

АСОЦІАЦІЯ ДИТЯЧИХ ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

UKRAINIAN JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

Заснований у листопаді 2010 року
Виходить 4 рази на рік

№2 (червень) // 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)	Перетятко В.В. (Донецьк)
Большова О.В. (Київ)	Плехова О.І. (Харків)
Будрейко О.А. (Харків)	Спринчук Н.А. (Київ)
Горovenko Н.Г. (Київ)	Татарчук Т.Ф. (Київ)
Єрін Ю.С. (Львів)	Трoнько М.Д. (Київ)
Іванов Д.Д. (Київ)	Фіщук О.О. (Вінниця)
Карачинцев Ю.І. (Харків)	Хижняк О.О. (Харків)
Ларін О.С. (Київ)	(заступник головного редактора)
Леженко Г.О. (Запоріжжя)	Черенько С.М. (Київ)
Маменко М.Є. (Луганськ)	Чорна Н.В. (Івано-Франківськ)
(відповідальний секретар)	Чумак С.О. (Харків)
Маньковський Б.М. (Київ)	Шербак Ю.О. (Київ)
Паньків В.І. (Київ)	

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Голова редакційної ради	Кураєва Т.А.
Петеркова В.А.	(Москва, Російська Федерація)
(Москва, Російська Федерація)	Моїсеєнко Р.О. (Київ)
Базарбекова Р.Б. (Алмати, Казахстан)	Рахімова Г.Н. (Ташкент, Узбекистан)
Валєєва Ф.В.	Malcolm Donaldson
(Казань, Російська Федерація)	(Глазго, Велика Британія)
Волосовець О.П. (Київ)	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 № 11 від 14 червня 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 18.06.2012 р.

Формат — 60×84/8

Папір крейдований

Друк офсетний

Ум. друк. арк. — 10,25

Замовлення № 0212Е

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 зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці

© ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2012

www.vitapol.com.ua

© Український журнал дитячої
ендокринології, 2012

ЗМІСТ

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- 5 Стан надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією в Україні у 2011 році та перспективи її розвитку
Р.О. Моїсеєнко, С.І. Осташко, Н.Б. Зелінська, Н.Г. Руденко
-

ОГЛЯДИ

- 13 Сучасні уявлення щодо патогенезу пубертатних маткових кровотеч
В.О. Диннік

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 20 Зв'язок окиснювального дисбалансу з інсулінорезистентністю та дисліпідеміями у підлітків з ожирінням
О.А. Будрейко, Н.В. Шляхова, К.В. Корсун, В.В. Руденко
-
- 25 Особенности адаптации новорожденных в зависимости от уровня йода в пищевом рационе матери
Г.М. Траверсе, Ю.А. Вовк, Анис Аллаги, М.О. Траверсе
-
- 29 Гормональні порушення у хлопців зі спадковими синдромами, що супроводжуються ожирінням та гіпогонадізмом
В.М. Пилюпенко
-
- 35 Гормональні маркери серцево-судинних порушень у дітей, хворих на муковісцидоз
Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова
-
- 40 Вплив помпової терапії на функцію підшлункової залози у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу
О.В. Коноваленко, В.Й. Кресюн, В.Л. Коноваленко
-
- 46 Тактика ведення новонароджених з неопущеними яєчками
О.М. Горбатюк
-

ЛЕКЦІЇ

- 50 Диабетические микроангиопатии у детей и подростков (состояние проблемы)
С.А. Чумак
-

ТОЧКА ЗОРУ

- 59 Диабет у детей: междисциплинарные аспекты
Д.Д. Иванов
-

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

- 63 Основные положения Консенсуса по нарушениям половой дифференцировки Общества детских эндокринологов Лоусона Вилкинса (США) и Европейского общества детских эндокринологов (2006 г.) Часть 2
Підготувала Н.Б. Зелінська
-

- 69 Практичні алгоритми в дитячій ендокринології
- Затримка фізичного розвитку
 - Низькорослість
- Підготувала Н.Б. Зелінська**
-

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

- 77 Нецукровий діабет сімейної форми в дитини: клінічний випадок
Н.Б. Зелінська, О.О. Хорошая, А.В. Ніфонтова
-

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

- 80 Глюкометр як точний вимірювальний прилад
А.В. Тимофєєв
-

ІНФОРМАЦІЙНА РОБОТА З ПАЦІЄНТОМ

- 84 Недостатність надниркових залоз
Підготувала Н.Б. Зелінська
-
- 86 Вроджена гіперплазія надниркових залоз
Підготувала Н.Б. Зелінська
-
- 88 Умови публікації в «Українському журналі дитячої ендокринології»

Стан надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією в Україні у 2011 році та перспективи її розвитку



**Р.О. Моїсеєнко¹, С.І. Осташко¹,
Н.Б. Зелінська², Н.Г. Руденко¹**

¹ Міністерство охорони здоров'я України, Київ

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

Спеціалізовану ендокринологічну медичну допомогу дітям у системі Міністерства охорони здоров'я України у 2011 р. надавали 229 фахівців із дитячої ендокринології, що складало 0,03 на 1000 дитячого населення віком від 0 до 17 років. Найнижчою забезпеченість дитячими ендокринологами протягом тривалого часу продовжує залишатися в Миколаївській (0,01), Харківській (0,01) та Черкаській (0,01) областях, що погіршує доступність і своєчасного надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринними розладами, кількість яких невідомо зростає. Тому кадрове забезпечення вказаних регіонів потребує підвищеної уваги керівників охороною здоров'я областей. Найвищий рівень забезпеченості дитячими ендокринологами в м. Києві (0,09), що зумовлено наявністю в місті лікувальних закладів, підпорядкованих не лише ГУОЗ м. Києва (НДСЛ «Охматдит», клінічні заклади НАМН України).

Крім того, в Україні значна кількість дитячих ендокринологів, що працюють у лікувальних закладах системи НАМН України, надають допомогу дітям з ендокринною патологією в поліклінічних і стаціонарних відділеннях цих закладів: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМНУ» (м. Харків), ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ» (м. Київ), ДУ «Науковий центр радіаційної медицини НАМНУ» (м. Київ). Консультативну та лікуваль-

ну роботу з дитячої ендокринології також проводять працівники кафедр ендокринології та педіатрії медичних університетів.

Кількість лікарів, які мають кваліфікаційну категорію з дитячої ендокринології і працюють у лікувальних закладах підпорядкування МОЗ України протягом 5 років, перевищує 70 % (рис. 1). У 2011 р. кваліфікаційну категорію мали 166 дитячих ендокринологів (72,5 %), із них вищу кваліфікаційну категорію мали 77 лікарів, першу — 59, другу — 30; отже, дещо збільшилася частка лікарів, які мають вищу категорію (рис. 2).

Найбільший відсоток лікарів, які мають категорію (100 %), — у Житомирській та Рівненській (по 6 лікарів), у Херсонській (4 лікарів), Миколаїв-

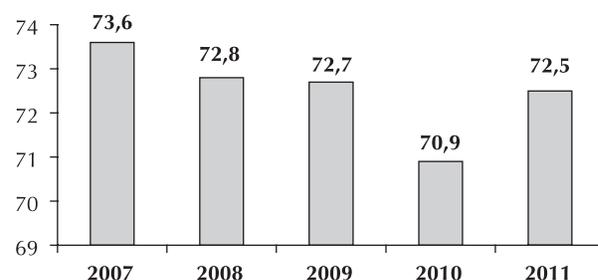


Рис. 1. Відсоток дитячих ендокринологів, що мають атестаційні категорії

Стаття надійшла до редакції 5 квітня 2012 р.

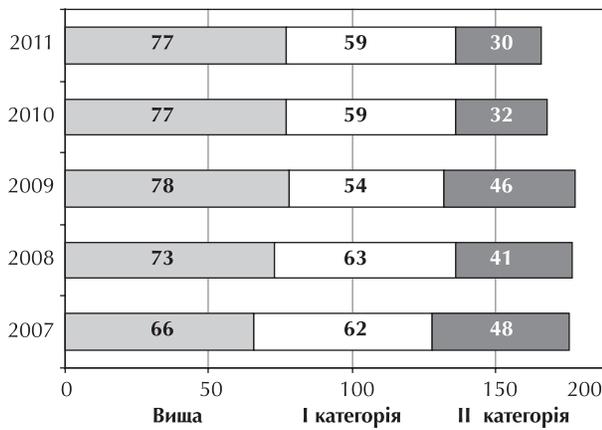


Рис. 2. Кількість дитячих ендокринологів, що мають кваліфікаційні категорії



Рис. 3. Укомплектованість штатних посад дитячих ендокринологів зайнятими посадами в лікувальних закладах окремих типів

ській (2 лікарі) областях. Найбільше неатестованих дитячих ендокринологів працює в м. Києві — 10 (із 37 фахівців), у Дніпропетровській та Донецькій областях — по 6 фахівців, у Київській області — 5 фахівців, у Запорізькій та Львівській областях — по 4 лікарі, в Одеській та Чернівецькій областях — по 3, в АР Крим, Вінницькій, Волинській, Івано-Франківській, Полтавській, Сумській та Черкаській областях — по 2 дитячих ендокринологи, у Закарпатській, Кіровоградській, Луганській, Тернопільській, Харківській, Хмельницькій областях та в м. Севастополі — по 1 фахівцю.

Укомплектованість штатних посад дитячих ендокринологів зайнятими посадами в лікувально-профілактичних закладах досить висока. У 2011 р. в обласних дитячих лікарнях вона складала 98,02 %, у центральних районних лікарнях — 65,24 %, у поліклініках — 82,33 %. Більшість фахівців-ендокринологів концентрується в дитячих обласних лікарнях і дитячих поліклініках, що забезпечує кваліфікований підхід до діагностики та лікування дітей із уже виявленими ендокринними порушеннями. Проте протягом останніх 3-х років поступово зменшується укомплектованість фахівцями районних лікарень та поліклінік, що погіршує своєчасне виявлення й лікування дітей із цими розладами (рис. 3).

У цілому в закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України, укомплектованість штатних посад дитячих ендокринологів зайнятими посадами склала 84,74 %, основними правниками на зайнятих посадах — 72,85 %. На кінець 2011 р. у закладах охорони здоров'я, що перебувають у сфері управління МОЗ України, різниця між кількістю штатних посад та основних працівників у лікувально-профілактичних закладах продовжувала зменшуватись і досягла 80,50 проти 87,75 у 2010 р., 82,75 посад у 2009 р., 79,75 посад у 2008 р.

Найбільша різниця між кількістю штатних посад та основних працівників у 2011 р. продовжує залишатись у Київській області (10,25), у м. Києві

(7,25), у Вінницькій (6,75) та Донецькій (6,25) областях, що потребує уваги до укомплектованості фахівцями на місцях (рис. 4).

Поширеність хвороб ендокринної системи, розладів харчування в дітей 0–17 років у 2011 р. склала 90,47 на 1000 дітей відповідного віку проти 99,8 — у 2007 р. з динамікою зниження показника протягом останніх 5 років (рис. 5). Аналогічна тенденція спостерігається і щодо показника захворюваності на ендокринну патологію: у 2011 р. вперше було зареєстровано 20,52 випадка ендокринних хвороб на 1000 дітей відповідного віку проти 22,98 — у 2007 р. Така динаміка стала наслідком погіршення діагностики означеної патології в Україні на первинному рівні й не відповідає загальній світовій тенденції до її зростання в дітей різного віку.

Найвищий рівень поширеності хвороб ендокринної системи, розладів харчування зареєстровано в дітей віком 0–17 років Волинської (222,45), Рівненської (212,94) та Київської (199,44) областей за рахунок поширеності дифузного зобу. Одночасно найнижчий показник встановлено в м. Севастополь (15,16), в Одеській (34,03), Запорізькій (36,14), Херсонській (36,92), Луганській (38,59) та Полтавській (38,99) областях.

Аналізуючи показники поширеності хвороб ендокринної системи та захворюваності на них серед дитячого населення різних вікових груп, визначили, що протягом 5 років невпинно зростає показник поширеності в дітей підліткового віку (15–17 років) при одночасному зменшенні — у дітей віком до 14 років включно (рис. 6).

Докладніший аналіз поширеності ендокринних хвороб у дітей віком до 14 років показав, що найвищий її рівень спостерігається серед дитячого населення 7–14 років, перевищуючи відповідний рівень поширеності серед усіх дітей 0–14 років включно. Крім того, виявлено динаміку зменшення показника в дітей віком до 6 років (рис. 7).

Показник захворюваності протягом 2007–2011 рр. залишався майже стабільним у дітей обох груп, за

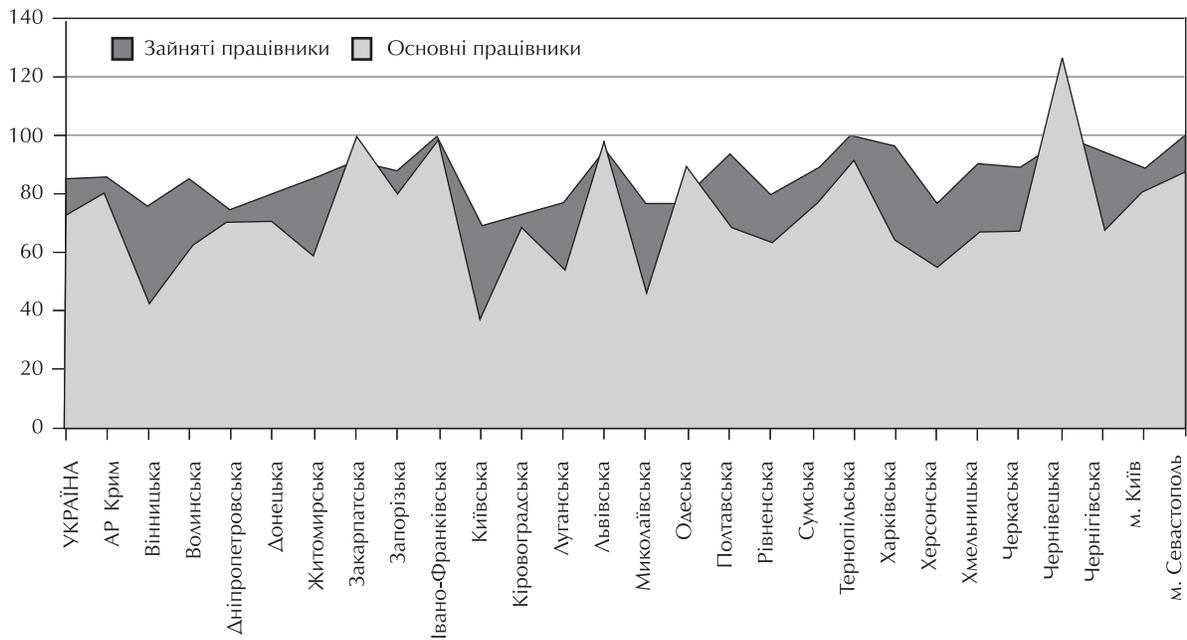


Рис. 4. Укомплектованість штатних посад зайнятими та основними працівниками в регіонах у 2011 р.

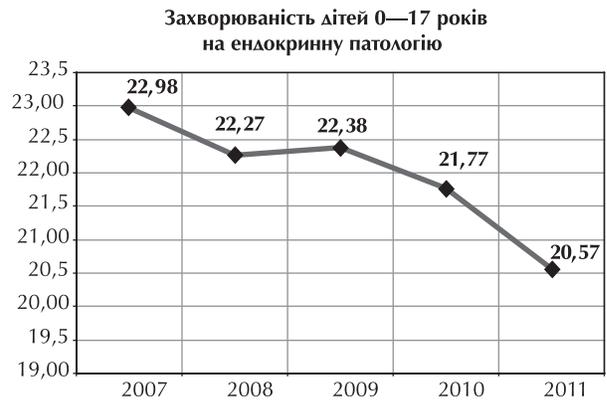


Рис. 5. Поширеність і захворюваність на хвороби ендокринної системи серед дітей 0—17 років на 1000 дітей відповідного віку протягом 2007—2011 рр.

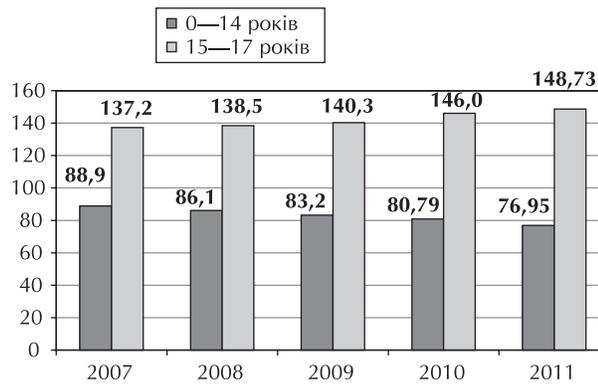


Рис. 6. Поширеність хвороб ендокринної системи серед дітей 0—14 років і підлітків 15—17 років на 1000 дітей відповідного віку

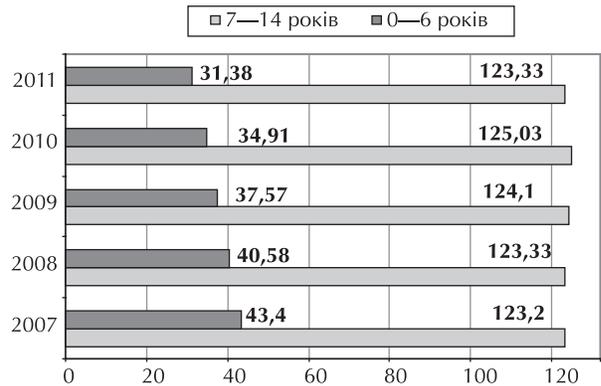


Рис. 7. Поширеність хвороб ендокринної системи серед дітей різних вікових груп на 1000 дитячого населення

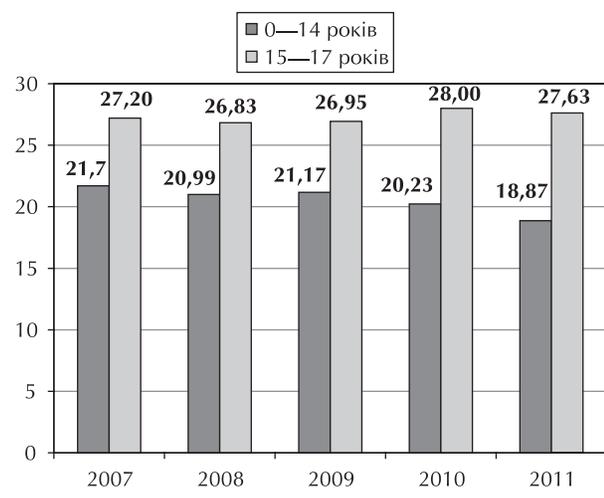


Рис. 8. Захворюваність на хвороби ендокринної системи серед дітей 0—14 років і підлітків 15—17 років на 1000 дітей відповідного віку

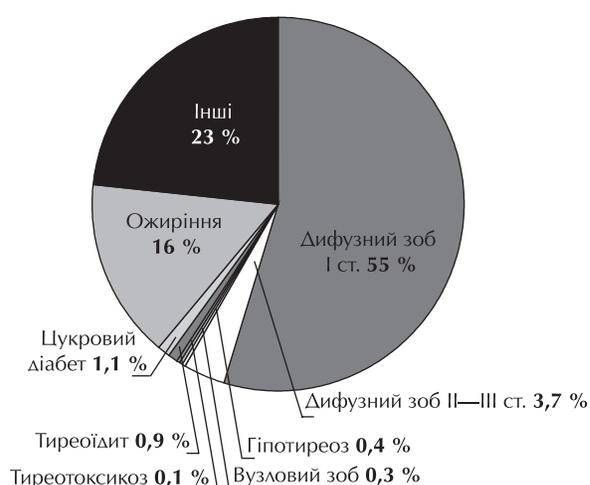


Рис. 9. Структура поширеності хвороб ендокринної системи в дітей у 2011 р.

винятком 2011 року, коли зменшилася кількість уперше діагностованих ендокринних патологій у дітей 0—14 років (рис. 8).

У структурі всіх хвороб, зареєстрованих у дитячого населення України, хвороби ендокринної системи у 2011 р., як і в попередні роки, посіли 4-е місце, проте за захворюваністю не ввійшли у п'ятірку найчастіших патологій (табл. 1).

У структурі всіх зареєстрованих хвороб ендокринної системи, як і в попередні роки, перше місце належить дифузному зобу I ступеня (54,59 %), друге — ожирінню (15,58 %), на третьому місці

стоїть дифузний зоб II—III ступеня (3,70 %), цукровий діабет посідає четверте місце (1,10 %), інші хвороби щитоподібної залози займають менше ніж 1 % (рис. 9).

У структурі вперше зареєстрованих хвороб ендокринної системи, як і в попередні роки, перше місце належить дифузному зобу I ступеня (39,98 %), друге — ожирінню (16,13 %), на третьому місці — дифузний зоб II—III ступеня (2,72 %). Інші хвороби щитоподібної залози (гіпотиреоз — 0,35 %, вузловий зоб — 0,34 %, тиреотоксикоз — 0,05 %, тиреоїдит — 1,00 %, післяопераційний гіпо-

Таблиця 1

Структура за окремими класами зареєстрованих хвороб у дітей 0—17 років в Україні у 2011 р.

Найменування класів хвороб	Поширеність, %	Захворюваність, %
Усього хвороб	100,00	100,00
деякі інфекційні та паразитарні хвороби	3,43	4,11 (III місце)
новоутворення	0,44	0,24
хвороби крові та кровотворних органів	2,15	1,10
хвороби ендокринної системи	4,57 (IV місце)	1,43
розлади психіки та поведінки	1,68	0,40
хвороби нервової системи	3,18	1,56
хвороби ока та придаткового апарату	5,34 (III місце)	3,36
хвороби вуха та соскоподібного відростка	2,40	3,00
хвороби системи кровообігу	1,94	0,77
хвороби органів дихання	51,23 (I місце)	66,01 (I місце)
хвороби органів травлення	7,13 (II місце)	3,55 (V місце)
хвороби шкіри	4,33	5,12 (II місце)
хвороби кістково-м'язової системи	4,35 (V місце)	2,16
хвороби сечостатевої системи	2,82	2,06
уроджені аномалії	1,45	0,43
травми та отруєння	2,92	3,88 (IV місце)

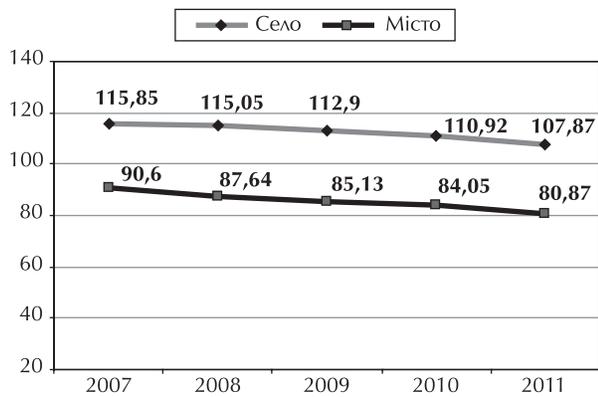


Рис. 10. Поширеність хвороб ендокринної системи серед дітей 0–17 років за місцем проживання на 1000 дитячого населення

тиреоз – 0,02 %) та цукровий діабет (0,69 %) реєструють у межах менше ніж 1 %.

Одна з причин високої частоти зоба в дітей – відсутність в Україні загальнодержавних заходів з попередження хвороб, спричинених дефіцитом йоду, до яких належить і зоб.

Структура поширеності хвороб ендокринної системи в дітей окремих вікових груп аналогічна: перше місце посідає дифузний зоб I ступеня, на другому місці стоїть ожиріння, третє місце належить дифузному зобу II–III ступеня, четверте місце – цукровому діабету.

