60,5 %	80,7 %	94,0 %	46,4 %
$X_5 = K$	R _{модели}	0,003	0,015	0,000	0,001
$Y_j = ПРЛ$	n	13	6	18	25
$X_1 = \Delta A; X_2 = НА$	ΣX_i	K	K	K	НА
$X_3 = A; X_4 = C$	R ²	75,9 %	71,4 %	81,8 %	24,3 %
$X_5 = K$	R _{модели}	0,002	0,008	0,000	0,010

Примечание. В табл. 1—4 указаны только независимые переменные, имеющие статистически значимое влияние ($p < 0,05$) на зависимую переменную

зием функционирования системы регуляции менструального цикла, а именно — ГГГС. Иными словами, каждый клинический вариант ПМК имеет специфический гормональный профиль, состоящий из определенного паттерна гормонов, присутствующего каждому уровню ГГГС, и функциональных связей, сложившихся между различными уровнями регуляции менструального цикла.

Был последовательно проанализирован характер прямых и обратных связей каждого уровня ГГГС, включая органы-мишени. Множественный регрессионный анализ позволил оценить значение и взаимосвязь гормонов и нейромедиаторов в формировании различных клинических вариантов ПМК. Результаты множественного регрессионного анализа ассоциации гипофизарных гонадотропинов с биогенными аминами представлены в табл. 1.

Выяснено, что у пациентов с различным клиническим течением ПМК взаимосвязи между уровнем гонадотропинов и катехоламинами имеют свои особенности. Так, при впервые возникших кровотечениях существует прямое стимулирующее влияние между ΔA и ФСГ, A и ЛГ, которое и обеспечивает определенный паттерн гонадотропинов при данной клинической форме ПМК. Выявлена положительная связь между концентрацией K и ПРЛ, которая характерна для всех больных с ПМК.

В группе с ремиттирующими кровотечениями отмечаются аналогичные взаимоотношения, но со своими особенностями. У этих девочек продолжают сохраняться положительные связи между катехоламинами и гонадотропинами. Содержание A детерминирует уровень ФСГ, а НА — ЛГ. Повышение концентрации ПРЛ и понижение ЛГ являются характерным паттерном гонадотропинов для этой группы пациенток. Как и в I группе, на концентрацию ПРЛ у этих девочек оказывал влияние K.

Таким образом, у подростков с первым эпизодом кровотечения, в том числе и с ремиттирующими кровотечениями, сохраняются связи между катехоламинами и гонадотропинами, характерными для физиологического менструального цикла.

У девочек с рецидивами кровотечений меняются взаимоотношения между катехоламинами и гонадотропинами. Наблюдается активирующее влияние A и C на ЛГ, а НА и C на ФСГ, тогда как между ΔA , ФСГ и ЛГ формируется отрицательная связь (тормозное влияние ΔA на ЛГ и ФСГ). Учитывая тот факт, что характерным паттерном гипофизарных гонадотропинов у этой группы пациентов был повышенный уровень ЛГ и ФСГ, то, скорее всего, перестройки в гипоталамо-гипофизарном звене стали результатом включения антистрессовой системы при хронизации процесса. В пользу этого предположения свидетельствует положительная ассоциация уровня C с уровнем ЛГ и ФСГ, а также ПРЛ с уровнем K.

Анализ гипофизарно-гонадного звена регуляции менструальной функции выявил избирательность влияния тропных гормонов на продукцию половых стероидов в зависимости от клинического варианта течения ПМК (табл. 2).

У пациенток I группы, исходя из коэффициента детерминации R², ЛГ оказывает слабое влияние на содержание T и E₂, а ПРЛ — на E₃. Во II группе сохраняется положительная связь в системе гипофиз-гонады в основном за счет прямого влияния ЛГ на уровень E₂. В свою очередь, ПРЛ является детерминантом уровня андрогенов (T) и малоактивных эстрогенов (E₃). Что касается пациенток III группы, то все без исключения половые стероиды находятся у них под контролем ПРЛ.

Мы изучали также роль половых стероидов в цепи обратной связи гонады-гипоталамус. Регрессионный анализ позволил оценить влияние опреде-

Таблица 2

Статистические характеристики регрессионных моделей ассоциаций половых стероидов (Y_j) с гонадотропинами (ΣX_i)

Переменные Y_j / X_i	Стат. характеристики	Набор гормональных детерминант		
		I группа	II группа	III группа
$Y_j =$ Тестостерон	n	38	14	47
$X_{i1} =$ ФСГ	X_i	ЛГ	ПРА	ФСГ + ПРА
$X_{i2} =$ ЛГ	R^2	46,2 %	83,4 %	71,1%
$X_{i3} =$ ПРА	$R_{\text{модели}}$	0,000	0,000	0,03
$Y_j =$ Эстрадиол	n	38	15	50
$X_{i1} =$ ФСГ	X_i	ЛГ	ЛГ	ПРА
$X_{i2} =$ ЛГ	R^2	32,6 %	50,5 %	30,8 %
$X_{i3} =$ ПРА	$R_{\text{модели}}$	0,000	0,002	0,000
$Y_j =$ Эстриол	n	24	7	33
$X_{i1} =$ ФСГ	X_i	ПРА	ПРА	ПРА
$X_{i2} =$ ЛГ	R^2	31,4 %	93,5 %	54,3 %
$X_{i3} =$ ПРА	$R_{\text{модели}}$	0,003	0,001	0,000

Таблица 3

Статистические характеристики регрессионных моделей ассоциаций биогенных аминов (Y_j) с половыми стероидами (ΣX_i)

Переменные Y_j / X_i	Половые стероиды	Набор гормональных детерминант			
		I группа	I группа	II группа	Группа сравнения
$Y_j =$ Дофамин	n	12	6	18	25
$X_{i1} = E_2$	ΣX_i	T + E ₃	T + E ₂	T	T
$X_{i2} = T$	R^2	87,9 %	96,0 %	68,0 %	17,0 %
$X_{i3} = E_3$	$R_{\text{модели}}$	0,000	0,0013	0,01	0,03
$Y_j =$ Норадреналин	n	13	6	18	24
$X_{i1} = E_2$	ΣX_i	T + E ₃	E ₂	T	T
$X_{i2} = T$	R^2	93,3 %	88,0 %	76,0 %	27,0 %
$X_{i3} = E_3$	$R_{\text{модели}}$	0,000	0,0016	0,000	0,0076
$Y_j =$ Адреналин	n	13	6	18	25
$X_{i1} = E_2$	ΣX_i	T + E ₃	E ₂	T	T + E
$X_{i2} = T$	R^2	87,6 %	88,0 %	74,7 %	241,0 %
$X_{i3} = E_3$	$R_{\text{модели}}$	0,01	0,0016	0,000	0,0023
$Y_j =$ Серотонин	n	22	4	21	36
$X_{i1} = E_2$	ΣX_i	E ₃	E ₂	T	T
$X_{i2} = T$	R^2	67,0 %	89,0 %	71,6 %	26,0 %
$X_{i3} = E_3$	$R_{\text{модели}}$	0,000	0,015	0,000	0,0052

ленных половых стероидов на уровень биогенных аминов в организме девочек на фоне ПМК (табл. 3).

У пациенток I группы в обратной связи с биогенными аминами участвуют T и E₃. На содержание катехоламинов влияют T и E₃, а на уровень C в крови — только E₃. По нашему мнению, нарушения в цепи обратной связи ГГГС у этой группы пациенток связаны с эстрогенной недостаточностью. В связи с низкой эстрогенной активностью E₃ андрогены и малоактивный эстроген-E₃ могут блокировать рецепторное связывание E₂ с гипоталамическими центрами.

Во II группе сохраняется положительная связь в системе гонады-гипоталамус, но уже за счет E₂ и

T. Установленная взаимосвязь уровня E₂ с содержанием биогенных аминов позволяет говорить о функциональной полноценности обратной связи в системе «половые стероиды — гипоталамус» и может, на наш взгляд, служить объяснением периодическим ремиссиям ПМК.

Что касается III группы, то следует отметить доминирующую роль T в его влиянии на уровень биогенных аминов в цепи обратной связи «половые стероиды — гипоталамус». Это может свидетельствовать о нарушениях регуляции различных звеньев репродуктивной системы у этих больных: как центральных, так и периферических. У пациенток этой группы гиперактивация симпатoadре-

Таблиця 4

Гормональні детермінанти варіабельності розмірів внутрішніх статевих органів репродуктивної системи

Переменні Y_j / X_i	Стат. характеристики	Набір гормональних детермінант		
		I група	II група	III група
$Y_j =$ Матка (об'єм)	n	28	10	35
$X_{i1} = T$	X_i	$T + E_2$	E_3	T
$X_{i2} = E_2$	R^2	58,9 %	43,9 %	63,1 %
$X_{i3} = E_3$	$R_{\text{модели}}$	0,000	0,02	0,000
$Y_j =$ Яичники (площадь)	n	27	10	35
$X_{i1} = T$	X_i	$T + E_2$	$E_2 + E_3$	T
$X_{i2} = E_2$	R^2	65,6 %	78,7 %	67,1 %
$X_{i3} = E_3$	$R_{\text{модели}}$	0,000	0,000	0,000

налової системи, понижений рівень С і блокування со сторони андрогенів триггерних механізмів менструального циклу обумовлюють, по всій видимості, рецидивуючий характер ПМК.

По нашому мнению, именно гормонально-медиаторными взаимоотношениями в системе обратной связи можно объяснить особенности клинического течения ПМК.

У девочек I группы Т и E_3 , как антагонисты эстрогенных рецепторов [12], блокируют эстрогенопосредованное влияние на гипоталамическое звено саморегуляции менструального цикла, определяя тем самым характер маточного кровотечения. Для подростков II группы характерным является сохранение эстрогензависимого звена саморегуляции, что, на наш взгляд, и обеспечивает периоды ремиссии. У пациенток III группы в связи с относительно высоким уровнем E_2 по сравнению с другими группами реализуется блокирующая функция в цепи обратной связи относительно центрального звена саморегуляции, что, по всей видимости, и приводит к повторам маточных кровотечений.

Следующим звеном в сложной системе регуляции менструальной функции являются органы-мишени. Данные множественного регрессионного анализа влияния половых стероидов на органы-мишени представлены в табл. 4.

Результаты анализа свидетельствуют о наличии влияния стероидных гормонов на размеры матки и яичников у девочек-подростков с ПМК, имеющие свои особенности в зависимости от клинического варианта течения заболевания. У пациенток I группы размеры матки и яичников, по данным ультразвукового исследования, детерминируют E_2 и Т. Для подростков II группы характерным является влияние эстрогенов (содержание E_2 и E_3 , а также их соотношение E_2/E_3). При рецидивах заболевания на размеры внутренних половых органов оказывает основное действие уровень Т в сыворотке крови.

Таким образом, ПМК не однородны по своей структуре. В основе характера клинического течения ПМК лежат особенности взаимоотношений,

сложившихся в отдельных звеньях гормональной регуляции менструальной функции под влиянием эндогенных и экзогенных факторов. Каждому клиническому варианту ПМК соответствует специфический гормональный профиль, который складывается из определенного паттерна гормонов, присущих каждому уровню ГГГС, и функциональных связей между разными уровнями регуляции менструальной функции.

Выводы

1. ПМК отличаются патогенетическим многообразием. Каждому клиническому варианту присущи свои особенности взаимоотношений центральных и периферических звеньев регуляции менструального цикла.

2. Определены особенности взаимоотношений между катехоламинами и гонадотропинами при различных клинических вариантах ПМК. При впервые возникших кровотечениях прослеживаются прямые связи между отдельными показателями катехоламинов и гонадотропинов, а при рецидивах, помимо прямых, отмечается и обратная связь между ДА, фолли- и лютропином.

3. Выявлено, что при ремиттирующих кровотечениях сохраняются связи между наиболее активной фракцией эстрогенов эстрадиолом и катехоламинами, при впервые возникших кровотечениях содержание катехоламинов детерминируется менее активным эстрогеном эстриолом, а при рецидивах эту роль на себя берет тестостерон. Это влияет на развитие и течение ПМК, формирование клинического варианта этого заболевания.

4. Установлено влияние стероидных гормонов на органы-мишени (матку и яичники), зависящее от клинического варианта ПМК. При впервые возникших кровотечениях морфологические особенности матки и яичников зависели от уровня эстриола и тестостерона, при ремиттирующих — от содержания эстрогенов и их соотношения, при рецидивах заболевания — от тестостерона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К. Теория и практика общей экологической репродуктологии / Э.К. Айламазян, Т.В. Беляева // Журн. акушерства и женских болезней. — 2000. — Вып. 3. — С. 8—10.
2. Акушерство и гинекология: Клинические лекции / Под ред. В.И. Кулакова. — М.: ГОЭТАР — Медиа, 2006. — С. 337—354.
3. Бару А.М. Методика исследования катехоламинов с повышением специфичности триоксинилоидовой процедуры / А.М. Бару, Т.П. Бойко // Актуальные пробл. экперим. и клин. эндокринологии: Тез. докл. Республ. конф. — Х., 1979. — С. 126—127.
4. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. — М.: МИА, 2000. — 332 с.
5. Гуркин Ю.А. Гинекология детей и подростков. — СПб.: Фолиант, 2000. — 582 с.
6. Кулинский В.И. Определение серотонина в цельной крови человека и лабораторных животных / В.И. Кулинский, А.С. Костюковская // Лаб. дело. — 1969. — № 7. — С. 390—394.
7. Лечение тяжелых форм пубертатных маточных кровотечений с учетом морфологических особенностей рецепторного аппарата эндометрия / И.Б. Вовк, Т.Д. Задорожная, В.Ф. Петербургская, В.И. Одобецкая // Здоровье женщины. — 2003. — № 1. — С. 13—15.
8. Лободина И.М. Маточные кровотечения пубертатного периода / И.М. Лободина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2007. — № 4. — С. 55—71.
9. Марчук Н.Ю. Нейроэндокринні порушення менструального циклу / Н.Ю. Марчук // Проблеми ендокринної патології. — 2006. — № 1. — С. 44—56.
10. Резников А.Г. Эндокринное бесплодие у женщин и репродуктивные технологии / А.Г. Резников // Вісник асоціації акушерів-гінекологів. — 2001. — № 3. — С. 3—6.
11. Ткаченко Л.В. Факторы риска нейроэндокринных нарушений репродуктивного здоровья женщин / Л.В. Ткаченко // Журн. акушерства и женских болезней. — 2000. — Вып. 3. — С. 36—39.
12. Molecular and kinetic basis for the mixed agonist/antagonist activity of estriol [Text] / M. Melamed [et al.] // Molecular Endocrinology. — 1997. — N 11. — P. 1868—1878.

Особливості гіпоталамо-гіпофізарно-гонадних взаємовідношень при різних клінічних варіантах перебігу пубертатних маткових кровотеч

В.О. Диннік, Т.Н. Сулима

Мета роботи — вивчення гіпоталамо-гіпофізарно-гонадних взаємовідносин при різних формах пубертатних маткових кровотеч (ПМК).

Матеріали та методи. Розподіл хворих здійснювався за клінічним перебігом ПМК. Залежно від клінічного перебігу захворювання вони були розподілені на 3 групи. У I групу увійшли 145 дівчаток, у яких уперше виникли епізоди кровотечі (41,9 %), II групу склали 48 підлітків, у яких спостерігався ремітуючий характер кровотеч (13,9 %), і III групу — 153 дівчинки з рецидивуючим плином захворювання (44,2 %). Усім хворим проводили комплексне клініко-лабораторне дослідження, яке включало: оцінку гормонального статусу на підставі визначення концентрацій ЛГ, ФСГ в сироватці крові методом імуноферментного аналізу та ПРЛ, кортизолу, естрадіолу, тестостерону радіоімунологічним методом. У добовій сечі визначали вміст діоксифенілаланіну, дофаміну, норадреналіну і адреналіну. Визначення рівня серотоніну у цільній крові виконано флюориметричним методом. Проводилося трансабдомінальне сканування органів малого таза.

Результати та обговорення. У статті подано зіставлення гормонального профілю та рівня біогенних амінів у дівчат-підлітків із ПМК залежно від клінічного варіанта перебігу. За результатами множинного регресійного і дискримінантного аналізів побудовано схеми, які характеризують гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниково-маткові взаємовідношення при різних варіантах ПМК. З'ясовано, що взаємозв'язок між рівнем гонадотропнів і катехоламінів у хворих із різним клінічним перебігом ПМК має свої особливості.

Висновки. ПМК характеризуються патогенетичною різноманітністю, і кожному клінічному варіанту властиві свої особливості взаємовідносин центральних і периферійних ланок регуляції менструального циклу. Обговорюється роль взаємовідносин центральних та периферійних ланок регуляції менструального циклу у формуванні особливостей клінічного перебігу маткових кровотеч у пубертатному віці.

Ключові слова: пубертатні маткові кровотечі, біологічно активні речовини, гормони, УЗД органів малого таза, взаємовідношення, побудова схем.

Peculiarities of hypothalamic-pituitary-gonadal interrelation at different clinical variants of pubertal uterine bleeding course

V.A. Dynnik, T.N. Sulima

The aim of the present research is to define the hypothalamic-pituitary-gonadal interrelations in patients with different clinical variants of PUB course.

Materials and methods. The study has been carried out in accordance with the results of clinical and paraclinical examination of 346 girls with PUB, aged 11—18, who were treated at the department of pediatric gynecology of the SI «ICAHС NAMS». Three clinical variants of PUB course management were singled out in the study. Group I consisted of 145 girls (41.9 %) with the first episode of bleeding, group II included 48 adolescents (13.9%) with a remittent character of bleeding, and group III consisted of 153 patients (44.2%) with a recurrent type of the disease. All patients underwent a complete clinical and laboratory examinations: 24-hour urine dioxypyhenylalanine, dophamin, norepinephrine, and epinephrine secretory levels testing, as well as blood serum serotonin content. The hormonal status evaluation was performed on the basis of determining LH and FSH concentration in the blood serum by immune-enzyme analysis, and prolactin, estradiol, estriol, total testosterone and cortisol by radio immunologic method. Transabdominal ultrasound investigation of the small pelvis organs was carried out.

Results and discussion. The article outlines the comparative analysis of the hormonal profile and biogenic amines levels in adolescent girls with PUB, depending on clinical variant of its course. According to the results of multiple regression and discriminant analyses there were constructed the patterns which are typical for hypothalamic-pituitary-ovarian-uterine interrelations at different clinical variants of PUB. The peculiarities of catecholamine and gonadotrophic hormones interrelations were detected.

Conclusions. PUB differs in pathogenetic variety and in the frames of its clinical variant each level of regulation had its selective influence as regards hormones and biogenic amines. The significance of interrelations of central and peripheral links of menstrual cycle regulation in reference to formation of some peculiarities in the PUB course has been considered in the article.

Key words: pubertal uterine bleeding, biologically active substances, hormones, ultrasound investigation of the small pelvis organs, interrelation, construction of patterns.

Вроджена гіперплазія надниркових залоз у дітей



Н.Б. Зелінська

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

Лекція присвячена вродженій гіперплазії надниркових залоз у дітей. Наведено дані щодо етіології, патогенезу, клініки класичних і некласичних форм хвороби, описано сучасні підходи до діагностики, диференційної діагностики та лікування дітей з різними формами вродженої гіперплазії надниркових залоз. Лекція призначена для лікарів — дитячих і дорослих ендокринологів, педіатрів, сімейних лікарів, лікарів інтенсивної терапії, генетиків та інших фахівців.

Ключові слова: вроджена гіперплазія надниркових залоз, діти.

Вроджена гіперплазія надниркових залоз (ВГНЗ) — група спадкових захворювань, що виникають унаслідок дефекту ферментів, які беруть участь в утворенні гормонів надниркових залоз.

Епідеміологія

Дані скринінгу понад 6,5 млн новонароджених в усьому світі показали, що ВГНЗ зустрічається з частотою 1 : 13 000 — 1 : 15 000 живих новонароджених дітей. Близько 75 % із них мають клінічні вияви сіль-утратної форми. Більш поширена некласична форма ВГНЗ внаслідок дефіциту 21-гідроксилази (21-ОН), що вважають найчастішою аутосомно-рецесивною хворобою в людини, надто — у певних груп населення (у євреїв Ашкеназі). Друга за частотою (5–8 % всіх випадків) — ВГНЗ унаслідок дефіциту 11β-гідроксилази (11β-ОН) — 1 : 100 000 живих новонароджених, надто — у деяких популяціях Північної Африки, але найбільше — серед марокканських євреїв (дещо менше ніж 1 : 5000). Частоту інших, більш рідкісних, форм ВГНЗ добре не досліджено.

Класифікація ВГНЗ

I. Клінічна

1. Вірільна форма

- Вроджена, класична
- Некласична
- 2. Сіль-утратна форма
- 3. Гіпертонічна форма

II. Патогенетична

1. ВГНЗ унаслідок дефіциту 21-гідроксилази
2. ВГНЗ унаслідок дефіциту 11β-гідроксилази
3. ВГНЗ унаслідок дефіциту 17-гідроксилази
4. ВГНЗ унаслідок дефіциту 3β-гідроксистероїд-дегідрогенази
5. ВГНЗ унаслідок дефіциту 17β-гідроксистероїддегідрогенази
6. ВГНЗ внаслідок дефіциту 20–22-демолази.

Патогенез

Синтез стероїдних гормонів надниркових залоз відбувається в різних зонах їх кори завдяки стимуляції АКТГ з єдиного похідного вільного холестерину. Шляхом поступового синтезу, крок за кроком, за участю певних ферментів утворюються три типи гормонів — глюкокортикоїди (переважно в пучковій зоні), мінералокортикоїди (переважно в клубочковій зоні) та статеві гормони (в сітчастій зоні) (рис. 1).

Перший етап синтезу — перетворення вільного холестерину на прегненолон під впливом

Стаття надійшла до редакції 22 січня 2012 р.

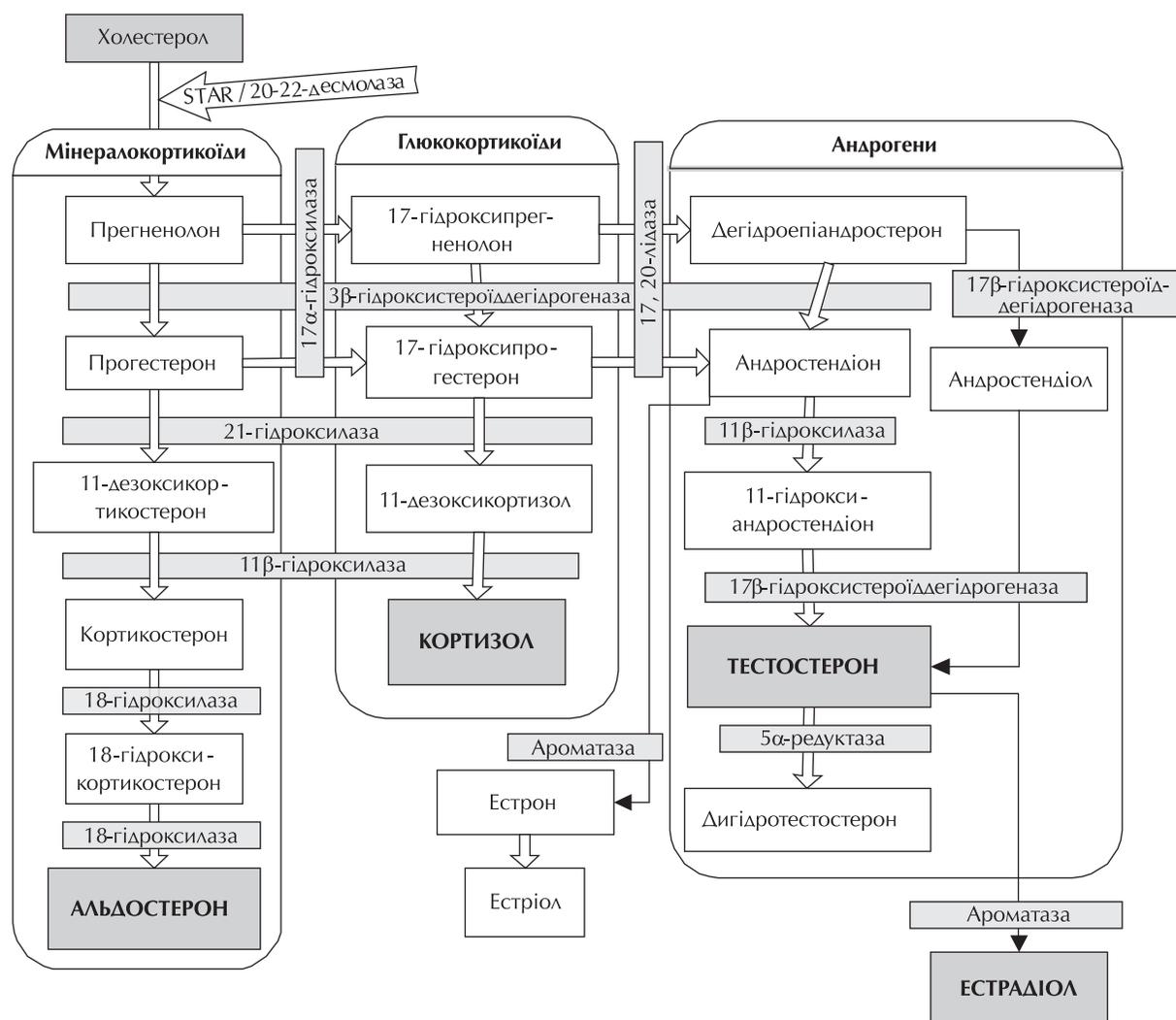


Рис. 1. Схема стероїдогенезу в надниркових залозах

StAR-протеїну. У разі дефіциту будь-якого з ферментів чи поєднання дефіциту кількох із них припиняється подальший синтез гормонів, що знаходяться нижче рівня блокади стероїдогенезу.

У разі дефіциту певного ферменту на якомусь етапі перетворення одного проміжного продукту синтезу гормонів на інший виникають різні клінічні варіанти ВГНЗ. Клінічні вияви кожної форми ВГНЗ зумовлені надлишковим накопиченням у крові гормону, що вищій рівня блокади стероїдогенезу (рис. 1 і табл. 1).

Найчастішою причиною ВГНЗ стає дефіцит 21-ОН, що перериває ланцюг синтезу глюкокортикоїдів на етапі перетворення 17-гідроксипрогестерону (17-ОHP) на 11-дезоксикортизол. Це призводить до накопичення у крові надмірної кількості 17-ОHP і, як наслідок, його перетворення на андростендіон (завдяки активації ферменту 17, 20-ліази), надалі – наступних за ланцюжком синтезу андрогенів (зростає активність синтезу андрогенів). У разі тяжчого дефіциту 21-ОН також погіршується утворення з прогестерону –

11-дезоксикортикостерону (11-ДОКС) і надалі – синтез мінералокортикоїдів. Тобто не забезпечується адекватна секреція гормонів, що втримують нормальний рівень натрію у крові, насамперед альдостерону. Недостатня секреція альдостерону перешкоджає нормальній реабсорбції натрію в дистальних каналцях нирок, і одночасно з дефіцитом кортизолу та надлишком андрогенів розвивається синдром втрати солі з відповідними клінічними виявами сіль-утратної форми ВГНЗ. У разі часткового дефіциту 21-ОН виникають неklasичні форми ВГНЗ, без ознак втрати солі.

Дефіцит 11 β -ОН проявляється гіпертонічною формою ВГНЗ. Незважаючи на недостатній синтез альдостерону за дефіциту 11 β -ОН, надмірне продукування дезоксикортикостерону (ДОКС) забезпечує ефект МК у збереженні і збільшенні вмісту натрію у крові, що супроводжується артеріальною гіпертензією.

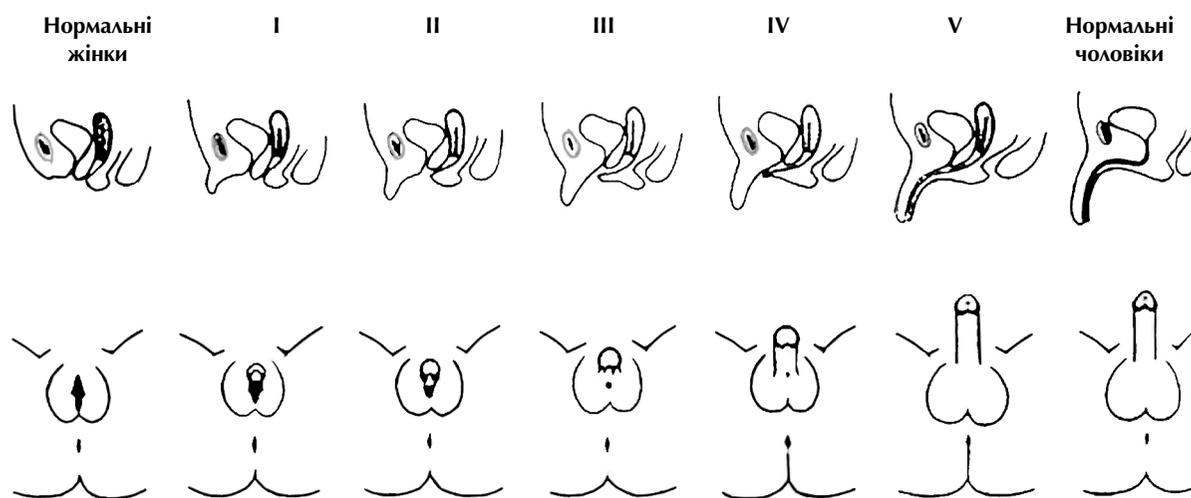
Клінічні вияви дефіциту інших ферментів залежать від надлишку гормонів вище рівня перериван-

Таблиця 1

Клінічні, гормональні та генетичні ознаки розладів стероїдогенезу (M.P. Wajnrach, M.I. New, 2010, зі змінами O. Lekarev, 2010)

Хвороба	Початок виявів	Дефект	Геніталії	Ефект мінералокортикоїдів	Типові ознаки	Ген
Ліпоїдна ВГНЗ	Вроджений	StAR Protein	Жіночі, без будь-якого статевого розвитку	Втрата солі	Зниження продукування всіх стероїдів	StAR 8p11.2
Ліпоїдна ВГНЗ	Вроджений	P450scc	Жіночі, без будь-якого статевого розвитку	Втрата солі	Зниження продукування всіх стероїдів	CYP11A 15q23-24
Дефіцит 3 β -HSD, класична форма	Вроджений	3 β -HSD	Вірилізація в дівчаток, гіповірилізація у хлопчиків	Втрата солі	↑ДГЕА, 17-прегненолон, ↓андростендіон, тестостерон, ↑K, ↓Na, CO ₂	HSD3B2 1p13.1
Дефіцит 3 β -HSD, некласична форма	Постнатальний	3 β -HSD	Нормальні геніталії з постнатальною гіперандрогенією від легкого до середнього ступеня	Без порушень	↑ДГЕА, 17-прегненолон, ↓андростендіон, тестостерон	—
Дефіцит 17 α -ОН	Вроджений	P450c17	Варіабельність статевого розвитку (статевий інфантилізм у 46 ХХ-жінок і невизначені геніталії у 46 ХУ-чоловіків)	Гіпокаліємічна низькоренінова гіпертензія	Нормальні чи ↓андрогени та естрогени, ↑ДОКС, кортикостерон	CYP17 10q24.3
Дефіцит 17, 20-ліази	Вроджений	P450c17	Жіночий інфантилізм без статевого розвитку / неоднозначні геніталії	Без порушень	↓андрогени та естрогени	CYP17 10q24.3
Поєднаний дефіцит 17 α -ОН / 17, 20-ліази	Вроджений	P450c17	Жіночий інфантилізм без статевого розвитку / неоднозначні геніталії	Гіпокаліємічна низькоренінова гіпертензія	↓андрогени та естрогени	CYP17 10q24.3
Поєднаний дефіцит 17 α -ОН / 17,20-ліази	Постнатальний	P450c17	Безплідність	Без порушень	↓фолікулярний естрадіол та ↑прогестерон	CYP17 10q24.3
Дефіцит 21-ОН класична сільтратна форма	Вроджений	P450c21	Пренатальна вірилізація в дівчат, у хлопчиків — без змін	Втрата солі	↑17-ОНР, ДГЕА та андростендіон, ↑K, ↓Na, CO ₂	CYP21 6p21.3
Дефіцит 21-ОН класична вірильна форма	Вроджений	P450c21	Пренатальна вірилізація в дівчат, у хлопчиків — без змін	Без порушень	↑17-ОНР, ДГЕА та андростендіон, нормальні електроліти	CYP21 6p21.3
Дефіцит 21-ОН некласична вірильна форма	Постнатальний	P450c21	При народженні нормально сформовані, постнатальна гіперандрогенія	Без порушень	↑17-ОНР, ДГЕА та андростендіон на стимуляцію АКТГ	CYP21 6p21.3
Дефіцит 11 β -ОН класична форма	Вроджений	P450c11B1	Вірилізація в дівчат, у хлопчиків — без змін	Низькоренінова гіпертензія	↑ДОКС, 11-деоксикортизол (S); андрогени, ↓K, ↑Na, CO ₂	CYP11B1 8q24.3
Дефіцит 11 β -ОН некласична форма	Постнатальний	P450c11B1	При народженні геніталії нормальні, вірилізація постнатальна	Без порушень	↑11-деоксикортизол ± ДОКС, ↑андрогени	CYP11B1 8q24.3

Примітка. ДГЕА — дегідроепіандростерон; ДОКС — деоксикортикостерон; 3 β -HSD-3 β -гідроксистероїддегідрогеназа; ОН — гідроксилаза; 17-ОНР — 17-гідроксипрогестерон



Ступінь I — невелика гіпертрофія клітора без його вірилізації, розвиток великих і малих статевих губ нормальний, вхід у піхву сформований; ступінь II — клітор збільшений з голівкою й кавернозними тілами, великі статеві губи збільшені, малі недорозвинені, входи до уретри й піхви розташовані близько; ступінь III — великий клітор з голівкою й крайньою плоттю, великі статеві губи нагадують калитку, є сечостатева пазуха, що відкривається біля кореня клітора за типом калиткової гіпоспадії; ступінь IV — пенісоподібний клітор з пенільною уретрою на нижній поверхні чи під голівкою, великі статеві губи зросли по середній лінії; ступінь V — пенісоподібний клітор з отвором уретри, що відкривається на голівці, великі статеві губи у вигляді калитки (зовнішній вигляд, як у чоловіків, але без яєчок при пальпації).

Рис. 2. Ступені вірилізації відповідно до шкали розвитку статевих органів за Прадером

ня ланцюжка стероїдогенезу та дефіциту кінцевих гормонів у цьому ланцюжку (мінералокортикоїдів, глюкокортикоїдів чи статевих гормонів) (табл. 1).

ВІРИЛЬНА КЛАСИЧНА ФОРМА ВГНЗ ВНАСЛІДОК ДЕФІЦИТУ 21-ОН ТА 11 β -ОН

Клінічна картина

При народженні в дівчаток виявляють ознаки вірилізації зовнішніх статевих органів різного ступеня — від помірної гіпертрофії клітора до пенільної уретри, що відповідають п'ятьом ступеням вірилізації за Прадером (рис. 2). Внутрішні гонади (матка, яєчники) у дівчаток із цією формою ВГНЗ розвинуті нормально (за тривалої відсутності лікування можуть бути зменшеними в розмірах), завдяки чому, за умов адекватного лікування, такі дівчата в майбутньому потенційно фертильні.

У таких дітей є ознаки передчасного статевого розвитку: у хлопчиків — за ізосексуальним типом (макрогенітосомія за відсутності збільшення яєчок), у дівчаток — за гетеросексуальним типом. Характерне випередження зросту, темпів росту, агресивна поведінка, статеве розгальмування, пігментація зовнішніх статевих органів, сосків, поява волосся в андроген-залежних зонах. Кістковий вік у таких хворих випереджає паспортний на більш ніж 2 роки, у сироватці крові збільшений рівень 17-ОНР (забір крові проводиться ранком до 8.00), тестостерону; електроліти крові не змінені, часто помірно підвищена активність реніну плазми

(АРП). Підтвердження дефіциту 21-ОН отримують при молекулярно-генетичному аналізі за наявності мутацій гену CYP21, що розташований на короткому плечі 6-ї хромосоми й кодує фермент 21-ОН.

Лікування проводиться пожиттєво.

1. Медикаментозне лікування

Глюкокортикоїди (ГК). Препарат першого вибору для лікування дітей — гідрокортизон, що призначають у таблетках у дозі 15–25 мг/м²/добу (у немовлят потреба у препараті зазвичай вища — до 25 мг/м²/добу, та звичайна доза складає 10–15 мг/м²/добу) за 3 прийоми. Традиційно найбільшу дозу приймають уранці, проте в деяких випадках ефективніше вживання максимальної дози ввечері. Не слід приймати гідрокортизон у суспензії, а також небажані для дітей препарати тривалої дії — ГК (дексаметазон). Можна використовувати преднізолон чи преднізон, що вживають у дозі 2–4 мг/м²/добу за два прийоми. Ці препарати мають меншу мінералокортикоїдну активність, ніж гідрокортизон (табл. 2).

У підлітків доза препаратів ГК може бути вищою: для преднізолону до 6 мг/м²/добу, гідрокортизону — до 30–40 мг/м².

Орієнтовний розподіл добової дози ГК:

- 6.00–8.00 — 50 % дози
- 12.00–14.00 — 25 % дози
- 17.00 — 25 % дози

або

- 6.00 — 8.00 — 75 % дози
- 12.00–14.00 — 25 % дози

Надмірна доза ГК може призвести до ожиріння, затримки темпів лінійного росту, інших ознак

Таблиця 2
Характеристика препаратів, що використовують у лікуванні ВГНЗ

Препарат	Еквівалентна доза (мг)	Біологічна активність (год)	Активність			
			ГК	МК	Пригнічення АКТГ	Пригнічення росту
Гідрокортизон	20	8	1	1	+	1
Кортизон	25	8	0,8	0,8	+	0,8
Преднізолон	5	18	4	0,5	++	5
Дексаметазон	0,75	36	30	0,05	+++	80
Флудрокортизон	—	18	15	150	—	—

гіперкортицизму, тому не обов'язково досягати повного пригнічення ендогенних андрогенів.

Дозу ГК збільшують у разі приєднання хвороб із фібрильною температурою ($> 38,5^{\circ}\text{C}$), при кишково-шлункових розладах з дегідратацією, проведенні хірургічних втручань з використанням загальної анестезії, значних травмах. «Стрессова доза» ГК у 2–3 рази вища за попередню підтримувальну, її вживають у таблетках, а у випадку неможливості перорального прийому ліків гідрокортизон вводять ректально, внутрішньом'язово чи внутрішньовенно. Рекомендовані такі дозування гідрокортизону для в/в введення: дітям молодшим за 3 роки – 25 мг, надалі в/в крапельно – 25–30 мг/добу, дітям 3–12 років – 50 мг, надалі – 50–60 мг/добу, підліткам та дорослим – 100 мг, надалі – 100 мг/добу. За потреби в/в вводять також розчини з натрієм та глюкозою. Не слід збільшувати дозу ГК при емоційному та психічному стресі, незначних хворобах, перед фізичними вправами.

Мінералокортикоїди (МК). Усі новонароджені діти та немовлята з класичною формою ВГНЗ повинні в цей період життя отримувати флудрокортизон (0,05–0,3 мг/добу) та додатково натрію хлорид (1–3 г/добу, поділені на кілька прийомів). Доцільність продовження лікування МК визначають за результатами АРП крові та АТ.

Моніторинг здійснюють за показниками фізичного розвитку та рівнем гормонів – для запобігання як недостатнього, так і надмірного лікування. Кожні 3 міс у немовлят, надалі – кожні 4–12 міс визначають у крові рівень електролітів, 17-ОНР, андростендіону та/або тестостерону, АРП або реніну.

ВГНЗ проявляється прискореним лінійним ростом, що супроводжується швидким закриттям епіфізів і за відсутності терапії – кінцевим низьким зростом. Натомість надмірна доза ГК також призводить до затримки зросту. У разі прогнозованої низькорослості на тлі адекватної терапії ГК може бути рекомендоване лікування аналогами гонадоліберину («Дифереліном»).

2. Хірургічне (фемінізуюче) лікування

У дівчаток показанням до такого лікування є вірилізація вище 3 ступеня за Прадером. Рекон-

струкцію клітора здійснюють у спеціалізованих клініках, де є досвідчені в таких операціях хірурги, а також дитячі ендокринологи. Корекцію проводять у 2 етапи: 1 етап – клітеректомія й формування малих статевих губ (до 2-х років), 2 етап – інтройтопластика (у підлітковому віці) – формування входу в піхву.