Поширеність хвороб ендокринної системи за місцем проживання дітей має суттєві відмінності. Якщо в цілому в Україні поширеність хвороб ендокринної системи в сільських жителів значно перевищує відповідний рівень поширеності хвороб у міських жителів (107,87 проти 80,87) (рис. 10), то в міських дітей частіше реєструють такі нозологічні форми, як гіпотиреоз, вузловий зоб, тиреотоксикоз, тиреоїдит, цукровий діабет (табл. 2).

Протягом останніх 5 років спостерігається негативна тенденція щодо погіршення своєчасної діагностики патології росту та статевого розвитку майже у всіх регіонах України. Це пов'язано з недостатньою увагою лікарів первинної ланки до цієї проблеми: не проводяться необхідні щорічні антропометричні виміри дітей, не аналізується щорічна динаміка росту, статевого розвитку. Така ситуація призводить до пізньої діагностики патології росту (в першу чергу гіпофізарного нанізму, синдрому Шерешевського–Тернера), а також статевого розвитку як у хлопчиків, так і дівчаток. Це, своєю чергою, зумовлює несвоєчасне лікування і його недостатню ефективність. Крім того, часто залишається незадовільною верифікація діагнозів ендокринних хвороб без використання протоколів, затверджених МОЗ України, та сучасних діагностичних можливостей, що було висвітлено на апаратній нараді МОЗ України, присвяченій стану дотримання протоколів за

Таблиця 2

Поширеність хвороб ендокринної системи серед дітей 0–17 років за місцем проживання у 2011 р. на 1000 дітей

Хвороби	Місто	Село
Усі хвороби ендокринної системи	80,87	107,87
Дифузний зоб I ступеня	39,78	66,82
Дифузний зоб II–III ступеня	3,07	3,85
Набутий та вроджений гіпотиреоз	0,44	0,26
Вузловий зоб	0,29	0,23
Тиреотоксикоз	0,06	0,04
Тиреоїдит	1,07	0,39
Цукровий діабет	1,14	0,73
Ожиріння	13,12	15,89
Післяопераційний гіпотиреоз	0,02	0,02

спеціальністю «Дитяча ендокринологія» від 25.11.2011 р.

Свідченням неефективного діагностичного процесу виступає низька частота реєстрації ожиріння в дітей, що складає в середньому в Україні 14,11 на 1000 дитячого населення віком від 0 до 17 років (1,4 %), що значно нижче, ніж у більшості країн Європи, де частота ожиріння серед дітей коливається в межах 10–15 %, більше – серед підлітків. В Україні краще виявляють ожиріння в дітей 0–17 років у Вінницькій, Черкаській та Київській областях, найменша поширеність ожиріння (менше ніж 1%) – у м. Севастополі (5,2 на 1000 дитячого населення) та в Луганській (6,88), Волинській (9,58), Дніпропетровській (9,6) областях (рис. 11). Проте слід зауважити, що впродовж попереднього року в зазначених регіонах виявлення ожиріння зросло, за винятком Волинської області.

Найвища поширеність цієї патології спостерігається серед дітей 15–17 років Київської, Вінницької, Харківської областей, найнижча – у м. Севастополі, у Луганській та Волинській областях.

Залишаються поза увагою ендокринологів, кардіологів, педіатрів ендокринні артеріальні гіпертензії, що традиційно вважаються «дорослою» патологією, насамперед – первинний гіперальдостеронізм (зокрема його сімейні варіанти) та гіпертонічна форма вродженої дисфункції надниркових залоз. Така гіпертензія зазвичай резистентна до традиційної гіпотензивної терапії і швидко спричиняє тяжкі серцево-судинні ускладнення. Тому будь-який випадок підвищення артеріального тиску в дітей потребує ретельного обстеження з метою виключення його ендокринного походження. Не меншої уваги вимагає патологія кальцієвого обміну в дітей, що може бути наслідком патології парацитоподібних залоз. Таким чином, проблема суттєвих відхилень у реєстрації хвороб ендокринної системи має стати предметом ретельного аналізу стану роботи ендокринологічної (педіатричної) служби в регіонах.

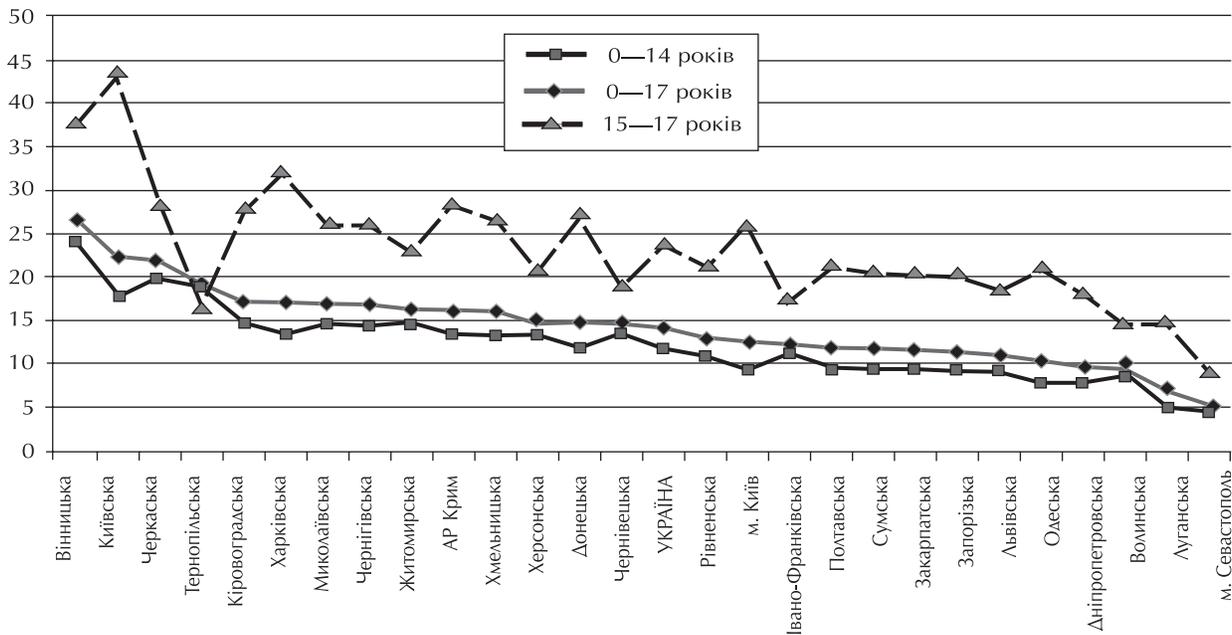


Рис. 11. Поширеність ожиріння серед дітей різного віку на 1000 дитячого населення у 2010 р.

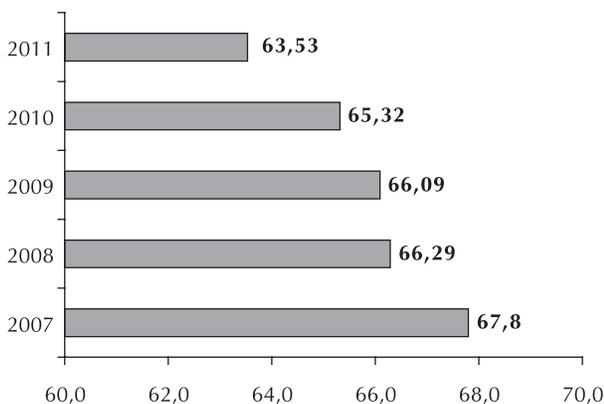


Рис. 12. Рівень диспансеризації дітей 0—17 років із хворобами ендокринної системи на 1000 дитячого населення

Одним із важливих показників, які характеризують медичну допомогу дітям із хворобами ендокринної системи, є рівень та повнота охоплення хворих диспансерним наглядом. В Україні у 2011 р. середній рівень диспансеризації дітей із хворобами ендокринної системи склав 63,53 з поступовим зменшенням показника протягом останніх 5 років (рис. 12).

Про якість диспансерного спостереження за дітьми з хворобами ендокринної системи можна скласти уявлення за аналізом повноти і своєчасності охоплення диспансерним спостереженням, плановості спостереження, виконанням призначених діагностичних і лікувально-оздоровчих заходів, їх повноти та комплексності.

Беручи до уваги зростання випадків злоякісних новоутворень щитоподібної залози в дітей різного

віку, зокрема таких, що мають УЗД-ознаки звичайних мікроаденом, неприпустиме проведення пункційної біопсії вузлів щитоподібної залози в умовах лікувальних закладів на рівні обласних (міських) дитячих установ, що не мають достатнього досвіду їх патоморфологічної верифікації. Тим більше адекватне оперативне лікування дітей з вузловим зобом має проводитися лише у високоспеціалізованих лікувальних установах ендокринологічного профілю.

Якість диспансерного спостереження дітей з ендокринною патологією, передовсім із цукровим діабетом, протягом останніх років поступово поліпшується, водночас у більшості регіонів відсутня можливість регулярного (згідно з протоколом) визначення глікованого гемоглобіну — критерію адекватності лікування та мікроальбумінурії — важливого критерію діагностики діабетичної нефропатії. У 2011 р. в Україні за кошти державного бюджету було здійснено закупівлю тест-систем для визначення рівня глікованого гемоглобіну у всіх дітей, хворих на цукровий діабет, із розрахунку на кожну дитину — по 4 дослідження на рік. Це дало змогу визначити стан глікемічного контролю (компенсації) у цих дітей і оцінити якість їх лікування.

Рівень первинної інвалідності внаслідок хвороб ендокринної системи серед дітей віком до 17 років у 2011 році підвищився і склав 0,20 на 1000 дітей відповідного віку проти 0,19 — у 2010 та 0,17 — у 2009 році. Найвищий показник зареєстровано у м. Севастополі (0,30 на 1000 дітей відповідного віку), у Черкаській (0,26), Харківській (0,25) та Київській (0,24) областях. Найнижчим він виявився у Волинській (0,13), Закарпатській, Сум-

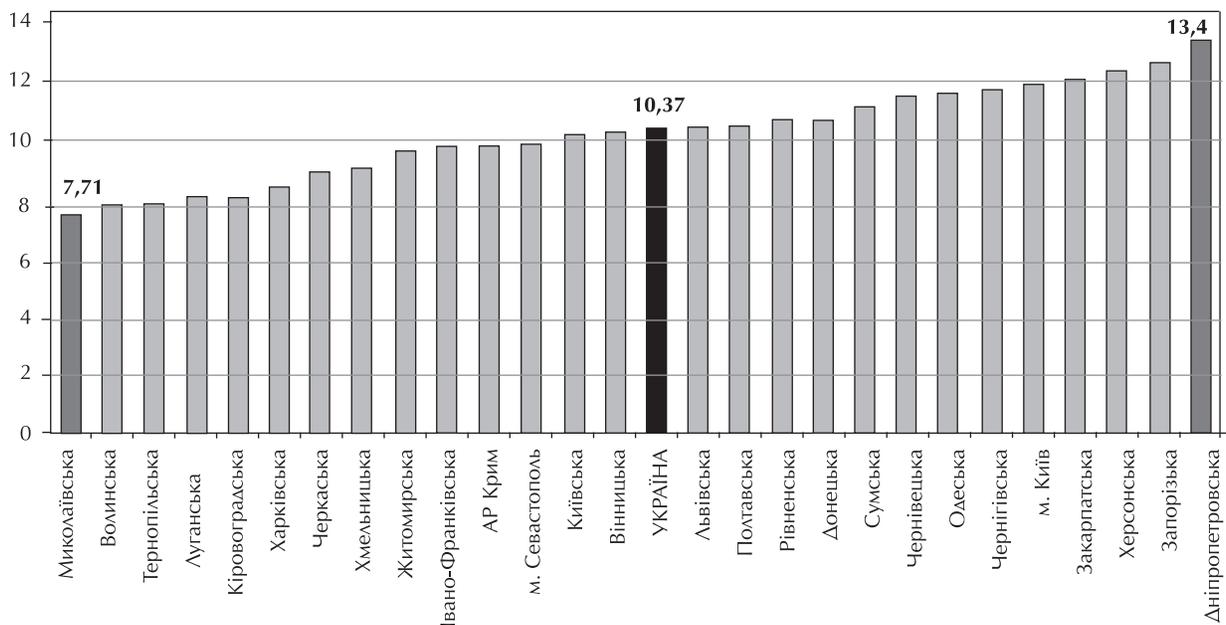


Рис. 13. Середня тривалість перебування на дитячому ендокринологічному ліжку у 2011 р. по регіонах

ській та Хмельницькій областях (по 0,15). Максимальний рівень інвалідності у 2011 р. зареєстровано серед дітей віком 15–17 років (2,13 на 1000 дітей відповідного віку), дещо менший – серед дітей віком 7–14 років (1,74), 3–6 років (1,06) і дітей до 3 років (0,43).

Показник забезпеченості дитячими ендокринологічними ліжками в лікувальних закладах підпорядкування МОЗ України у 2011 році становив 0,77 на 10 000 дітей віком від 0 до 17 років включно. Усього протягом року функціонувало 614 ліжок, що порівняно із 2010 р. менше на 11 ліжок за рахунок скорочення кількості спеціалізованих ліжок у Дніпропетровській ОДЛ (на 20 ліжок – з 70 до 50) (0,9 на 10 000 дітей), Рівненській (на 9 – з 18 до 12) (0,44 на 10 000 дітей) областях, натомість збільшилася кількість ліжок на 10 – у Донецькій області (з 35 до 45 ліжок) (0,68 на 10 000 дітей), на 5 ліжок – у Черкаській міській дитячій лікарні (з 15 до 20 ліжок всього в області). Залишається надмірною кількість ліжок в АР Крим (1,34 на 10 000 дітей), що призводить до необгрунтованої госпіталізації дітей з патологією, яка не потребує (згідно з протоколами) стаціонарного лікування, для виконання плану ліжко-днів.

Привертає увагу низька забезпеченість дитячими ендокринологічними ліжками у 2011 р., як і в попередні роки, у Житомирській (0,20 на 10 000 дитячого населення віком 0–17 років), Луганській (0,30), Вінницькій (0,33) та Закарпатській (0,39) областях.

Найбільша кількість дитячих ендокринологічних ліжок входить у ліжковий фонд обласних дитячих лікарень – 384 ліжка (62,54 %), у 8 дитячих міських лікарнях розгорнуто 155 ліжок (25,24 %),

в ендокринологічних диспансерах є 47 ліжок (7,65 %) і в 2 міських лікарнях для дорослих розміщено 28 ліжок (4,56 %). Слід зазначити, що чисельність ліжок у дитячих обласних лікарнях до 2008 р. збільшувалась: із 354 у 2006 р. до 365–370 у 2007–2008 рр., у 2009 р. їх кількість зменшилася до 364 ліжок, у 2010 р. склала 369 ліжок, у 2011 р. кількість ліжок збільшилася до 384.

До найважливіших показників роботи стаціонару належать показники, що характеризують використання ліжкового фонду: середня кількість днів роботи ліжка за рік, середній обіг ліжка, середня тривалість перебування хворого на ліжку тощо.

Середня кількість днів зайнятості дитячих ендокринологічних ліжок в Україні у 2011 р. становила 306,46 дня (у 2010 р. – 315,6). Найактивніше працювало ендокринологічне ліжко в Полтавській (367,92), Рівненській (366,0), Вінницькій (354,1) та Київській (352,77) областях, найгірше – у Луганській (189,4), Волинській (225,5), Львівській (234,24) та Запорізькій (239,0) областях.

Обіг ліжка у 2011 р. загалом в Україні склав 27,36 дня (у 2010 – 26,3), найбільшим він був у Миколаївській (45,2), Харківській (37,4), Кіровоградській (34,3) областях і мінімальним – у Львівській (16,92), Запорізькій (17,5) та Луганській (19,7) областях.

Середня тривалість перебування пацієнта на дитячому ендокринологічному ліжку у 2011 р. становила 10,37 дня з коливаннями в різних регіонах, від 7,7 – у Миколаївській області до 13,4 у Дніпропетровській (рис. 13).

Слід зазначити, що, незважаючи на щорічні вказівки спеціалістів на необхідність обгрунтованості

Таблиця 3
Найчастіші випадки госпіталізації дітей із дифузним зобом II—III ступеня протягом 2010—2011 рр.

Регіони, обл.	Проліковано хворих		Середній /день	
	2011	2010	2011	2010
Усього в Україні	375	368	11,25	11,42
м. Київ	101	71	14,82	12,73
Дніпропетровська	49	80	14,57	14,65
Одеська	40	19	10,48	12,21
Харківська	35	25	7,37	6,44
Рівненська	26	17	10,85	11,76
АР Крим	21	19	10,29	11,89
Донецька	12	15	9,92	12,53
Волинська	11	13	11,45	5,85
Сумська	10	28	8,3	10,46
Черкаська	7	4	13,29	9,0
Закарпатська	7	9	7,86	7,44
Луганська	6	25	6,33	11,56

госпіталізації дітей, триває негативна практика госпіталізації дітей з ендокринною патологією, яка не потребує стаціонарної допомоги і обстеження якої може проводитися в амбулаторних умовах. Це призводить до необґрунтованих витрат на перебування дитини у стаціонарі, пропусків навчання у школі, збільшення ризику інфікування дітей, психологічних стресів. Такі випадки можна розцінювати як недотримання чинних протоколів (наказ МОЗ № 254 від 27.04.2006 р.), в яких зазначені покази до госпіталізації дітей з різною ендокринною патологією.

Найчастіші випадки госпіталізації дітей із такою патологією щитоподібної залози, як дифузний зоб, автоімунний тиреоїдит. Так, протягом 2011 р. найбільша кількість дітей з дифузним зобом була госпіталізована у м. Києві — 101 дитина з тривалістю перебування у стаціонарі 14,82 ліжко-дня та у Дніпропетровській області — 49 дітей (14,57 ліжко-дня). Однак усе ж таки відмічено зменшення кількості таких випадків у низці регіонів порівняно із 2010 р. (табл. 3).

Протягом 2011 року внаслідок цукрового діабету померло 3 дітей віком від 0 до 17 років: по 1 летальному випадку в Донецькій, Кіровоградській та Луганській областях. Причини смерті — пізнє звернення по медичну допомогу у стані діабетичної кетоацидотичної та гіпоглікемічної ком, ускладнених набряком мозку.

Висновки та пропозиції

1. Укомплектованість лікарями лікувальних установ низки регіонів, насамперед поліклінічних відділень та районних лікарень, недостатня, що перешкоджає ефективності й доступності спеціалізованої медичної допомоги дітям.

2. Місцевим управлінням охорони здоров'я слід привести у відповідність кількість ліжок і реальну потребу в них, стежити за дотриманням показань для госпіталізації дітей у стаціонарні відділення (зазначені у протоколах, затверджених наказами МОЗ України), поліпшити якість амбулаторного обстеження дітей з ендокринною патологією, що для діагностики та корекції лікування не потребує стаціонарних умов перебування.

3. Враховуючи резолюцію Європейської міністерської конференції ВООЗ із боротьби з ожирінням (2006 р.), в Україні слід поліпшити виявлення та вдосконалити заходи із профілактики цієї патології в дітей.

4. Необхідно поліпшити якість диспансерного спостереження за дітьми з ендокринною патологією, особливо із цукровим діабетом, вузловим зобом, ожирінням.

5. Для поліпшення диспансерного спостереження дітей з ендокринною патологією, передовсім із діабетом, лікарям суміжних спеціальностей, які діагностують ускладнення діабету в дітей (неврологи, офтальмологи, хірурги), слід використовувати єдині підходи до їх діагностики та лікування згідно з протоколами з дитячої ендокринології (накази МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. та № 55 від 5.02.2009 р.).

6. З метою уникнення різних підходів до діагностики й лікування однієї нозології лікарями різного фаху без урахування чинних міжнародних (європейських) консенсусів при затвердженні протоколів або стандартів, які стосуються ендокринної патології (код «Е» за МКХ), фахівцями іншого профілю необхідно узгоджувати їх з експертною групою з дитячої ендокринології.

7. Варто впровадити в Україні загальнодержавні заходи, спрямовані на запобігання виникненню захворювань, спричинених йодною недостатністю.

8. Для попередження розвитку тяжких гіпоглікемії слід забезпечити дітей, хворих на цукровий діабет, препаратами глюкагону за кошти місцевих бюджетів (у межах заходів з виконання Державної цільової програми «Цукровий діабет» на 2009—2013 рр.).

9. Необхідно здійснювати скринінг ендокринної артеріальної гіпертензії, патології парашитоподібних залоз у дітей з метою ефективного лікування та попередження розвитку ускладнень.

Сучасні уявлення щодо патогенезу пубертатних маткових кровотеч



В.О. Диннік

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

У роботі представлено аналітичний огляд даних літератури за останніх 20 років щодо сучасних поглядів на патогенез маткових кровотеч у підлітковому віці. Незважаючи на досить численні дослідження, залишаються питання, на які ще належить дати відповідь: причини рецидивування захворювання, особливості нейроендокринних порушень, характерних тільки для цього захворювання, на відміну від інших ендокринних гінекологічних розладів менструальної функції в ювенільному віці — олігоменореї, вторинної аменореї.

Ключові слова: пубертатні маткові кровотечі, поширеність, причини виникнення, ланки патогенезу.

Найважливіший етап статевого розвитку — пубертатний період, який відрізняється глибокою перебудовою систем, що істотно позначається на організмі в цілому. Відомо, що діяльність статевої системи регулюється дією каскаду гормональних субстанцій на рівні гіпоталамус-гіпофіз-яєчники [30, 65]. Саме в цьому періоді під впливом різних несприятливих обставин у незрілому й нестійкому у функціональному аспекті гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковому комплексі можуть відбуватися зміни, які зумовлюють різноманітні порушення статевого розвитку й менструальної функції [2, 5].

Сучасний період характеризується зростанням чисельності дівчат-підлітків із порушеннями менструальної функції [1, 22]. З усіх порушень менструальної функції найтяжчий перебіг мають пубертатні маткові кровотечі (ПМК). Водночас добре відомо, що патологія репродуктивної системи в підлітковому віці, особливо за умов несвоечасної та неадекватної допомоги, негативно впливає на репродуктивне здоров'я дорослої людини [23, 41, 62]. Значне поширення захворювань статевої системи в дитячому віці залишає актуальною проблему з'ясування їх виникнення й лікування.

ПМК — найпоширеніша форма порушень менструальної функції в структурі гінекологічних

захворювань дівчаток, які звертаються по медичну допомогу. Вони виступають найчастішою причиною госпіталізації в гінекологічні відділення серед дівчат-підлітків. Відповідно до досліджень різних авторів питома вага їх має значний діапазон коливань — від 20,0 до 50,0 % [24, 25, 60]. За даними клініки ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ПМК складають 46,0 % серед усіх дівчат, госпіталізованих до відділення дитячої гінекології [16].

У сучасній літературі дисфункціональними матковими кровотечами (ДМК) вважають такі стани, за яких порушується циклічність менструацій, тривалість менструальної кровотечі перевищує сім днів і крововтрата сягає 80 мл і більше за один цикл. Останнім часом для позначення ДМК використовується термін «аномальні маткові кровотечі», до яких зараховують усі циклічні й ациклічні кровотечі із матки незалежно від їх генезу [37, 52, 61].

Офіційної загальноприйнятої міжнародної класифікації ПМК не розроблено. При визначенні типу кровотечі в дівчат-підлітків ураховують клінічні особливості (менорагія, метрорагія, циклічні, ациклічні), гормональний фон, на якому перебігають ПМК (гіперестрогенні, гіпоестрогенні, нормоестрогенні) [11, 25, 39, 54, 60].

Стаття надійшла до редакції 14 червня 2012 р.

Фактори, які спричиняють виникнення ПМК, різноманітні. Неприятливий перебіг антенатального періоду може призводити як до внутрішньо-утробного розвитку неповноцінності гонад, так і до порушень центральних регулювальних механізмів статевої системи [4, 10, 31]. Слід зазначити, що ПМК — це мультифакторне захворювання, зумовлене комплексом причин. Доволі часто дисфункцію різних ланок репродуктивної системи викликають хронічні й гострі інфекційні захворювання в дитячому віці, хронічні соматичні хвороби, порушення функції ендокринних залоз, дитячі психогенії, гіповітамінози, аліментарні фактори, шкідливі екологічні чинники [3, 29].