Контроль ефективності терапії: відсутність клінічних виявів хвороби, ознак ятрогенного гіперкортицизму, нормальний фізичний і статевий розвиток, нормальний рівень 17-ОНР у крові, кортизолу в крові чи в добовій сечі.

Прогноз для життя добрий у разі своєчасної діагностики та лікування синдрому із тяжкою втраченою солі. За неадекватного лікування в дітей виникає клініка передчасного статевого розвитку, низький кінцевий зріст. У разі надмірної дози глюкокортикоїдних препаратів виникає ятрогенний синдром Кушинга з ожирінням, стріями, підвищенням АТ, остеопорозом.

Профілактичні заходи полягають у запобіганні супутнім захворюванням, що можуть спричинити декомпенсацію хвороби, зокрема санації вогнищ хронічної інфекції.

ВІРИЛЬНА НЕКЛАСИЧНА ФОРМА ВГНЗ (НКВГНЗ) ВНАСЛІДОК ДЕФІЦИТУ 21-ОН ТА 11 β -ОН

Клінічна картина може проявитись у постнатальному, допубертатному чи пубертатному періодах. При народженні зовнішні статеві органи в дівчаток та хлопчиків з НКВГНЗ сформовані правильно, надалі ж відмічають прискорений фізичний та передчасний статевий розвиток з ознаками гіперандрогенії (у дівчаток – за гетеро-, у хлопчиків – за ізосексуальним типом). Надмірно розвивається мускулатура, збільшується м'язова сила, прискорюється ріст, з'являється гіпертрихоз. У хлопчиків розвиток статевих органів випереджає вікову норму, у дівчат розвивається й гіпертрофується клітор, змінюється будова тіла за чоловічим типом, знижується голос, з'являються вугрі. Молочні залози не розвиваються, матка та яєчники атрофуються. Якщо хвороба маніфестує в

пубертаті, на тлі нормального попереднього статевого розвитку (зовнішні статеві органи сформовані відповідно до статі та віку, у дівчат менструації можуть починатись своєчасно, розвиваються молочні залози), з початком хвороби з'являються ознаки гіперандрогенії. У дівчат порушується менструальний цикл (гіпоменструальний синдром, або виникає вторинна аменорея), збільшується клітор, виникає гіпоплазія матки, молочних залоз, хоча розміри яєчників залишаються нормальними; з'являються помірний гірсутизм, численні вугрі, шкіра стає сальною, проте тембр голосу не змінюється. У хлопчиків спостерігають ознаки прискорення статевого розвитку й випередження кісткового віку. Основний діагностичний критерій НКВГНЗ в осіб із клінічними виявами хвороби — збільшення рівня 17-ОНР у крові, дослідженій ранком (до 8.00), а також негативний тест із «Синакеном» (АКТГ) (відсутність адекватного збільшення рівня кортизолу через 60 хв після введення препарату). Підтверджують дефіцит 21-ОН молекулярно-генетичним аналізом за наявності мутацій гена CYP21, що розташований на короткому плечі 6-ї хромосоми й кодує фермент 21-ОН.

Лікування проводиться позитивно.

НКВГНЗ не є обов'язковим показанням для призначення замісної терапії ГК чи МК. Лікування призначають дівчатам і хлопцям з НКВГНЗ у разі надто раннього виникнення і швидкого прогресування пубархе та випередження кісткового віку (що може спричинити низькорослість), за наявності гірсутизму, значних аспе vulgaris, ознак вірилізації, нерегулярних менструацій, зменшених розмірів яєчок, у старших хворих — неплідності. Питання щодо тривалості лікування визначається індивідуально (ймовірна стабілізація хвороби після певного курсу лікування ГК). Не призначають лікування хворим за відсутності клінічних ознак хвороби.

У разі необхідності лікування дози ГК підбирають таким чином, щоб не повністю пригнічувати власну секрецію стероїдів для уникнення побічних ефектів лікування (явищ кушингізму). Призначають ГК (див. вище), у підлітків із завершеним зростом — ГК тривалої дії (дексаметазон 1/8—1/2 таблетки 1 раз на ніч, іноді через день). Хворим із НКВГНЗ не призначаються стресові дози ГК у разі субоптимального стану функції надниркових залоз або ятрогенного їх пригнічення. Під час лікування здійснюють контроль за зростом, темпами росту, масою тіла, щорічно досліджують кістковий вік.

Контроль ефективності терапії: відсутність клінічних виявів хвороби, ознак ятрогенного гіперкортицизму, нормальний фізичний і статевий розвиток, нормальний рівень 17-ОНР у крові.

Профілактичні заходи спрямовані на санацію вогнищ хронічної інфекції та на запобігання виникнення супутніх захворювань.

ВГНЗ, СІЛЬ-УТРАТНА ФОРМА ВНАСЛІДОК ДЕФІЦИТУ 21-ОН

Клініка розвивається зазвичай з 7—30-го дня від народження, проте симптоми втрати солі можуть не проявитись електролітними змінами в перші дні або навіть тижні після народження. Прикметні ознаки: виражені млявість, затримка збільшення маси тіла та зросту (у деяких немовлят це може бути основним виявом хвороби), часте блювання, іноді фонтаном, що не пов'язане з прийомом їжі, можливі рідкі випорожнення. Шкіра дітей землісто-сіра з мармуровим відтінком, соски та зовнішні статеві органи гіперпігментовані. Новонароджені дівчатка мають ознаки внутрішньоутробної вірилізації (1—5 ступеня за Прадером), у хлопчиків можлива макрогенітосомія. У дітей виникає зневоднення, низька глікемія, високий гематокрит (гемоконцентрація), артеріальна гіпотонія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, метаболічний ацидоз, що швидко призводять до гострої надниркової недостатності (азотемія, судинний колапс, шок і смерть). Найбільшого ризику зазнають хлопчики із сіль-утратною формою, оскільки в них геніталії розвинуті нормально, що не насторожує лікарів щодо наявності ВГНЗ у разі виникнення симптомів зневоднення та електролітних порушень, що може призвести до смерті через відсутність адекватної терапії ГК та МК. Навпаки, у дівчаток невизначена будова зовнішніх статевих органів слугує ознакою, що змушує припустити в них наявність ВГНЗ і в разі виникнення клінічних ознак втрати солі призначити своєчасне лікування. У літературі є свідчення щодо спонтанного відновлення синтезу альдостерону в дорослих з гомозиготною делецією гена CYP21A2, у яких у дитинстві була тяжка сіль-утратна форма ВГНЗ.

Під час гормонального дослідження у хворих визначають високий рівень 17-ОНР у крові (надто — у разі дефіциту 21-ОН, натомість відсутність підвищення показника не виключає діагноз; див. схему стероїдогенезу на рис. 1), збільшення АРП та реніну у крові, зазвичай — збільшення АКТГ. Молекулярно-генетичне дослідження визначає мутації гена CYP21.

Лікування проводиться позитивно.

1. Лікування гострої надниркової недостатності

Починають із уведення в/в струминно гідрокортизону 10—20 мг/кг (за його відсутності — преднізолону 2—4 мг/кг), надалі протягом доби до стабілізації стану кожні 4 год уводять в/в гідрокортизон по 2—4 мг/кг. Після припинення блювання додають до лікування пероральні МК — флудрокортизон по 0,1—0,2 мг на добу. З метою регідратації призначають 5 % розчин глюкози в 0,9 % розчині натрію хлориду (1 : 1) —

50 мл/кг протягом 1–2 год, 25 мл/кг – протягом 3–4 год, надалі залежно від стану хворого – 20–25 мл/кг маси тіла. При вираженій гіпоглікемії використовують 10 % розчини глюкози. За вираженої артеріальної гіпотонії призначають допамін, який вводять на 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду зі швидкістю 8–10 мкг/кг/хв або 0,2 % розчин норадреналіну 40–50 крап./хв, під контролем АТ кожні 5–10 хв. При невинному блюванні в/в струминно вводиться 10 % розчин натрію хлориду. Після стабілізації стану хворого дозу ГК зменшують поступово протягом 5–7 діб (~ на 1/3 дози щодоби) до підтримувальної. При рН < 7,2 можна вводити гідрокарбонат натрію. Протипоказані розчини, що містять калій. Лікування проводять під контролем показників натрію, калію, хлору. Зазвичай внутрішньовенна регідратація знижує або усуває гіперкаліємію. У разі наявності змін на ЕКГ (високий зубець Т, подовжений інтервал Р-Р, блокада І ступеня з випадінням зубця Р або шлуночкова аритмія) з метою стабілізації мембран вводять 10 % кальцію глюконату 0,5 мл/кг в/в протягом 2–5 хв; за брадикардії менше 60 уд./хв введення кальцію припиняють. Для покращення доступу калію в клітини і зниження його в сироватці крові призначають натрію бікарбонат 7,5 % у дозі 2–3 мл/кг упорядковані 30–60 хв.

2. Лікування поза гострою наднирковою недостатністю

ГК (див. «Вірильна класична форма ВГНЗ внаслідок дефіциту 21-ОН та 11 β -ОН»).

Орієнтовний розподіл добової дози:

Діти:

- 6.00–8.00 – 50 % дози
- 12.00–14.00 – 25 % дози
- 17.00 – 25 % дози

Підлітки:

- 6.00–8.00 – 30 % дози
- 12.00–14.00 – 25 % дози
- 17.00 – 15 % дози
- 3.00–4.00 – 30 % дози

МК. Призначають флудрокортизон дітям до 1 року – 0,18–0,3 мг/м², 1–3 роки – 0,07–0,1 мг/м², 3–14 років – 0,025–0,05 мг/м², підліткам – до 0,1–0,2 мг/добу. Якщо доза перевищує 0,1 мг/добу, слід розділити її на 2 прийоми, але не пізніше ніж о 17.00. На період підбору дози МК додатково в харчування вводять кухонну сіль із розрахунку на добу до 0,3 г/кг маси тіла. При підбраній дозі МК додаткове її вживання не показано.

Терапію вважають ефективною у разі нормальних показників АТ. Кожні 3 міс у немовлят, надалі – кожні 4–12 міс визначають у крові рівень калію та натрію, 17-ОНР, андростендіону та/або тестостерону, АРП або реніну (у разі високої АРП дозу МК слід збільшити, низька АРП свідчить про передозування МК).

Профілактичні заходи спрямовані на санацію вогнищ хронічної інфекції та на запобігання виникненню супутніх захворювань.

ГІПЕРТОНІЧНА ФОРМА ВГНЗ ВНАСЛІДОК ДЕФІЦИТУ 11 β -ГІДРОКСИЛАЗИ (11 β -ОН)

Клінічні вияви

Уперше звертають увагу на збільшення АТ зазвичай у підлітковому або навіть у дорослому віці, хоча АГ наявна в таких хворих і в ранньому дитячому віці. У дівчаток виявляють значну вірилізацію ЗСО, у хлопчиків – передчасне статеве дозрівання за ізосексуальним типом з макрогенітосомією, пігментацією зовнішніх статевих органів. Прикметне прискорення фізичного розвитку дітей, маскулінізація будови тіла. АГ розвивається зазвичай після 1 року життя хворого, її тяжкість залежить не від віку дитини, а від виразності дефекту біосинтезу гормонів кори надниркових залоз. Тривала неконтрольована АГ у хворих з гіпертонічною формою ВГНЗ може бути причиною характерних для АГ змін очного дна з крововиливами в сітківку та сліпотою, нирок, серця. Складність діагностики зумовлена ще й тим, що АГ корелює з електролітними змінами, проте вияви надлишку МК не корелюють зі ступенем вірилізації.

Характерний низький рівень калію та високий – натрію у крові. Під час гормонального обстеження виявляють зниження реніну в крові, продукування якого пригнічене внаслідок високого рівня натрію у крові, рівень альдостерону знижений через низький рівень калію та низький ренін плазми.

Таким чином, вірилізація та низькоренінова АГ є основними виявами цієї форми ВГНЗ.

Лікування проводиться позитивно.

ГК. Призначають преднізолон 3–5 мг/м² поверхні тіла, підліткам 6 мг/м² за 3 прийоми.

Орієнтовний розподіл добової дози:

- 6.00–8.00 – 25–40 % дози
- 14.00–15.00 – 20–25 % дози
- 21.00–23.00 – 40–50 % дози

МК призначають у разі підвищення АРП плазми, гіпонатріємії та гіперкаліємії. Використовують флудрокортизон – 0,025–0,05 мг/м² поверхні тіла за 1 прийом.

Гіпотензивні препарати та їх комбінацію підбирають індивідуально.

Контроль ефективності терапії: нормальний АТ (контроль щодня на етапі підбору лікування); нормальний рівень калію, натрію, хлору в крові, нормальний рівень 11-дезоксикортизолу в крові (за можливості визначення).

Профілактичні заходи спрямовані на санацію вогнищ хронічної інфекції та на запобігання виникнення супутніх захворювань.

Таблиця 3
Диференційна діагностика різних форм ВГНЗ

Критерії діагностики	Сіль-утратна форма	Класична вірільна форма	Некласична вірільна форма	Гіпертонічна форма
Пренатальна вірилізація	Є в дівчаток	Є в дівчаток	Відсутня	Є в дівчаток
Постнатальна вірилізація	Є в дівчаток і хлопчиків	Є в дівчаток і хлопчиків	Варіабельність	Є в дівчаток і хлопчиків
Виникнення симптомів хвороби	7—30 день життя	Вірилізація з народження	3 періоду пубертату	Вірилізація з народження, гіпертонія з раннього віку
Фізичний розвиток	Затриманий	Випереджає	Випереджає	Випереджає
Кістковий вік	Відповідає віку або помірно випереджає	Випереджає зазвичай понад 2 роки	Випереджає зазвичай понад 2 роки	Випереджає зазвичай понад 2 роки
Синдром втрати солі	Є	Є у 75 % хворих	Відсутній	Відсутній
Калій крові	Підвищений	N	N	Знижений
Натрій крові	Знижений	N	N	Підвищений
Хлор крові	Знижений	N	N	Підвищений чи N
Глюкоза крові	Часто знижена	N	N	N
Метаболічний ацидоз	Як правило	Немає	Немає	Немає
Тестостерон у крові	Підвищений	Підвищений	Підвищений	Нормальний
17-ОНР у крові (о 6.00—8.00)	Підвищений	Підвищений	N або помірно підвищений	Підвищений
Кортизол у крові о 6.00—8.00 / у добовій сечі	Знижений	Знижений	N	Знижений
АКТГ у крові	Підвищений	Підвищений	Підвищений	Підвищений
АРП	Підвищена	Помірно підвищена	N	Знижена
Артеріальний тиск	Знижений	N	N	Підвищений
ЕКГ	Ознаки гіперкаліємії	N	N	Ознаки гіпокаліємії, м.б. гіпертрофія лівого шлуночка
УЗД надниркових залоз, нирок	Гіперплазія надниркових залоз	Гіперплазія надниркових залоз	Можлива гіперплазія надниркових залоз	Гіперплазія надниркових залоз, зміни нирок, як при артеріальній гіпертензії
Загроза життю	Є	Немає	Немає	Є
Проба з дексаметазоном	Не інформативна	Позитивна	Позитивна	Позитивна

Прогноз для життя дітей з ВГНЗ добрий у разі своєчасної діагностики та лікування синдрому із тяжкою втратою солі. У випадку неадекватного лікування в дітей виникає клініка передчасного статевого розвитку, низький кінцевий зріст. У ра-

зі надмірної дози глюкокортикоїдних препаратів розвивається ятрогенний синдром Кушинга з ожирінням, стріями, підвищенням АТ, остеопорозом. У табл. 3. наведено диференційну діагностику різних форм ВГНЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України від 27.04.06 № 254 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія».
2. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 95, Suppl. 9. — P. 4133—4160.
3. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society / P.E. Clayton, W.L. Miller, S.E. Oberfield, et al. // Hormone Research. — 2002. — Vol. 58, N 4. — P. 188—195.
4. Prader A., Gurtner H.P. The syndrome of male pseudohermaphroditism in congenital adrenocortical hyperplasia without overproduction of androgens (adrenal male pseudohermaphroditism) // Helv. Paediatr. Acta. — 1955. — Vol. 10. — P. 397—412.
5. Wajnrach M.P., New M.I. Chapter 103: Defects of Adrenal Steroidogenesis / Endocrinology, Adult and Pediatric. 6th Edition. — 2010. — P. 1897—1920.

Врожденная гиперплазия надпочечников у детей**Н.Б. Зелинская**

Лекция посвящена врожденной гиперплазии надпочечников у детей. Приводятся данные этиологии, патогенеза, клиники классических и неклассических форм болезни, описываются современные подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и лечению детей с разными формами врожденной гиперплазии надпочечников. Лекция предназначена детским и взрослым эндокринологам, педиатрам, семейным врачам, врачам интенсивной терапии, генетикам и другим специалистам.

Ключевые слова: врожденная гиперплазия надпочечников, дети.

Congenital adrenal hyperplasia in children**N.B. Zelinska**

The lecture is devoted to congenital adrenal hyperplasia in children. The article deals with the etiology, pathogenesis, clinical classical and nonclassical forms of the disease, current approaches to diagnosis, differential diagnosis and treatment of children with various forms of congenital adrenal hyperplasia. The lecture is designed for children and adults endocrinologists, pediatricians, family doctors, intensive care physicians, geneticists and other specialists.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, children.

Хвороба Іценка–Кушинга в дітей та підлітків: клініка, діагностика й лікування



О.В. Большова

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ

У статті представлено сучасні погляди на особливості клінічного перебігу доволі рідкісного, але важкого захворювання гіпоталамо-гіпофізарної системи – хвороби Іценка–Кушинга в дитячому та підлітковому віці. Розглянуто питання діагностики й диференційної діагностики хвороби та синдрому Іценка–Кушинга. Викладено оптимальні підходи до терапії хвороби Іценка–Кушинга в дітей та підлітків.

Ключові слова: діти, хвороба Іценка–Кушинга.

Хвороба та синдром Іценка–Кушинга – стани, об'єднані поняттям гіперкортицизму, тобто надлишковою функцією кори надниркових залоз. У дітей на частку хвороби Іценка–Кушинга припадає приблизно 30 %, а 70 % випадків гіперкортицизму зумовлені пухлиною надниркових залоз.

Класифікація гіперкортицизму (Є.І. Марова, 2000)

1. Ендогенний гіперкортицизм
 - А. Хвороба Іценка–Кушинга гіпоталамо-гіпофізарного генезу.
 - Б. Пухлина кори надниркових залоз: кортикостерома, кортикобластома.
 - В. Юнацька дисплазія кори надниркових залоз – захворювання первинно-надниркового генезу.
 - Г. АКТГ-ектопований синдром: пухлини бронхів, підшлункової залози, загруднинної залози, кишок, яєчників, які секретують кортиколиберин, кортикотропін та подібні сполуки.
2. Екзогенний гіперкортицизм – наслідок тривалого споживання синтетичних кортикостероїдів (ятрогенний синдром Іценка–Кушинга).

3. Функціональний гіперкортицизм: ожиріння, гіпоталамічний синдром, пубертатно-юнацький диспітуїтаризм, цукровий діабет, алкоголізм, захворювання печінки, вагітність.

Вирізняють гіперкортицизм тотальний та парціальний. До тотального гіперкортицизму зараховують: хворобу Іценка–Кушинга (центральна, АКТГ-залежна форма); синдром Іценка–Кушинга, викликаний кортикостеромою (частіше злоякісною) надниркової залози (АКТГ-незалежна форма); синдром Іценка–Кушинга, викликаний пухлиною, що продукує АКТГ-подібні речовини або кортиколиберин (АКТГ-залежний ектопований синдром Іценка–Кушинга); автономна макронодулярна гіперплазія надниркових залоз.

Парціальним гіперкортицизмом супроводжуються: андростерома (частіше злоякісна) – вірилізуюча пухлина кори надниркових залоз, кортикостерома (частіше злоякісна) – фемінізуюча пухлина кори надниркових залоз, змішані пухлини кори надниркових залоз, а також первинний гіперальдостеронізм. Надлишок стероїдних гормонів, який спостерігається при всіх варіантах то-

Стаття надійшла до редакції 15 листопада 2011 р.

Большова Олена Василівна, д. мед. н., проф., керівник відділу дитячої ендокринної патології
04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69

тального гіперкортицизму, призводить до ураження практично всіх органів та систем організму.

У клінічній практиці насамперед розрізняють поняття «хвороба» та «синдром» Іценка—Кушинга.

Хвороба Іценка—Кушинга — тяжке нейроендокринне захворювання гіпоталамо-гіпофізарного генезу, патогенетичну основу якого становить формування кортикотропіноми або гіперплазії кортикотрофів гіпофіза, що поєднується з підвищенням порога чутливості гіпоталамо-гіпофізарної системи до інгібувального впливу глюкокортикоїдів та призводить до порушення добової динаміки секреції АКТГ з розвитком вторинної двобічної гіперплазії кори надниркових залоз і клінічно виявляється синдромом тотального гіперкортицизму.

У 1924 р. російський невропатолог М.М. Іценко оприлюднив спостереження за хворими, які мали такі симптоми: зміна рис обличчя (місяцеподібна форма, багрянний рум'янець), перерозподіл жирової клітковини, багряно-ціанотичні стрії на шкірі живота, стегон, підвищення артеріального тиску, у жінок — порушення менструального циклу. У 1932 р. Харвей Кушинг опублікував монографію «Базофільні аденоми пітуїтарного тіла та їх клінічні прояви (пітуїтарний базофілізм)», у якій пов'язав наведені симптоми з наявністю базофільної аденоми гіпофіза та, вірогідно, зі вторинною гіперплазією кори надниркових залоз.

На 1 млн населення щорічно реєструється 1—2 нових хворих на хворобу Іценка—Кушинга. Розвивається вона частіше в жінок віком 20—40 років. У дітей хвороба Іценка—Кушинга зустрічається дуже рідко, може виникнути в будь-якому віці, але більшість відомих випадків виявлено в дітей після 9-річного віку. У підлітків захворювання зазвичай маніфестує в період статевого дозрівання та має важкий перебіг.

Етіологія та патогенез

Етіологію хвороби Іценка—Кушинга точно не встановлено. Її розвиток пов'язують із порушенням механізмів регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи після черепно-мозкових травм, нейроінфекцій, тяжких соматичних захворювань, гострих і хронічних інфекцій та інтоксикацій, психоемоційних травм. У багатьох дітей вдається виявити базофільну аденому гіпофіза, яка і стає головною причиною захворювання.

На сьогодні більшість дослідників дотримуються гіпофізарної теорії виникнення хвороби Іценка—Кушинга. Згідно з нею чинником захворювання слугує макро- або мікроаденома (80—90 %) гіпофіза, що синтезує надлишкову кількість АКТГ (кортикотропінома). Постійна стимуляція надниркових залоз призводить до гіперплазії кори надниркових залоз та підвищення рівня кортизолу в декілька разів. Основним у патогенезі хворо-

би Іценка—Кушинга є порушення контролю секреції АКТГ. Унаслідок зниження дофамінової активності, що відповідає за інгібувальний вплив на секрецію кортикотропін-релізінг-гормону (КРГ) і АКТГ та підвищення рівня тону серотонінергічної системи, порушується механізм регуляції функції системи гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози і добовий ритм секреції КРГ-АКТГ-кортизол; перестає діяти принцип зворотного зв'язку з одночасним підвищенням рівня АКТГ і кортизолу; зникає реакція на стрес.

Надлишок кортизолу призводить до прискорення процесів дисиміляції та дезамінування амінокислот, що, своєю чергою, веде до збільшення швидкості розпаду білків та уповільнення їх синтезу. Гіперпродукція глюкокортикоїдів зумовлює посилений розпад білків, унаслідок чого у хворих спостерігаються остеопороз, патологічні переломи кісток, підвищується рівень амінокислот у крові, посилюється секреція 11-ОКС, з'являються численні стрії на шкірі. Надмірне вироблення андрогенів призводить до вірилізації (аменорея, акне, гірсутизм), а мінералокортикоїдів — до артеріальної гіпертензії, порушення електrolітного обміну (гіпернатріємія, гіпокаліємія). Через надлишок кортизолу та вільних жирних кислот підвищується секреція інсуліну та розвивається інсулінорезистентність, що, зрештою, сприяє розвитку цукрового діабету.

Зростання рівня АКТГ в багатьох випадках супроводжується підвищенням секреції пролактину та зниженням секреції лютеїнізувального гормону (ЛГ), фолікулостимулювального гормону (ФСГ) та гормону росту (ГР). Зниження секреції ГР у дітей, які страждають від хвороби Іценка—Кушинга, може бути одним із головних чинників значного відставання в рості, при цьому дефіцит росту не завжди вдається подолати. Підвищення рівня тестостерону призводить до порушення репродуктивної функції як у чоловіків, так і в жінок.

Останні дослідження продемонстрували, що наявність однакових генних мутацій у клітинах аденоми свідчить про те, що ці аденоми моноклональні. Імовірним механізмом розвитку кортикотропіну може бути спонтанна мутація рецепторів генів КРГ або вазопресину. У випадках відсутності аденоми гіпофіза не можна виключити ураження лімбічних структур. Майже в половини хворих причина захворювання залишається нез'ясованою.

Синдром Іценка—Кушинга виникає під впливом таких чинників:

1. Пухлина:
 - надниркових залоз (кортикостерома, злоякісна кортикостерома, аденома, аденокарцинома);
 - ектопічна (пухлина, що продукує АКТГ або КРГ);
 - гонад (ліпідно-клітинні пухлини).
2. Двобічна (іноді однібочна) АКТГ-незалежна нодулярна гіперплазія кори надниркових залоз.

3. Застосування з метою лікування глюкокортикоїдів або препаратів АКТГ (ятрогенний чи екзогенний синдром Іценка—Кушинга).

Таким чином, розвиток як хвороби, так і синдрому Іценка—Кушинга зумовлений ендogenous гіперпродукцією кортикостероїдів. Випадки синдрому Іценка—Кушинга в дитячому віці в 90 % зумовлені злоякісними пухлинами кори надниркових залоз.

Клінічна картина хвороби Іценка—Кушинга може спостерігатися при пухлинах АПУД-системи, які секретують КРГ, АКТГ або АКТГ-подібні речовини. На сьогодні доведено взаємозв'язок між пухлинами легенів, підшлункової залози, тимуса, нирки, щитоподібної, передміхурової та прищитоподібних залоз, мозкового шару надниркових залоз, яєчників, яєчок, різних відділів шлунково-кишкового тракту з розвитком клініки синдрому Іценка—Кушинга (АКТГ-ектопований синдром). Такий стан дуже рідко зустрічається в дитячому віці, найбільш характерний для осіб чоловічої статі віком 40—60 років та охоплює близько 15 % усіх випадків ендogenous гіперкортицизму.

Так званий екзогенний гіперкортицизм виникає у хворих, які тривало отримували великі дози препаратів кортикостероїдів.

Функціональний гіперкортицизм спостерігається в пацієнтів, котрі страждають від ожиріння, гіпоталамічного синдрому, цукрового діабету, при алкоголізмі, хронічних захворюваннях печінки, вагітності.

Клінічні вияви гіперкортицизму

До основних клінічних виявів гіперкортицизму передовсім належить диспластичне («кушингоїдне») ожиріння, яке спостерігається практично в усіх хворих і характеризується особливим перерозподілом жирової тканини (навіть за відсутності ожиріння при дуже тяжкому перебігу захворювання): надлишкове відкладання жиру відмічається у верхній частині тулуба при відносно тонких кінцівках (м'язова дистрофія).

Обличчя має «місяцеподібний» вигляд, набуває багряно-червоного кольору, іноді — з ціанотичним відтінком («матронізм») (рис. 1). Шкіра тонка, суха. На шкірі з'являються гіперпігментації, себорея, численні висипання (аспае vulgaris), а також яскраво-багряні та фіолетові смуги розтягнення (стриї). Стрії розташовані на животі, молочних залозах, бічних поверхнях тулуба, внутрішніх поверхнях стегон, плечах (рис. 2). На відміну від інших форм ожиріння шкіра та жирова клітковина на тильній стороні кисті стає тоншою. Характерні жирові горбки над ключицями та в ділянці VII шийного хребця («клімактеричний горбок»). На лобі, щоках, лобку, спині та попереку дітей з'являється надлишкове обволосіння.

Унаслідок підвищення проникності судин виникають різні геморагічні вияви (петехії, пурпура,



Рис. 1. Зовнішній вигляд пацієнтки 13-ти років із хворобою Іценка—Кушинга (до лікування)

екхімози), симптом джгута позитивний. Спостерігається схильність до кровоточивості. На відміну від звичайного ожиріння екхімози виникають навіть при незначних ушкодженнях.

У дівчат через надлишок статевих стероїдів розвивається гірсутизм («вуси» та «бакенбарди», ріст волосся на стегнах, біля ареол, уздовж білої лінії живота). При синдромі Іценка—Кушинга, що зумовлений андроген-продукуючою пухлиною надниркових залоз, у дівчат ознаки гіперандрогенії мають більшу виразність — спостерігається гіпертрофія клітора, випадання волосся в ділянці висків, огрубіння голосу. Порушення менструального циклу проявляються у формі первинної чи вторинної аменореї або олігоменореї.

У хлопчиків (10—11 років) виявляють лобкове обволосіння на тлі допубертатного стану яєчок.

Для дитячого віку прикметне значне сповільнення темпів росту (зустрічається у 75—80 % дітей) навіть до повної його зупинки. У половини дітей зупинка або відставання в рості — перший симптом захворювання. Затримка в рості зазвичай становить від мінус 0,5 до мінус 4,2 SDS. Ступінь затримки росту залежить від віку дитини і тривалості захворювання до моменту діагностики. Порушення росту зумовлене в першу чергу гіперкортицизмом та ожирінням у цих хворих. Надлишок кортикостероїдів призводить до різкого зниження амплітуди імпульсів рилізінг-гормон ГР, підвищення соматостатинового тону, унаслідок чого різко знижуються базальний та стимульований рівні ГР. Крім того, відбувається зниження рівня



Рис. 2. Смуги розтягнення при хворобі Іценка—Кушинга

інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) у крові, формується резистентність тканин до ростових факторів.

Характерна для гіперкортицизму (70 % хворих) та дуже важлива діагностична ознака — наявність вираженого остеопорозу (особливо в поперековому відділі хребта, а також ребер, черепа, тазових кісток), унаслідок якого можуть виникати інтенсивний біль і компресійні переломи хребта. Пацієнти виглядають слабкими, сутулими, виникає сонливість, утомлюваність, погіршується пам'ять, з'являється головний біль та біль у кістках. Остеопороз і компресія хребців також негативно впливають на ріст пацієнтів. Підвищений вміст кальцію (через остеопороз) у крові може призводити до розвитку сечокам'яної хвороби.

Діти, які страждають від гіперкортицизму, мають знижену резистентність до інфекційних хвороб; у них спостерігаються гнійничкові та грибові ураження шкіри.

Серед інших симптомів гіперкортицизму найбільш важливі такі: підвищення артеріального ти-

ску; зміна психічного стану у третини пацієнтів (від депресії до агресивності, різних невротичних реакцій, порушення сну, підвищеної емоційальної лабільності), що інколи призводить до суїцидальних спроб; порушення терморегуляції; порушення апетиту (відчуття голоду вночі); полідипсія. Приблизно в 10 % дітей спостерігається порушення толерантності до глюкози, дуже рідко — стероїдний цукровий діабет.

Надмірне продукування кортикостероїдів призводить до затримки натрію, гіпокаліємії та гіпокаліємічного алкалозу, що, своєю чергою, стає причиною виникнення електrolітно-стероїдної міокардіодистрофії з мерехтінням передсердь та екстрасистолії. Унаслідок цих процесів на тлі артеріальної гіпертонії розвивається серцево-судинна недостатність, яка може призвести до смерті хворого.

Насамперед лікар повинен точно визначити наявність у хворого гіперкортицизму, базуючись на:

- клінічній картині захворювання (характерний зовнішній вигляд, остеопороз, артеріальна гіпертензія, зміна в психічному стані хворого та ін.);
- даних гормонального обстеження (вкрай підвищені рівні кортизолу — вільного і зв'язаного, та АКТГ в крові; вільного кортизолу та 17-КС, 11-ОКС, 17-ОКС в добовій сечі; порушення добового ритму секреції АКТГ й кортизолу; результати великої дексаметазональної проби); рівнях калію, натрію, глюкози крові;
- даних УЗД (КТ, МРТ) надниркових залоз та КТ (МРТ) головного мозку;
- ЕКГ (наявність порушення ритму, зниження чи інверсія зубця Т, зниження амплітуди QRS).

Загальний аналіз крові виявляє підвищену кількість нейтрофілів, зниження кількості лімфоцитів та еозинофілів, підвищений рівень гемоглобіну. У тяжких випадках визначаються гіпокаліємія, гіпернатріємія, алкалоз.

Диференційна діагностика

У зв'язку з клінічними особливостями та високою частотою захворювання дуже часто стаються діагностичні помилки, які призводять до вибору некоректної тактики лікування хворого та, відповідно, до погіршення стану пацієнта.

Клінічна картина хвороби та синдрому Іценка—Кушинга супроводжується симптомами, що характерні і для багатьох інших ендокринних та неендокринних захворювань (кортикостерома, гіпоталамічний синдром, аліментарне й сімейно-конституціональне ожиріння, ожиріння при генетично детермінованих синдромах, гіпертонічна хвороба, депресивні стани, порушення менструальної та репродуктивної функції, остеопороз різного генезу, гіпертрихоз, склерополікістоз яєчників).

У підлітковому віці хворобу Іценка—Кушинга слід диференціювати з аліментарним ожирінням, гіпоталамічним синдромом, пубертатним базофілізмом. При цих захворюваннях ознаки гіперкортицизму менш виражені, немає перерозподілу жиру за кушингоїдним типом, стрії рожеві та не такі широкі, підвищення артеріального тиску й гіперкаліємія мають транзиторний характер.

Важливим діагностичним критерієм слугує визначення рівня кортизолу в крові та його циркадних ритмів, рівня екскреції вільного кортизолу із сечею.

У дітей із хворобою Іценка—Кушинга рівні кортизолу в крові, 17-КС і 17-ОКС у сечі значно підвищені. Швидкість секреції кортизолу зростає в 4—5 разів. Після проведення дексаметазонової проби спостерігається пригнічення функції кіркової речовини надниркових залоз, що виявляється зниженням рівня 17-КС і 17-ОКС у сечі.

При кортикостеромі також спостерігається тривале збільшення показників добової екскреції кортикостероїдів, проте в разі пухлини надниркових залоз дексаметазонова проба негативна. Слід враховувати й «короткий» анамнез за наявності пухлини, а також істотне прискорення появи точок закаменіння. Рівень АКТГ у крові при пухлинах надниркових залоз зазвичай знижений (менше 10 мг/мл).

При проведенні малої дексаметазонової проби хворому призначають по 0,5 мг дексаметазону 4 рази на добу протягом 2 діб. Через 6 год після прийому останньої дози препарату вимірюють рівень кортизолу, який у нормі має бути меншим за 120—130 нмоль/л (нижня межа норми й менше).

Велика дексаметазонова проба дозволяє диференціювати хворобу Іценка—Кушинга та інші форми гіперкортицизму (пухлина надниркової залози, АКТГ-ектопований синдром). Пацієнт отримує 2 мг дексаметазону кожні 6 год протягом 2 діб (усього 16 мг). До початку проби визначають рівень кортизолу в крові та/або екскрецію вільного кортизолу із сечею. Через 48 год після початку проби зранку (8.00) визначають рівень кортизолу в крові та/або протягом другої доби збирається сеча на вільний кортизол. При центральному генезі захворювання зниження рівня кортизолу або екскреції вільного кортизолу становить 50% і більше порівняно з базальним рівнем.

Використовують також нічний тест пригнічення з дексаметазоном: о 23.00 пацієнт перорально приймає 1 мг дексаметазону, о 8.00 наступного ранку визначають рівень кортизолу в крові. У нормі рівень кортизолу має бути нижче чутливості методу (< 20 мг/мл).

З метою визначення джерела надлишкової секреції АКТГ та локалізації пухлини гіпофіза в спеціалізованих клініках використовують катетеризацію нижнього кам'янистого синусу із забором крові на вміст АКТГ з правого та лівого синусів.

Лікування

Розробка та впровадження нових методів діагностики, а також нових методів візуалізації гіпофіза й надниркових залоз (УЗД, КТ, МРТ) дає змогу встановити точну локалізацію пухлини, її розміри, взаємозв'язок із навколишніми тканинами, напрям росту та, відповідно, вибрати оптимальний метод лікування в кожному конкретному випадку.

Лікування хвороби Іценка—Кушинга рекомендовано проводити в умовах спеціалізованого ендокринологічного стаціонару.

На сьогодні найбільш оптимальним методом лікування хвороби Іценка—Кушинга залишається селективна трансфеноїдальна аденомектомія.

Показанням для проведення нейрохірургічного втручання є чітко локалізована аденома гіпофіза (на КТ або МРТ), легка та середньотяжка форма захворювання. Протипоказанням — у край тяжка форма хвороби Іценка—Кушинга або наявність у пацієнта тяжких соматичних захворювань. При чітко локалізованій пухлині гіпофіза незалежно від її розмірів трансфеноїдальна аденомектомія дає позитивні результати в багатьох хворих, не потребує довготривалої замісної терапії та веде до відносно швидкого відновлення гіпоталамо-гіпофізарних взаємозв'язків. Аденомектомія призводить до ремісії захворювання у 70—80 % випадків, у 12—20 % можуть виникати рецидиви захворювання.

Протонотерапія — опромінення ділянки гіпофіза спрямованими протоновими променями. При важких формах захворювання інколи разом із протонотерапією застосовують однобічну адреналектомію. Ефект променевої терапії починає виявлятися через 4—6 міс. Ефективність лікування становить 80—92 %, довготривала ремісія спостерігається у 76—92 % пацієнтів.

Показаннями для протонотерапії виступають: тяжка форма захворювання; відсутність МРТ-ознак аденоми; відмова від оперативного втручання.

У випадках неефективності протонотерапії, а також при рецидиві захворювання застосовують або повторну протонотерапію, або хірургічне видалення пухлини (за умов її візуалізації). Якщо першим методом було хірургічне видалення аденоми, при рецидиві захворювання проводять протонотерапію гіпофіза.

Після проведення протонотерапії практично у всіх дітей спостерігається недостатність гормону росту, у 30 % — вторинний або третинний гіпотиреоз. При незадовільних темпах росту (відставання ≥ 2 SDS) через рік ремісії захворювання необхідно провести вивчення стимульованої секреції ГР і в разі підтвердження соматотропної недостатності на відкритих зонах росту призначити препарат рекомбінантного ГР у дозі 0,07—0,1 ОД/кг (довготривало).

Наявність гіпотиреозу потребує призначення препаратів левотироксину (під контролем вільно-

го Т4 в крові), наявність недостатності надниркових залоз вимагає призначення препаратів глюкокортикоїдів.

Після лікування в дівчат можуть виникати розлади менструального циклу у вигляді дисменореї, вторинної аменореї, що потребує проведення УЗД внутрішніх статевих органів, визначення рівнів ЛГ, ФСГ та призначення відповідного лікування.

Медикаментозна терапія хвороби Іценка—Кушинга передбачає застосування препаратів, що пригнічують секрецію АКТГ (центральної дії — речовини дофамінергічної дії, антисеротонінові препарати, ГАМК-ергічні препарати), та препаратів-блокаторів біосинтезу стероїдних гормонів у надниркових залозах. Останні розподіляються на препарати, що блокують біосинтез кортикостероїдів та викликають деструкцію кортикальних клітин (похідні орто-пара-дифенілдіхлоретану), і ті, що лише блокують синтез стероїдних гормонів (похідні аміноглутетиміду).

Слід зазначити, що інгібітори стероїдогенезу призначаються відразу ж після підтвердження діагнозу хвороби Іценка—Кушинга (як до хірургічного втручання, так і після проведення протонотерапії або хірургічного втручання).

На тлі лікування основного захворювання обов'язково проводиться симптоматична терапія:

- гіпотензивна терапія (інгібітори АПФ, «Верошпірон»);
- препарати калію;
- цукрознижувальні препарати (у разі потреби);
- препарати для лікування остеопорозу: препарати, що знижують резорбцію кісткової тканини, — кальцитоніни («Кальцитрин», «Міокальцик») та біофосфонати («Етидронат», «Ксидифон», «Памідронат», «Клодронат»); активні форми вітаміну D — «Кальцитріол», «Рокальтрол», «Альфа-Д3-Тева», «Ван-альфа»; препарати, які стимулюють кісткоутворення, — «Осеїн», «Тридин», анаболічні стероїди;
- антидепресанти, седативні (у разі потреби);
- вітамінотерапія.