Більшість авторів наголошують на значенні гострих і хронічних інфекційних захворювань, які супроводжуються інтоксикацією. Вони можуть чинити шкідливий вплив як на функцію гіпоталамічних структур, так і безпосередньо на яєчник, а на думку деяких авторів, і на матку, сприяють розвитку багатьох патологічних станів, зокрема й автоімунних [35, 51]. Часті ангіни, хронічна тонзилитна інфекція, вітряна віспа, пневмонія, грип, отит, гайморит насамперед призводять до розладів функціонування гіпоталамічних структур. Такі інфекційні захворювання як епідемічний паротит, краснуха, кір, туберкульоз зумовлюють безпосередній шкідливий вплив на фолікулярний і рецепторний апарат яєчників і матки [17, 39].

Доведено, що суттєвий вплив на виникнення ПМК мають порушення функціонального стану центральної нервової системи (ЦНС), її вегетативного відділу, викликані різними стресорними чинниками. Перш за все це фізичне та розумове перевантаження, психотравма, негативні емоції [26, 42]. Навіть за нормального перебігу періоду статевого дозрівання організм підлітка перебуває у стані значного напруження, який пов'язаний не тільки з гормональною перебудовою. Окрім пристосованих реакцій, зумовлених гендерною самоідентифікацією, відбувається соціально-психологічна адаптація. Звичайно у випадках, коли стаються розлади статевого дозрівання — його випередження або, навпаки, відставання, порушення синхронності розвитку, — адаптаційне напруження систем організму підлітка суттєво зростає. Виникає так званий стероїдо-гіпоталамічний ефект (*feed-back*), при якому функції циклічних центрів гіпоталамічної зони пригнічуються наднирковими стероїдами (кортизолом і андрогенами). Важливі також особливості реагування дівчинки на стресорну ситуацію, перевантаження [34, 42].

Клінічна практика свідчить, що безпосередньо вирішальним етіологічним фактором нерідко стає незадовільна оцінка за контрольну роботу, переїзд в інше місто, конфлікт із подружкою, смерть рідних, скандал у родині та інші подібні події.

Серед хронічних соматичних захворювань, які впливають на виникнення ПМК, передусім виокремлюють хронічні захворювання печінки [21]. Відомо, що від 70,0 до 90,0 % статевих стероїдів циркулюють у крові у сполученні з білками (стероїдзв'язувальні глобуліни), тобто перебувають у неактивному стані. Інактивація й виведення статевих стероїдів здійснюється переважно печінкою за рахунок зв'язування з глюкуроною та сірчаною кислотами. Порушення білковоформульної функції печінки призводить до розладів гормонального гомеостазу, зумовлених змінами співвідношень зв'язаних і вільних біологічно активних фракцій гормонів. На клітини-мішені через цитозолрецептори можуть впливати тільки вільні стероїди. Треба зазначити, що стероїдзв'язувальні глобуліни пов'язують здебільше ендогенні стероїди і майже не зв'язують їх більш активні синтетичні аналоги, а рецептори клітин пов'язують як екзогенні, так і синтетичні стероїди. Це має дуже важливе значення при призначенні терапії препаратами статевих стероїдів.

У печінці здійснюється і синтез цілої низки плазмових факторів згортальної системи (фактор VII, X, IX, II, V, XI, протромбін, проконвертин та ін.) [40]. Розлади гормонального гомеостазу можуть збільшувати неспроможність системи гемостазу. У такому випадку маткова кровотеча, яка починалася як дисфункціональна, може посилюватися і продовжуватися у зв'язку з недостатністю коагуляційного потенціалу крові, відхиленнями в згортальній та протизгортальній системах. Дані літератури свідчать про значну роль у патогенезі ПМК порушень у системі агрегатного стану крові [7]. Регуляція системи згортання здійснюється за участю тих самих структур, що відповідають за становлення менструальної функції, у першу чергу це стосується гіпоталамо-гіпофізарно-гонадного комплексу, який суттєво впливає на органи кровоутворення і кроворозподілу. Деякі автори вказують на схильність до гіпокоагуляції, інші не відзначають помітних відхилень або говорять про різноспрямованість реакцій системи гемостазу [19, 46].

Розлади оваріально-менструального циклу в підлітковому віці доволі часто поєднуються із залізодефіцитною анемією [32]. Серед значущих факторів патогенезу ПМК залізодефіцитна анемія посідає особливе місце. З одного боку, рецидивні й рясні ПМК зумовлюють прискорену втрату заліза, з другого — сформований у сучасному суспільстві макро- й мікроелементоз, зокрема й дефіцит заліза, викликає обмінно-ендокринні зміни, одним з класичних виявів яких стають маткові кровотечі в дівчат, котрі мають менструації. Порушення фізіологічних умов обміну заліза при ПМК призводить до виникнення гострого або хронічного дефіциту заліза й розвитку залізодефіцитної анемії. За даними різних авторів, її

питома вага при ПМК складає від 33,0 до 78,9 % [6, 36].

Таким чином, ПМК становлять собою поліетіологічне захворювання. Вказані екзо- та ендogenous фактори можуть негативно впливати на різному рівні складної нейро-гормональної регуляції репродуктивної системи. У кожному конкретному випадку виникнення ПМК не виключена наявність впливу одразу кількох чинників. Встановити рівень і характер ураження можна лише за умов зіставлення показників гіпоталамо-гіпофізарно-гонадного комплексу.

Аналіз літератури за останні роки свідчить, що головною причиною ДМК у підлітковому віці вважається функціональна «незрілість» ЦНС та порушення регуляції оваріально-менструального циклу на рівні гіпоталамо-гіпофізарного комплексу, унаслідок чого відбуваються зміни і в продукції стероїдних гормонів [2, 11, 20, 56]. Проблема гормональних взаємовідносин при ендокринозалежній гінекологічній патології на сьогодні не втратила своєї актуальності, тому що виступає ключовою ланкою в розшифровці патогенезу цих захворювань. Незважаючи на досить широке вивчення гормонального фону при ПМК, і дотепер немає єдиної думки про механізми його виникнення й формування.

Нині очевидний той факт, що дозрівання структур гіпоталамуса й гіпофіза — вищих центрів регуляції менструальної функції — відбувається поступово. Спочатку (до періоду статевого дозрівання) виділення нейросекрету гіпоталамуса й відповідних гонадотропних гормонів гіпофіза триває нециклічно [23, 33, 44]. Тільки в періоді статевого розвитку цей процес набуває ритмічного характеру, притаманного дорослій жінці. Ритмічне виділення нейросекрету гіпоталамуса й гонадотропних гормонів гіпофіза призводить до циклічного дозрівання яйцеклітини, вироблення в яєчниках статевих стероїдів. У яєчниках циклічність відбивається в послідовних процесах фолікулогенезу, овуляції та розвитку жовтого тіла. Кожному з цих етапів відповідає певна гормональна характеристика і стан ендометрія (стадії проліферації, секреції, десквамації) [42, 44]. Незрілість гіпофізотропних структур гіпоталамуса в пубертатному віці, яка виявляється у відсутності ще не сформованого цирхорального ритму рилізінг-гормону, призводить до порушень циклічності утворення й виділення гонадотропнів, що своєю чергою сприяє розладам процесів фолікулогенезу в яєчниках і спричиняє ановуляцію. Активність гіпоталамо-гіпофізарної системи регулюється стероїдними гормонами яєчників, які можуть мати як гальмівну дію (негативний зворотний зв'язок), так і стимулювальну (позитивний зворотний зв'язок) на секрецію гонадотропнів [2, 30, 33, 56].

Дівчата-підлітки з ПМК мають дефект негативного зворотного зв'язку яєчників і гіпоталамо-гі-

пофізарної ділянки ЦНС. Характерне для підліткового віку збільшення рівня естрогенів не призводить до зменшення секреції гонадотропних гормонів (ФСГ і ЛГ). Це своєю чергою викликає неадекватний і ациклічний розвиток порожнинного фолікула: його атрезію або персистенцію. Є повідомлення, що при маткових кровотечах у підлітковому віці наявна як атрезія, так і персистенція фолікулів [27, 38, 57, 64]. При цих станах відбувається порушення стероїдогенезу в яєчниках, продукція естрогенів має відносно монотонний, проте тривалий характер, прогестерон продукується в дуже малій кількості. Утворюється прогестерондефіцитне становище, яке відбивається передусім на ендометрії. Тривалий некоординований вплив естрогенів на ендометрій стає причиною його проліферації, але при дефіциті прогестерону він не піддається секреторній трансформації, а гіперплазується й зазнає залозисто-кістозних змін. У відповідь на зниження в організмі рівня естрогенів або порушень кровообігу в ендометрії останній починає відторгатися, що супроводжується тривалою і рясною кровотечею [27, 47].

Таким чином, цілком очевидним стає той факт, що затяжний період ановуляції та дефіциту прогестерону суттєво підвищує ризик виникнення маткових кровотеч і слугує одним із безпосередніх чинників їх виникнення.

Овуляторні маткові кровотечі в пубертатному віці трапляються вкрай рідко. Дані літератури за останні роки свідчать, що при овуляторних кровотечах не відбувається змін з боку гормонального статусу. Ці кровотечі асоціюються з великою кількістю молекулярних порушень у судинах матки — розлади ангиогенезу ендометрія або зміни в системі гемостазу. Підвищується ламкість судин ендометрія і зникає взаємозв'язок між ендотеліальними, епітеліальними і стромальними структурами [53, 55, 66].

Дані стосовно функціонального стану яєчників при ПМК різняться. Найчастіше ПМК перебігають на тлі гіпоестрогенії, але описуються й гіпер-, і нормоестрогенні форми маткових кровотеч у підлітковому віці. У низці робіт указується на те, що в патогенезі порушень менструальної функції певну роль відіграють зміни біосинтезу статевих гормонів, порушення співвідношення окремих фракцій естрогенів — естрадіолу й естріолу [14, 23, 24].

Відповідно до сучасних уявлень важливе значення в генезі ПМК належить функціональній недостатності центрів гіпоталамуса (регуляторів гонадотропної функції гіпофіза), яка спричиняє порушення не тільки циклічності, а й кількості продукції гонадотропних гормонів. Незважаючи на доволі численні дослідження гонадотропної функції гіпофіза в підлітків із ПМК, до сьогодні не отримано однозначних результатів щодо їх вмісту. За даними різних авторів, характер змін гонадотропної функції гіпофіза дуже варіабельний: одні

дослідники вирізняють два рівні, інші три, треті відмічають безладний характер виділення ЛГ і ФСГ [9, 41]. Існують свідчення суперечливого характеру; так, за даними В.Ф. Коколіної [19], спостерігається підвищення гонадотропної функції при ПМК у дівчаток 11–13 років і її поступове пригнічення у віці 14–17 років. На думку інших авторів, у пацієток 11–13 років із ПМК не відбувається суттєвих змін гормонального статусу, а у 15–18 років кровотечі в основному пов'язані зі зниженням функціональної активності яєчників. Проте все це свідчить про порушення циклічності виділення лю- й фолітропіну, відсутність овуляції і розлади дозрівання фолікулів [20, 33, 56].

Пролактин — поліфункціональний гормон гіпофіза, більшість його біологічних ефектів пов'язана з репродуктивною функцією. Він бере участь в ініціації та підтримці лактації, впливає на ріст і диференціацію тканин в організмі, водно-електролітний обмін, має анаболічну дію, викликає низку поведінкових реакцій, бере участь у процесах імунної відповіді [48]. Пролактин — це єдиний гормон, базальна секреція якого відбувається переважно внаслідок гальмівного, а не стимулювального впливу гіпоталамуса. Незважаючи на те, що основна роль у регуляції продукції пролактину належить інгібіторам, у першу чергу ДА, існує значна кількість біологічно активних речовин, які стимулюють викид пролактину. До них належать серотонін, вазоінтестинальний пептид, ТТГ, окситоцин і низка інших пептидів ЦНС [33, 66].

Певну роль у патогенезі ПМК відіграють порушення функції щитоподібної залози. Є повідомлення про те, що як гіпотиреоз, так і гіпертиреоз можуть зумовлювати виникнення ПМК [62]. Перебіг ПМК на тлі тиреопатії має певні особливості: він характеризується різноспрямованими змінами лютеїнізувального й фолікулоstimулювального гормонів, зниженням рівня естрадіолу, прогестерону, високим вмістом пролактину й тенденцією до підвищення тестостерону [8].

Підлітковий вік характеризується вираженою вегетативно-ендокринною перебудовою організму. Провідна роль у регуляції багатьох функцій організму належить симпатно-адреналовій системі (САС). Дослідження цієї системи необхідні для судження про її функціональні особливості при різних станах, зокрема і ПМК, для розширення уявлень щодо патогенезу захворювань і вдосконалення лікування.

На сучасному етапі розвитку ендокринологічної гінекології цілком зрозуміло, що розлади менструальної функції пов'язані з порушеннями синтезу та обміну нейротрансмітерів (серотоніну, дофаміну, бета-ендорфіну та ін.) і змінами чутливості до них у медіобазальних структурах гіпоталамуса [2, 9, 15, 27, 33].

Основна функція катехоламінів — адаптація до гострих та хронічних стресів. Уміст цих біологічно

активних речовин відображає активність САС і дає змогу судити про рівень стресу, який відбувається в організмі.

У літературі доволі широко представлено дані про роль катехоламінів і серотоніну в регуляції менструального циклу, ініціації пубертату, формуванні затримки статевого розвитку [2, 11]. Встановлено, що важливою ланкою в патогенезі ПМК є зміни активності САС та рівня серотоніну. Для хворих із уперше виниклими кровотечами характерним є напруження дофамінергічної ланки САС. Рецидиви захворювання пов'язані з гіперактивністю САС і пригніченням серотонінергічної системи [14].

Останнім часом багато дослідників [50, 53] обговорюють роль ендометрія у виникненні маткових кровотеч. Доведено, що в механізмах кровотечі найбільше значення мають розлади зв'язків між вмістом гормонів і коливаннями судинного тону, які призводять до порушення трофіки базального шару ендометрія, у результаті чого з'являються вогнища крововиливу, некрозу [58]. Окрім змін у судинах (розширення капілярів, гіпоксія, порушення обміну речовин), виникненню кровотечі сприяє підвищення чутливості ендометрія до естрогенів. Останніми роками все більше уваги приділяється стану специфічних білків-рецепторів в органах-мішенях, чутливих до певних стероїдів, за допомогою яких і реалізується біологічний ефект стероїдних гормонів у тканинах-мішенях, зокрема в ендометрії [50, 58, 63]. Повноцінність морфофункціональних перетворень ендометрія опосередкована специфічною дією прогестерону й естрадіолу. Доведено важливу роль інтракринного ефекту естрогенів — біологічної відповіді на гормон у тому самому органі чи тканині, де він утворюється [43, 63]. Проліферативний і патологічно гіперплазований ендометрій перебуває в різних функціональних станах, які залежать від дії естрадіолу [2, 5, 9]. Повільне й нерівномірне відторгнення ендометрія супроводжує ДМК [2, 27]. На інтенсивність кровотечі впливають також фактори місцевого гемостазу — підвищення фібринолітичної активності, зменшення агрегації тромбоцитів і скоротливої активності судин базальних шарів ендометрія. Активний фібриноліз у порожнині матки попереджує утворення тромбів і розвиток внутрішньоматкової адгезії. Збільшення крововтрати пов'язано з активацією фібринолізу в ендометрії. Надлишкова активація фібринолітичної системи може призвести до порушення балансу в системі гемостазу й посилення крововтрати [22, 43].

Проліферація й диференціація клітин ендометрія, а також виникнення менструальної кровотечі залежать не тільки від рівня статевих стероїдів, а й від продукції інших біологічно активних клітинних регуляторів.

Простагландини (ПГ) — це потужні вазоактивні речовини, які беруть участь у контролі втрати кро-

ві під час менструації, впливають на центральні регуляторні механізми менструальної функції [43, 45]. Особливе значення ПГ мають для відновлення динамічної рівноваги внутрішнього середовища в організмі. Вони опосередковують багато ефектів гормонів та інших біологічно активних речовин. Основним метаболічним попередником ПГ слугує арахідонова кислота. Встановлено, що ПГ утворюються в клітинах, потрапляють до кров'яного руслу і здійснюють вплив на тканини й організм у цілому. Вони виконують в організмі численні функції: гемостатичну, медіаторну, модуляторну. Фізіологічна роль ПГ складається із управління діяльністю клітин і тканин через основні механізми регуляції їх функцій. Особливість фармакодинаміки ПГ полягає в тому, що кожному з них притаманна своя дія.

ПГ мають різні властивості: ПГЕ₂ і простаглінін — це вазодилататори й антиагреганти, ПГФ_{2α} і тромбоксан — вазоконстриктори і стимулятори агрегації. Зсуви у співвідношенні між ендометріальним вмістом пресорного ПГФ_{2α} і вазодилатора ПГЕ₂ можуть призвести до виникнення маткової кровотечі. Серед ефектів ПГ найбільш вивчена їх дія на гладку мускулатуру матки. Це сприяло застосуванню ПГ як індукторів пологової діяльності й переривання вагітності [43, 63]. При ПМК вивчали порушення метаболізму арахідонової кислоти та зміни агрегатного стану крові. З'ясовано, що розлади в системі гемостазу пов'язані зі змінами окиснювального метаболізму арахідонової кислоти з перевагою синтезу судинорозширювального ПГЕ₂ та антиагрегатного простаглініну,

що порушує процес адгезії та агрегації тромбоцитів [45]. Доведено роль порушень системи ПГ у формуванні пубертатних кровотеч. Встановлено, що виникнення ПМК супроводжується підвищенням рівня ПГЕ₂ і зниженням ПГФ_{2α}, порушенням їх співвідношення [13].

Окрім змін у судинах, виникненню кровотечі сприяє послаблена скоротлива діяльність матки, яка доволі часто спостерігається під час статевого дозрівання [5, 10, 39]. Стимулюють скоротливу діяльність матки насамперед ПГ. Проте їх вплив на невагітну матку значно менший, ніж на вагітну [43, 59]. Вважається, що ПГ належать до ініціаторів пологової діяльності.

Посилює скоротливість матки також окситоцин: ПГ і окситоцин зв'язуються різними рецепторами системи матки та індуюють різке наростання потенціалів дії [27, 33, 43].

Таким чином, літературні дані свідчать про надзвичайну складність патогенезу ПМК. На сьогодні досягнуто певного успіху в розумінні процесів виникнення й формування ПМК. Грунтуючись на наукових даних, можна констатувати, що в основі ПМК лежать процеси, пов'язані з розладами балансу нейромедіаторного обміну і взаємодії гормонів. В умовах патології можливі розлади в будь-якій ланці цієї системи, унаслідок чого порушується збалансованість між ними й виникає маткова кровотеча. Проте багато питань стосовно особливостей патогенезу різних клінічних варіантів перебігу ПМК далекі від свого вирішення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрієць О.А. Порушення менструальної функції серед дівчат Буковини // Розлади менструальної функції у дівчат-підлітків та їх віддалені наслідки: Тез. Всеукр. наук.-практ. конф.— Х., 2008.— С. 9—11.
2. Бабичев В.Н. Нейроэндокринный контроль процессов пубертации у человека и приматов // Пробл. эндокринологии.— 1994, № 4.— С. 51—56.
3. Беженарь В.Ф. и др. Анализ комплексного воздействия неблагоприятных эколого-профессиональных факторов на репродуктивное здоровье женщины // Журн. акушерства и женских болезней.— 2003.— Т. LII, вып. 2.— С. 35—46.
4. Бейтуганова А.З. и др. Влияние перинатальной патологии в анамнезе на течение периода полового созревания у девочек // Новые технологии в диагностике и терапии гинекологических заболеваний и нарушений полового развития у девочек: Сб. трудов межрегиональной науч.-практ. конф. с междунар. участием.— М., 2005.— С. 22—23.
5. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков.— М.: МИА, 2000.— 332 с.
6. Веселова Н.М., Уварова Е.В. Железodefицитная анемия у девочек с маточными кровотечениями пубертатного периода // Репродуктивное здоровье детей и подростков.— 2005.— № 4.— С. 30—37.
7. Выговская Я.И., Кароль Ю.С., Бужерак Н.Ф. Приобретенные тромбоцитопатии // Мистецтво лікування.— 2006.— № 1.— С. 38—41.
8. Грицько М.І. Гормонально-імуннологічні аспекти гомеостазу в дівчат-підлітків з ювенільними матковими кровотечами // Буковинський мед. вісн.— 2004.— № 2.— С. 42—45.
9. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: Рук. для врачей.— СПб: Фолиант, 2000.— 574 с.
10. Гуркин Ю.А., Кротин П.А., Соломкина Н.Ю. Значение антенатальной патологии для возникновения нарушений половой системы у девочек и девушек // Состояние репродуктивной функции женщины в различные возрастные периоды // Под ред. В.К. Ярославского.— СПб, 1992.— С. 7—11.
11. Даниленко О.Г. Дисфункціональні маткові кровотечі, значення, проблеми: Огляд // Репродуктивное здоровье женщины.— 2007.— № 4 (33).— С. 153—157.
12. Диннік В.О. Роль окситоцину у формуванні пубертатних маткових кровотеч // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.— 2010.— № 4.— С. 39—43.
13. Диннік В.О., Кашкалда Д.А., Голобородько А.В., Фоміна О.В. Стан системи простагландинів у дівчат із пубертатними матковими кровотечами // Пробл. ендокринної патології.— 2006.— № 1.— С. 13—16.
14. Диннік В.О., Суліма Т.Н. Особенности гипоталамо-гипофизарно-гонадных взаимоотношений при различных клинических вариантах течения пубертатных маточных кровотечений // Український журнал дитячої ендокринології.— 2012.— № 1.— С. 59—64.
15. Диннік В.О., Суліма Т.Н. Роль біогенних амінів і кортизолу в маніфестації пубертатних маткових кровотеч // Репродуктивное здоровье женщины.— 2008.— № 3.— С. 188—191.
16. Диннік В.А. Особенности клинических проявлений пубертатных маточных кровотечений (ПМК) в современных условиях и методы их негормонального лечения // Буковинський мед. вісн.— 2000.— № 2—3.— С. 56—59.
17. Іванюта Л.І. Репродуктивна функція у жінок після перенесеного в дитинстві інфекційного захворювання // Актуальні питання гінекології дітей та підлітків: тез. II наук.-практ. конф.— Одеса, 1995.— Т. 1.— С. 69.
18. Коколина В.Ф. Гинекология детского и подросткового возраста.— М.: Медпрактика, 2006.— 368 с.
19. Коколина В.Ф., Липатова В.А. Состояние свертывающей системы крови при дисфункциональных маточных кровотечениях ювенильного периода // Вопр. охраны материнства и детства.— 1983.— № 3.— С. 54—57.
20. Кузнецова М.Н. Патология репродуктивной системы в период ее становления // Патология репродуктивной системы в периоде ее становления: рук. по эндокринной гинекологии // Под ред. Е.М. Вихляевой.— М., 2000.— С. 214—242.
21. Куликов А.М. Заболевания желудочно-кишечного тракта у девушек с нарушениями полового развития // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.— 1996.— № 4.— С. 349—344.