Останнім часом застосовується деструкція надниркових залоз. Суть цього методу полягає в руйнуванні гіперплазованої речовини надниркової залози шляхом уведення склерозивних препаратів під контролем УЗД або КТ (селективна флебографія, рідше — підшкірно). Як склерозивна речовина застосовується суміш 96 % розчину етанолу та 76 % розчину урографіну в співвідношенні 3 : 1. Кількість рідини, що вводиться, визначається ступенем гіперплазії надниркової залози та її об'ємом. Зазвичай деструкція надниркових залоз не застосовується як самостійний метод лікування (а в комбінації з променевою терапією або аденомектомією).

Проведення двобічної адреналектомії (яка використовується останніми роками рідко, але абсолютним показанням для її проведення є важкий перебіг захворювання та неможливість компенсувати стан іншими засобами) веде до появи в пацієнта хронічної недостатності надниркових залоз, що потребує пожиттєвої замісної терапії глюко- та мінералокортикоїдами. Хворі потребують нагляду ендокринолога в динаміці, їм рекомендується уникати важких фізичних навантажень та перебування на сонці, заборонена праця в нічну зміну та в гарячих цехах, не менш ніж 8-годинний нічний сон.

Двобічна адреналектомія може ускладнитися (10–50 %) синдромом Нельсона — поєднанням первинної хронічної недостатності надниркових залоз (після хірургічного лікування або довготривалого застосування хлоридитану) з прогресивною кортикотропіною гіпофіза. Для синдрому Нельсона характерні всі ознаки первинного гіпокортицизму на тлі високого рівня секреції АКТГ. Проведення МРТ підтверджує наявність макроаденоми гіпофіза, що швидко росте. Методами вибору стають трансфеноїдальна аденомектомія або протонотерапія на ділянку гіпофіза. Для замісної терапії доцільне призначення невеликих доз дексаметазону (0,125–0,25 мг) в поєднанні з преднізолоном або кортизоном. У всіх випадках необхідне призначення потужного мінералокортикоїдного препарату 9-альфа-фторкортизолу («Кортинеф», «Флоринеф»).

У разі наявності пухлини надниркової залози проводять хірургічне видалення ураженої надниркової залози з тимчасовою замісною терапією в подальшому.

При наявності злоякісної пухлини, якщо не виявлено метастазів або виявлено поодинокі метастази, проводять хірургічне видалення надниркової залози та призначають «Хлоридитан» на довготривалий термін (за необхідності в поєднанні з глюкокортикоїдами).

Критерії ефективності лікування такі:

- поліпшення загального стану хворого
- зменшення маси тіла, зменшення інтенсивності та кількості стрий
- нормалізація АТ й рівнів гормонів надниркових залоз і АКТГ
- нормалізація темпів росту та статевого дозрівання
- зникнення психічних розладів
- нормалізація показників вуглеводного обміну
- зменшення виявів остеопорозу.

Усі хворі потребують довготривалого спостереження ендокринолога, кардіолога, невропатолога, гінеколога.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобров В.А., Давыдова И.В. Симптоматические гипертонии: Руководство для врачей. — К.: Четверта хвиля, 2003. — 255 с.
2. Большова О.В. Хвороба Іценко—Кушинга у дітей та підлітків: клініка, діагностика та лікування // Матеріали 55-ї науково-практичної конференції «Українська школа ендокринологів», Харків, 1—2 червня. — 2011. — С. 14—20.
3. Вильям М. Кеттайл, Рональд А. Арки. Патофизиология эндокринной системы. — М. — СПб, 2001. — 335 с.
4. Марова Е.И. Болезнь Иценко—Кушинга // Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей / Под ред. акад. И.И. Дедова. — М.: Медицина, 2000. — С. 68—80.
5. Рибаків С.Й. Хвороба Іценко—Кушинга // Ендокринологія: Підручник / За ред. А.С. Єфімова. — К.: Вища школа, 2004. — С. 76—89.
6. Синдром Кушинга // Эндокринология / Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. — М.: Медицина, 2000. — С. 254—266.

Болезнь Иценко—Кушинга у детей и подростков: клиника, диагностика и лечение

Е.В. Большова

В статье представлены современные взгляды на особенности клинического течения довольно редкого, но тяжелого заболевания гипоталамо-гипофизарной системы — болезни Иценко—Кушинга в детском и подростковом возрасте. Рассматриваются вопросы диагностики и дифференциальной диагностики болезни и синдрома Иценко—Кушинга. Изложены оптимальные подходы к терапии болезни Иценко—Кушинга у детей и подростков.

Ключевые слова: дети, болезнь Иценко—Кушинга.

Cushing disease in children and adolescents: clinical features, diagnosis and treatment

O.V. Bolshova

Article outlines modern views on clinical peculiarities of the rare and severe damage of hypothalamo-pituitary system — Cushing disease in childhood and adolescence. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing disease and Cushing syndrome were described. The article gives data concerning optimal ways of the treatment of Cushing disease in children and adolescents.

Key words: children, Cushing's disease.

Основные положения Консенсуса по нарушениям половой дифференцировки Общества детских эндокринологов Лоусона Вилкинса (США) и Европейского общества детских эндокринологов (2006 г.)¹

Часть 1

НОМЕНКЛАТУРА И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Достижения в области идентификации молекулярно-генетических причин аномалий полового развития с повышенным вниманием к этическим проблемам, возникающим у таких пациентов, требуют пересмотра номенклатуры [24]. Такие термины, как «интерсексуализм», «псевдогермафродитизм», «гермафродитизм», «смена пола» и гендерные диагностические ярлыки являются особенно спорными. Эти термины воспринимались как потенциально уничижительные для пациентов [15] и могли ввести в заблуждение врачей и родителей. Мы предлагаем термин «нарушенная половая дифференцировка» (НПД) как определяющий врожденные условия аномального развития хромосомного, гонадного или анатомического пола.

Предлагаемые изменения в терминологии приведены в табл. 1. Поскольку информация о лицах с НПД ограничена, важно соблюдать корректность при использовании определений и диагностических ярлыков [9, 20]. Кроме того, целесообразно использовать терминологию, которая чувствительна к проблемам больных. Термины должны быть описательными и отражать генетическую этиологию и спектр фенотипических изменений. Пример того, как предлагаемая номенклатура может быть применена в классификации НПД, приведен в табл. 2.

Психосексуальное развитие традиционно понимается в виде 3-х компонентов: «гендерная идентичность» — относится к самоидентификации человека как мужчины или женщины (с оговоркой, что некоторые люди могут никак себя не идентифицировать); «гендерная роль» (поведение, типичное для определенного пола) — описывает психологические характеристики, половой диморфизм в общей популяции, например, предпочтение игрушек и физическая агрессия; а также «сексуальная ориентация» — относится к направлению(ям) эротического интереса (гетеросексуальный, бисексуальный, гомосексуальный) и включает в себя поведение, фантазии и влечение. Психосексуальное развитие зависит от нескольких факторов, таких как воздействие андрогенов, генов половых хромосом, структур мозга, а также социального окружения и семейных обстоятельств.

Неудовлетворенность полом означает быть несчастным в приписанном поле. Причины гендерного недовольства даже среди лиц без НПД мало изучены. Недовольство полом чаще наблюдается у людей с НПД, чем в общей популяции, но это трудно объяснить кариотипом, пренатальным воздействием андрогенов, степенью вирилизации гениталий или назначенным полом [14, 37, 61]. Пренатальное воздействие андрогенов, очевидно, ассоциируется с другими аспектами психосексуального развития [13, 36]. Существует дозозависимое воздействие врожденной гиперплазии надпочечников на детское игровое поведение девочек: в результате более тяжелых мутаций и значительной вирилизации они чаще играют игрушками мальчиков [45]. Пренатальное воздействие андрогенов

¹ Peter A. Lee, Christopher P. Houk, S. Faisal Ahmed et al. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders // PEDIATRICS. — 2006. — Vol. 118, N 2. — P. e488—e500.

Таблиця 1

Предлагаемая пересмотренная номенклатура

Предыдущее название	Рекомендуемое название
Интерсексуализм	НПД
Мужской псевдогермафродитизм у XY-мужчин, неполная маскулинизация у XY-мужчин	46,XY НПД
Женский псевдогермафродитизм, избыточная вирилизация у XX-женщин, маскулинизация у XX-женщин	46,XX НПД
Истинный гермафродитизм	Овотестикулярная НПД
XX-мужчины или XX-реверсия пола	46,XX тестикулярная НПД
XY-реверсия пола	46,XY полная дисгенезия гонад

Таблиця 2

Пример классификации НПД

Половые хромосомы при НПД	46,XY НПД	46,XX НПД
45,X (синдром Тернера и варианты)	Нарушения развития гонад (яичек): (1) полная дисгенезия гонад (синдром Свайера); (2) частичная дисгенезия гонад; (3) гонадная регрессия, а также (4) овотестикулярная НПД	Нарушение развития гонад (яичников): (1) овотестикулярная НПД; (2) тестикулярная НПД (например, SRY +, удвоение SOX9) и (3) дисгенезия гонад
47,XXY (синдром Клайнфельтера и варианты)	Нарушения синтеза андрогенов или их действия: (1) дефект биосинтеза андрогенов (например, дефицит 17-гидроксистероиддегидрогеназы, 5-альфаредуктазы, мутации StAR); (2) дефект действия андрогенов (например, СПНА, СЧНА); (3) дефекты рецепторов лютеинизирующего гормона (например, гипоплазия, аплазия клеток Лейдига); и (4) дефект анти-Мюллера гормона и рецепторов анти-Мюллера гормона (синдром персистенции Мюллеровых протоков)	Избыток андрогенов: (1) внутриутробный (например, дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11-гидроксилазы), (2) фетоплацентарный (дефицит ароматазы, P450 оксидоредуктазы) и (3) материнский (лютеома, экзогенный и т. д.)
45,X/46,XY (СДГ, овотестикулярная НПД)		Другие (например, экстрофия клоаки, атрезия влагалища, MURCS [Мюллеровы протоки, почек, аномалии шейно-грудного сегмента], другие синдромы)
46,XX/46,XY (химерическая, овотестикулярная НПД)		

Хотя рассмотрение кариотипа полезно для классификации, ненужных ссылок на кариотип следует избегать; в идеале там, где это возможно, следует использовать систему, основанную на описательных терминах (например, синдром нечувствительности к андрогенам).
StAR — белок, регулирующий стероидогенез

также связано с другими психологическими характеристиками, такими как материнский интерес и сексуальная ориентация. Важно подчеркнуть разграниченность типичного для пола поведения, сексуальной ориентации и гендерной идентичности. Таким образом, гомосексуальная ориентация (по отношению к полу воспитания) или сильный перекрестный сексуальный интерес не является показателем неправильно назначенного пола у человека с НПД. Для понимания изменений психо-

сексуального развития у лиц с НПД требуется ознакомление с исследованиями на животных моделях, которые показали наличие заметных, но сложных эффектов андрогенов на половую дифференцировку мозга и на поведение. Результаты могут зависеть от длительности, дозы и типа воздействующих андрогенов, возможности рецепторов и изменений окружающей среды [26, 40, 57, 58].

Исследования на грызунах показывают, что гены половых хромосом также могут влиять непосред-

редственно на структуры мозга и поведение [18, 54]. Однако исследования, проведенные у лиц с синдромом полной нечувствительности к андрогенам (СПНА), не выявили значение генов Y-хромосомы в поведении, хотя данные ограничены [28]. Половые различия структур мозга были определены у различных видов, у некоторых они совпадают с наступлением пубертата, что позволяет предположить гормональную чувствительность [5, 33, 49]. Лимбическая система и гипоталамус играют важную роль в воспроизводстве, проявлениях половых различий в специфических ядрах, но не совсем ясно, когда эти различия проявляются. Оценка половых различий осложняется влиянием клеточной смерти и синаптической обрезки на нормальное созревание и последующим воздействием на мозг. Строению мозга в настоящее время не уделяют значения в гендерном определении.

ОБСЛЕДОВАНИЕ И УПРАВЛЕНИЕ НПД

Общие понятия о медицинской помощи

Оптимальное клиническое сопровождение пациентов с НПД [16] должно включать следующее: 1) определения пола следует избегать до проведения экспертной оценки новорожденного; 2) оценка и последующий долгосрочный мониторинг должны выполняться в центре с привлечением опытной многопрофильной команды; 3) всем индивидуумам должен быть выбран и назначен пол; 4) открытое общение с пациентами и семьей имеет большое значение, и их участие в принятии решений поощряется; 5) проблемы пациента и его семьи должны уважаться и держаться в строгом секрете.

Очень важным является первоначальный контакт с родителями ребенка с НПД, поскольку часто сохраняется первое впечатление от этих встреч. Ключевым моментом является необходимость подчеркнуть, что ребенок с НПД имеет потенциал стать полноценным членом общества. Несмотря на необходимость конфиденциальности проблемы, не стоит стыдиться наличия у ребенка НПД. Следует объяснить родителям, что на начальном этапе еще не может быть ясным оптимальное направление действий, но медицинская команда будет постоянно работать с семьей, чтобы достичь наилучших результатов для ребенка в данных обстоятельствах. Медицинской команде следует обсудить с родителями, какую информацию можно довести вначале до членов семьи и друзей. Родители должны получать информацию о половом развитии, может быть полезна также информация из Интернета, если ее содержание и направленность являются сбалансированными и осмысленными.

Должно быть предоставлено достаточно времени и возможностей для дальнейшего обсуждения с рассмотрением ранее представленной информации [1].

Многопрофильная команда

Оптимальный уход за детьми с НПД требует опытной междисциплинарной команды, которая обычно находится в крупных медицинских центрах. В идеале в команду входят такие специалисты педиатрического профиля, как эндокринолог, хирург и/или уролог, психолог/психиатр, гинеколог, генетик, неонатолог, если возможно, социальный работник по уходу за больными и специалист по медицинской этике [30]. Основной состав будет варьировать в зависимости от типа НПД, местных ресурсов, возможностей связи и местоположения. Имеет большое значение постоянная связь семьи с лечащим врачом [3].

Команда несет ответственность за обучение других сотрудников здравоохранения ведению новорожденных с НПД и членов их семей на начальном этапе. Для новых пациентов с НПД, прежде чем принимать какие-либо рекомендации, команда должна разрабатывать план клинического руководства в отношении диагноза, определения пола и вариантов лечения. В идеале обсуждение с семьей проводит один профессионал, который имеет соответствующие навыки общения [10]. Дальнейшую помощь должна организовывать междисциплинарная хирургическая команда, которая включает специалистов, имеющих опыт в детской и взрослой практике. Группы поддержки могут играть важную роль в оказании помощи больным с НПД и их семьям [59].

Клиническая оценка

Необходимо оценить семейный и пренатальный анамнез, провести общее клиническое обследование с обращением внимания на любые признаки дисморфий, с оценкой анатомического строения гениталий по сравнению со стандартными нормативами (табл. 3). Критерии, которые позволяют предположить НПД: 1) неопределенное строение гениталий (в т. ч. экстрофия клоаки), 2) очевидные женские гениталии с увеличенным клитором, сращение больших половых губ или масса ткани в паховой области / больших половых губах, 3) очевидные мужские гениталии с двусторонними неопущенными яичками, микропения, изолированная промежностная гипоспадия или умеренная гипоспадия с неопущенными яичками, 4) семейный анамнез НПД, например, СПНА, и 5) несоответствие между внешним видом гениталий и пренатальным кариотипом. В большинстве случаев НПД определяется в периоде новорожденности; поздние проявления у более старших детей и молодых людей включают: 1) ранее не выявленное неопределенное строение гениталий, 2) паховую грыжу у женщин, 3) задержанный или неполный пубертат, 4) вирилизации у женщин, 5) первичную аменорею, 6) гинекомастию у мужчин, 7) массивную, а иногда и циклическую гематурию у мужчин.

Таблиця 3

Предлагаемая пересмотренная номенклатура

Пол	Популяция	Возраст	Длина пениса, M ± SD, см (мужчины) или длина клитора, M ± SD, мм (женщины)	Ширина пениса, M ± SD, см (мужчины) или ширина клитора M ± SD, мм (женщины)	Средний объем яичек, мл (мужчины) или длина промежности, M ± SD, мм (женщины)	№ ссылки
M	США	30 недель ГВ	2,5 ± 0,4			23
M	США	Term	3,5 ± 0,4	1,1 ± 0,1	0,52 (медиана)	23 и 53
M	Япония	До 14 лет	2,9 ± 0,4—8,3 ± 0,8			25
M	Австралия	24—36 недель ГВ	2,27 + (0,16 GA)			55
M	Китай	Term	3,1 ± 0,3	1,07 ± 0,09		11
M	Индия	Term	3,6 ± 0,4	1,14 ± 0,07		11
M	Северная Америка	Term	3,4 ± 0,3	1,13 ± 0,08		11
M	Европа	10 лет	6,4 ± 0,4		0,95—1,20	53 и 60
M	Европа	Взрослые	13,3 ± 1,6		16,5—18,2	53 и 60
F	США	Term	4,0 ± 1,24	3,32 ± 0,78		46
F	США	Взрослые нерожавшие	15,4 ± 4,3			56
F	США	Взрослые	19,1 ± 8,7	5,5 ± 1,7	31,3 ± 8,5	33

ГВ — гестационный возраст; M ± SD — среднее±стандартное отклонение; Term — новорожденный, родившийся доношенным.

Диагностическая оценка

Достигнут значительный прогресс в понимании генетических основ полового развития человека [27], но конкретный молекулярный диагноз НПД определяется еще только приблизительно в 20 % случаях. Большинство 46,XX младенцев с вирилизацией будут больны врожденной гиперплазией надпочечников (ВГН). В противоположность этому, только у 50 % из 46,XY детей с НПД будет установлен окончательный диагноз [1, 41]. Существуют различные диагностические алгоритмы, но, учитывая разнообразие проявлений и диагнозов, ни один протокол не может считаться унифицированным для диагностической оценки НПД при различных обстоятельствах. Некоторые исследования, такие как визуализация с помощью ультразвука, зависят от обследующего специалиста. Гормональные измерения следует интерпретировать с учетом особенностей анализа и нормативов для гестационного и хронологического возраста. В некоторых случаях может быть необходимо проведение нескольких повторных измерений.

Тестирование первой линии у новорожденных включает кариотипирование с использованием X- и Y-специфических зондов (даже если имеется пренатальный кариотип), визуализация (УЗИ брюшной полости и малого таза), измерение 17-гидроксипрогестерона, тестостерона, гонадотропинов, анти-Мюллера гормона, электролитов в сыворотке крови, анализ мочи. Результаты этих исследований, как правило, можно получить в течение 48 часов, и их будет достаточно для определения рабочего диагноза. Для дальнейшего приня-

тия решения существует алгоритм, определяющий дополнительные обследования [47]. Они включают стимуляционные тесты с человеческим хорионическим гонадотропином и адренокортикотропным гормоном для оценки биосинтеза гормонов яичек и надпочечников, анализ мочи на стероиды с помощью газовой хроматографии масс-спектрометрии, диагностическую визуализацию, а также биопсию ткани гонад. Некоторые генетические анализы проводятся в клинических лабораториях. Однако в настоящее время молекулярная диагностика ограничена, учитывая ее стоимость, доступность и качество [50]. Исследовательские лаборатории проводят генетическое тестирование, в том числе функциональные анализы, но могут столкнуться с ограничениями, связанными с полученными результатами.