22. Левенець С.О. та ін. Сучасний розвиток і становлення менструальної функції у дівчаток— мешканок великого промислового центру // Пробл. мед. науки та освіти.— 2003.— № 4.— С. 31—33.
23. Літвінова Л.Б. Дисбаланс статевих гормонів у пубертаті як фактор патогенезу деяких форм ендокринного безпліддя // Ендокринологія.— 2001.— № 1.— С. 74—79.
24. Лободина И.М. Маточные кровотечения пубертатного периода // Repродуктивное здоровье детей и подростков.— 2007.— № 4.— С. 55—71.
25. Матышина Л.А. Пубертатные маточные кровотечения у девочек-подростков: современные взгляды и тактика ведения // Основы репродуктивной медицины / Под ред. В.К. Чайки.— Донецк, 2001.— С. 491—502.
26. Матышина Л.А., Золотко Е.В., Синенко Л.В. Психогенные воздействия и развитие пубертатных маточных кровотечений у девочек-подростков с психоэмоциональными расстройствами // Зб. наук. праць асоціації акушерів-гінекологів України.— К.: Фенікс, 2001.— С. 418—420.
27. Патология репродуктивной системы в периоде ее становления: рук. по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой.— М.: МИА, 2000.— 332 с.
28. Перминова С.Г. и др. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы: обзор литературы // Пробл. репродукции.— 2006.— № 1.— С. 70—77.
29. Подольский В.В. та ін. Взаємозв'язок дитячої соматичної захворюваності в анамнезі жінок фертильного віку зі станом їх репродуктивного здоров'я (прогнозування порушень) // Здоровье женщины.— 2005.— № 2.— С. 169—173.
30. Резников А.Г. Перинатальная модификация развития нейроэндокринной системы: феномены и механизмы // Пробл. эндокринологии.— 2004.— № 4.— С. 42—48.
31. Резніков О.Г. Пренатальні розлади гормонального гомеостазу та репродуктивне здоров'я: Огляд // Педіатрія, акушерство та гінекологія.— 2001.— № 1.— С. 101—104.
32. Резнікова А.А., Сульженко М.Ю. Проблеми корекції залізодефіцитних станів у дівчат-підлітків та шляхи їх вирішення // Здоровье женщины.— 2005.— № 2.— С. 195—196.
33. Репродуктивная эндокринология / Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффа; пер. с англ.— Т. 1.— М.: Медицина, 1998.— 702 с.
34. Самохвалова В.Е. Личностно-психологическая проблематика у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями // Здоровье подростков / Под ред. проф. О.В. Шараповой.— СПб, 2007.— С. 413—419.
35. Сидорчук І.Й. Імунний статус дівчат віком 16—18 років, які страждають на генітальні розлади // Буковинський мед. вісн.— 2000.— № 2—3.— С. 130—132.
36. Сульженко М.Ю. Клініко-діагностичні особливості залізодефіцитних станів у дівчат-підлітків: методи лікування та профілактики: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Х., 2007.— 20 с.
37. Татарчук Т.Ф., Шевчук Т.В., Ивасюк Э.И. Дисфункциональные маточные кровотечения: современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии // Здоровье женщины.— 2009.— № 6 (42).— С. 115—122.
38. Тимченко В.Н. Состояние репродуктивной системы девочек, перенесших паротитную инфекцию // Современные проблемы детской и подростковой гинекологии: тез. докл. I Всероссийской науч.-практ. конф. детских и подростковых гинекологов.— СПб, 1993.— С. 113—114.
39. Уварова Е.В., Веселова Н.М. Маточные кровотечения пубертатного периода (междисциплинарное решение гинекологической проблемы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков.— 2005.— № 1.— С. 30—38.
40. Фермилен Ж., Ферстрате М. Гемостаз.— М.: Медицина, 1984.— 192 с.
41. Халимова Д.Р. Здоровье детей и подростков как показатель репродуктивного потенциала // Репродуктивное здоровье детей и подростков.— 2007.— № 4.— С. 29—34.
42. Хамошина М.Б., Сычова Э.В. Прогнозирование нарушения становления менструального цикла у девушек-подростков // Новые технологии в диагностике и терапии гинекологических заболеваний и нарушений полового развития у девочек: сб. тр. межрегиональной науч.-практ. конф. с междунар. участием.— М., 2005.— С. 65.
43. Чернуха Г.Е. Дисфункциональные маточные кровотечения.— М.: Медицина, 2001.— 286 с.
44. Шашкевич В.С. та ін. Циркадіанна регуляція циклічних процесів репродуктивної системи жіночого організму // Педіатрія, акушерство та гінекологія.— 2002.— № 6.— С. 92—97.
45. Юзько О.М. та ін. Порушення метаболізму арахідонату та зміни агрегатного стану крові у дівчаток з пубертатними матковими кровотечениями // Буковинський мед. вісн.— 2000.— Т. 4, № 2.— С. 142—146.
46. Ярославский В.К., Дикушина И.О. Система регуляции агрегатного состояния крови при ювенильных маточных кровотечениях // Вопр. охраны материнства и детства.— 1989.— № 2.— С. 31—35.
47. Apter D. et al. Endometrial bleeding // Human reproduction update.— 2007.— Vol. 13, N 5.— P. 421—431.
48. Bachelot A., Binart N. Reproductive role of prolactin // Reproduction.— 2007.— Vol. 133.— P. 361—369.
49. Ben-Jonathan N., LaPensee C.R., LaPensee E.W. What can we learn from rodents about prolactin in humans // Endocrine Reviews.— 2008.— Vol. 29, N 1.— P. 1—41.
50. Charnock J. et al. The effect of progesterone on vascular endothelial growth factor, estrogen receptor and progesterone receptor immunoreactivity and endothelial cell density in human endometrium // Hum. Reprod.— 2000.— Vol. 15, N 3.— P. 85—95.
51. Critchley H.O. et al. The endocrinology of menstruation—a role for the immune system // Clin. Endocrinol.— 2001.— Vol. 55.— P. 701—710.
52. Frishman G.N. Evaluation and treatment of menorrhagia in an adolescent population // J. Minim. Invasive Gynecol.— 2008.— Vol. 15.— P. 682—688.
53. Gargett C.E., Rogers P.A. Human endometrial angiogenesis // Reproduction.— 2001.— N 121.— P. 181—186.
54. Hickey M., Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management // Human reproduction update.— 2003.— Vol. 9, N 5.— P. 493—504.
55. Irwin J.C., Utian W.H., Eckert R.L. Sex steroids and growth factors differentially regulate the growth and differentiation of cultured human endometrial stromal cells // Endocrinology.— 1991.— N 129.— P. 2385—2392.
56. Jabbour H.N. et al. Endocrine regulation of menstruation // Endocrine reviews.— 2006.— N 27 (1).— P. 17—46.
57. Lazovic G. et al. The most frequent hormone dysfunction in juvenile bleeding // Int. J. Fertil. Womens Med.— 2007.— N 52 (1).— P. 35—40.
58. Li X.F. et al. Angiogenic growth factor messenger ribonucleic acids in uterine natural killer cells // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2001.— N 86.— P. 1823—1834.
59. Milne S.A. et al. Expression, localization, and signaling of PGE2 and EP2/EP4 receptors in human nonpregnant endometrial across the menstrual cycle // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2001.— N 86.— P. 4453—4459.
60. Palep-Singh M., Prentice A. Epidemiology of abnormal uterine bleeding // Best Practice and Res. Clin. Obstet. and Gynecol.— 2007.— Vol. 21 (6).— P. 887—890.
61. Parker M.A., Sneddon A.E., Arbon P. The menstrual disorder of teenagers (MDOT) study: determining typical menstrual patterns and menstrual disturbance in a large population— based study of Australian teenagers // BJOG.— 2010.— Vol. 117.— P. 185—192.
62. Rezan A. Kadir, Andra H. James. Reproductive health in women with bleeding disorders // Treatment hemophilia.— 2009.— N 48.— P. 1—13.
63. Salamonsen L.A., Marsh M.M., Findlay J.K. Endometrial endothelia: regulator of uterine bleeding and endometrial repair // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.— 1999.— N 26.— P. 154—157.
64. Slap G.D. Menstrual disorders in adolescence // Best Practice and Res. Clin. Obstet. and Gynecol.— 2003.— N 1.— P. 75—92.
65. Uakaski R. et al. Pulsatile secretion of luteinizing hormone in children // J. Clin. Endocrinol.— 1982.— Vol. 55, N 3.— P. 453—458.
66. Weston G., Rogers P.A. Endometrial angiogenesis // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.— 2000.— N 14.— P. 919—936.

Современные представления относительно патогенеза пубертатных маточных кровотечений

В.А. Диннік

В работе представлен аналитический обзор данных литературы за последние 20 лет по вопросу, касающемуся современных взглядов на патогенез маточных кровотечений в подростковом возрасте. Несмотря на достаточно многочисленные исследования, остаются вопросы, на которые еще предстоит дать ответ: причины рецидивирования заболевания, особенности нейроэндокринных нарушений, характерных только для этого заболевания, в отличие от других эндокринных гинекологических расстройств менструальной функции в ювенильном возрасте — олигоменореи, вторичной аменореи.

Ключевые слова: пубертатные маточные кровотечения, распространенность, причины возникновения, звенья патогенеза.

Current views on pathogenesis of pubertal uterine bleeding

V.O. Dynnik

The article presents an analytical review of literature over the past 20 years concerning current views on the pathogenesis of uterine bleeding at puberty. Despite the fairly numerous studies there are questions that have yet to be answered: causes for recurrence of the disease, peculiarities of neuro-endocrine disorders, specific to the disease and contrasting to other endocrine gynecologic disturbances of menstrual function in the juvenile age (oligomenorrhea and secondary amenorrhea).

Key words: pubertal uterine bleeding, prevalence, causes of occurrence, pathogenesis links.

Зв'язок окиснювального дисбалансу з інсулінорезистентністю та дисліпідеміями у підлітків з ожирінням



О.А. Будрейко, Н.В. Шляхова,
К.В. Корсун, В.В. Руденко

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

У роботі наведено результати дослідження стану антиоксидантної системи та рівня окиснювального стресу в підлітків з ожирінням.

Матеріали та методи. Активність глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази, загальна антиоксидантна активність та рівень карбонілованих білків (КБ) у сироватці крові було проаналізовано у 65 підлітків (35 хлопчики та 30 дівчат), хворих на ожиріння, та у 90 дітей (51 хлопчик та 39 дівчат) з нормальною вагою віком 14–18 років.

Результати та обговорення. У дітей з ожирінням спостерігалось зниження супероксиддисмутази та КБ на тлі збереження загальної антиоксидантної активності. Збільшення ступеня ожиріння супроводжувалося зниженням потужності антиоксидантного захисту та підвищенням вмісту КБ. Ступінь вираженості й характер змін показників антиоксидантного захисту та рівня КБ залежали від наявності інсулінорезистентності та дисліпідемії.

Висновки. Ожиріння в підлітків супроводжується окиснювальним дисбалансом. Таким чином, уже в дитячому віці за наявності надлишкової ваги створюються умови для розвитку оксидативного стресу, який у подальшому сприятиме формуванню серцево-судинних ускладнень.

Ключові слова: підлітки, ожиріння, окиснювальний стрес, інсулінорезистентність, дисліпідемії.

Дослідження останніх років привели до розуміння, що більшість патологічних процесів у організмі людини пов'язані з порушеннями про- та антиоксидантного балансу [11]. Вільнорадикальне окиснення (ВРО) — це метаболічний процес, який відбувається в організмі в умовах фізіологічної норми та підтримується на стаціонарному рівні за рахунок функціонування системи антиоксидантного захисту (АОЗ). При порушенні цієї рівноваги відбувається розвиток окиснювального стресу (ОС), в основі якого лежить надмірне вироблення активних форм кисню, азоту або недостатність антиоксидантних механізмів захисту, що обмежують їх утворення та негативний вплив [12]. У результаті дисбалансу посилюються деструктивні процеси, що може бути патогенетичним фактором захворювань [6].

Сьогодні ожиріння стало однією з найважливіших медико-соціальних проблем. Невтішний

факт прогресивного збільшення чисельності хворих, що страждають на ожиріння, яке спостерігається не тільки серед дорослого, а й серед дитячого населення. Порушення процесів ВРО ліпідів та білків у хворих на ожиріння при одночасному пригніченні АОЗ може відігравати значну роль у розвитку ускладнень, особливо гіпертензії, атеросклерозу, серцевої недостатності, цукрового діабету 2 типу (ЦД2) [13]. Дослідження в дорослих показали, що ОС асоціюється з інсулінорезистентністю (ІР) у пацієнтів з ризиком розвитку ЦД2 ще до дебюту захворювання [14]. Водночас дані щодо стану про- та антиоксидантної систем у дітей, хворих на ожиріння, малочисленні й переважно стосуються досліджень процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окремих антиоксидантів за наявності компонентів метаболічного синдрому [1, 8, 16, 18].

Стаття надійшла до редакції 15 червня 2012 р.

Будрейко Олена Анатоліївна, д. мед. н., зав. відділення ендокринології
61153, м. Харків, просп. 50-річчя ВЛКСМ, 52-А
E-mail: lbudreiko@ukr.net

Таблиця 1

Характеристика показників АОС та рівень КБ у підлітків з ожирінням та без нього

Показники	Діти з ожирінням			Група порівняння		
	Усього (n = 65)	Хлопці (n = 35)	Дівчата (n = 30)	Усього (n = 90)	Хлопці (n = 51)	Дівчата (n = 39)
ЗАОА, моль/л	0,10 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,13 ± 0,02	0,10 ± 0,01
ГПО, мкмоль/мл/хв	9,50 ± 0,44	9,55 ± 0,64	9,42 ± 0,62	10,18 ± 0,31	10,46 ± 0,37	9,90 ± 0,54
СОД, од./мл/хв	1,28 ± 0,03 ¹	1,32 ± 0,05 ¹	1,25 ± 0,05 ¹	1,48 ± 0,02	1,50 ± 0,03	1,45 ± 0,03
КБ, од. опт. шільн.	0,46 ± 0,03 ¹	0,49 ± 0,04 ¹	0,42 ± 0,04 ¹	0,87 ± 0,05	0,96 ± 0,06 ²	0,71 ± 0,06

Примітка. ¹ — $p < 0,05$ відносно групи порівняння; ² — $p < 0,05$ між хлопцями та дівчатами всередині групи.

Мета дослідження — вивчення стану антиоксидантної системи та рівня окиснювального стресу у дітей пубертатного віку, що страждають на ожиріння.

Робота виконана в рамках НДР ДУ «ІОЗДП НАМН» — «Вивчити роль інсулінорезистентності у формуванні ураження органів і систем при ожирінні у дітей і підлітків» (номер державної реєстрації 0111U001058).

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 65 підлітків віком 14–18 років (35 хлопчиків та 30 дівчат), хворих на ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) > 97 % для їх віку та статі). Групу порівняння склали 90 дітей (51 хлопчик та 39 дівчат) відповідного віку з нормальними показниками ІМТ. Дослідження проводилися в дітей з відповідним до паспортного віку статевим розвитком у період відсутності інфекційних захворювань та загострення хронічної патології. Усі пацієнти перебували на стаціонарному обстеженні у відділенні ендокринології ДУ «ІОЗДП НАМН».

ІМТ оцінювали за Протоколами надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією. Відсоток надлишкової маси тіла (% НМТ) розраховували відносно 97 %. При збільшенні ІМТ до 10 % діагностували ожиріння I ступеня, на 11–20 % — II ступеня, більше 21 % — III ступеня.

Стан антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за показниками активності глутатіонпероксидази (ГПО) та супероксиддисмутази (СОД) [4, 15]. Загальну антиоксидантну активність (ЗАОА) характеризували за рівнем індукованого залізом ПОЛ в сироватці крові [5]. Інтенсивність ОС визначали за рівнем карбонілованих білків (КБ) [2].

Стан вуглеводного та ліпідного обміну оцінювали за показниками глікемії натще (аналізатор глюкози Super GL (Німеччина)); імунореактивного інсуліну (ІРІ) (радіоімунологічний метод, набори Immunotech A Beckman Coulter, Чехія); вивчали рівень тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ) (фотометричний метод,

набори Сogma, Польща) та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ), кількість яких розраховували за формулою Фридвальда. Наявність ІР діагностували за умови рівня індексу НОМА (НОМА-ІР) вище 3,5.

Отримані дані підпорядковувалися нормальному розподілу й були описані як середня (М) та похибка середньої ($\pm m$). Порівняльний аналіз між незалежними вибірками виконано за допомогою двостороннього t-критерію Стьюдента, взаємозв'язок між двома ознаками оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез приймався не вищим за 0,05. Обчислення проводили з використанням пакета прикладних програм SPSS 17.0.

Результати та обговорення

Результати проведених досліджень свідчать про наявність певних статевих особливостей вмісту КБ у дітей групи порівняння, рівень яких був достовірно вищим у хлопців (табл. 1).

У дітей, хворих на ожиріння, вміст КБ був вірогідно нижчим порівняно з дітьми з нормальною вагою і не залежав від статі. Зниження рівня КБ у дітей з ожирінням супроводжувалося пригніченням окремих компонентів ферментного АОЗ, про що свідчило достовірне зниження активності СОД. Водночас достовірних відмінностей ЗАОА та активності ГПО не виявлено.

Зі збільшенням маси тіла спостерігалось достовірне зниження активності як СОД, так і ГПО на тлі підвищення рівня КБ (табл. 2).

Слід зазначити, що в дітей з ожирінням I ступеня порушення АОС не виявлялися, а в пацієнтів з ожирінням II та III ступеня активність СОД та ГПО була достовірно нижчою не тільки порівняно з дітьми з нормальною вагою, а й відносно дітей з ожирінням I ступеня. Рівень КБ у дітей із III ступенем ожиріння був вірогідно вищим порівняно з хворими з ожирінням I та II ступеня, проте залишався нижчим порівняно зі здоровими однолітками.

Проведення кореляційного аналізу показало наявність прямого зв'язку % НМТ з рівнем КБ

Таблиця 2

Характеристика показників АОС та рівень КБ у підлітків з ожирінням різного ступеня

Показник	Ступінь ожиріння		
	I (n = 15)	II (n = 25)	III (n = 25)
ЗАОА, моль/л	0,10 ± 0,01	0,10 ± 0,01	0,10 ± 0,01
ГПО, мкмоль/мл/хв	11,24 ± 1,13	8,69 ± 0,84 ^{1,2}	8,46 ± 0,78 ^{1,2}
СОД, од./мл/хв	1,41 ± 0,09	1,33 ± 0,06 ¹	1,22 ± 0,05 ^{1,2}
КБ, од. опт. шільн.	0,40 ± 0,05 ¹	0,37 ± 0,04 ¹	0,55 ± 0,05 ^{1,2,3}

Примітка. ¹ — p < 0,05 відносно групи порівняння; ² — p < 0,05 відносно дітей з ожирінням I ступеня; ³ — p < 0,05 відносно дітей з ожирінням II ступеня.

Таблиця 4

Характеристика показників АОС та рівень КБ залежно від наявності дисліпідемій у підлітків з ожирінням

Показник	Без дисліпідемій (n = 31)	З дисліпідеміями (n = 34)	Група порівняння
ЗАОА, моль/л	0,11 ± 0,01	0,10 ± 0,01	0,12 ± 0,01
ГПО, мкмоль/мл/хв	9,63 ± 0,79	9,57 ± 0,66	10,18 ± 0,31
СОД, од./мл/хв	1,37 ± 0,08 ¹	1,28 ± 0,05 ¹	1,48 ± 0,02
КБ, од. опт. шільн.	0,35 ± 0,04 ¹	0,49 ± 0,04 ^{1,2}	0,87 ± 0,05

Примітка. ¹ — p < 0,05 відносно групи порівняння; ² — p < 0,05 відносно дітей без дисліпідемій.

(r = 0,28; p < 0,04) та зворотного — з ГПО (r = -0,42; p < 0,02). Вміст КБ негативно асоціювався з активністю ГПО (r = -0,36; p < 0,01).

ІР у дітей, хворих на ожиріння, супроводжувалася вищою активністю СОД відносно дітей з нормальним НОМА-ІР, проте її активність залишалася нижчою порівняно з дітьми з нормальною вагою. Активність ГПО, ЗАОА та рівень КБ не залежали від наявності ІР, для них була характерна тенденція, що спостерігалася в цілому в групі дітей з ожирінням (табл. 3).

Незважаючи на відсутність суттєвих змін активності ГПО, її рівень був позитивно пов'язаний із вмістом глюкози натще (r = 0,28, p < 0,04) незалежно від значення НОМА-ІР. Крім того, у дітей з ІР спостерігався зворотний зв'язок ГПО з ІРІ (r = -0,44, p < 0,05).

Стан антиоксидантної активності в дітей, хворих на ожиріння, суттєво не змінювався залежно від наявності дисліпідемій (табл. 4). Натомість рівень КБ був достовірно вищим при порушеннях ліпідного обміну й позитивно асоціювався з рівнем ХС (r = 0,31, p < 0,02).

Отримані дані свідчать про наявність певного дисбалансу в системі АОЗ у дітей, що страждають на ожиріння.

Збільшення продуктів білкового окиснення розглядається як надійний маркер окиснювального ушкодження протеїнів [19]. КБ можуть сприяти дисфункції мембранозв'язаних рецепторів та ферментів і таким чином опосередковувати пошкодження і некроз клітин [13]. Наявні в літературі

Таблиця 3

Характеристика показників АОС та рівень КБ у підлітків з ожирінням залежно від наявності ІР

Показник	НОМА-ІР		Група порівняння
	< 3,5 (n = 34)	> 3,5 (n = 28)	
ЗАОА, моль/л	0,09 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,12 ± 0,01
ГПО, мкмоль/мл/хв	9,19 ± 0,62	9,90 ± 0,66	10,18 ± 0,31
СОД, од./мл/хв	1,22 ± 0,04 ¹	1,38 ± 0,05 ^{1,2}	1,48 ± 0,02
КБ, од. опт. шільн.	0,49 ± 0,04 ¹	0,42 ± 0,04 ¹	0,87 ± 0,05

Примітка. ¹ — p < 0,05 відносно групи порівняння; ² — p < 0,05 відносно дітей без ІР.

дані свідчать про збільшення продуктів протеїнового окиснення в дорослих, хворих на ожиріння [3, 10]. Поодинокі дослідження стосуються вивчення цього питання в дітей. М.Е. Atabek та співавт. показали підвищення продуктів окиснення білка в дітей пубертатного віку з надлишковою вагою порівняно зі здоровими однолітками, проте не знайшли їх зв'язку з наявністю ІР [8]. Результати наших досліджень свідчать про достовірне зниження рівня КБ у дітей, що страждають на ожиріння, порівняно з їх однолітками з нормальною вагою. Вміст КБ достовірно збільшувався зі ступенем ожиріння та за наявності дисліпідемій, проте не залежав від індексу НОМА. Імовірно, зниження рівня КБ при ожирінні може бути пов'язано з варіабельністю метаболізму білків, зокрема і зниженням їх синтезу. Водночас в експериментальних дослідженнях було встановлено, що ожиріння супроводжується збільшенням карбонілування багатьох регульованих білків саме жирової тканини, зокрема протеїну, який зв'язує жирні кислоти й залучений до регуляції чутливості інсуліну, що свідчить про зв'язок посилення ОС та розвиток ІР [10].

Дослідження стану АОС при дитячому ожирінні також нечисленні. Наявні в літературі дані свідчать про пригнічення антиоксидантного захисту в дітей, які страждають на ожиріння, за рахунок зниження як ферментних [1, 18], так і неферментних компонентів [16, 17], що супроводжувалося активацією процесів ПОЛ. Результати наших досліджень також демонструють певний дисбаланс системи АОЗ у дітей, що страждають на ожиріння.

Порушення потужності окремих ланок ферментативного захисту посилюється зі збільшенням ступеня ожиріння та за наявності дисліпідемій. Причини підвищення ОС при ожирінні остаточно не з'ясовані. Дослідження як у дорослих [12], так і в дітей [16] свідчать про певний зв'язок між маркерами ОС та антропометричними параметрами (ІМТ, співвідношення окружностей талії та стегон), що підтверджує роль збільшення жирової тканини в розвитку ОС.