Определение пола у новорожденных

Первоначальная неопределенность пола новорожденного является стрессом для всей семьи. Поэтому необходимо ускорить проведение детальной оценки состояния и принять решение. Факторы, влияющие на определение пола, включают диагноз, внешний вид гениталий, хирургические методы, необходимую заместительную пожизненную терапию, потенциал фертильности, взгляды семьи и иногда — обстоятельства, связанные с культурными традициями. Более чем 90 % пациентов с кариотипом 46,XX имеют ВГН [19], и все пациенты с кариотипом 46,XY с СПНА в младенчестве регистрируются как женщины [34] и идентифицируют себя как женщины. Существующие доказательства

подтверждают правильность общепринятых рекомендаций по выбору женского пола у 46,XX младенцев с ВГН с выраженной вирилизацией [12]. Примерно 60 % пациентов с дефицитом 5 α -редуктазы (5 α -Р), которые в младенчестве определены в женском поле и у которых проявилась маскулинизация в период полового созревания (как и у всех обычных мужчин), живут как мужчины [14]. У пациентов с дефицитом 5 α -Р и, возможно, 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы (17 β -ОН), которым диагноз был установлен в младенческом возрасте, сочетание мужской гендерной идентичности в большинстве случаев и потенциальная фертильность (задокументировано для 5 α -Р, но неизвестно для дефицита 17 β -ОН) должны обсуждаться при предоставлении доказательств для определения пола [14, 35, 43]. Среди пациентов с синдромом частичной нечувствительности к андрогенам (СЧНА), дефектами биосинтеза андрогенов и неполной дисгенезией гонад почти у 25 % лиц, воспитанных как мужчина или женщина, есть неудовлетворенность выбранным полом [39]. Доступные данные свидетельствуют в пользу воспитания в мужском поле всех пациентов с микропенией, принимая во внимание одинаковую удовлетворенность выбранным полом у тех, кто воспитан как мужчина или женщина, при отсутствии необходимости в хирургической коррекции и потенциальной фертильности больных, выросших как мужчины [34]. Лица, принимающие решение в выборе пола у лиц с овотестикулярной НПД, должны учитывать потенциал фертильности, основываясь на половой дифференциации и половом развитии и предполагая возможность проведения коррекции гениталий в соответствии с выбранным полом. В случае смешанной дисгенезии гонад (СДГ) следует учитывать такие факторы, как пренатальное воздействие андрогенов, функцию яичек во время и после периода полового созревания, развитие фаллоса и локализацию гонад. У лиц с экстрофией клоаки, воспитанных в женском поле, отмечается изменчивость в половой самоидентификации, но > 65 % ощущают себя женщинами [37].

Хирургическое лечение

Хирург отвечает за намеченную последовательность хирургической коррекции и дальнейшие ее последствия от младенчества до зрелого возраста. Эти процедуры должны выполнять только хирурги, имеющие опыт в медицинской помощи детям и специально обученные хирургическому лечению НПД. Родители теперь, кажется, менее склонны выбирать оперативное лечение в случаях невыраженной клиторомегалии [31]. Оперативное лечение следует рекомендовать только в случаях выраженной маскулинизации (III–V степеней по Прадеру) и при необходимости выполнять одновременно с устранением уrogenитального синуса. Поскольку функции оргазма и эректильная чув-

ствительность могут быть нарушены клиторной хирургией, хирургические манипуляции должны быть анатомически обоснованными для сохранения эректильной функции и иннервации клитора. Акцент делается на функциональных результатах, а не на косметическом виде. Считают, что операция, которая выполняется в косметических целях в первый год жизни, как правило, снимает беспокойство родителей и улучшает привязанность между ребенком и родителями [7, 17, 22, 51]; данные для такого утверждения недостаточны.

В настоящее время в связи с возникновением функциональной анатомии нет достаточных доказательств в пользу отказа от практики досрочного выхода во влагалище и мочеиспускательный канал [38]. Рациональность проведения ранней реконструкции базируется на руководстве Американской академии педиатрии по срокам проведения операции на гениталиях [4], на благотворном воздействии эстрогенов на ткани в раннем детстве и во избежание возможных осложнений от соединения между мочевыми путями и брюшной полостью через фаллопиевы трубы. Предполагается, что хирургическая реконструкция в младенчестве должна быть уточнена во время полового созревания [2, 6, 21]. Расширение вагины не следует выполнять до наступления половой зрелости. Хирург должен быть знаком с разными оперативными методами реконструкции различных вариантов уrogenитального синуса. Отсутствие или недоразвитие влагалища (за редким исключением) требует осуществления вагинопластики в подростковом возрасте, когда пациент психологически мотивирован и есть полноценным партнером в принятии этого решения. Ни один из методов не является универсально успешным: самостоятельное расширение, замещение кожей, вагинопластика кишечником — у каждого есть свои преимущества и недостатки.

В случае НПД с гипоспадией [42] применяются стандартные методы хирургической коррекции, такие как коррекция искривления полового члена, реконструкция уретры, а также разумное использование тестостерона. Масштабы и сложность фаллопластики в зрелом возрасте должны быть приняты во внимание в ходе начального периода консультирования, если выбор пола зависит от успешности этой процедуры [8]. Иногда это может повлиять на взвешенность в выборе пола. Пациентам не следует давать нереалистичные прогнозы о реконструкции полового члена, в том числе использовании тканевой инженерии. Нет никаких доказательств, что необходимо профилактическое удаление неактивных структур, таких как утрикулоса или остатков Мюллеровых протоков, хотя симптомы в будущем могут указывать на хирургическое удаление. Мужчине с успешной пластикой фаллоса в зрелом возрасте может быть установлен эректильный протез, который часто является очень болезненным.

У пацієнтів з СПНА [27] і з СЧНА, которым вибран женский пол, яички должны быть удалены, чтобы предотвратить их малигнизацию в зрелом возрасте. Использование заместительной терапии эстрогенами обеспечивает возможность раннего удаления гонад в момент постановки диагноза, что предотвратит сложности, связанные с грыжей, психологические проблемы при наличии яичек и риск малигнизации. По решению родителей возможно отсрочить операцию до подросткового возраста, учитывая ранние сообщения о том, что малигнизация при СПНА происходит в возрасте 14 лет [29]. Стрековая гонада у пациента с СДГ, определенного как мужчина, должна быть удалена лапароскопически (или с помощью лапаротомии) в раннем детстве [27]. У женщин с дисгенезией гонад и наличием в материале Y-хромосомы осуществляется двусторонняя гонадэктомия (двусторонние стрекковые гонады) в раннем детстве. У пациентов с нарушением биосинтеза андрогенов, которые определены как женщины, гонадэктомия должна быть выполнена до наступления половой зрелости. Яички в мошонке у

больных с дисгенезией гонад имеют риск малигнизации. Последние рекомендации заключаются в необходимости проведения биопсии яичек в период полового созревания для поиска признаков предраковых поражений, которыми считают карциномы или недифференцированную интратубулярную неоплазию герминативных клеток. Если биопсия их выявляет, выходом является сохранение спермы в банке спермы до начала местного применения радиотерапии низкими лечебными дозами [52].

При оперативном лечении НПД также следует рассматривать варианты, которые будут увеличивать шансы фертильности. У пациентов с симптоматическим утрикулюсом его удаление лучше всего проводить лапароскопически, чтобы увеличить вероятность сохранения преимственности семявыносящих протоков. Пациенты с двусторонним овотестисом потенциально фертильны благодаря функциональной ткани яичника [27, 44]. Разделение яичников и яичек может быть технически сложно и должно быть выполнено по возможности в начале жизни.

ЛИТЕРАТУРА

- Ahmed S.F., Cheng A., Dovey L. et al. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 658—665.
- Alizai N., Thomas D.F.M., Lilford R.J. et al. Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what happens at puberty? // *J. Urol.* — 1999. — Vol. 161. — P. 1588—1591.
- American Academy of Pediatrics, Council on Children with Disabilities. Care coordination in the medical home: integrating health and related systems of care for children with special health care needs // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 116. — P. 1238—1244.
- American Academy of Pediatrics, Section on Urology. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anesthesia // *Pediatrics.* — 1996. — Vol. 97. — P. 590—594.
- Arnold A.P., Rissman E.F., De Vries G.J. Two perspectives on the origin of sex differences in the brain // *Ann. N Y Acad. Sci.* — 2003. — Vol. 1007. — P. 176—188.
- Bailez M.M., Gearhart J.P., Migeon C.G., Rock J.A. Vaginal reconstruction after initial construction of the external genitalia in girls with salt wasting adrenal hyperplasia // *J. Urol.* — 1992. — Vol. 148. — P. 680—684.
- Baskin L.S. Anatomical studies of the female genitalia: surgical reconstruction implications // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 17. — P. 581—587.
- Bettocchi C., Ralph D.J., Pryor J.P. Pedicled phalloplasty in females with gender dysphoria // *BJU Int.* — 2005. — Vol. 95. — P. 120—124.
- Brown J., Warne G. Practical management of the intersex infant // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 18. — P. 3—23.
- Cashman S., Reidy P., Cody K., Lemay C. Developing and measuring progress toward collaborative, integrated, interdisciplinary health teams // *J. Interprof. Care.* — 2004. — Vol. 18. — P. 183—196.
- Cheng P.K., Chanoine J.P. Should the definition of micropenis vary according to ethnicity? // *Horm. Res.* — 2001. — Vol. 55. — P. 278—281.
- Clayton P.E., Miller W.L., Oberfield S.E. et al. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society // *Horm. Res.* — 2002. — Vol. 58. — P. 188—195.
- Cohen-Bendahan C.C.C., van de Beek C., Berenbaum S.A. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: methods and findings // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2005. — Vol. 29. — P. 353—384.
- Cohen-Kettenis P.T. Gender change in 46,XY persons with 5-alpha-reductase-2 deficiency and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency // *Arch. Sex. Behav.* — 2005. — Vol. 34. — P. 399—410.
- Conn J., Gillam L., Conway G. Revealing the diagnosis of androgen insensitivity syndrome in adulthood // *BMJ.* — 2005. — Vol. 331. — P. 628—630.
- Consortium on the Management of Disorders of Sex Differentiation. Clinical guidelines for the management of disorders of sex development in childhood. Available at: www.dsdguidelines.org/htdocs/clinical/index.html. Accessed May 30, 2006.
- Crouch N.S., Minto C.L., Laio L.M. et al. Genital sensation after feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: a pilot study // *BJU Int.* — 2004. — Vol. 93. — P. 135—138.
- De Vries G.J., Rissman E.F., Simerly R.B. et al. A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits // *J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22. — P. 9005—9014.
- Dessens A.B., Slijper F.M., Drop S.L. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia // *Arch. Sex. Behav.* — 2005. — Vol. 32. — P. 389—397.
- Dreger A.D., Chase C., Sousa A. et al. Changing the nomenclature/taxonomy for intersex: a scientific and clinical rationale // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 18. — P. 729—733.
- Eroglu E., Tekant G., Gundogdu G. et al. Feminizing surgical management of intersex patients // *Pediatr. Surg. Int.* — 2004. — Vol. 20. — P. 543—547.
- Farkas A., Chertin B., Hadas-Halpren I. 1-Stage feminizing genitoplasty: 8 years of experience with 49 cases // *J. Urol.* — 2001. — Vol. 165. — P. 2341—2346.
- Feldman K.W., Smith D.W. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants // *J. Pediatr.* — 1975. — Vol. 86. — P. 395—398.
- Frader J., Alderson P., Asch A. et al. Health care professionals and intersex conditions // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2004. — Vol. 158. — P. 426—429.
- Fujieda K., Matsuura N. Growth and maturation in the male genitalia from birth to adolescence. II Change of penile length // *Acta Paediatr. Jpn.* — 1987. — Vol. 29. — P. 220—223.
- Goy R.W., Bercovitch F.B., McBrair M.C. Behavioral masculinization is independent of genital masculinization in prenatally androgenized female rhesus macaques // *Horm. Behav.* — 1988. — Vol. 22. — P. 552—571.
- Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A. Disorders of sex differentiation // *Williams Textbook of Endocrinology* / Larsen P.R., Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S. eds. — 10th ed. — Heidelberg, Germany: Saunders, 2003. — P. 842—1002.
- Hines M., Ahmed F., Hughes I.A. Psychological outcomes and gender-related development in complete androgen insensitivity syndrome // *Arch. Sex. Behav.* — 2003. — Vol. 32. — P. 93—101.
- Hurt W.G., Bodurtha J.N., McCall J.B., Ali M.M. Seminoma in pubertal patient with androgen insensitivity syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 161. — P. 530—531.
- Lee P.A. A perspective on the approach to the intersex child born with genital ambiguity // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 17. — P. 133—140.
- Lee P.A., Witchel S.F. Genital surgery among females with congenital ad-

- renal hyperplasias: changes over the past five decades // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 15. — P. 1473—1477.
32. Lloyd J., Crouch N.S., Minto C.L. et al. Female genital appearance: «normality» unfolds // *BJOG.* — 2005. — Vol. 112. — P. 643—646.
33. Luders E., Narr K., Thompson P.M. et al. Gender differences in cortical complexity // *Nat. Neurosci.* — 2004. — Vol. 7. — P. 799—800.
34. Mazur T. Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis // *Arch. Sex. Behav.* — 2005. — Vol. 34. — P. 411—421.
35. Mendonca B.B., Inacio M., Costa E.M.F. et al. Male pseudohermaphroditism due to 5 alpha-reductase 2 deficiency: outcome of a Brazilian Cohort // *Endocrinologist.* — 2003. — Vol. 13. — P. 202—204.
36. Meyer-Bahlburg H.F. Gender and sexuality in congenital adrenal hyperplasia // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2001. — Vol. 30. — P. 155—171, viii.
37. Meyer-Bahlburg H.F. Gender identity outcome in female-raised 46,XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation // *Arch. Sex. Behav.* — 2005. — Vol. 34. — P. 423—438.
38. Meyer-Bahlburg H.F., Migeon C.J., Berkovitz G.D. et al. Attitudes of adult 46,XY intersex persons to clinical management policies // *J. Urol.* — 2004. — Vol. 171. — P. 1615—1619.
39. Migeon C.J., Wisniewski A.B., Gearhart J.P. et al. Ambiguous genitalia with perineoscrotal hypospadias in 46,XY individuals: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome // *Pediatrics.* — 2002. — Vol. 110 (3). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/3/e31
40. Moore C.L. The role of maternal stimulation in the development of sexual behavior and its neural basis // *Ann. N Y Acad. Sci.* — 1992. — Vol. 662. — P. 160—177.
41. Morel Y., Rey R., Teinturier C. et al. Aetiological diagnosis of male sex ambiguity: a collaborative study // *Eur. J. Pediatr.* — 2002. — Vol. 161. — P. 49—59.
42. Mouriquand P.D., Mure P.Y. Current concepts in hypospadiology // *BJU Int.* — 2004. — Vol. 93(suppl. 3). — P. 26—34.
43. Nicolino M., Bendelac N., Jay N., Forest M.G., David M. Clinical and biological assessments of the undervirilized male // *BJU Int.* — 2004. — Vol. 93(suppl. 3). — P. 20—25.
44. Nihoul-Fékété C. The Isabel Forshall Lecture: surgical management of the intersex patient-an overview in 2003 // *J. Pediatr. Surg.* — 2004. — Vol. 39. — P. 144—145.
45. Nordenström A., Servin A., Bohlin G., Larsson A., Wedell A. Sex-typed toy play behavior correlates with the degree of prenatal androgen exposure assessed by CYP21 genotype in girls with congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 5119—5124.
46. Oberfield S.E., Mondok A., Shahrivar F. et al. Clitoral size in full-term infants // *Am. J. Perinatol.* — 1989. — Vol. 6. — P. 453—454.
47. Ogilvy-Stuart A.L., Brain C.E. Early assessment of ambiguous genitalia // *Arch. Dis. Child.* — 2004. — Vol. 89. — P. 401—407.
48. Pagon R.A., Tarczy-Hornoch P., Baskin P.K. et al. GeneTests—Gene Clinics: genetic testing information for a growing audience // *Hum. Mut.* — 2002. — Vol. 19. — P. 501—509.
49. Paus T. Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence // *Trends Cogn. Sci.* — 2005. — Vol. 9. — P. 60—68.
50. Quillin J.M., Jackson-Cook C., Bodurtha J. The link between providers and patients: how laboratories can ensure quality results with genetic testing // *Clin. Leadersh. Manag. Rev.* — 2003. — Vol. 17. — P. 351—357.
51. Rink R.C., Adams M.C. Feminizing genitoplasty: state of the art // *World J. Urol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 212—218.
52. Rorth M., Rajpert-De Meyts E., Andersson L. et al. Carcinoma in situ in the testis // *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.* — 2000. — Vol. 205. — P. 166—186.
53. Schonfield W.A., Beebe G.W. Normal growth and variation in the male genitalia from birth to maturity // *J. Urol.* — 1942. — Vol. 48. — P. 759—777.
54. Skuse D.H., James R.S., Bishop D.V.M. et al. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function // *Nature.* — 1997. — Vol. 387. — P. 705—708.
55. Tuladhar R., Davis P.G., Batch J., Doyle L.W. Establishment of a normal range of penile length in preterm infants // *J. Paediatr Child Health.* — 1998. — Vol. 34. — P. 471—473.
56. Verkauf B.S., Von Thron J., O'Brien W.F. Clitoral size in normal women // *Obstet Gynecol.* — 1992. — Vol. 80. — P. 41—44.
57. Wallen K. Hormonal influences on sexually differentiated behavior in nonhuman primates // *Front Neuroendocrinol.* — 2005. — Vol. 26. — P. 7—26.
58. Wallen K. Nature needs nurture: the interaction of hormonal and social influences on the development of behavioral sex differences in rhesus monkeys // *Horm. Behav.* — 1996. — Vol. 30. — P. 364—378.
59. Warne G. Support groups for CAH and AIS // *Endocrinologist.* — 2003. — Vol. 13. — P. 175—178.
60. Zachmann M., Prader A., Kind H.P., Häfliger H., Budlinger H. Testicular volume during adolescence: cross-sectional and longitudinal studies // *Helv. Paediatr. Acta.* — 1974. — Vol. 29. — P. 61—72.
61. Zucker K.J. Intersexuality and gender identity differentiation // *Annu. Rev. Sex. Res.* — 1999. — Vol. 10. — P. 1—69.

Підготувала Н.Б. Зелинская

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Український журнал дитячої ендокринології.— 2012.— №1.— С. 88—91.

Спадкова остеодистрофія Олбрайта (псевдогіпопаратиреоз, тип Іа): клінічний випадок



Ю.О. Шербак

Національна дитяча спеціалізована лікарня
«Охматдит», медико-генетичний центр, Київ

Псевдогіпопаратиреоз — група захворювань, які об'єднані гіпокальцемією, гіперфосфатемією та резистентністю до паратгормону (ПТГ). Існує 4 типи псевдогіпопаратиреозу — Іа, Ів, Іс, ІІ. Для типу Іа (спадкова остеодистрофія Олбрайта) характерні: низький зріст, ожиріння, кругле обличчя, запале перенісся, коротка шия, пізні прорізування зубів, гіпоплазія емалі, гіподонтія, брахідактилія із вкороченням п'ясткових та плеснових кісток (III, IV і V), коротка дистальна фаланга I пальця кистей, когнітивна недостатність. В основі розвитку — мутації в GNAS1-гені (картований на 20q13.2), що призводять до зниження активності α -субодиниці Cs-білка, який поєднує рецептор ПТГ з аденілатциклазою; тип успадкування — аутосомно-домінантний. Лікування симптоматичне і передбачає призначення препаратів активних форм вітаміну D та препаратів кальцію.

Наведено власне клінічне спостереження спадкової остеодистрофії Олбрайта. Встановлення синдромального діагнозу й медико-генетичне консультування пацієнта важливе для подальшого прогнозування стану здоров'я, а в разі збереженого інтелекту сприяє розв'язанню питання народження здорових нащадків.

Ключові слова: спадкова остеодистрофія Олбрайта, псевдогіпопаратиреоз типу I, гіпокальцемія, резистентність до паратгормону.

Псевдогіпопаратиреоз — гетерогенна група захворювань, об'єднаних резистентністю до дії паратгормону (ПТГ). Уперше цю патологію описав Ф. Олбрайт у 1942 р. як гіпокальцемію і гіперфосфатемію, що не піддаються корекції препаратами ПТГ. Згодом за клінічною картиною та різними генними дефектами було виокремлено 4 типи псевдогіпопаратиреозу — Іа, Ів, Іс, ІІ [1, 2, 6].

Типи Іа та Іс мають однакові клінічні ознаки (зовнішні риси хворих об'єднані поняттям «спадкова остеодистрофія Олбрайта»): низький зріст (кінцевий не перевищує 152 см), ожиріння, кругле обличчя, запале перенісся, коротка шия, відмічається пізні прорізування зубів, гіпоплазія емалі, гіподонтія. Характерна ознака — брахідактилія із вкороченням п'ясткових та плеснових кісток (III, IV і V) і коротка дистальна фаланга першого пальця кистей (у 70 % випадків); рентгенологічне

дослідження виявляє також деформацію епіфізів й остеопороз. Інтелектуальний розвиток страждає (середній IQ дорівнює 60), проте в деяких випадках інтелект дитини може бути нормальним. Можливі катаракта, атрофія диску зорового нерва, підшкірні кальцифікати й кальцифікати базальних гангліїв. Серед інших можливих симптомів описані: гіпотиреоз, гіпогонадізм, потовщення склепіння черепа, коротка ліктьова кістка, вальгусна деформація нижніх кінцівок, екзостози, фіброзно-кістозний остит, аномалії шийних хребців, екзокринна недостатність підшлункової залози [1—4, 6].