Отримані нами дані показали, що в дітей з ІР зміни ферментної антиоксидантної активності були менш вираженими порівняно з дітьми без порушень вуглеводного обміну. У дорослих продемонстрована значна кореляція між ОС та гіперглікемією, що було пов'язано з неферментативним глікіруванням білків та ліпідів, автоокисненням глюкози, внутріклітинною активацією поліольного шляху [9]. У наших попередніх дослідженнях показано, що лише у чверті дітей з надмірною вагою виявляються ознаки порушення толерантності до глюкози й наявність ІР у них більшою мірою зумовлена збільшенням ІРІ [7]. Встановлений позитивний зв'язок між активністю ГПО та рівнем глюкози натще незалежно від значення НОМА-ІР, а також поява зворотного зв'язку ГПО з ІРІ в дітей з ІР на тлі відсутності суттєвих змін рівня глюкози, ГПО, зниженні вмісту КБ та підвищенні рівня ІРІ, імовірно, свідчить про наявність певних компенсаторних механізмів, спрямованих на підтримку ліпідного та вуглеводного балансу. Недостатність асоціацій між ОС та

ІР у нашому дослідженні порівняно з дорослими може бути пояснена також відносно невеликою тривалістю захворювання. Крім того, у дітей ще не такою значною мірою виявляється супутня ожирінню патологія.

Отже, у дітей з ожирінням спостерігаються порушення процесів окиснення білків на тлі дисбалансу системи АОЗ. Таким чином, уже в дитячому віці за наявності надлишкової ваги створюються умови для розвитку ОС, який надалі сприятиме формуванню серцево-судинних ускладнень. Подальші дослідження дадуть змогу встановити зв'язок показників про- та антиоксидантної системи з маркерами системного запалення, показниками ендотеліальної дисфункції та компонентами метаболічного синдрому.

Висновки

1. У дітей, що страждають на ожиріння, спостерігається окиснювальний дисбаланс, який характеризується зменшенням активності супероксиддисмутази та рівня карбонілованих білків на тлі збереження загальної антиоксидантної активності.

2. Збільшення ступеня ожиріння супроводжується зниженням потужності ферментативної системи першої лінії антиоксидантного захисту та підвищенням вмісту карбонілованих білків.

3. Ступінь вираженості та характер змін показників антиоксидантного захисту й рівня карбонілованих білків залежить від наявності інсулінорезистентності та дисліпідемій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Болотова Н.В. и др. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у детей с ожирением // Педиатрия.— 2006.— № 4.— С. 11—15.
2. Дубинина Е.Е. и др. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопросы медицинской химии.— 1995.— Т. 41, № 1.— С. 24—26.
3. Ефременко Ю.Р., Королева Е.Ф., Горшкова Т.Н. Показатели липидного обмена и свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме // Вестн. Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского.— 2011.— № 2 (2).— С. 183—189.
4. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы // Вопросы мед. химии.— 1990.— Т. 36, № 2.— С. 83—91.
5. Кузьменко Д.И., Лаптев Б.И. Оценка резерва липидов сыворотки крови для перекисного окисления в динамике окислительного стресса у крыс // Вопр. мед. химии.— 1999.— № 1.— С. 16—23.
6. Меньшикова Е.Б. и др. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания.— Новосибирск: АРТА, 2008.— 284 с.
7. Шляхова Н.В., Будрейко О.А., Кашкалда Д.А. Продукция адипонектину та лептину у дітей пубертатного віку з нейроендокринним ожирінням // Український медичний альманах.— 2011.— Т. 14, № 4.— С. 121—124.
8. Atabek M.E. et al. Protein oxidation in obesity and insulin resistance // Eur. J. Pediatr.— 2006.— Vol. 165, N 11.— P. 753—756.
9. Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation // Metabolism.— 2000.— Vol. 49.— P. 27—29.
10. Grimsrud P.A. et al. Carbonylation of adipose proteins in obesity and insulin resistance // Molecular & Cellular. Proteomics.— 2007.— Vol. 6.— P. 624—637.
11. Jones D.P. Radical-free biology of oxidative stress // Am J Physiol Cell Physiol.— 2008.— Vol. 295 (4).— P. 849—868.
12. Keaney J.F. et al. Obesity and systemic oxidative stress clinical correlates of oxidative stress in the framingham study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2003.— Vol. 23.— P. 434—439.
13. Maritim A.C., Sanders R.A., Watkins J.B. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants // J. Biochem. Mol. Toxicol.— 2003.— Vol. 17.— P. 24—38.
14. Meigs J. et al. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes the framingham offspring study // Diabetes. Care.— 2007.— Vol. 30.— P. 2529—2535.
15. Mills G.C. The purification and properties of glutation peroxoydase of erythrocytes // G. Biol. Chem.— Vol. 234, N 3.— P. 502—506.
16. Mohn A. Increased oxidative stress in prepubertal severely obese children: effect of a dietary restriction-weight loss program // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2005.— Vol. 90, N 5.— P. 2653—2658.
17. Molnár D., Decsi T., Koletzko B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.— 2004.— Vol. 28, N 10.— P. 1197—1202.
18. Oliver S.R. et al. Increased oxidative stress and altered substrate metabolism in obese children // Int. J. Pediatr. Obes.— 2010.— Vol. 5, N 5.— P. 436—444.
19. Yu B.P. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species // Physiol. Rev.— 1994.— Vol. 74.— P. 139—162.

Связь окислительного дисбаланса с инсулинорезистентностью и дислипидемиями у подростков с ожирением

Е.А. Будрейко, Н.В. Шляхова, Е.В. Корсун, В.В. Руденко

В работе приведены результаты исследования состояния антиоксидантной системы и уровня окислительного стресса у подростков с ожирением.

Материалы и методы. Активность глутатионпероксидазы (ГПО), супероксиддисмутазы (СОД), общая антиоксидантная активность (ЗАОА) и уровень карбонилированных белков (КБ) в сыворотке крови были проанализированы у 65 подростков (35 мальчиков и 30 девочек), больных ожирением, и у 90 детей (51 мальчик и 39 девочек) с нормальным весом в возрасте 14–18 лет.

Результаты и обсуждение. У детей с ожирением наблюдалось снижение супероксиддисмутазы и КБ на фоне сохранения общей антиоксидантной активности. Увеличение степени ожирения сопровождалось снижением мощности антиоксидантной защиты и повышением содержания КБ. Степень выраженности и характер изменений показателей антиоксидантной защиты и уровня КБ зависели от наличия инсулинорезистентности и дислипидемий.

Выводы. Ожирение у подростков сопровождается окислительным дисбалансом, и уже в детском возрасте при наличии избыточного веса создаются условия для развития окислительного стресса, который в дальнейшем будет способствовать формированию сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: подростки, ожирение, окислительный стресс, инсулинорезистентность, дислипидемии.

Relationship of the oxidative disbalance with insulin resistance and dislipidemias in obesity adolescents

О.А. Budreiko, N.V. Shlyakhova, K.V. Korsun, V.V. Rudenko

The results of research of the antioxidant system's condition and the level of oxidative stress at obesity adolescents are presented in the article.

Materials and methods. Activity of glutathione peroxidase (GPO), superoxide dismutase (SOD), general antioxidant activity (GAA) and the level of carbonylated proteins (CP) in blood serum have been analyzed in 65 obesity adolescents (35 boys and 30 girls) and 90 children (51 boys and 39 girls) with normal weight aged 14–18.

Results and discussion. The decrease of superoxide dismutase and CP with preservation of general antioxidant activity was observed in obesity children. The increase of obesity degree was accompanied by the decrease of antioxidant protection power and the increase of CP level. Degree of expressiveness and character of changes of antioxidant protection indicators and CP level depended on the presence of insulin resistance and dyslipidemias.

Conclusions. Obesity in adolescents is accompanied by the oxidative disbalance and as early as in childhood the presence of overweight creates the conditions for development of oxidative stress which will subsequently contribute to the formation of cardiovascular complications.

Key words: adolescents, obesity, oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemias.

Особенности адаптации новорожденных в зависимости от уровня йода в пищевом рационе матери

Г.М. Траверсе, Ю.А. Вовк, Анис Аллаги,
М.О. Траверсе

ВГУЗУ «Украинская медицинская
стоматологическая академия», Полтава

В работе показано, что включение в питание кормящих женщин «Йодомарина» на первом месяце после родов достоверно увеличивало у них суточное количество молока. Кроме того, обогащение рациона матери йодом улучшало адаптационные способности их детей, что проявлялось увеличением суточной прибавки массы тела ребенка, повышением уровня гемоглобина и эритроцитов крови, уровня кальция крови. Также у этих детей к моменту выписки в два раза чаще отмечалось преобладание лимфоцитоза, что свидетельствует о повышении активности иммунной системы у преждевременно родившихся детей в ответ на обогащение рациона питания матери йодом.

Ключевые слова: йодная недостаточность, лактация, новорожденные дети.

Профилактика заболеваний новорожденных детей является одной из актуальных проблем в неонатологии. Известно, что значительное количество патологических состояний у детей первого месяца жизни связано с нарушением обмена жизненно важных витаминов и микроэлементов. Одним из наиболее важных среди них является йод, и это обусловлено прежде всего высоким распространением в Украине йододефицитных заболеваний как среди взрослого населения, так и среди детей [2]. Значимость проблемы йододефицита определяется еще и тем, что йод практически повсеместно находится в крайне низком (следовом) количестве, а при отсутствии адекватных профилактических мероприятий по его восполнению дефицит йода становится стабильным компонентом биосферы, оказывающим неблагоприятное воздействие на состояние здоровья конкретного человека и нации в целом [3, 5, 11]. К категории населения, которое требует повышенного обеспечения йодом, относятся беременные и кормящие женщины.

Общеизвестно, что диета беременной женщины, а также и кормящей должна обеспечивать жизнедеятельность плода и новорожденного ребенка. Поэтому даже сбалансированная диета не может полностью обеспечить ее организм йодом. Недостаточное поступление йода в организм беременной женщины может вести к преждевременным родам [3], повышению перинатальной и детской смертности и заболеваемости, увеличению врожденных пороков развития плода, задержке интеллектуального становления ребенка [5].

Значение йода для нормального функционирования человеческого организма трудно переоценить. Этот микроэлемент является эссенциальным — жизненно необходимым, активно влияет на обмен веществ, усиливает процессы диссимиляции. Особенно выражено влияние йода на функцию щитовидной железы, потому что именно йод принимает участие в синтезе ее гормонов. Гормоны щитовидной железы (тироксин и трийодтиронин) по-разному влияют на организм человека:

Статья надійшла до редакції 28 травня 2012 р.

повышают потребность тканей в кислороде, усиливают всасывание глюкозы и ее утилизацию, стимулируют энергетические процессы, рост и дифференцировку тканей, влияют на функциональное состояние иммунной, нервной, бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем, печени и почек в том числе [4]. Прямо или опосредованно уровень его потребления определяет возможности ребенка реализовать генетическую программу интеллектуального и физического развития, обеспечить устойчивость к факторам внешней среды и болезням [1, 12].

Учитывая, что в неонатальном периоде единственным рациональным продуктом питания ребенка служит грудное материнское молоко, кормящая мать, проживающая в условиях даже легкой нехватки йода и не получающая его дополнительно пропорционально возрастающей потребности, не способна обеспечить микроэлементом своего ребенка. Современными исследованиями убедительно показано, что у абсолютного большинства лактирующих женщин, не получавших во время беременности йодную профилактику, содержание йода в молозиве (уже к третьему дню после родов) резко снижено [9].

Цель работы — изучение влияния коррекции йодом пищевого рациона кормящей женщины на ее лактационную функцию и адаптацию ребенка в позднем неонатальном периоде.

Материалы и методы

Работа проводилась в отделении патологии новорожденных Полтавской детской городской клинической больницы. Под наблюдением находилось 50 кормящих женщин и их новорожденные дети. С момента поступления в отделение 29 кормящих матерей получали препарат «Йодомарин» 200 мг в сутки (согласно рекомендациям ВОЗ, 2001), они составили первую группу наблюдения. Во вторую группу вошел 21 ребенок, чьи матери получали общепринятую профилактику гипогалактии (витаминные комплексы, производные апилака). Наблюдаемые группы детей формировались методом случайной выборки, однако по сроку гестации группы были равноценны. Одним из основных диагнозов при поступлении в отделение патологии новорожденных у наблюдаемых детей было гипоксическое поражение центральной нервной системы, интравентрикулярные кровоизлияния, недоношенность.

Основанием для выбора «Йодомарина» как йодсодержащего препарата явилось то, что он единственный зарегистрированный в Украине, который может обеспечить суточную потребность кормящей женщины в йоде. Кроме того, калия йодид путем насыщения жирных кислот включается в синтез плацентарных и тиреоидных гормонов, которые прямым или опосредованным путем положительно влияют на лактопоэз [8].

Оценка влияния обогащения пищевого рациона матерей йодом на их лактопоэз проводилась по изучению у них лактограмм (суточное количество молока, которое съел ребенок, плюс сцеженное молоко). В оценку адаптационных особенностей ребенка входило: ежедневная прибавка массы тела, исчезновение или ослабление вегето-висцеральных расстройств (срыгивание, вздутие живота), динамика клинических анализов крови, где особое внимание уделялось показателям красной крови, становлению лимфопоэза, уровню кальциевого обмена.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартных программ, различия в абсолютных величинах оценивали по t-критерию Стьюдента—Фишера. В случаях распределения отличного от нормального использовался непараметрический метод определения медианы и ее доверительного интервала (ДИ).

Результаты и обсуждение

Анализ пренатального онтогенеза наблюдаемых детей показал, что беременность у их матерей в 100 % случаев протекала с осложнениями. На первом месте была угроза прерывания беременности (52 %), на втором — фетоплацентарная недостаточность (42 %), затем анемия беременных (20 %), внутриутробная инфекция (18 %), токсикоз беременных (10 %), ОРВИ во время беременности (10 %), пиелонефрит (8 %), кольпит (6 %). Физиологические роды были у 58% наблюдаемых женщин, роды путем кесарева сечения — в 42 % случаев. Таким образом, все наблюдаемые кормящие матери были из группы риска по развитию гипогалактии [7].

В 74 % случаев роды были преждевременными. В 26 % случаев дети родились доношенными. Среди преждевременно родившихся детей с гестационным сроком менее 32 нед было 9 человек (24,3 %), 32–34 нед — 21 ребенок (56,7 %) и 34–37 нед — 7 детей (18,9 %). Задержка внутриутробного развития выявлена у 10 детей (20 %), разной степени асфиксия отмечена у 43 детей (86 %). Учитывая малый гестационный возраст и тяжесть состояния при рождении, всего 3 ребенка (6 %) были приложены к груди в первые 30 мин после рождения, 4 ребенка (8 %) приложены к груди на протяжении первых суток. Остальные дети на протяжении 2–3 нед получали материнское молоко через зонд или соску и только при нормализации состояния прикладывались к груди матери для самостоятельного сосания.

Анализ лактограмм у наблюдаемых матерей показал, что с 5–6 сут приема «Йодомарина» в первой группе количество молока увеличивалось, а на 14-е сутки суточное количество молока было достоверно большим и составило $(622,7 \pm 39,2)$ мл

Таблиця 1

Показатели красной крови и уровень кальция в крови у наблюдаемых детей в зависимости от обогащения рациона матери йодом

Лабораторные показатели	Статистические показатели	1-я группа (n = 29)	2-я группа (n = 21)	p
Hb, г/л	M ± m	149,89 ± 14,17	127,4 ± 24,0	> 0,05
	медиана	151,0	119,5	< 0,05
	ДИ	6,65	12,85	
Эритроциты, 10 × 12/л	M ± m	4,65 ± 0,5	3,98 ± 0,68	> 0,05
	медиана	4,6	3,65	< 0,05
	ДИ	0,23	0,37	
Кальций крови, ммоль/л	M ± m	2,26 ± 0,06	2,14 ± 0,06	> 0,05
	медиана	2,3	2,2	< 0,05
	ДИ	0,03	0,02	

Таблиця 2

Средняя суточная прибавка массы тела и длительность пребывания в отделении (к/день) у наблюдаемых детей в зависимости от обогащения рациона матери йодом

Изучаемые показатели	Статистические показатели	1-я группа (n = 29)	2-я группа (n = 21)	p
Суточная прибавка массы тела, г	M ± m	39,0 ± 8,9	29,0 ± 5,0	> 0,05
	медиана	38,0	27,0	< 0,05
	ДИ	4,1	3,12	
Длительность пребывания, к/день	M ± m	20,0 ± 6,9	26,40 ± 9,22	> 0,05
	медиана	19	24	> 0,05
	ДИ	3,4	5,4	

против (741,5 ± 36,4) мл у женщин второй группы (p < 0,05). Кроме того, матери наблюдаемых детей первой группы отметили значительные улучшения работы желудочно-кишечного тракта у себя, что проявилось в улучшении моторики кишечника и исчезновению запоров, характерных для женщин в послеродовом периоде.

Повышение лактации у кормящих матерей в ответ на повышение йода в их рационе питания еще раз свидетельствует об увеличении синтеза гормона тироксина, который является синергистом пролактина, гормона, непосредственно отвечающего за лактацию [6]. Кроме того, отмечено, что концентрация гормонов щитовидной железы по мере созревания молока, а следовательно, и их роль в процессе лактации увеличивается, в то же время активность других лактам-гормонов снижается [10].

Очень важным показателем адаптации преждевременно родившихся детей является становление кроветворения. Для недоношенных характерно развитие анемии к месячному возрасту как следствие дефицита ряда микроэлементов из-за преждевременного появления на свет и истощения в костном мозге запасов железа. Анализ лабораторных показателей наблюдаемых детей показал, что уровень гемоглобина и количество эритроцитов у детей первой группы при выписке из стационара были значительно выше по сравнению с таковыми у детей второй группы (табл. 1). Следовательно, обогащение йодом рациона питания матери способствует активизации обмена веществ и прежде всего кроветворения у ребенка,

что соответствует данным литературы о положительном влиянии гормонов щитовидной железы на эритропоэз [1, 6].

Известно, что одной из актуальных проблем для недоношенных детей является дефицит кальция в организме. Практически в 100 % случаев у этих детей к 2–3 месяцам жизни развиваются признаки рахита. В нашем наблюдении обогащение рациона питания матери йодом повлияло и на кальциевый обмен, что проявилось тем, что у детей первой группы медиана уровня кальция в крови к моменту выписки из стационара была достоверно выше, чем таковая у детей второй группы (табл. 1).

При клиническом наблюдении было отмечено, что у детей первой группы в конце первой недели от начала приема матерью «Йодомарина» значительно снижались жалобы на вздутие живота, срыгивание. Это говорит о снижении вегето-висцеральных расстройств, характерных для недоношенных детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы.

Одним из наиболее важных показателей адаптации новорожденных детей является суточная прибавка массы тела. В нашем наблюдении у детей первой группы, чьи матери получали дополнительно «Йодомарин», медиана средней суточной прибавки массы тела была достоверно больше (табл. 2).

Вместе с тем длительность пребывания в стационаре детей в группах достоверно не различалась, что можно объяснить наличием у глубоко недоно-

шених дітей тяжелих соматических захворювань, требуючих длительного лечения. Так, 90 % всех наблюдаемых детей имели внутрижелудочковые кровоизлияния разной степени тяжести.

Известно, что в отличие от доношенных новорожденных у преждевременно родившихся детей отмечается задержка «перекреста» лимфоцитарного и гранулоцитарного ростков из-за выраженной незрелости иммунной системы, дефицита энергетического потенциала, необходимого для гемопоэза, и зачастую присоединившихся инфекционных заболеваний. В нашем наблюдении у детей первой группы к моменту выписки «перекрест» отмечался в два раза чаще, чем у детей второй группы, матери которых не получали «Йодома-

рин». Следовательно, обогащение рациона матери йодом способствует и становлению иммунной системы у детей, которые родились преждевременно.

Выводы

Таким образом, обогащение рациона питания кормящей матери йодом достоверно увеличивало у них суточное количество молока, улучшало адаптационные способности их детей, что проявлялось увеличением суточной прибавки массы тела ребенка, повышением уровня гемоглобина и эритроцитов крови, уровня кальция крови, а также способствовало становлению иммунной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башкирова Л., Руденко А. Біологічна роль деяких есенційних макро- та мікроелементів // Ліки України.— 2004.— № 10.— С. 59—65.
2. Довідник дитячого ендокринолога за 2006 рік (Центр медичної статистики МОЗ України).— К., 2007.— 113 с.
3. Калугіна Л.В. Тиреоїдний статус вагітних жінок залежно від терміну гестації // 6-й Міжнародний конгрес студентів та молодих вчених.— Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.— С.107.
4. Лешенко Р.И. Роль йододефіцита в адаптації новонароджених // Неонатология.— 2007.— № 3 (6).— С. 49—52.
5. Панык В.І., Попович Л.В. Тиреоїдний статус у вагітних та дітей раннього віку за умов йодної недостатності // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні проблеми ендокринології».— Х., 2002.— С. 55—57.
6. Тепперман Дж., Тепперман Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Пер. с англ.; под ред. Я.И. Ажипы.— М.: Мир, 1989.— С. 274—289.
7. Траверсе Г.М., Цвіренко С.М., Ковальова О.М., Траверсе О.М., Вовк Ю.О. Застосування йодомарину у жінок-годувальниць з метою запобігання гіпогалакції // Педіатрія, акушерство та гінекологія.— 2007.— № 4.— С. 27.
8. Хаша И.И. Профилактика фетоплацентарной недостаточности и гипогалактии у юных первородящих // Репродуктивное здоровье женщины.— 2005.— № 1 (21).— С. 14—15.
9. Шилин Д.Е., Шилина С.Ю., Яковлева И.Н. Проблема дефицита йода глазами неонатолога // Consilium medicum.— 2004.— Т. 6, № 1.— С. 4—7.
10. Blomquist H.K., Jonsbo F., Serenius F. Supplementary feeding in the maternity ward shortens the duration of breast-feeding // Acta Paed.— 1994.— Vol. 83, N 11.— P. 1122—1126.
11. Reiterer E., Borkenstein M.H. Funktionsstörungen der Schilddrüse im Kindes- und Jugendalter: Latente Hypothyreose und Hypothyreose und Hyperthyreose // Acta med. austr.— 2003.— Vol. 30, N 4.— P. 107—109.
12. Valdivieso F.S., Kripper C., Ivelic J.A. et al. High prevalence of thyroid dysfunction among psychiatric inpatients // Rev. Med. Chil.— 2006 May.— Vol. 134 (5).— P. 623—628; Epub.— 2006 Jun.— 19.

Особливості адаптації новонароджених залежно від рівня йоду в харчовому раціоні матері

Г.М. Траверсе, Ю.О. Вовк, Аніс Аллагі, М.О. Траверсе

У роботі показано, що введення в харчування жінок-годувальниць «Йодомарину-200» на першому місяці після пологів достовірно підвищувало в них добову кількість молока. Крім того, збагачення раціону матері йодом поліпшувало адаптаційні можливості їхніх дітей, що виявлялося підвищенням добового збільшення маси тіла дитини, зростанням рівня гемоглобіну та еритроцитів крові. Також у цих дітей на момент виписки удвічі частіше відмічається перевага лімфопоезу, що свідчить про підвищення активності імунної системи в завчасно народжених дітей у відповідь на збагачення раціону харчування матері йодом.

Ключові слова: йодна недостатність, лактація, новонароджені діти.

Features of newborn adaptation in relation to the level of iodine in the diet of mother

H.M. Traverse, Yu.A. Vovk, Anis Allagi, M.O. Traverse

The study shows that the introduction of «Yodomarin-200» into the nutrition of nursing mothers in the first month after birth significantly increased their daily amount of milk. In addition, the mother's diet enriched with iodine improved adaptability of their children, which was manifested by the increased daily weight gain, increase in hemoglobin and red blood cells levels of children. Also at the time of discharge these children twice as often revealed the prevalence of lymphopoiesis, indicating increased activity of the immune system in pre-born children in response to the enrichment of the mother's diet with iodine.

Key words: iodine deficiency, lactation, newborn infants. □

Гормональні порушення у хлопців зі спадковими синдромами, що супроводжуються ожирінням та гіпогонадізмом



В.М. Пилипенко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

Мета роботи — з'ясувати гормональні та метаболічні порушення при спадкових синдромах з ожирінням (ССО) та гіпогонадізмом, що найчастіше діагностуються дитячим ендокринологом, а саме при синдромах Прадера—Віллі, Лоуренса—Муна, Барде—Бідля та Коена.