Лабораторно виявляються гіпокальцемія, гіперфосфатемія, високий рівень ПТГ; можлива також резистентність до інших гормонів, які пов'язані з аденілатциклазною системою (ТТГ, ЛГ, ФСГ, соматоліберину, кальцитоніну).

Стаття надійшла до редакції 28 січня 2012 р.

Шербак Юлія Олександрівна, к. мед. н.
01135, м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. Тел. (044) 236-12-76.
E-mail: shcherbak@ukr.net



Рис. 1. Кругле обличчя, маленький ніс, довгий фільтр, коротка шия



Рис. 2. Брахідактилія, вкорочення IV і V п'ясткових кісток, дистальної фаланги I пальця

Псевдогіпаратиреоз типу Ia зумовлений зниженням активності α -субодиниці Cs-білка, який сприяє рецептору ПТГ з аденілатциклазою (відповідає за передання сигналу до клітини через цАМФ); тип успадкування — аутосомно-домінантний, знайдені мутації (зокрема дефект імпринтингу) в GNAS1-гені, що картований на 20-й хромосомі в локусі q13.2. Псевдогіпаратиреоз типу Ic пов'язаний із мутаціями, які порушують активність самої аденілатциклази [1, 3, 5].

Типам Ib та II не притаманні клінічні ознаки спадкової остеодистрофії Олбрайта, описані лише гіпокальцемічні судоми. Псевдогіпаратиреоз типу Ib характеризується гіпокальцемією, гіперфосфатемією, високим рівнем ПТГ в крові та зниженням екскреції цАМФ у відповідь на введення екзогенного ПТГ; зумовлений мутацією регуляторних регіонів GNAS1-гена, тип успадкування не встановлений. При псевдогіпаратиреозі типу II екскреція цАМФ не змінена, тип успадкування вважають аутосомно-рецесивним [1, 7].

Діагноз у типових випадках захворювання встановлюють у дітей 5–10 років. Специфічні зміни кісток виникають у зв'язку із передчасним закриттям епіфізарних зон росту, гіпокальцемією також діагностують у пізньому дитячому або підлітковому віці. Верифікація діагнозу спадкової остеодистрофії Олбрайта здійснюється дослідженням 13 кодувальних екзонів гена GNAS методом прямого автоматичного секвенування [3–5].

Лікування симптоматичне й полягає у призначенні препаратів активних форм вітаміну D та препаратів кальцію. З метою запобігання розвитку гіпервітамінозу D слід обов'язково контролювати рівень кальцію у крові. Призначення дієти з обмеженням фосфору допомагає зменшити симптоми вторинного гіперпаратиреозу. За наявності гіпокальцемічних судом вводять внутрішньовенно 10 % розчин глюконату кальцію або хлориду кальцію; продовжують терапію перорально 5–10 %

розчином кальцію хлориду, кальцію глюконатом чи кальцію лактатом.

Клінічний випадок

Дівчинка А., 15 років, оглянута в медико-генетичному центрі НДСЛ «Охматдит» зі скаргами на затримку росту й наявність підшкірних кальцифікатів. Народилася від першої вагітності, фізіологічних пологів у терміні 41–42 тижні з масою тіла 3200 г і довжиною тіла 50 см. Батьки вважали себе здоровими, сімейний анамнез не обтяжений випадками вроджених вад розвитку, хромосомною патологією, тяжкими соматичними та ендокринними хворобами, безплідністю. У віці 5 років з'явилися перші підшкірні вузлові утворення, темпи росту уповільнились із 7 років. Під час зовнішнього огляду в дівчини виявлено: кругле обличчя, маленький ніс, довгий фільтр, коротку шию, брахідактилію із вкороченням IV і V п'ясткових та III–V плеснових кісток, вкорочення дистальної фаланги I пальця, сандалеподібну щілину (рис. 1–4), пропорційний субнанізм, надмірну масу тіла, когнітивну недостатність.

Привертала увагу виражена сухість шкіри, при пальпації виявлено множинні підшкірні вузлики в ділянці волосяної частини голови, спини, стегон та гомілок розміром 2–5 мм, не спаяні з підлеглими тканинами.

Результати лабораторних досліджень: ПТГ — 1230,3 пг/мл (норма: 15,0–68,3 пг/мл), кальцій загальний — 1,33 ммоль/л (норма: 2,23–2,58 ммоль/л), кальцій іонізований — 0,62 ммоль/л (норма: 1,13–1,32 ммоль/л), фосфор — 2,25 ммоль/л (норма: 0,93–1,64 ммоль/л), ТТГ — 3,0 мкМЕ/мл (норма: 0,3–3,57 мкМЕ/мл), тироксин вільний — 0,9 нг/дл (норма: 0,7–1,48 нг/дл). Зазначені показники вивчені повторно з метою уникнення помилки.

Каріотип — 46,XX (G-фарбування). Скринінг сечі не виявив патологічних відхилень. Під час



Рис. 3. Брахідактилія, вкорочення III—V плеснових кісток, дистальної фаланги I пальця, сандалеподібна щілина



Рис. 4. На рентгенограмі кистей — вкорочення IV і V метакарпальних кісток праворуч та III—V ліворуч, короткі дистальні фаланги

ультразвукового сканування щитоподібної залози та внутрішніх органів патологічних змін не виявлено, за винятком візуалізації поодиноких ехопозитивних включень розміром до 2,7 мм у нирках.

За даними анамнезу й результатами обстеження встановлено клінічний діагноз: Спадкова остеодистрофія Олбрайта (псевдогіпопаратиреоз, тип Ia), тип успадкування аутосомно-домінантний, мутація *de novo*.

З метою корекції показників кальцієво-фосфорного обміну та запобігання виникненню гіпокальціємічних судом призначено альфакальцидол, остеогенон, кальцію глюконат. Рекомендовано контроль показників ТТГ, вільного тироксину, ФСГ та ЛГ у сироватці крові з огляду на можливість розвитку в подальшому гіпофункції щитоподібної залози й порушення менструальної функції; постійний моніторинг рівня кальцію та

фосфору для корекції дози препаратів; ДНК-діагностику з метою верифікації діагнозу; спостереження в динаміці.

Висновки

1. Дітям із затримкою росту, які мають зовнішні ознаки остеодистрофії Олбрайта, слід визначати рівень кальцію у крові та проводити медико-генетичне консультування для своєчасної діагностики псевдогіпопаратиреозу.

2. Своєчасна діагностика спадкової остеодистрофії Олбрайта відіграє роль у прогнозуванні стану здоров'я дитини і змінює тактику диспансерного спостереження, а в разі збереженого інтелектуального розвитку в подальшому сприяє розв'язанню питання про народження здорових нащадків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кеннет А. Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту: Атлас-справочник. — М.: Практика, 2011. — С. 540—541.
2. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С.И. Козлова, Н.С. Демикова, Е. Семанова, О.Е. Блинникова. — М.: Медицина, 1996. — С. 233.
3. Aldred M.A. Genetics of pseudohypoparathyroidism types Ia and Ic // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 19(2). — P. 635—640.
4. Bastepe M. The GNAS locus and pseudohypoparathyroidism // Adv. Exp. Med. Biol. — 2008. — Vol. 626. — P. 27—40.
5. Epigenetic defects of GNAS in patients with pseudohypoparathyroidism and mild features of Albright's hereditary osteodystrophy / De Nanclares G.P., Fernández-Rebollo E., Santin I., García-Cuartero B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92(6). — P. 2370—2373.
6. Levine M.A. Clinical spectrum and pathogenesis of pseudohypoparathyroidism // Rev. Endocr. Metab. Disord. — 2000. — Vol. 1. — P. 265.
7. Phenotypic and molecular genetic aspects of pseudohypoparathyroidism type Ib in a Greek kindred: evidence for enhanced uric acid excretion due to parathyroid hormone resistance / Laspa E., Bastepe M., Jüppner H., Tsatsoulis A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89(12). — P. 5942—5947.

Наследственная остеодистрофия Олбрайта (псевдогипопаратиреоз, тип Ia): клинический случай

Ю.А. Шербак

Псевдогипопаратиреоз — группа заболеваний с гипокальциемией, гиперфосфатемией и резистентностью к паратгормону (ПТГ). Существует 4 типа псевдогипопаратиреоза — Ia, Ib, Ic, II. Для типа Ia (наследственная остеодистрофия Олбрайта) характерны: низкий рост, ожирение, круглое лицо, запавшее переносье, короткая шея, позднее прорезывание зубов, гипоплазия эмали, гиподонтия, брахидактилия с укорочением пястных и плюсневых костей (III, IV и V), короткая дистальная фаланга I пальца кистей, интеллектуальная недостаточность. В основе развития — мутации в GNAS1-гене (картирован на 20q13.2), приводящие к снижению активности α -субъединицы Cs-белка, который сопрягает рецептор ПТГ с аденилатциклазой; тип наследования — аутосомно-доминантный. Лечение симптоматическое и включает назначение препаратов активных форм витамина D и препаратов кальция.

Описано собственное клиническое наблюдение наследственной остеодисстрофии Олбрайта. Постановка синдромального диагноза и медико-генетическое консультирование пациента важны для дальнейшего прогноза состояния здоровья, а при сохранном интеллекте содействуют решению вопроса о возможности рождения здорового потомства.

Ключевые слова: наследственная остеодисстрофия Олбрайта, псевдогипопаратиреоз типа I, гипocalциемия, резистентность к паратгормону.

Case report for the Albright's hereditary osteodystrophy (Pseudohypoparathyroidism type Ia): case report

Yu.O. Shcherbak

A pseudohypoparathyroidism is a group of diseases with hypocalcaemia, hyperphosphatemia and resistance to the parathormone (PTG). 4 types of the disease are distinguished — Ia, Ib, Ic, II. The Ia type (Albright's hereditary osteodystrophy) is characterized by short stature, obesity, round face, falling back noseband, short neck, tardy eruption of teeth, hypoplasia of enamel, hypodontia, brachydactylia with shortening of metacarpal and metatarsus bones (III, IV and V), short distal phalanx of I finger of brushes, mental deficiency. Background of the development is mutation in GNAS1 — gene (located on 20q13.2), that causes a-subunit of Cs-protein activity elimination, that links the receptor of PTG with adenylatecyclase; the type of inheritance is autosomal dominant. Recommended treatment is symptomatic only, and includes reception of active forms of vitamin D and calcium.

The Albright's clinical study supervision of the hereditary osteodystrophy is presented in the article. Diagnostics of hereditary syndrome and consultation by geneticist is important for the further prognosis of the patient's condition development, and in case of patient's mental capacity identification there is a possibility to give a birth to a healthy child.

Key words: the Albright's hereditary osteodystrophy, pseudohypoparathyroidism type I, hypocalcaemia, resistance to the parathormone.

Клінічний випадок діагностики краніофарингіоми в дитини із затримкою росту та статевого розвитку



О.О. Фішук¹, І.О. Тромпінська²

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

² Вінницький обласний ендокринологічний диспансер

У хлопчика 14 років із затримкою росту та статевого розвитку діагностовано краніофарингіому. Пухлину видалено трансфеноїдальним доступом у науково-дослідному інституті нейрохірургії. Після операції клінічний діагноз у хлопчика: Післяопераційний гіпопітуїтаризм; гіпофізарний нанізм, повна соматотропна недостатність. Вторинний гіпотиреоз у стадії декомпенсації. Вторинний гіпогонадізм у стадії декомпенсації. Дефіцит маси тіла (< 3 перцентилів).

Ключові слова: затримка росту, затримка статевого розвитку, краніофарингіома, гіпопітуїтаризм.

Гіпоталамічна ділянка — центр регуляції різних поведінкових і функціональних реакцій. Патологічний процес у ній сприяє порушенню нормальної взаємодії в системі гіпофіз-гіпоталамус, що призводить до гормональних порушень і зумовлює розвиток психічних та вісцеральних порушень. Краніофарингіома — це доброякісна пухлина, що розвивається із залишків клітин епітелію кишені Ратке, яка в ембріональний період з'єднує глотку з гіпофізом. Краніофарингіоми складають близько 9 % усіх пухлин ЦНС і 56 % серед пухлин хіазмально-селярної ділянки, що становить найбільшу групу внутрішньомозкових пухлин у дітей. Серед пухлин гіпофіза в дітей краніофарингіоми складають 80—90 %.

Гістологічно виокремлюють папіломатозні й адамантиноподібні краніофарингіоми; у дітей зустрічається тільки останній тип. Залежно від анатомо-топографічного варіанта (місця початкового росту й розташування пухлини) вирізняють 3 основні локалізації краніофарингіом: ендосупраселярна, стовбутова та інтраекстравентрикулярна, а також більш рідкісні — субселярні й інтравентрикулярні. Численні топографо-анатомічні варіанти, нерідко гігантські розміри, анатомічна та

функціональна близькість до різних структур (зорові нерви, хіазма, гіпофіз, гіпоталамічна ділянка, судини) ускладнюють хірургічне лікування таких хворих. Особливість розташування пухлини зумовлює наявність ендокринних порушень у цих пацієнтів.

У клініці дітей виокремлюють 3 основні клінічні синдроми:

- мозкові симптоми (головний біль, блювання, порушення свідомості);
- зорові порушення (зниження гостроти зору, ознаки атрофії зорових нервів, звуження полів зору);
- ендокринні порушення (затримка росту, спрага, поліурія, ожиріння).

Для ендоселярної краніофарингіоми характерний тривалий анамнез, при цьому часто ендокринні порушення виявляються у вигляді відставання в рості (близько 45 % хворих), іноді — помірної спраги та поліурії. Клінічні прояви дефіциту інших гормонів зазвичай стерті й виявляються під час поглибленого обстеження. Також у хворих спостерігаються зорові порушення та сильний головний біль.

Для стовбурової форми краніофарингіоми також прикметна затримка росту (рідше, ніж при

Стаття надійшла до редакції 31 грудня 2011 р.

Фішук Оксана Олексіївна, к. мед. н., доцент кафедри ендокринології
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. E-mail: ofishchuk@yandex.ru

попередній формі), гіпертензивно-гідроцефальний синдром — різкий головний біль, порушення свідомості, зорові порушення (застійні явища на очному дні, набряк і вторинна атрофія зорових нервів).

Найчастіше ліквородинамічні порушення зустрічаються при інтравентрикулярній локалізації краніофарингіоми. Ендокринні розлади представлені затримкою росту, симптомами нецукрового діабету й ожирінням. Анамнез захворювання менш тривалий, ніж за ендоселярної та стовбурової локалізації.

Клінічний випадок

Хворий Р., 14 років, уперше звернувся по допомогу до ендокринолога Вінницького обласного ендокринологічного диспансеру зі скаргами на загальну слабкість, поганий апетит, головний біль, затримку росту і статевого розвитку, дефіцит маси тіла. Зі слів матері, ріст хлопчика уповільнився з 10-річного віку, за останні 8 міс він підріс лише на 2,0 см, є затримка зміни зубів (у хлопчика залишилось ще 10 молочних зубів), останнім часом відмічає знижений апетит, частий головний біль та дефіцит маси тіла. До моменту госпіталізації до терапевтичного відділення №1 ніде не обстежувався.

З анамнезу життя хворого відомо, що хлопчик народився від другої вагітності, нормальних фізіологічних пологів у терміні 38–39 тижнів гестації, маса тіла при народженні — 3300 г, довжина тіла — 54 см. Був на грудному вигодовуванні до 1 року. Дитина росла та розвивалась без особливостей. Мати відмічала пізні прорізування зубів. Хронічних захворювань не було, оперативних втручань не проводилось. Дитина щеплена згідно з календарем щеплень. Алергологічний і сімейний анамнез не обтяжені. Зріст батька — 175 см, матері — 172 см.

Об'єктивний статус: зріст — 132,6 см (–3,3 сигмальні відхилення), маса тіла — 27,5 кг (ІМТ = 16,1, < 3 перцентилів для відповідного віку і статі). При огляді стан хворого задовільний, свідомість ясна. Будова тіла євнухоїдна, шкіра бліда, суха на дотик. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Зів не гіперемований. Язик вологий, обкладений білим нашаруванням. Щитовидна залоза не збільшена, м'яка, безболісна. Дихання ритмічне, везикулярне. Частота дихань — 18 за хв. Тони серця — ритмічні, ясні. АТ 90/60 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний, перистальтика прослуховується. Печінка в нормі. Фізіологічні випорожнення без особливостей. Статевий розвиток відповідає І стадії за Танером (Р1, Ах1, F1, ОЯ5, ДП4; індекс маскулінізації за Демченком — 2,4).

Результати лабораторних обстежень: загальний аналіз крові: гемоглобін — 118 г/л, лейкоцити — 5,8 г/л, еритроцити — 3,7 г/л, ШЗЕ — 3 мм/год. Загальний аналіз сечі: колір с/ж, прозорість повна, питома вага 1015, епітелій плоский од. в п.з., лейкоцити — од. в п.з. Оральний тест толерант-

ності до вуглеводів: глікемія натще — 4,5 ммоль/л, через 1 год — 3,5 ммоль/л, через 2 год — 4,3 ммоль/л. Калій — 3,64 ммоль/л (норма 3,5–5,3), натрій — 136,5 ммоль/л (норма 135–148), кальцій іонізований — 1,24 ммоль/л (норма 1,13–1,31), загальний холестерин — 4,98 ммоль/л (норма до 5,2), тригліцериди — 1,0 ммоль/л (норма 0,56–1,67), сечовина крові — 2,6 ммоль/л (норма 2,5–6,43), креатинін крові — 0,059 ммоль/л (норма 0,035–0,124).

Гормональні обстеження: інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) — 38,9 нг/мл (норма 130–600); вільний Т4 — 0,47 нг/дл (норма 0,54–5,6); СТГ (нічний пік) — 0,001 нг/мл (норма 0,003–0,971); пролактин — 11,87 нг/мл (норма ≤ 10), АКТГ — 14 нг/мл (норма 7–28). З метою підтвердження вторинного гіпогонадізму проведено пробу з «Дифереліном»: до проби ФСГ — 0,18 мкМО/мл (норма 1,27–19,26), ЛГ — 0,15 мкМО/мл (норма 1,2–8,7), після проби ФСГ — 0,22 мкМО/мл, ЛГ — 0,18 мкМО/мл, тобто проба негативна.

Інструментальні дослідження: на ЕКГ ритм синусний, регулярний, ЧСС 80/хв, неповна блокада правої ніжки пучка Гісса, переважання біопотенціалів правого шлуночка. Рентген кистей рук — кістковий вік відповідає 10 рокам. Рентген черепа: товщина кісток склепіння черепа не змінена, контури турецького сідла 13 × 11 мм (максимальні для цього віку), стінка витончена, дно сідла просідає в основну пазуху, у проекції сідла візуалізується звуження.

МРТ головного мозку (гіпофіза): об'ємне утворення селярної ділянки з супраселярним проростанням. УЗД щитоподібної залози: залоза розташована в типовому місці, не збільшена, капсула не ущільнена, однорідна за ехоструктурою. Додаткові утворення не визначаються. Тканина залози ізоехогенна, ехоструктура однорідна. Об'єм залози за методом Вупп: права частка — 2,02 см³, ліва — 2,05 см³.

Проведено консультації фахівців. Нейрохірург: ендосупраселярна пухлина. Окуліст: очне дно в нормі, VOD-1, VOS-1, поля зору не змінені. Патологію не виявлено. Уролог: вторинний гіпогонадізм. Генетик: каріотип 46 XY, статевий хроматин — 0%.

За результатами обстеження встановлено клінічний діагноз: Аденома гіпофіза (з ендосупраселярним розташуванням). Гіпопітуїтаризм: гіпосоматотропізм, вторинний гіпотиреоз у стадії декомпенсації, вторинний гіпогонадізм. Гіпофізарний нанізм. Дефіцит маси тіла (ІМТ < 3 перцентилів).

Після дообстеження в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України діагноз уточнено: ендосупраретроселярна краніофарингіома. Дитині проведено операцію — парціальне видалення пухлини трансфеноїдальним доступом. Патоморфологічний висновок: адамантиномоподібна краніофарингіома.

Після оперативного лікування здійснено повторне гормональне обстеження: ІФР-1 — 14,7 нг/мл

(норма 130–600); вільний Т4 – 0,17 нг/дл (норма 0,54–5,6); пролактин – 5,6 нг/мл (норма ≤10); АКТГ – 9 нг/мл (норма 7–28); ФСГ – 0,11 мкМО/мл (норма 1,27–19,26); ЛГ – 0,09 мкМО/мл (норма 1,2–8,7).

Остаточний діагноз: Післяопераційний гіпопітуїтаризм: соматотропна недостатність, вторинний гіпотиреоз у стадії декомпенсації, вторинний гіпогонадизм. Гіпофізарний нанізм. Дефіцит маси тіла (ІМТ < 3 перцентилів).

Після видалення краниофарингіоми хворий постійно отримує «Левотироксин» 75 мкг на добу, «Прегніл» внутрішньом'язово по 1500 МО 2 рази на тиждень. Від прийому препаратів гормону росту вирішено утриматись, щоб не провокувати ріст пухлини. Контроль МРТ голови через 6 міс.

Висновки

Наведений клінічний випадок підтверджує необхідність обов'язкового дослідження МРТ головного мозку при обстеженні дітей із затримкою росту через імовірність наявності краниофарингіоми. Такий вид пухлини достатньо часто зустрічається в дітей, але традиційна рентгенографія черепа не завжди дозволяє їх виявити, надто якщо це мікропухлини. Крім того, з метою своєчасної діагностики гіпопітуїтаризму обов'язковим слід вважати повне обстеження функції гіпофіза згідно з Протоколом. У разі виявлення пухлинних утворень ділянки гіпофіза такі діти потребують спостереження не лише дитячого ендокринолога, а й нейрохірурга.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. — М.: «УНИВЕРСУМ Паблишинг», 2006. — 131 с.
2. Наказ МОЗ України від 27.04.06 № 254 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія».
3. Строев Ю.И., Чурилов А.П. Эндокринология подростков. — СПб: «Элби-СПБ», 2004. — 241 с.
4. Шабалов Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. — М.: «Медпресс-информ», 2003. — 78 с.

Клинический случай диагностики краниофарингиомы у ребенка с задержкой роста и полового развития

О.А. Фишук, И.А. Тромпинская

У мальчика 14 лет с задержкой роста и полового развития диагностирована краниофарингиома. Опухоль удалена трансфеноидальным доступом в научно-исследовательском институте нейрохирургии. После операции клинический диагноз у мальчика: Послеоперационный гипопитуитаризм; гипофизарный нанизм, полная соматотропная недостаточность. Вторичный гипотиреоз в стадии декомпенсации. Вторичный гипогонадизм в стадии декомпенсации. Дефицит массы тела (< 3 перцентилей).

Ключевые слова: задержка роста, задержка полового развития, краниофарингиома, гипопитуитаризм.

Clinical case of craniopharyngioma diagnosing in a child with retarded growth and sexual development

О.О. Fishchuk, I.O. Trompinski

A 14-year-old boy with retardation of growth and sexual development was diagnosed with craniopharyngioma. The tumor was removed by a transsphenoidal access in the Scientific Research Institute of Neurosurgery. After the operation the boy had a clinical diagnosis: postoperative hypopituitarism; pituitary nanism; complete somatotropic insufficiency. Secondary hypogonadism was in the decompensation stage, there was underweight (< 3 rd percentile).

Key words: growth retardation, retardation of sexual development, craniopharyngioma, hypopituitarism.

История создания глюкометра. Жизнь в цвете при диабете*

Сейчас у нас есть удивительные умные миниатюрные глюкометры, способные почти мгновенно определить уровень глюкозы в крови, «пересчитать» результат из капиллярной крови в значение по плазме, автоматически записать полученный результат в памяти. Привлекательным в современных приборах является минимальное количество крови, необходимое для анализа, таким образом, прокол — травма пальчика — минимальный.

Однако появлению глюкометра в нашей жизни предшествовал долгий путь. В 1908 году американский химик Стэнли Бенедикт открыл метод измерения глюкозы в моче, основанный на применении раствора, содержащего сульфат меди и винную кислоту (позднее этот раствор назвали реактивом Бенедикта). При добавлении в исследуемую мочу химического раствора, в зависимости от концентрации сахара, происходили метаморфозы — голубой цвет превращался в зеленый или даже бурый. При очень высоком сахаре из раствора выпадал коричневый или красный осадок. Однако это исследование можно было проводить только в лаборатории. В 1921 году появились таблетки, а несколько позже — тест-полоски, содержащие реактив Бенедикта.

Однако врачи пришли к выводу, что оценка тяжести сахарного диабета и эффективности его лечения по результатам измерений глюкозы в моче может быть лишь приблизительной, а точно ориентироваться можно только по уровню глюкозы в крови. В 1918 году датские ученые Хагедорн и Йенсен разработали метод количественного определения глюкозы в крови, основанный, как и метод Бенедикта, на цветной реакции, но использующий совсем другие реагенты.

Этот метод применялся практически во всех лабораториях вплоть до середины 50-х годов XX века. Большим недостатком химических методов Бенедикта и Хагедорна-Йенсена была их неспецифичность, на ход цветной реакции влияла не толь-

ко глюкоза, но и многие другие вещества со сходными свойствами. На смену химическим методам пришли гораздо более чувствительные и специфичные ферментативные методы. Суть всех этих методов заключается в том, что глюкоза, содержащаяся в пробе крови, превращается под действием того или иного фермента в другие молекулы, а они, в свою очередь, превращают неокрашенный хромогенный субстрат (особое вещество, присутствующее в реакционной смеси) в окрашенный продукт. Специфичность этих методов определяется тем, что ферменты избирательно взаимодействуют только с глюкозой и не вступают в реакцию с другими веществами, растворенными в крови.

Наиболее распространен глюкозооксидазный метод, почти одновременно разработанный в 1956 году немецкими врачами Фрешем и Ренолдом и американским химиком Теллером. Пробу крови вносят в реакционную смесь, содержащую фермент глюкозооксидазу, хромогенный субстрат и еще один фермент — пероксидазу. До появления глюкометров уровень глюкозы в крови у людей с сахарным диабетом, да и у всех других больных измеряли в лабораториях с помощью довольно громоздких приборов. Первые тест-полоски для измерения глюкозы в крови назывались Dextrostix (от английского dextrose — глюкоза). Они были изобретены Эрнестом Адамсом в США в начале 60-х годов XX века. В полосках используется все тот же глюкозооксидазный метод, но только в варианте «сухой химии». На полоске имеется зона измерения, содержащая глюкозооксидазу, пероксидазу и хромогенный субстрат. При нанесении капли крови на зону измерения запускается уже описанная последовательность реакций, и в результате зона измерения окрашивается в синий цвет. Интенсивность окрашивания зависит от концентрации глюкозы в крови. Принято считать, что «родителем»-изобретателем современных миниатюрных глюкометров был тандем эндокринолога Майкла Миллера и предпринимателя Теда Доана.

А началось все с болтовни на вечеринке. В 1980 году в городке Мидленд Миллер познако-

* При подготовке использовались материалы: статья Е.В. Доскиной, к.м.н., доцента кафедры эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО; материалы сайтов www.mendosa.ru, www.insula-mea.ru, www.dialand.ru

мился с Доаном и поделился с ним идеей о том, что неплохо было бы создать портативный прибор для измерения глюкозы в крови. По замыслу Миллера такой прибор предназначался в первую очередь для людей с сахарным диабетом, чтобы они могли самостоятельно и достаточно часто контролировать уровень глюкозы. Следовательно, прибор должен был быть достаточно простым в обращении, маленьким, легким, прочным, недорогим и, разумеется, точным. Сам Майкл Миллер никогда не утверждал, что только он является автором идеи. Напротив, в многочисленных интервью Миллер скромно подчеркивал, что на эту мысль его натолкнули статьи Ричарда Бернштейна в американском журнале «Лечение сахарного диабета» (Diabetes Care). Невозможно не рассказать об этом человеке. Итак, Ричард Бернштейн родился в 1934 году в Нью-Йорке, в возрасте 12 лет заболел сахарным диабетом 1 типа. На его счастье уже был получен инсулин, и мальчик начал лечение. Поскольку препараты инсулина в то время были несовершенными, Ричард больше всего страдал от тяжелых гипогликемий. Именно это заставило его искать возможность часто и, главное, самостоятельно измерять глюкозу. В 1969 году Ричард, по образованию инженер-электронщик, прочел в каком-то техническом журнале о рефлектометре Эймса. Он приобрел этот прибор через знакомого врача и стал измерять глюкозу 5–8 раз в день.

Анализируя результаты измерений, Бернштейн понял, как надо действовать, чтобы снизить уровень глюкозы. Он перешел с режима одной инъекции инсулина в сутки к двум инъекциям, а затем и к многократным инъекциям. Выяснив, как зависит уровень глюкозы от вида и количества еды, он скорректировал свое питание. В результате Бернштейн добился нормогликемии, у него улучшилось зрение, прошли боли в ногах. Он решил поделиться своим опытом с «коллегами по несчастью» — людьми с сахарным диабетом, а также врачами, и написал несколько статей, которые отослал в профессиональные медицинские журналы. Однако статьи не принимали, поскольку Бернштейн не был врачом. Поэтому в возрасте 45 лет Бернштейн поступил в медицинский университет, с честью его закончил и получил врачебный диплом. Таким образом, у него появилась возможность публиковаться в диабетологических журналах. В настоящее время Бернштейна заслуженно считают основоположником тактики лечения сахарного диабета, основанной на самостоятельном контроле глюкозы с помощью глюкометра.

Идея портативного измерителя глюкозы весьма заинтересовала предпринимателя Доана, который вместе с Миллером и несколькими инвесторами организовал фирму LifeScan. Первый глюкометр этой фирмы для продажи в США (Glucoscan) был выпущен в 1985 году, а в 1986 году фирма была

приобретена гигантом медицинского и фармацевтического бизнеса — компанией Johnson & Johnson.

В 1987 году был разработан рефлектометрический глюкометр OneTouch® — родоначальник семейства приборов с этой маркой. В 1992 году появилась первая массовая модель из этого семейства — OneTouch® II, а в 1993 году — OneTouch®Basic™.

В России и в Украине первый глюкометр появился в середине 80-х годов XX века. В настоящее время пациенты с диабетом имеют весь модельный ряд глюкометров и могут последовать замечательному примеру Ричарда Бернштейна в достижении хорошей компенсации сахарного диабета.

Цветное настроение от «Джонсон и Джонсон»

Многие выдающиеся личности больны диабетом, но это нисколько не мешает им достигать новых высот в своем деле. Известно, что ряды диабетиков пополнили неподражаемая Шарон Стоун, обладательница Оскара Холли Берри, хоккеист Бобби Кларк, Михаил Горбачев и многие другие. Пациенты «со стажем» давно усвоили простую истину: чем чаще контролируешь уровень сахара в крови, тем меньше ограничений и больше возможностей в жизни. Измерение уровня глюкозы в крови — необходимая при диабете мера и «страховка» от развития серьезных осложнений.

Но с другой стороны — это просто процедура, которая позволяет человеку с диабетом заниматься любимым делом, любоваться звездным небом, наслаждаться хорошей книгой и чувствовать себя свободным. Пациенты с диагнозом сахарный диабет не всегда так оптимистично оценивают свой образ жизни. Зачем мне это? Почему обязательно ежедневно колоть себе пальцы? Неужели нельзя обойтись без этого? Подобные вопросы часто мысленно задают себе люди с сахарным диабетом. Действительно, для многих контроль над показателями сахара превращается в бесконечную пытку.

Основная масса компаний-производителей приборов для измерения сахара в крови не уделяет должного внимания внешнему виду и удобству использования глюкометров, ставя на первое место лишь их основную функцию. А люди, страдающие диабетом, мечтают быстро «отмучиться» и спрятать громоздкий невзрачный прибор подальше от чужих глаз. Но теперь боль, стыд и неудобства уже в прошлом...

Компания LifeScan корпорации Johnson & Johnson позаботилась о чувствах и эмоциях людей с сахарным диабетом и выпустила новое поколение глюкометров, которые не только максимально точно измеряют уровень сахара в крови, но и радуют глаз.

Глюкометр OneTouch® UltraEasy® «раскрасит» жизнь больных диабетом в яркие, жизнеутвержда-

ющие цвета: ярко-розовый, цвет сочного лайма, кофейно-коричневый и серебристо-голубой. Стильный прибор **OneTouch® UltraEasy®** идеально подойдет молодым и активным людям.

Глюкометр **OneTouch® UltraEasy®** совсем не похож на медицинское изделие и скорее напоминает современный MP-3 плеер. Поэтому для детей и подростков он станет предметом гордости, а не вещью, которую нужно прятать. Цветной прибор для измерения сахара в крови подарит своему обладателю массу положительных эмоций, а также сделает обычную процедуру приятной и безболезненной. Благодаря **OneTouch® UltraEasy®** процедура проведения анализа крови на сахар больше не портит пациенту настроение и может проводиться гораздо чаще.

Прибор **OneTouch® UltraEasy®** не только миниатюрный, но и очень простой в использовании, гарантирующий точный результат всего за 5 секунд. Более того, теперь тест-полоски **OneTouch® UltraEasy®**, с

которыми работает данный глюкометр, выпускаются только в одном коде — 25! Глюкометр оснащен большим дисплеем и памятью, сохраняющей 500 измерений. Модный дизайн прибора и футляра позволяют всегда иметь глюкометр при себе и проводить анализ в любое удобное время. А что очень важно, благодаря использованию фермента глюкозооксидазы и единого кода тест-полосок результат, полученный с помощью глюкометра **OneTouch® UltraEasy®**, является клинически точным как на высоких, так и на низких концентрациях сахара в крови. Это подтверждает 8-летнее исследование точности системы **OneTouch® UltraEasy®** (2001–2009), проведенное в Великобритании: 99,9 % результатов анализов находятся в зоне клинически точных значений. Компактный и стильный глюкометр **OneTouch® UltraEasy®** — оптимальный прибор для активной жизни с сахарным диабетом! □

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— 2012.— №1.— С. 98—99.

Зимова школа Європейського товариства дитячих ендокринологів

У м. Ірпінь, що під Києвом, 24 лютого—1 березня 2012 р. відбулася XVII Зимова школа Європейського товариства дитячих ендокринологів (17th ESPE Winter School 2012).

Зимова школа ESPE — проект грантової освіти, спрямований на лікарів, що отримали базову кваліфікацію лікаря-педіатра та обрали своєю вторинною спеціалізацією дитячу ендокринологію. Школа заснована 1996 року і спершу була орієнтована на навчання представників пострадянського простору та Східної Європи. Надалі географія учасників поступово розширювалася. Зимова школа щороку змінює місце свого проведення: за шістнадцять років, що минули із часу заснування, вона тривала в Польщі, Румунії, Білорусі, Литві, Єгипті, Марокко. Двічі країнами-господарями були Болгарія, Чехія, Росія,

Угорщина й Туреччина. Цього року вперше захід відбувся в Україні.

До викладацького складу Школи традиційно ввійшли найдосвідченіші викладачі — члени Європейського товариства дитячих ендокринологів: голова курсу професор Малколм Доналдсон (Велика Британія), професор Ангела Хебнер (Німеччина), професор Маргарет Захарін (Австралія), професор Криста Флюк (Швейцарія), професор Джон Грегорі (Велика Британія) та доктор Артур Мазур (Польща). Організаторами Школи в Україні стали головний позаштатний спеціаліст МОЗ України з дитячої ендокринології д. мед. н. Н.Б. Зелінська та завідувач кафедри педіатрії факультету післядипломної освіти Луганського державного медичного університету професор М.Є. Маменко.



Студенти та викладачі XVII Зимової школи ESPE

Стаття надійшла до редакції 23 березня 2011 р.

Маменко Марина Євгенівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри педіатрії факультету післядипломної освіти
91045, м. Луганськ, кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1. Тел. (064) 253-05-03
E-mail: pediatrics_fpo@ukr.net



Професор Криста Флюк (Берн) проводить заняття з групою студентів

Відбір учасників здійснювався на конкурсній основі. Враховували рівень освіти, зацікавленість у поглибленому вивченні дитячої ендокринології, участь у наукових дослідженнях, наявність публікацій. Обов'язкова вимога — вільне володіння апліканта англійською мовою. Загалом у семінарі взяли участь 26 дитячих ендокринологів та педіатрів з України, Росії, Білорусі, Естонії, Литви, Польщі, Чехії, Македонії, Болгарії, Словенії, Судану.

Заняття відбувалися у формі англомовного семінару. Учасники протягом п'яти днів прослуха-

ли курс інтерактивних лекцій майже з усіх базисних аспектів ендокринології дитячого віку. У форматі «малих груп» обговорювали складні клінічні випадки, підготовлені викладачами. Прослухали теоретичний курс із планування наукових досліджень у медицині, вчилися опрацьовувати сучасну медичну літературу, отримали можливість спланувати та представити на обговорення науково-дослідний проект, доповісти про клінічні випадки із власної практики.

Програма семінару передбачала екскурсію до історичних місць і святинь Києва, вечерю в ресторані в етнічному стилі під супровід народних співів. Щовечора, незважаючи на те, що заняття у школі тривали допізна, спілкування продовжувалося в музичній гостині: українські, російські, шотландські пісні, неформальний обмін досвідом і думками.

Після завершення Зимової школи учасники отримали сертифікати міжнародного зразка та запрошення пройти стажування у провідних дитячих клініках Європи.

Наступна Зимова школа ESPE відбудеться в лютому 2013 року в Польщі. У відборі учасників будуть збережені преференції для аплікантів з України. Докладну інформацію щодо участі можна знайти на сайті Європейського товариства дитячих ендокринологів за електронною адресою: http://www.eurospe.org/education/education_winterprevious.html.

Професор М.Є. Маменко

Умови публікації в журналі «Український журнал дитячої ендокринології»

СТАТТІ публікуються українською чи російською мовами. Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК;
- ілюстративний матеріал;
- список цитованої літератури, при цьому не менше 50 % з них — не більш як п'ятирічної давності;
- три резюме (українською, російською та англійською мовами) з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів;
- 3–7 ключових слів чи словосполучень трьома мовами;
- фото першого за списком автора. Якщо в статті два автори, надсилаються дві фотографії;
- пошту та електронну адресу, номер телефону (за бажанням) одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі, а також додаткові номери телефонів, що забезпечать оперативний зв'язок редакції з авторами.

Також указують назву установи, в якій працюють автори, місто. Якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно значками 1, 2, 3 персоніфікувати їх.

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

Стаття надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

Авторський оригінал подається обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та на магнітному носії. Електронна та друкована версії мають бути аналогічними.

Текст набирають у редакторі Microsoft Word (будь-якої версії) гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів і переносів у словах. Усі спеціальні знаки набираються за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210×297 мм (формат А4), орієнтація книжкова. Інтервал між рядками — півтора, вирівнювання по лівому краю, поля з усіх боків по 20 мм.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, з ним в одному файлі.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.» та нумеруються за порядком їхнього згадування в статті.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ виконуються у форматах MS Excel чи MS Graph і роздруковуються на лазерному принтері. Для зручності верстки до них додають вихідні дані, що використовувалися для побудови, та електронний варіант.

Дозволяється використовувати як ілюстрації чорно-білі малюнки, виконані професійно вручну. Їх сканують і подають у форматі EPS. При цьому надписи та позначення мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки.

ФОТОГРАФІЇ, ехограми подаються в оригінальному чи електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG. Фотографії авторів мають бути максимальних розмірів і не меншими ніж 3×4 см. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити. На зворотному боці фотокартки наклеюють ярлик із зазначенням назви статті, підпису до рисунка, верху та низу зображення.

Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад, Табл. 1, Рис. 2.

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно виврені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові і надрядкові літери та цифри.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Статті, що містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і вміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають містити такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, у яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку (Постанова Президії ВАК України від 15.01.2003 р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України»).

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Обсяг резюме — одна друкована сторінка.

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлюватися інакше.

Якщо стаття містить опис експериментів над людьми, значить, чи відповідала методика їхнього проведення Гельсінкській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року. Повідомте, чи методи знеболення та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у ваших дослідженнях, узгоджуються з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України.

БІБЛІОГРАФІЧНИЙ ОПИС літературних джерел до статті додається за стандартом «Бібліографічний опис документа» (ГОСТ 7.1-84). Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

Списки літератури складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими іноземними мовами (латиницею).

Посилання на статті із журналу оформлюються так: прізвища та ініціали авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша і остання), на яких розміщено статтю.

Посилання на монографію: прізвища та ініціали авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок.

Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформлюються аналогічно.

УСІ СТАТТІ, що надійшли в редакцію, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповіді на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертаються.

Не приймаються до друку вже опубліковані статті чи надіслані в інші видання.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати на адресу: 01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а. E-mail: vitapol@i.com.ua