Матеріали та методи. Обстежено 26 пацієнтів чоловічої статі віком від 12 до 18 років, у 8 з яких діагностовано делеції 15 хромосоми (del. 15q1.1-1.3) з клінічними проявами синдрому Прадера—Віллі, у 2 — із проявами синдрому Лоуренса—Муна — делеції 11 хромосоми (del. 11.q13) та у 4 хворих на синдром Барде—Бідля виявлено зміни в 11 хромосомі та 15 хромосомі (del. 11.q13; del. 15q21).

Результати та обговорення. Інсуліно- й лептинорезистентність та гіпогонадотропний гіпогонадізм встановлено в усіх хлопців. Однак прояви метаболічного синдрому в повному обсязі у них не спостерігалися, так як не у всіх хворих була дисліпідемія та порушення толерантності до вуглеводів або цукровий діабет 2 типу. Виявлено інсуліно- й лептинорезистентність при ССО на тлі дефіциту соматотропіну та гонадотропінів.

Висновки. На основі аналізу показників гормональних і метаболічних порушень запропоновано патогенетично нові підходи до лікування хворих на ССО з гіпогонадізмом на тлі психосоціальної корекції.

Ключові слова: ожиріння, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, гіпоталамічний синдром, гіпогонадізм, принципи лікування, синдром Прадера—Віллі, синдром Лоуренса—Муна, синдром Барде—Бідля, синдром Коена.

Одна з найважливіших і актуальних проблем сучасної системи охорони здоров'я та суспільства — значне поширення ожиріння, особливо серед дітей та підлітків чоловічої статі, а також порушення в них у подальшому репродуктивної функції. Пізня діагностика патології або нез'ясовані етіопатогенетичні механізми розвитку захворювання часто призводять до несвоєчасного чи неадекватного лікування. Як наслідок, прогресують тяжкі ускладнення захворювання, такі як атеросклероз, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет (ЦД), гіпогонадізм, безпліддя [1, 7, 13, 14], що стають причиною інвалідизації пацієнтів і додаткових соціальних та сімейних проблем.

Останніми роками увагу науковців і лікарів привертає симптомокомплекс метаболічного синдрому (МС), одним зі складових якого виступає ожиріння, що тісно пов'язане зі способом життя, характеризується значною поширеністю та зумовлює високу смертність [7, 14]. Навіть за неповної маніфестації всіх виявів у дитячому чи підлітковому віці МС призводить до акселерації атеросклеротично-судинних захворювань, а інсулінорезистентність (ІР) як патофізіологічна основа МС відіграє провідну роль у патогенезі трьох найпоширеніших неінфекційних захворювань: ЦД 2 типу, ішемічної хвороби серця та арте-

Стаття надійшла до редакції 8 червня 2012 р.

ріальної гіпертензії (АГ) [13, 14]. Серед основних причин ІР можливими є рецепторні і/або пострецепторні дефекти дії інсуліну, а також мутації генів — рецепторів інсуліну, ІРС, РІЗ-кінази, ФНО α , РРА γ , АПФ, білків-транспортів глюкози. Однак не виключені також зміни генів 15 хромосоми (гени UBE3A, SNRPN та ISW), які контролюють рецепторну нечутливість до інсуліну, розвиток ожиріння й гіпоталамічних порушень [4, 7, 8]. Тобто якщо одразу два гени UBE3A материнської 15 хромосоми замість одного залучаються в роботу, але не працює жодний ген SNRPN батьківської 15 хромосоми, то розвивається ожиріння, порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарної системи і, як наслідок, наприклад, синдром Прадера—Віллі [6, 11].

Поєднання ожиріння й ЦД не викликає здивування ендокринологів, особливо коли це стосується ЦД 2 типу в дорослих, а не дітей або підлітків. Але спостерігаються й такі спадкові синдроми, які з раннього віку виявляються поєднанням ожиріння та гіпогонадізму на тлі інших гіпоталамо-гіпофізарних порушень та розвитку в пацієнтів ЦД 2 типу. До таких спадкових синдромів, які супроводжуються ожирінням (ССО), найпоширеніші в популяції та діагностуються лікарями — ендокринологами й генетиками, належать синдроми: Прадера—Віллі (СПВ, Prader—Willi syndrome), Лоуренса—Муна (СЛМ, Lawrence—Moon syndrome), Барде—Бідля (СББ, Bardet—Biedl syndrome), Коена (СК, Cohen syndrome), Альстррома (Alstrom syndrome), Бер'єсона—Форсмана—Лемана (Вор'єсон—Форссман—Лемман синдром), карликовість Ларона (Pituitary dwarfism Laron type) [5]. Однак досі не з'ясовані метаболічні та гормональні порушення, що викликають їх специфічні клінічні прояви, зокрема зміни секреції інсуліну, лептину, ліпідів, гіпофізарних, тиреоїдних і статевих гормонів. Окремі дослідники й лікарі виявляли в таких хворих дефіцит деяких гіпофізарних гормонів, порушення толерантності до вуглеводів або навіть стійку гіперглікемію і ЦД 2 типу [5, 8, 9, 10, 12]. Ожиріння ж при ССО зазвичай пов'язують із генними чи хромосомними аномаліями, а не з МС [6, 10, 11, 14].

Мета дослідження — з'ясувати метаболічні та гормональні порушення у хворих на ССО з гіпогонадізмом з подальшою розробкою принципів лікування та медико-соціальної реабілітації таких хворих.

Матеріали та методи

Обстежено 26 пацієнтів чоловічої статі віком від 12 до 18 років (середній вік — $(15,4 \pm 3,5)$ року) із клінічно та генетично підтвердженими діагнозами ССО з гіпогонадізмом: СПВ, СЛМ, СББ, СК. Діагноз встановлювали за клінічними проявами основних і додаткових симптомів, представлених в атласах клінічної генетики [5], та за результата-

ми додаткового цитогенетичного дослідження (каріотипування та ДНК-методи дослідження хромосом). Загальна характеристика обстежених хворих наведена в табл. 1.

У дослідження залучені пацієнти, які попередньо не отримували лікування. Протягом дослідження всім хворим обчислювали індекс маси тіла, перевіряли рівень глікемії натще та протягом доби, визначали глікований гемоглобін, рівень С-пептиду, лептину, соматотропного гормону (СТГ) — базального і стимульованого, інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), тиротропіну (ТТГ) і тиреоїдних гормонів, гонадотропінів (ЛГ, ФСГ) і тестостерону. Результати обстеження наведені в табл. 2. Цитогенетичні обстеження проводили в медико-генетичних лабораторіях України, Росії та Німеччини.

Під час аналізу даних дотримувалися вимог доказової медицини та біостатистики, застосовуючи підходи сучасної неінфекційної епідеміології [2]. Статистичний аналіз здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою програми Origin 7.5. Для статистичної обробки даних використовували критерій Стьюдента (t) з визначенням мінімального (досягнутого) рівня значущості (p) та критерію Вілкоксона—Манна—Уїтні для малих вибірок. Різницю між показниками вважали статистично значущою при $p < 0,05$, що свідчило про 95 % вірогідність.

Результати та обговорення

Проведене дослідження показало, що у всіх хворих на ССО наявне ожиріння переважно II і III ступеня за абдомінальним типом, але АГ спостерігається лише у 17 (47,22 %) осіб, причому переважно при СПВ (73,82 %), що є достовірним показником ($p < 0,05$), і не спостерігається в жодного пацієнта із СК. Порушення глікемії натще не відмічалось в обстеженої когорти пацієнтів, але у всіх хворих була сплюснена цукрова крива. Водночас HbA_{1c} перебував у межах норми (табл. 1).

Показники гормонального обстеження (табл. 2) свідчать про соматотропну й гонадотропну недостатність і дефіцит тестостерону, при цьому ІФР-1 у межах норми, що збігається з результатами деяких інших досліджень [3, 9, 10, 12–14, 15]. Ми виявили достовірне значне підвищення рівнів С-пептиду й лептину у крові, що може розцінюватись як інсуліно- і лептинорезистентність [4, 7–9, 14, 15]. Зміни аналогічних показників при аліментарно-конституційному або гіпоталамічному ожирінні не були виявлені іншими дослідниками [1, 3, 9, 12–14]. Гормональні дослідження при ССО з гіпогонадізмом раніше не проводилися, лише встановлена кореляція абдомінального ожиріння із дефіцитом статевих стероїдів, зокрема андрогенів, та їх вплив на розвиток МС і його ускладнень [9, 12, 13, 14]. Найбільш

Таблиця 1

Загальна характеристика когорти хворих із ССО

Показники	СПВ	САМ	СББ	СК
Кількість хворих, n	11	5	6	4
Абдомінальний тип ожиріння, n (%)	17 (100)*	7 (100)*	8 (100)*	4 (100)*
АГ, n (%)	11 (73,82)*	3 (46,09)*	3 (37,5)*	—
Індекс маси тіла, кг/м ² (σ)	47,92 (6,15)	38,14 (3,72)	39,14 (4,62)	36,44 (4,36)
Глюкоза крові натше, ммоль/л (σ)	4,9 (0,46)	5,1 (0,38)	4,6 (0,57)	4,9 (0,53)
HbA _{1c} , % (σ)	5,65 (0,55)	5,24 (0,13)	5,12 (0,44)	5,18 (0,63)
Мутації хромосом, n (%), (локуси)	8 (64,71)*, (del. 15q1.1-1.3)	2 (28,57)*, (del. 11.q13)	4 (62,50)*, (del. 11.q13; del. 15q21)	**

Примітка. * — % хворих цієї групи; ** — цитогенетичне обстеження не проводилося.

Таблиця 2

Гормональне обстеження хворих із ССО

Показники	СПВ	САМ	СББ	СК	Норма
С-пептид, пМоль/л,	1543,92* [994,91—2864,36]	1102,44* [1024,66—1884,42]	1102,44* [999,98—1784,75]	1058,23* [964,88—1384,45]	206—934
Лептин, нг/мл	41,23* [29,75—56,88]	38,72* [32,45—50,18]	39,68* [31,24—50,33]	37,42* [28,65—47,75]	18—25
СТГ, нг/мл, базовий [стимульований]	1,81 ± 0,48 [4,18 ± 1,46]*	0,83 ± 0,16* [2,13 ± 0,06]*	0,83 ± 0,11* [2,13 ± 0,06]*	1,26 ± 0,88 [8,10 ± 1,36]	2,14 ± 0,44 [12,34 ± 1,86]
ІФР-1, нг/мл	315,31 [229,75—544,88]	268,24 [198,75—476,84]	276,34 [208,45—468,55]	268,24 [249,64—498,89]	219—644
ТТГ, мМО/л	3,44 ± 0,28	2,14 ± 0,33	2,46 ± 0,45	2,06 ± 0,64	0,17—4,05
T ₄ (вільний), пмоль/л	14,26 ± 2,56	13,88 ± 2,66	14,92 ± 1,84	15,45 ± 1,36	11,5—23,0
ЛГ, мкОд/мл	2,47 ± 1,04*	2,82 ± 1,04*	2,68 ± 1,04*	2,12 ± 1,55	10,84 ± 3,45
ФСГ, мкОд/мл	2,66 ± 1,45*	2,83 ± 1,85*	2,12 ± 1,08*	1,96 ± 1,78	12,36 ± 3,66
Тестостерон, нмоль/л	2,86 ± 1,55*	2,74 ± 2,04*	2,36 ± 1,72*	1,66 ± 3,84	19,85 ± 3,45

Примітка. * — вірогідність різниці досліджуваних показників (p < 0,05).

виражені та значущі зміни гормональних показників і клініка МС виявлені в усіх пацієнтів із ССО з гіпогонадізмом. Первинні або вторинні порушення функції щитоподібної залози в них не спостерігалися.

З'ясовані метаболічні та гіпоталамо-гіпофізарні порушення відкривають новий погляд на причинно-наслідкові зв'язки маніфестації ожиріння та акселерації атеросклеротично-судинних захворювань і розвитку ускладнень у хлопців зі ССО з гіпогонадізмом, а отже, потребують додаткового лікування ендокринолога на тлі психосоціальної корекції патологічного стану.

Висновки

1. У хлопців зі ССО з гіпогонадізмом виявлено інсуліно- й лептинорезистентність, при цьому

найбільш виражені зміни корелюють із показником ступеня ожиріння.

2. Інсуліно- й лептинорезистентність при ССО з гіпогонадізмом слугують показанням для своєчасного та раціонального призначення препаратів, що нормалізують метаболічні порушення і, зокрема, рецепторну чутливість до інсуліну.

3. В усіх хлопців, хворих на ССО з гіпогонадізмом, діагностовано дефіцит соматотропної й гонадотропної функції гіпофіза та дефіцит тестостерону, що потребує замісної гормонотерапії препаратами гормону росту, гонадотропнів і андрогенів.

4. Прогресивні високі рівні С-пептиду й лептину можуть уважатися маркерами розвитку ЦД 2 типу, атеро-судинних ускладнень та несприятливого прогнозу для життя пацієнтів зі ССО з гіпогонадізмом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аверьянов А.П. Ожирение у детей и подростков: клиничко-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложненного // Международный эндокринологический журнал.— 2009.— № 4 (22).— С. 90—98.
2. Власов В.В. Введение в доказательную медицину.— М.: «Медиа Сфера», 2001.— 392 с.
3. Волеводз Н.Н., Еремина И.А., Семичева Т.В. Ранняя диагностика синдрома Барде—Бидля, ассоциированного с ожирением // Ожирение и метаболизм.— 2008.— № 1 (14).— С. 39—42.
4. Залевская А.Г. Глюкозотоксичность. Бета-клетка: секреция инсулина в норме и патологии.— М., 2005.— С. 53—64.
5. Козлова С.И. и др. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование.— М.: Медицина, 1996.— 586 с.
6. Ридли М. Геном: автобиография вида в 23 главах (открытия, которые потрясли мир).— М.: «Эксмо», 2008.— 388 с.
7. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / Под ред. В.Н. Коваленко— К.: Четверта хвиля, 2009.— 416 с.
8. Плехова О.І., Хижняк О.О., Багацька Н.В. та ін. Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду у хлопців (клініка, діагностика, прогнозування перебігу, лікування): Методичні рекомендації.— Харків, 2005.— 24 с.
9. Хижняк О.О., Плехова Е.И., Сумина Т.Н., Багацька Н.В. Роль наследственных и средовых факторов в формировании гипоталамического синдрома пубертатного периода у мальчиков // Эндокринология.— 2003.— № 2.— С. 221—227.
10. Carmi R., Rokhlina T., Kwitek-Black A.E. et al. Use of DNA pooling strategy to identify a human obesity syndrome locus on chromosome 15 // Hum. Mol. Genet.— 1995.— Vol. 4.— P. 9—13.
11. Kishino T., Wagstaff J. Genomic organization of the UBT3A E6-AP gene and related pseudogenes // Genomics.— 1998.— Vol. 47.— P. 101—107.
12. Laaksonen P. et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study // Eur. J. Endocrinol.— 2003.— Vol. 149 (6).— P. 601—608.
13. Qiao Q. et al. DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women // Diabetologia.— 2006.— Vol. 49 (12).— P. 2837—2846.
14. Walley A.J., Blakemore A.L., Froguel P. Genetics of obesity and prediction of risk for health // Hum. Mol. Genet.— 2006.— Vol.15, N 2.— P. 124—130.

Гормональные нарушения у юношей с наследственными синдромами, сопровождаемыми ожирением и гипогонадизмом

В.Н. Пилипенко

Цель работы — определение метаболических и гормональных нарушений при наследственных синдромах с ожирением (НСО) и гипогонадизмом, которые наиболее часто встречаются в практике детского эндокринолога, а именно при синдромах Прадера—Вилли, Лоуренса—Муна, Барде—Бидля и Коэна.

Материалы и методы. Обследовано 26 пациентов, у 8 из которых диагностированы мутации 15 хромосомы (del. 15q1.1-1.3) с клиническими проявлениями синдрома Прадера—Вилли, у 2 — с проявлениями синдрома Лоуренса—Муна — делеции 11 хромосомы (del. 11.q13) и у 4 больных с синдромом Барде—Бидля выявлены изменения в 11 хромосоме и в 15 хромосоме (del. 11.q13; del. 15q21).

Результаты и обсуждение. Инсулино-, лептинорезистентность и гипогонадотропный гипогонадизм определяются у всех больных. Однако проявления метаболического синдрома в полном объеме у них не отмечалось: не у всех больных выявлена дислипидемия и нарушения толерантности к углеводам или сахарный диабет 2 типа, но почти у всех наблюдалась плоская гликемическая кривая. При НСО диагностирована инсулино- и лептинорезистентность на фоне дефицита соматотропина и гонадотропинов.

Выводы. На основании данных о гормональных и метаболических нарушениях предлагаются патогенетически новые подходы к лечению больных с НСО на фоне психосоциальной коррекции.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, гипоталамический синдром, гипогонадизм, принципы лечения, Синдром Прадера—Вилли, синдром Лоуренса—Муна, синдром Барде—Бидля, синдром Коэна.

Hormonal dysfunction in young men with hereditary syndromes accompanied by obesity and hypogonadism

V.M. Pylypenko

The aim is to define the metabolic and hormonal disorders that have been determined in case of hereditary syndromes with obesity (HSO) and hypogonadism, i.e. Prader—Willi syndrome, Laurence—Moon syndrome, Bardet—Biedl syndrome and Cohen syndrome.

Materials and methods. 26 patients were examined, including 8 patients with chromosome 15 abnormalities (del. 15q1.1-1.3) and clinical manifestations of Prader—Willi syndrome; 2 patients with Laurence—Moon syndrome and chromosome 11 deletions (del. 11.q13); and in 4 patients with Bardet—Biedl syndrome and abnormalities of chromosomes 11 and 15 (del. 11.q13; del. 15q21).

Results and discussion. Insulin and leptin resistance and hypogonadotropic hypogonadism were detected in all the patients. However, they did not reveal full-scale manifestations of metabolic syndrome: dyslipidemia and abnormal tolerance to carbohydrates or type 2 diabetes were not detected in all the patients, but almost all of them had a flattened glycemic curve. Insulin and leptin resistance against the background of somatotropin and gonadotropins deficiency was detected in case of HSO.

Conclusions. Having analysed hormonal and metabolic disorders we propose pathogenetically new approaches to treatment of patients with HSO against the background of psychosocial correction.

Key words: obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, hypothalamic syndrome, hypogonadism, principles of treatment, Prader—Willi syndrome, Laurence—Moon syndrome, Bardet—Biedl syndrome, Cohen syndrome.

Гормональні маркери серцево-судинних порушень у дітей, хворих на муковісцидоз



Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова

Запорізький державний медичний університет

Мета дослідження — визначення ролі альдостерону, лептину та трансформувального фактора росту- β 1 у формуванні серцево-судинних порушень у дітей, хворих на муковісцидоз.

Матеріали та методи. Обстежено 56 дітей, хворих на муковісцидоз, із панкреатичною недостатністю віком від 3 до 15 років. Контрольну групу склали 42 здорові дитини. Усім пацієнтам проведено доплерографічне дослідження серця та визначення вмісту альдостерону, лептину і трансформувального фактора росту- β 1 у сироватці крові.

Результати та обговорення. Встановлено, що в дітей, хворих на муковісцидоз, відбувається зниження вмісту альдостерону та лептину в сироватці крові з одночасним підвищенням рівня трансформувального фактора росту- β . При цьому виявлені зміни супроводжувалися розвитком кардіогемодинамічних розладів та ремоделюванням міокарда лівого шлуночка.

Висновки. Перебіг муковісцидозу в дітей характеризується розвитком серцево-судинних порушень, формування яких відбувається на тлі зниження рівнів альдостерону та лептину з одночасним підвищенням вмісту трансформувального фактора росту- β 1 в сироватці крові.

Ключові слова: альдостерон, лептин, трансформувальний фактор росту- β 1, серцево-судинна система, діти, муковісцидоз.

Важливою проблемою сучасної медицини в цілому та педіатрії зокрема залишаються хронічні бронхолегеневі захворювання, у тому числі й муковісцидоз, що зумовлено постійним поширенням цієї патології серед дитячого населення. Тісний функціональний взаємозв'язок органів дихання та серцево-судинної системи при патології бронхолегеневої системи стає причиною високої частоти порушень серцевої діяльності, у регуляції якої особливе місце посідають зміни обміну речовин, процесів утворення енергії, що призводить до дистрофії міокарда, недостатності скоротливої та інших функцій серця [1]. Порушення секреції та екскреції гормонів впливає на різні види обміну: вуглеводний, білковий, ліпідний, електролітний, унаслідок чого брак або надлишок будь-якого гормону в організмі супроводжується залученням у патологічний процес серцево-судинної системи [1]. Патологія серцево-судинної системи, що ви-

никає вторинно, обтяжує перебіг основного захворювання. Відомо, що виникнення серцево-судинних розладів супроводжується включенням комплексу компенсаторних механізмів, як тимчасових, так і довготривалих, спрямованих на підтримку роботи серцевого м'яза. Останні через посилення серцевого кровотоку, скоротливої активності міокарда і гіпертрофію стабілізують діяльність міокарда. Проте тривале «використання» цих компенсаторних механізмів урешті-решт призводить до несприятливих ефектів, насамперед до підвищення потреби міокарда в кисні та зниження його резервних можливостей, що може зумовити розвиток енергетичного дефіциту та ремоделювання міокарда лівого шлуночка [5, 9]. У багатьох випадках ремоделювання лівого шлуночка передує клінічним виявам серцевої недостатності, обтяжуючи систолічну й діастолічну дисфункцію шлуночків [6, 10].

Стаття надійшла до редакції 14 червня 2012 р.

Останніми роками отримано деякі докази участі альдостерону в процесах структурних змін серця та судин. Встановлено вплив альдостерону на процес розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у хворих з артеріальною гіпертензією, післяінфарктного кардіосклерозу, його значення у виникненні серцевої недостатності, аритмій та раптової серцевої смерті [2, 8]. Проте не визначено патогенетичну роль альдостерону в процесах ремоделювання серцево-судинної системи при муковісцидозі в дітей.

Сьогодні також встановлений зв'язок між кількістю лептину та захворюваннями серцево-судинної системи у хворих з ожирінням. Унаслідок порушення синтезу лептину виникають порушення контрактильної функції міоцитів з розвитком міокардіальної дисфункції [22]. Згідно з даними літератури рівень лептину в плазмі крові корелює з наявністю таких кардіологічних захворювань у дорослих, як гострий інфаркт міокарда та інсульт [26]. Припускається, що лептин прямо або опосередковано через імунну систему може змінювати активацію та синтез цитокінів, які вносять значний вклад у виникнення та прогресування серцевої патології [19].

Один із патогенетичних факторів, що призводить до активації процесів фіброзування та гіпертрофії міокарда, — трансформувальний фактор росту-β1 (ТФР-β1) [14]. З активацією ТФР-β1 пов'язують фенотипічну неоднорідність міофібробластів, а значить, і можливість утворення ними сполучної тканини, тому що ці клітини здібні синтезувати глікопротеїди та всі типи колагену [15]. ТФР-β1 безпосередньо потенціює процеси росту та диференціювання тканин. Оцінка вмісту цього ростового фактора може використовуватися з метою визначення груп високого ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень [4].

Мета роботи — визначення ролі альдостерону, лептину та трансформувального фактора росту-β1 у формуванні серцево-судинних порушень у дітей, хворих на муковісцидоз.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 56 дітей із муковісцидозом з панкреатичною недостатністю віком від 3 до 15 років (середній вік — $(9,8 \pm 0,5)$ року). Тяжкість стану хворих на муковісцидоз оцінювали за шкалою Швахмана [24]. Контрольну групу склали 42 здорові дитини, репрезентативні за віком і статтю.

Ультразвукове 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 «Medisson. 8000» з фазованим давачем 2—5 ф АС (США). Морфометричні показники серця та систолічну

функцію оцінювали за допомогою таких показників: кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-систолічний розміри (КСР) лівого шлуночка, кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-систолічний (КСО) об'єми лівого шлуночка, товщина міокарда задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП), ударний об'єм (УО), фракція викиду (ФВ) та їх відповідні індекси в перерахунку на площу поверхні тіла. Площу поверхні тіла розраховували за формулою Мостеллера:

$$BSA = \text{sqrt} ((W \cdot H) / 3600).$$

Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) визначали в грамах (г) за формулою:

$$0,80 \times [1,04 (ТМШП + ТЗСЛШ + КДРЛШ)^3] - \{КДРЛШ\}^3 - 0,6$$

згідно з The Fourt Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents [25]. Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) розраховували за відношенням ММЛШ/зріст у метрах^{2,7} [25].

Вміст альдостерону визначали методом ІФА за допомогою тест-наборів Aldosterone, Elisa (Німеччина). Рівень ТФР-β1 у сироватці крові визначали методом ІФА з використанням комерційного набору TGF-β1, Elisa (Німеччина). Дослідження вмісту лептину в сироватці крові проводили імуноферментним методом за допомогою набору Lepitin (Sandwich), Elisa (Німеччина).

Результати та обговорення

Встановлено, що в групі хворих на муковісцидоз дітей рівень альдостерону був зниженим більше ніж у 2 рази порівняно з контрольною групою і склав $(105,69 \pm 15,09)$ проти $(239,25 \pm 26,76)$ нг/мл відповідно ($p < 0,05$). При цьому найнижчі рівні гормону притаманні дітям із тяжким перебігом хвороби, що підтверджувалося позитивним кореляційним зв'язком між концентрацією альдостерону в сироватці крові та бальною оцінкою за Швахманом ($r = +0,33$).

Проведений аналіз морфофункціонального стану міокарда лівого шлуночка в дітей, хворих на муковісцидоз, залежно від вмісту альдостерону в сироватці крові показав, що зниження рівня цього гормону супроводжувалося зменшенням кінцево-діастолічного та кінцево-систолічного об'ємів шлуночка (коефіцієнт кореляції склав $r = +0,40$ та $r = +0,33$ відповідно). Крім того, у хворих із найнижчими значеннями альдостерону зміни при проведенні ехокардіодопплерографії характеризувалися зниженням фракції викиду ($r = +0,50$). Не отримано кореляційних зв'язків альдостерону з індексом маси міокарда лівого шлуночка в дітей, хворих на муковісцидоз. Проте у 73,3 % пацієнтів, що перебували під спостереженням, низький вміст альдостерону в сироватці крові супроводжувався ремоделюванням міокарда лівого шлуночка

за типом концентричної та ексцентричної гіпертрофії, що, вочевидь, пов'язано з іншими механізмами розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, у першу чергу за рахунок розвитку ендотеліальної дисфункції [3].

Відомо, що важливу роль у синтезі альдостерону відіграють жирні кислоти та адипокіни [20]. За даними літератури, рівень цього гормону залежить від кількості жиру в організмі. Проведені експериментальні дослідження показали, що адипоцити сприяють синтезу альдостерону в надниркових залозах [23]. Існує думка, що синтез альдостерону відбувається під впливом мінералокортикоїдного релізінг-фактора, що виробляється адипоцитами [12].

Ми виявили позитивний кореляційний зв'язок між вмістом альдостерону та лептину у хворих на муковісцидоз ($r = +0,42$). При цьому було встановлено, що в групі хворих на муковісцидоз дітей рівень лептину в плазмі крові, який відображає сумарний енергетичний резерв жирової тканини [17], мав тенденцію до зниження порівняно з контрольною групою і склав ($2,34 \pm 0,57$) проти ($3,62 \pm 0,93$) пмоль/мл відповідно ($p > 0,05$). Отримані нами результати збігаються з висновками інших досліджень. Так, за даними R. Agumugam та співавт. (1997), рівень лептину в сироватці крові 19 дорослих пацієнтів з муковісцидозом виявився зниженим порівняно зі здоровими людьми та не залежав від індексу маси тіла [7]. Аналогічні результати отримані в роботах V. Marchand і співавт. (1999) при дослідженні вмісту лептину в сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз [18]. Як і вміст альдостерону, рівень лептину в сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз, залежав від тяжкості перебігу захворювання. Коефіцієнт кореляції між вмістом лептину та бальною оцінкою стану хворих на муковісцидоз за Швахманом склав $r = +0,49$. Тобто найнижчі значення лептину були притаманні хворим із тяжким перебігом муковісцидозу.

Проведений аналіз морфофункціонального стану міокарда лівого шлуночка у дітей, хворих на муковісцидоз, залежно від вмісту лептину в сироватці крові показав, що в пацієнтів з гіпертрофією міокарда лівого шлуночка вміст лептину був у 2 рази нижчим за показники осіб контрольної групи ($(1,50 \pm 0,35)$ проти $(3,62 \pm 0,93)$ пмоль/мл, $p < 0,05$). При цьому його рівень також вірогідно відрізнявся від концентрації гормону в сироватці крові у хворих із нормальними показниками індексу маси міокарда лівого шлуночка, значення якого склало ($6,37 \pm 1,85$) пмоль/мл ($p < 0,05$). Крім того, у хворих із найнижчими значеннями лептину зміни при проведенні ехокардіографії виявлялися не тільки у збільшенні відносної товщини стінок лівого шлуночка ($r = -0,39$), а й характеризувалися підвищенням фракції викиду ($r = -0,33$), зменшенням ІКДО ($r = +0,32$),

ІКСО ($r = +0,36$) та ІУО ($r = +0,30$). Паралельно з цим відбувалося підвищення градієнта тиску на мітральному ($r = -0,51$) та аортальному клапанах ($r = -0,52$). Тобто зниження рівня лептину у хворих на муковісцидоз призводило до розвитку ремоделювання міокарда лівого шлуночка та формування міокардіальної дисфункції.

У цьому зв'язку викликають зацікавлення роботи зарубіжних вчених [11, 13], які вивчали циркуляційні рівні лептину при різних стадіях серцевої недостатності у хворих з ожирінням і нормальною масою тіла. У цілому ці дослідження показали, що концентрація лептину збільшується в пацієнтів із серцевою недостатністю й ожирінням, але у хворих із нормальною масою тіла його вміст залишається нормальним або навіть знижується. Отримані результати дали дослідникам змогу дійти висновку про те, що лептин захищає від кардіосупресивних ефектів прозапальних цитокинів. Водночас зниження рівня циркуляційного лептину може призвести до розвитку серцевої декомпенсації.

Ще один чинник, що може впливати на рівень альдостерону, — ТФР- β 1. Спостереження багатьох дослідників показали, що ТФР- β 1 становить собою потужний інгібітор продукції альдостерону за рахунок гальмування стероїдогенезу клітинами кори надниркових залоз [16, 21].

Ми встановили вищий вміст ТФР- β 1 у сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз ($(879,6 \pm 149,2)$ пмоль/л) порівняно з його значеннями в пацієнтів контрольної групи ($(509,6 \pm 28,2)$ пмоль/л; $p < 0,05$). При цьому кореляційний аналіз показав негативну залежність рівня в сироватці крові ТФР- β 1 від альдостерону ($r = -0,35$), що опосередковано підтверджує дані про здатність ТФР- β 1 пригнічувати синтез альдостерону та лептину ($r = -0,49$). При зіставленні значень концентрації ТФР- β 1 у хворих на муковісцидоз і тяжкості перебігу встановлено, що найбільші його значення притаманні хворим із тяжким перебігом муковісцидозу. Коефіцієнт кореляції між вмістом ТФР- β 1 і бальною оцінкою стану хворих на муковісцидоз за Швахманом склав $r = -0,68$.

Також виявлено позитивний зв'язок між вмістом ТФР- β 1 та ІММЛШ ($r = +0,46$) у хворих на муковісцидоз. При цьому збільшення маси міокарда лівого шлуночка відбувалося насамперед за рахунок гіпертрофії його стінок, про що свідчила отримана пряма кореляційна залежність між рівнем ТФР- β 1 та відносною товщиною стінки міокарда лівого шлуночка ($r = +0,34$) і зворотна — з ІКДО ($r = -0,34$) і ІКСО ($r = -0,45$).

Таким чином, проведене дослідження дало змогу встановити тісний взаємозв'язок між вмістом у сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз, альдостерону, лептину і ТФР- β 1 з розвитком кардіогемодинамічних розладів та ремоделюванням міокарда лівого шлуночка. Виявлені нами знижені рівні альдостерону та лептину в плазмі

крові з одночасним підвищенням вмісту ТФР- β 1 у дітей, хворих на муковісцидоз, можуть стати одним з біомаркерів формування серцево-судинних порушень.

Висновки

1. Перебіг муковісцидозу в дітей характеризується розвитком ремоделювання міокарда лівого шлуночка.

2. Формування серцево-судинних порушень у дітей, хворих на муковісцидоз, відбувається на тлі зниження вмісту альдостерону та лептину з одночасним підвищенням рівня трансформувального фактора росту- β 1 у сироватці крові.

3. Визначення альдостерону, лептину і трансформувального фактора росту- β 1 у сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз, може бути використано як предиктор розвитку серцево-судинних порушень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зубкова Т.В., Тронько Н.Д. Сердце при эндокринных заболеваниях.— К.: Библиотечка практикующего врача, 2006.— 200 с.
2. Лапшина А.А., Салех Саид Наджар, Шкапо В.А. Содержание альдостерона в плазме крови при хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом // Укр. мед. альманах.— 2003.— № 6.— С. 84—87.
3. Леженко Г.О., Пашкова О.Є. Ремоделирование миокарда левого желудочка и эндотелиальная дисфункция у детей, хворих на муковісцидоз // Запорожский медицинский журнал.— 2011.— Т. 13, № 2.— С. 95—97.
4. Ликов В.Ф., Степченко М.А. Взаимосвязь содержания эндотелина-1, трансформирующего фактора роста- β 1 с процессами ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с истинной полицитемией // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.— 2007.— № 1.— С. 42—44.
5. Пархоменко А., Иркин О., Кушнир С. Клинические аспекты постинфарктного моделирования левого желудочка сердца: от повреждения миокарда к сердечной недостаточности // Доктор.— 2001.— № 4.— С. 36—39.
6. Терешенко С.Н. Систолическая функция левого желудочка в развитии хронической сердечной недостаточности и ингибиторы АПФ // Consilium Medicum.— 2002.— Т. 4.— № 11.— С. 32—35.
7. Arumugam R., LeBlanc A., Karczewski J., Hardin D.S. Serum Leptin Levels in Cystic Fibrosis // Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition: October.— 1997.— Vol. 25 (4).— P. 458.
8. Bauersachs J., Fraccarollo D. Aldosterone antagonism in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure // Minerva Cardioangiolog.— 2003.— Vol. 51.— P. 155—164.
9. Cohn J.N. Critical review of heart failure: the role of left ventricular remodeling in the therapeutic response // Clin. Cardiol.— 1995.— Vol. 18 (suppl. IV).— P. 4—12.
10. De Simone G., Daniels S.R., Devereux R.B. et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight // J. Am. Coll. Cardiol.— 1992.— Vol. 20.— P. 1251—1260.
11. Doehner W., Pflaum C.D., Rauchhaus M. et al. Leptin, insulin sensitivity and growth hormone binding protein in chronic heart failure with and without cardiac cachexia // Eur. J. Endocrinol.— 2001.— Vol. 145.— P. 727—735.
12. Ehrhart-Bornstein M., Arakelyan K., Arakelyan A.W. et al. Fat cells may be the obesity-hypertension link: human adipogenic factors stimulate aldosterone secretion from adrenocortical cells // Endocrine Research.— 2004.— Vol. 30.— N 4.— P. 865—870.
13. Filippatos G.S., Tsilias K., Venetsanou K. et al. Leptin serum levels in cachectic heart failure patients. Relationship with tumor necrosis factor- β system // Int. J. Cardiol.— 2000.— Vol. 76.— P. 117—122.
14. Laviades C., Varo N., Diez J. Transforming growth factor beta in hypertensives with cardiorenal damage // Hypertension.— 2000.— Vol. 36 (4).— P. 517—522.
15. Leask A. TGFbeta, cardiac fibroblasts, and the fibrotic response // Cardiovasc. Res.— 2007.— Vol. 74 (2).— P. 207—212.
16. Liakos P., Lenz D., Bernhardt R., Feige J.J., Defaye G. Transforming growth factor beta1 inhibits aldosterone and cortisol production in the human adrenocortical cell line NCI-H295R through inhibition of CYP11B1 and CYP11B2 expression // J. Endocrinol.— 2003.— Vol. 176 (1).— P. 69—82.
17. Mantzoros C.S. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence // Ann. Intern. Med.— 1999.— Vol. 130.— P. 671—680.
18. Marchand V., Baker S.S., Baker R.D. Leptin Level in Children With Cystic Fibrosis, Effect of Megestrol Acetate Treatment // Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.— 1999.— Vol. 29 (4).— P. 512.
19. Maruyama I., Nakata M., Yamaji K. Effect of leptin in platelet and endothelial cells. Obesity and arterial thrombosis // Ann. NY Acad. Sci.— 2000.— Vol. 902.— P. 315—319.
20. Min Ae Lee, Bohm M., Paul M., Ganten D. Tissue renin-angiotensin systems: their role in cardiovascular disease // Circulation.— 1993.— Vol. 87.— N 5.— P. IV7—IV13.
21. Moré E., Fellner T., Doppelmayr H. et al. Transforming growth factor beta1 inhibits aldosterone and cortisol production in the human adrenocortical cell line NCI-H295R through inhibition of CYP11B1 and CYP11B2 expression // The Journal of endocrinology.— 2003.— Vol. 176.— P. 83—94.
22. Nickola M.W., Wold L.E., Colligan P.B. et al. Leptin Attenuates Cardiac Contraction in Rat Ventricular Myocytes // Hypertension.— 2000.— Vol. 36.— P. 501—505.
23. Petrasko D., Jensen G., Tuck M., Stern N. In vitro effects of insulin on aldosterone production in rat zona glomerulosa cells // Life Sciences.— 1992.— Vol. 50.— N 23.— P. 1781—1787.
24. 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.
25. The Fourt Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents // Pediatrics.— 2004.— Vol. 114 (2).— P. 555—576.
26. Wolk R., Johnson B.D., Somers V.K. Leptin and the ventilatory response to exercise in heart failure // J. Am. Coll. Cardiol.— 2003.— Vol. 42.— P. 1644—1649.

Гормональные маркеры сердечно-сосудистых нарушений у детей, больных муковисцидозом

Г.А. Леженко, Е.Е. Пашкова

Цель исследования — определение роли альдостерона, лептина и трансформирующего фактора роста- β 1 в формировании сердечно-сосудистых нарушений у детей с муковисцидозом.

Материалы и методы. Обследовано 56 детей с муковисцидозом с панкреатической недостаточностью в возрасте от 3 до 15 лет. Контрольную группу составили 42 здоровых ребенка. Всем детям было проведено доплерографическое исследование сердца и определение содержания альдостерона, лептина и трансформирующего фактора роста- β 1 в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у детей с муковисцидозом отмечается снижение содержания альдостерона и лептина в сыворотке крови с одновременным повышением уровня трансформирующего фактора роста- β 1. При этом выявленные изменения сопровождались формированием кардиогемодинамических расстройств и ремоделированием миокарда левого желудочка.

Выводы. Течение муковисцидоза у детей характеризуется развитием сердечно-сосудистых нарушений, формирование которых происходит на фоне снижения уровней альдостерона и лептина с одновременным повышением уровня трансформирующего фактора роста- β 1 в сыворотке крови.

Ключевые слова: альдостерон, лептин, трансформирующий фактор роста- β 1, сердечно-сосудистая система, дети, муковисцидоз.

Hormonal markers of cardiovascular disorders in children with cystic fibrosis

G.O. Lezhenko, O.E. Pashkova

The aim of the study was to determine the role of aldosterone, leptin and transforming growth factor- β 1 in the formation of cardiovascular disorders in children with cystic fibrosis.

Materials and methods. The study involved 56 children suffering from cystic fibrosis with pancreatic insufficiency aged 3–15 years. The control group consisted of 42 healthy children. All the children underwent Doppler cardiac ultrasound and had their serum levels of aldosterone, leptin and transforming growth factor-b1 determined.

Results and discussion. It was found that children with cystic fibrosis had decreased levels of aldosterone and leptin in the blood serum and simultaneous increase of transforming growth factor-b1 level. Meanwhile the revealed changes were accompanied by the formation of cardiac hemodynamic disorders and left ventricular remodeling.

Conclusions. The course of cystic fibrosis in children is characterized by the development of cardiovascular disorders, whose formation is accompanied by the decrease of aldosterone and leptin levels at the background of the increased levels of transforming growth factor-b1 in the serum.

Key words: aldosterone, leptin, transforming growth factor- β 1, cardiovascular system, children, cystic fibrosis.

Вплив помпової терапії на функцію підшлункової залози у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу



О.В. Коноваленко^{1, 2}, В.Й. Кресюн¹,
В.Л. Коноваленко²

¹ Одеський національний медичний університет

² Багатопрофільна діагностична лабораторія
МП «Діамед», Одеса

Мета дослідження — вивчення впливу препаратів інсуліну ультракороткої дії за умов постійної підшкірної ін'єкції інсуліну (ППІ) і безперервного моніторингу глюкози (БМГ) на функцію підшлункової залози у хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 та 2 типу.

Матеріали та методи. Проаналізовано дані 120 хворих із ЦД, серед яких 70 із ЦД 1 типу, 50 — із ЦД 2 типу. Пацієнти в 1 і 2 групах отримували комбінації ізофан інсуліну та інсуліну аспарт (багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну; у 3 і 4 групах вводили глюлізин шляхом ППІ. Контроль рівня глюкози здійснювали за допомогою глюкометра (групи 1 і 3) або шляхом БМГ (групи 2 і 4). Для оцінки функціонального стану підшлункової залози досліджували вміст α -амілази, СА19-9 і С-пептиду на початку та через 6 міс лікування.

Результати та обговорення. Застосування БМГ з інсуліновою помпою у хворих на ЦД 1 типу зумовило нормалізацію (зростання до фізіологічного рівня) вмісту амілази крові, що означає певне поліпшення екзокринної функції бета-клітин підшлункової залози. За умов поєднання БМГ з інсуліновою помпою протягом 6 міс у хворих на ЦД 2 типу спостерігали найнижчий рівень С-пептиду, що свідчить про зниження резистентності тканин до інсуліну. Комбіноване застосування ППІ і БМГ у хворих на ЦД 1 і 2 типу забезпечило найбільше зниження СА19-9, що свідчить про поліпшення функціонального стану підшлункової залози.

Висновки. Застосування БМГ з ППІ у хворих на ЦД 1 і 2 типу поліпшує функціональний стан підшлункової залози.

Ключові слова: безперервний моніторинг глюкози, постійна підшкірна ін'єкція інсуліну, підшлункова залоза.

Згідно з даними ВООЗ, цукровий діабет (ЦД) має всі ознаки неінфекційної епідемії. За прогнозами, у 2025 р. у світі буде приблизно 380 млн хворих на ЦД, серед яких близько 90 % матимуть ЦД 2 типу [1]. Інсулінотерапія залишається першочерговим методом лікування ЦД 1 типу. Аналоги інсуліну швидкої дії (інсуліни лізпро, аспарт і глюлізин) були запропоновані для усунення ускладнень, які притаманні звичайним інсулінам, та необхідність додаткового прийому їжі через 2 год після ін'єкції [5]. Також інсулінотерапія може бути необхідною за тривалого перебігу ЦД 2 типу за умов недостатності синтезу ендогенного інсуліну.

Основні відмінності інсулінової помпи від звичайної інсулінотерапії полягають у використанні винятково інсулінів короткої або ультракороткої дії та в постійному введенні малих доз інсуліну [5]. Останні дослідження підтвердили, що постійна підшкірна ін'єкція інсуліну (ППІ) краще знижує ризик нових випадків і уповільнює прогресування вже наявних судинних ускладнень, ніж звичайні багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну (БЩІ) [10]. Попередні дослідження засвідчили, що застосування ППІ у комбінації з безперервним моніторингом глюкози (БМГ) забезпечує кращий контроль рівня глікемії і HbA_{1c} , ніж БЩІ у хворих на ЦД 1 та 2 типу [2, 3]. Майже відсутні

Стаття надійшла до редакції 14 червня 2012 р.

Коноваленко Олена В'ячеславівна, аспірантка кафедри загальної та клінічної фармакології, лікар-ендокринолог
65009, м. Одеса, Фонтанська дорога, 33/1
Тел.: (050) 392-17-56, (048) 703-30-07

E-mail: insulinpump@rambler.ru; dr.konovalenko@mail.ru

дані про вплив БМГ і ППП окремо та в комбінації між собою на функцію підшлункової залози.

Сучасні дослідження переконливо свідчать про участь маркера раку підшлункової залози CA19-9 (CA19-9) в патогенезі ЦД. Так, вуглеводний антиген CA19-9 позитивно корелював з показниками глікемії і рівнем HbA_{1c} [14]. Важливими індикаторами екзо- й ендокринної функції підшлункової залози слугують рівні амілази і С-пептиду в крові відповідно.

Робота присвячена дослідженню впливу препаратів інсуліну ультракороткої дії за умов ППП і БМГ на функцію підшлункової залози інтерстиційної рідини у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу.

Матеріали та методи

У дослідженні проаналізовано дані 120 хворих із ЦД, серед яких 70 (58,3 %) пацієнтів страждали на ЦД 1 типу, решта – 50 (41,7 %) хворих – на ЦД 2 типу. Усі пацієнти хворіли на ЦД більше ніж 1 рік і отримували стандартну інсулінотерапію понад 3 міс. Усі хворі мали рівень гемоглобіну A_{1c} понад 8,5 %; рівень глюкози натще – понад 8 ммоль/л і постпрандіальний рівень глюкози – понад 11,0 ммоль/л.

Групи формувалися однорідні так, щоб не було достовірних відмінностей між ними за досліджуваними показниками (рівень глікемії, частота гіпоглікемії, рівень гликозилированого гемоглобіну, фруктозою і так далі). У 1 групі було 17 хворих на ЦД 1 типу та 12 з ЦД 2 типу, у 2 групі – 18 пацієнтів з ЦД 1 типу та 13 з ЦД 2 типу, у 3 групі – 17 хворих на ЦД 1 типу та 12 з ЦД 2 типу, і в 4 групі – 18 пацієнтів з ЦД 1 типу та 13 з ЦД 2 типу. Аналіз показників функції підшлункової залози проводили через 6 міс після початку терапії. Хворі у групах 1 і 2 отримували комбінацію ізофан інсуліну та інсуліну аспарт шляхом БЩП. Пацієнти груп 3 і 4 отримували глюлізин або інсулін за допомогою ППП. У групах 1 і 3 контроль рівня глюкози проводили за допомогою глюкометра, у групах 2 і 4 – шляхом БМГ.

Для БМГ використовували систему MiniMed (Medtronic, США), що становить собою систему холтерівського давача для безперервного й автоматичного моніторингу вмісту глюкози в рідині підшкірної тканини в межах діапазону 2,2–22,2 ммоль/л [7]. Для проведення ППП застосовували прилад Medtronic MiniMed Insulin Pump 712 (США) та «Інсулін епайдра» (глюлізин, Sanofi Aventis, Франція). Для БЩП-терапії хворих на ЦД 1 та 2 типів використовували комбінацію ізофан інсуліну + інсуліну аспарт. Для цього застосовували препарати «Протафан» (ізофан інсулін, Novo Nordisk, Данія) і «Новорапід» (інсулін аспарт, Novo Nordisk, Данія). Розрахунок дози інсулінів проводили так: для ізофан інсуліну середньої тривалості дії – 0,6 Од/кг; дозу інсуліну ас-

парт підбирали індивідуально, зазвичай від 0,5 до 1,0 Од/кг/добу, з яких приблизно дві третини вводили перед прийомом їжі. Також проводили корекцію дози інсуліну згідно з результатами глюкометрії і БМГ.

Вміст α -амілази в крові вимірювали шляхом гідролізу 2-хлор-нітрофеніл- α -галактозилмальтозиду з утворенням 2-хлор-4-нітрофенолу [4]. Дослідження рівня вуглеводного антигена 19-9 і С-пептиду в сироватці крові проводили за допомогою твердофазного, хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу (сендвіч) і аналізатора «Імулайт 1000» (Siemens, США) [13].

Лабораторні дослідження проводили в багато-профільній діагностичній лабораторії МП «Діамед» м. Одеси. Усі набори для діагностики *in vitro* зареєстровані в Україні (реєстраційне посвідчення № 3278/2004). Клінічні дослідження виконано згідно з біоетичними нормами (протокол № 15 комісії з біоетики ОНМедУ МОЗ України від 24.02.2012 р.). Отримані в результаті дослідження цифрові дані обчислювали стандартними методами варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Результати та обговорення

Застосування БЩП-терапії окремо або в поєднанні з БМГ протягом 6 міс у хворих на ЦД 1 типу сприяло підвищенню рівня амілази крові на 23,5 і 31,6 % відповідно відносно вихідного рівня ($p < 0,05$) (табл. 1, рис. 1). Призначення ППП у хворих на ЦД 1 типу зумовило підвищення рівня амілази крові на 42,3 і 29,4 % порівняно з групою, де використовували БЩП-терапію окремо або в поєднанні з БМГ, відповідно ($p < 0,05$).

Поєднання інсулінової помпи з БМГ сприяло подальшому зростанню рівня амілази крові. Така комбінація забезпечила зростання рівня амілази крові на 54,0 і 40,1 % відносно хворих на ЦД 1 типу, в яких застосовували лише БЩП або комбінацію БЩП з БМГ, відповідно ($p < 0,05$). Застосування ППП разом з БМГ зумовило перевищення початкового рівня на 86,3 % ($p < 0,05$).

Аналіз досліджуваних показників продемонстрував вплив різних режимів інсулінотерапії на рівень амілази у хворих на ЦД 2 типу. Використання БЩП з БМГ або інсулінової помпи знизило рівень амілази крові у хворих на ЦД 2 типу на 18,4 і 16,8 % відповідно порівняно з рівнем, отриманим при використанні БЩП ($p < 0,05$) (табл. 1).

Водночас жоден із чотирьох режимів інсулінотерапії, що застосовувались у нашій роботі, у хворих на ЦД 1 типу не спричинив істотної зміни рівня С-пептиду в крові (табл. 2).

Застосування режиму БЩП окремо або в поєднанні з БМГ у хворих на ЦД 2 типу сприяло зниженню рівня С-пептиду на 33,0 і 41,4 % відповідно відносно рівня до початку лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 1
Рівень амілази в крові під час БШП, ППП і БМГ у хворих із ЦД 1 і 2 типу

Режим лікування	Рівень амілази в крові, Од/л					
	ЦД 1 типу			ЦД 2 типу		
	n	Вихідний рівень	Через 6 міс	n	Вихідний рівень	Через 6 міс
БШП	17	28,5 ± 1,9	35,2 ± 2,0*	12	47,8 ± 4,2	51,2 ± 4,8
БШП + БМГ	18	29,4 ± 1,6	38,7 ± 1,9*	13	43,4 ± 4,9	41,8 ± 4,6
ППП	17	30,3 ± 1,4	50,1 ± 2,5*	12	49,2 ± 5,8	42,6 ± 4,0
ППП + БМГ	18	29,1 ± 1,7	54,2 ± 2,9*	13	50,6 ± 5,3	47,9 ± 4,7

Примітка. У табл. 1—3: * p < 0,05 (відносно вихідного рівня відповідної групи).

Таблиця 2
Рівень С-пептиду в крові під час БШП, ППП і БМГ у хворих із ЦД 1 і 2 типу

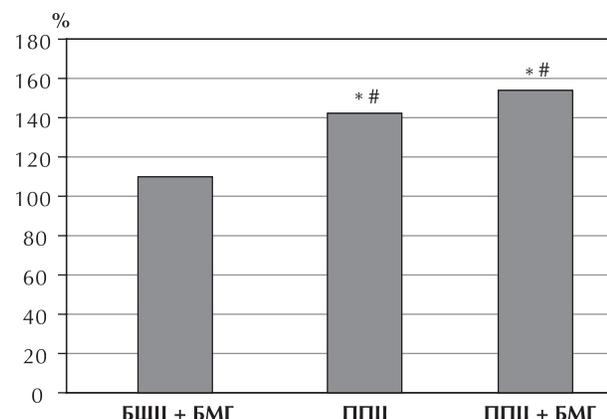
Режим лікування	Рівень С-пептиду в крові, нг/мл					
	ЦД 1 типу			ЦД 2 типу		
	n	Вихідний рівень	Через 6 міс	n	Вихідний рівень	Через 6 міс
БШП	17	< 0,1	< 0,1	12	9,1 ± 0,6	6,1 ± 0,4*
БШП + БМГ	18	< 0,1	< 0,1	13	8,7 ± 0,4	5,1 ± 0,3*
ППП	17	< 0,1	< 0,1	12	8,5 ± 0,6	4,6 ± 0,2*
ППП + БМГ	18	< 0,1	< 0,1	13	9,3 ± 0,7	4,0 ± 0,2*

(табл. 2; рис. 2). За умов поєднання БШП-терапії з постійним моніторингом глюкози у хворих на ЦД 2 типу рівень С-пептиду знизився на 16,4 % порівняно з пацієнтами з ізольованим застосуванням БШП-терапії (p < 0,05). Використання інсулінової помпи ще більше знизило рівень С-пептиду — на 24,6 % відносно хворих, у яких використовували БШП (p < 0,05).

Призначення ППП знизило вихідний рівень С-пептиду на 47,1 % (p < 0,05). Поєднання інсулінової помпи з БМГ забезпечило найнижчий рівень С-пептиду. Так, застосування цієї комбінації протягом 6 міс сприяло зниженню рівня С-пептиду на

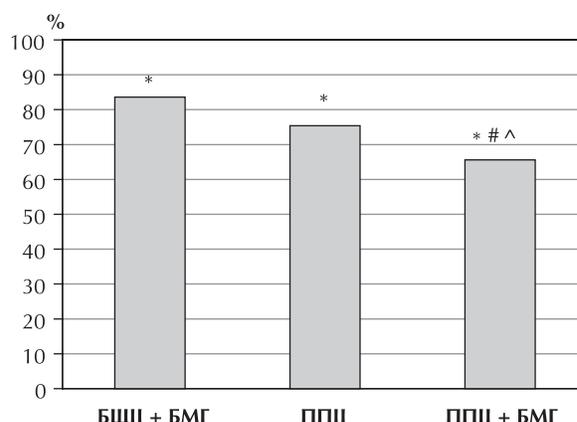
34,4 % порівняно з хворими, у яких використовували лише БШП-терапію; на 21,6 % відносно хворих, у яких поєднували БШП-терапію з постійним моніторингом глюкози; і на 13,0 % порівняно з пацієнтами, у яких використовували ППП (p < 0,05). Шестимісячне призначення комбінації ППП в поєднанні з БМГ знизило вихідний рівень С-пептиду на 57,0 % (p < 0,05).

Результати щодо вмісту СА19-9, отримані під час лікування пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу з використанням різних режимів інсулінотерапії, наведені в табл. 3 та на рис. 3. Шестимісячне лікування БШП окремо або в комбінації з БМГ не дало



Примітка. * p < 0,05 (відносно групи хворих, які отримували БШП і прийняті за 100 %); # p < 0,05 (відносно хворих, які отримували БШП + БМГ).

Рис. 1. Рівень амілази крові під час БШП, ППП і БМГ у хворих із ЦД 1 типу



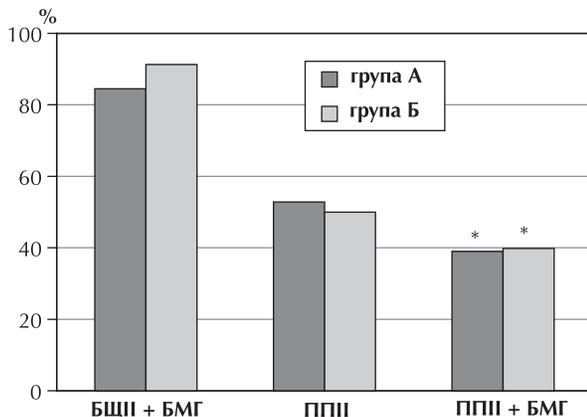
Примітка. * p < 0,05 (відносно групи хворих, які отримували БШП і прийняті за 100 %); # p < 0,05 (відносно групи хворих, які отримували БШП з БМГ); ^ p < 0,05 (відносно групи хворих, які отримували ППП).

Рис. 2. Рівень С-пептиду під час БШП, ППП і БМГ у хворих із ЦД 2 типу

Таблиця 3

Рівень СА19-9 в крові під час БШЦІ, ППЦІ та БМГ у хворих із ЦД 1 і 2 типу

Режим лікування	Рівень СА19-9 в крові, Од/мл					
	ЦД 1 типу			ЦД 2 типу		
	n	Вихідний рівень	Через 6 міс	n	Вихідний рівень	Через 6 міс
БШЦІ	17	48,1 ± 11,8	29,0 ± 8,5	12	44,5 ± 11,6	25,4 ± 5,9
БШЦІ + БМГ	18	46,3 ± 10,5	24,5 ± 6,9	13	40,8 ± 10,1	23,2 ± 5,2
ППЦІ	17	45,0 ± 9,7	15,3 ± 6,1*	12	42,3 ± 9,7	12,7 ± 4,7*
ППЦІ + БМГ	18	49,6 ± 10,9	11,4 ± 5,3*	13	41,1 ± 9,3	10,1 ± 4,5*



Примітка. * $p < 0,05$ (відносно групи хворих, які отримували БШЦІ і прийняті за 100 %); група А — ЦД 1 типу; група Б — ЦД 2 типу.

Рис. 3. Рівень СА19-9 під час БШЦІ, ППЦІ та БМГ у хворих із ЦД 1 і 2 типу

змоги досягти вірогідної зміни рівня СА19-9 у хворих на ЦД 1 і 2 типу; хоча певна тенденція до зниження рівня СА19-9 впродовж лікування спостерігалася. Також комбінація БШЦІ з БМГ не мала переваги порівняно з окремим застосуванням БШЦІ ($p > 0,05$).

Інсулінова терапія у хворих на ЦД 1 типу за допомогою помпи забезпечила зниження рівня СА19-9 на 66,0 % порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,05$). Водночас інсулінова терапія не продемонструвала вірогідної відмінності від БШЦІ-терапії чи комбінації БШЦІ + БМГ ($p > 0,05$). Комбіноване застосування ППЦІ з постійним моніторингом рівня глюкози протягом 6 міс у хворих на ЦД 1 типу забезпечило найбільше зниження СА19-9. Так, цей показник був меншим від аналогічного показника при БШЦІ-терапії на 60,7 % ($p < 0,05$). Крім того, рівень СА19-9 після шестимісячного лікування знизився на 77,0 % відносно вихідного рівня ($p < 0,05$).

Інсулінова терапія у хворих на ЦД 2 типу не забезпечувала вірогідної відмінності від БШЦІ-терапії чи комбінації БШЦІ + БМГ ($p > 0,05$) (табл. 3, рис. 3). Водночас шестимісячне лікування ППЦІ зумовило зниження вихідного рівня СА19-9 на 70,0% ($p > 0,05$).

Комбіноване застосування ППЦІ з постійним моніторингом рівня глюкози забезпечило найбільше зниження СА19-9. Так, цей показник був меншим від аналогічного показника при БШЦІ-терапії на 60,2 % через 6 міс від початку лікування. Також поєднання ППЦІ з БМГ забезпечило зниження рівня СА19-9 на 75,4 % відносно вихідного рівня ($p < 0,05$).

Застосування БМГ або інсулінової помпи у хворих на ЦД 1 типу сприяло нормалізації (зростанню до фізіологічного рівня) вмісту амілази крові, що означає певне поліпшення екзокринної функції бета-клітин підшлункової залози, згідно з літературними даними [8, 11, 12]. Водночас вірогідних змін рівня амілази у хворих на ЦД 2 типу при застосуванні БМГ з БШЦІ відносно вихідного рівня не відбулося, що свідчить про відсутність істотних змін у екзокринній функції підшлункової залози в цієї категорії хворих [6].

Жоден із чотирьох режимів інсулінотерапії, що застосовувались у цьому дослідженні, у хворих на ЦД 1 типу не забезпечив істотної зміни рівня С-пептиду в крові. Найімовірніше, це пов'язано з незворотним порушенням ендокринної функції β -клітин. За умов поєднання БШЦІ-терапії з постійним моніторингом глюкози або ізольованої інсулінової помпи протягом 6 міс у хворих на ЦД 2 типу рівень С-пептиду знизився порівняно з хворими з ізольованим застосуванням БШЦІ-терапії. Отже, додавання БМГ до БШЦІ сприяє зниженню ендокринної функції β -клітин підшлункової залози, що можна розглядати як позитивне явище, оскільки резистентність тканин до інсуліну й компенсаторна гіперінсулінемія відіграють важливу роль у розвитку ушкодження судинної стінки.

Поєднання інсулінової помпи з постійним моніторингом рівня глюкози сприяло найбільшому зростанню рівня амілази крові у хворих на ЦД 1 типу (не перевищуючи фізіологічного рівня), що свідчить про поліпшення екзокринної функції підшлункової залози, і найсуттєвішому зниженню рівня С-пептиду у пацієнтів із ЦД 2 типу, що засвідчує зменшення інсулінорезистентності у хворих.

СА19-9 використовується в діагностиці раку підшлункової залози, але водночас слугує маркером

ушкодження тканини підшлункової залози, що може бути спричинено ЦД [9]. За літературними даними, рівень СА19-9 у хворих на ЦД був вищим у пацієнтів із поганим контролем глікемії, ніж в осіб із добрим контролем. Також СА19-9 позитивно корелював з рівнем HbA_{1c} [14]. Здійснення БМГ не змогло вірогідно знизити рівень СА19-9 у хворих на ЦД 1 і 2 типу, як цього можна було очікувати з огляду на зниження рівня глікозильованого гемоглобіну [2]. Інсулінова помпа сприяла зниженню вихідного рівня СА19-9 у хворих на ЦД 1 і 2 типу. Комбіноване застосування ПППІ з постійним моніторингом рівня глюкози протягом 6 міс у пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу забезпечило найбільше зниження СА19-9, що свідчить про поліпшення функціонального стану підшлункової залози. Так, у хворих на ЦД 1 і 2 типу цей показник був меншим від аналогічного показника при БЩІІ-терапії на відміну від ПППІ.

Висновки

Запропонована комбінація ПППІ ультракороткої дії з БМГ сприяла найбільшому і достовірному зростанню рівня амілази крові хворих на ЦД 1 типу порівняно із застосуванням БЩІІ або окремого призначання ПППІ, що свідчило про поліпшення екзокринної функції підшлункової залози. У хворих на ЦД 2 типу цей метод забезпечував фізіологічний рівень С-пептиду, що слугує прямим доказом зниження інсулінорезистентності та відновлення функції β-клітин, тимчасом як жоден із режимів інсулінотерапії не змінював рівня С-пептиду та амілази в крові у хворих на ЦД 1 та 2 типу. Поєднане застосування ПППІ ультракороткої дії з БМГ у хворих на ЦД 1 та 2 типу сприяло вірогідному зниженню вмісту вуглеводного антигену СА19-9, що свідчить про поліпшення функціонального стану підшлункової залози.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дорогой А.П. Тривалість життя, потенційні втрати трудового потенціалу й повікова смертність при цукровому діабеті: динаміка показників // Международный эндокринологический журнал. — 2007. — № 3 (9). — С. 17—22.
2. Коноваленко О.В. Новый способ оцінки ефективності цукрознижувальної терапії // Одеський медичний журнал. — 2010. — № 3 (119). — С. 65—67.
3. Коноваленко О.В., Кресюн В.Й. Ефективність новітніх методів лікування цукрового діабету // Інтегративна антропологія. — 2010. — № 2 (16). — С. 30—34.
4. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. Меньшикова В.В. — М.: Медицина, 1987. — 365 с.
5. Тронько Н., Ефимов А., Ткач С. и др. Основные этапы развития сахароснижающей терапии при сахарном диабете: современное состояние и ближайшие перспективы // Вісник фармакології та фармацевції. — 2007. — № 2. — С. 2—10.
6. Endo T., Takizawa S., Tanaka S., Takahashi M. et al. Amylase α-2A autoantibodies novel marker of autoimmune pancreatitis and fulminant Type 1 diabetes // Diabetes. — 2009. — Vol. 58. — P. 732—737.
7. Hill N.R., Oliver N.S., Choudhary P. et al. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups // Diabetes Technol. Ther. — 2011. — Vol. 9. — P. 921—928.
8. Kahara T., Takamura T., Ando H. et al. Fulminating Onset Type 1 Diabetes with Positivity for Anti-GAD Antibody and Elevated Pancreatic Exocrine Enzyme Concentrations // Internal Medicine. — 2003. — Vol. 42, N 6. — P. 517—520.
9. Oya Uygur-Bayramicli, Resat Dabak, Ekrem Orbay et al. Type 2 diabetes mellitus and CA 19-9 levels // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, N 40. — P. 5357—5359.
10. Pickup John C., Renard E. Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31, suppl. 2. — P. 140—145.
11. Takahashi J., Nishijima K., Shukunami K.-I. et al. Flare-up of serum amylase prior to onset of lethal ketoacidosis in a patient with fulminant Type 1 diabetes // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29, N 2. — P. 461—462.
12. Tamura Y., Araki A., Chiba Y. et al. A case of type 2 diabetes mellitus in an elderly patient with rapid attenuation of insulin secretion that resembled fulminant type 1 DM but with incomplete beta cell damage // Endocrine Journal. — 2006. — Vol. 53, N 6. — P. 633.
13. Tietz textbook of clinical chemistry / Ed. by Burtis C.A., Ashwood E.R. — 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994. — P. 943—944.
14. Yu H.Y., Bao Y.Q., Zhang L., Pan J.M. et al. Relation between the level of serum CA19-9 and glucose control in inpatients with diabetes // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 2010. — Vol. 90, N 6. — P. 394—396.

Влияние помповой терапии на функцию поджелудочной железы у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа

Е.В. Коноваленко, В.И. Кресюн, В.А. Коноваленко

Цель исследования — изучение влияния препаратов инсулина ультракороткого действия в условиях постоянной подкожной инъекции инсулина (ППИИ) и непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) на функцию поджелудочной железы у больных сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа.

Материалы и методы. Проанализированы данные 120 больных с СД, среди которых 70 страдали СД 1 типа, остальные 50 больных — СД 2 типа. Пациенты в 1 и 2 группах получали комбинацию изофан инсулин и инсулин аспарт (многодозовые ежедневные инъекции инсулина (МЕИИ)); в 3 и 4 группах вводили глюлизин с помощью ППИИ. В группах 1, 3 контроль уровня глюкозы проводили с помощью глюкометра, в группах 2, 4 — с помощью НМГ. Для оценки функционального состояния поджелудочной железы было исследовано содержание α-амилазы, СА19-9 и С-пептида в начале лечения и через 6 мес лечения.

Результаты и обсуждение. Применение НМГ с инсулиновой помпой у больных СД 1 типа привело к нормализации (увеличению до физиологического уровня) содержания амилазы крови, что отражает определенное улучшение экзокринной функции бета-клеток поджелудочной железы. В условиях комбинации НМГ с инсулиновой помпой на протяжении 6 мес у больных СД 2 типа наблюдали наиболее низкий уровень С-пептида, что свидетельствует о снижении резистентности тканей к инсулину. Комбинированное использование ППИИ с НМГ у больных СД 1 и 2 типа обеспечило наибольшее снижение СА19-9, что отражает улучшение функционального состояния поджелудочной железы.

Выводы. Использование НМГ с ППИИ у больных СД 1 и 2 типа улучшает функциональное состояние поджелудочной железы.

Ключевые слова: непрерывный мониторинг глюкозы, постоянная подкожная инъекция инсулина, поджелудочная железа.

Effect of pump therapy on pancreas function in patients with diabetes mellitus types 1 and 2

O.V. Konovalenko, V.I. Kresyun, V.L. Konovalenko

The aim of the research was to study the effect of insulin of ultra-short action on pancreas function during continuous subcutaneous insulin injection (CSII) and continuous glucose monitoring (CGM) of patients with diabetes mellitus (DM) of types 1 and 2.

Materials and methods. The investigation included 120 patients with DM, of which 70 had type 1 and 50 – type 2 of DM. The patients in groups 1 and 2 took a combination of isophane insulin and aspart insulin (multiple daily insulin injections (MDII)); those in groups 3 and 4 took glulisine via CSII. In groups 1 and 3, control of glucose level was conducted with glucometer, in groups 2 and 4 – with CGM. For evaluation of pancreas function we studied the levels of α -amylase, CA19-9 and C-peptide at the beginning and after 6 months of treatment.

Results and discussion. The use of CGM with insulin pump in DM type 1 patients led to normalization (increase up to normal level) of amylase concentration, which proves certain improvement of exocrine function of pancreas beta-cells. Combined use of CGM and insulin pump during 6 months in patients with DM type 2 led to the lowest C-peptide level, which evidences the decrease of tissue resistance to insulin. Combination of CSII and CGM in patients with DM types 1 and 2 provided the lowest level of CA19-9, which shows improvement of pancreas function.

Conclusions. Thus, the use of CSII and CGM in patients with DM types 1 and 2 improves the functional state of pancreas.

Key words: continuous glucose monitoring, continuous subcutaneous insulin injection, pancreas.

Тактика ведення новонароджених з неопущеними яєчками



О.М. Горбатюк

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

Мета роботи — вивчити різноманітні фактори, що впливають на процеси опускання яєчка в новонароджених, та їх значення у виникненні крипторхізму.

Матеріали та методи. Проведено аналіз даних анкетування 80 жінок, що народили дітей з неопущеним яєчком, і 39 новонароджених з патологією опускання яєчка.

Результати та обговорення. У статті висвітлено власний досвід вивчення проблеми неопущення яєчка у новонародженого хлопчика. Досліджено деякі етіопатогенетичні моменти затримки опускання яєчка, запропоновано правильну тактику ведення таких новонароджених. Оптимальний термін хірургічної корекції крипторхізму — вік 6–12 місяців.

Висновки. Вивчення процесів опускання яєчка у новонароджених дає змогу спрогнозувати виникнення крипторхізму та розробити адекватну лікувально-діагностичну тактику і профілактичні заходи щодо можливих ускладнень.

Ключові слова: новонароджені, неопущене яєчко, крипторхізм.

Невизначеність, яка все ще панує в питаннях етіопатогенезу й морфопатології крипторхізму, віддзеркалюється в поглядах клініцистів щодо віку, в якому варто розпочинати лікування цих пацієнтів. У процесі розв'язання цього складного й заплутаного питання необхідно брати до уваги низку різних аспектів, найважливіший із яких — терміни можливого спонтанного опускання яєчка, або «вікова динаміка крипторхізму» [4].

Питання діагностики й лікування крипторхізму в дітей достатньо регулярно обговорюються в літературі через вплив цієї поширеної вродженої вади розвитку статеві системи на репродуктивне здоров'я майбутніх чоловіків [5, 4, 1, 13, 21, 22]. Близько 1/3 випадків чоловічої неплідності зумовлені крипторхізмом, а його хірургічна корекція належить до найчастіших операцій, що здійснюються в педіатричній практиці.

Останніми роками у клінічній практиці з'явилося багато нової та неочікуваної інформації про крипторхізм, проте результати лікування дітей із цією патологією невтішні. На сучасному етапі роз-

витку дитячої хірургії відкритими залишаються питання етіопатогенезу крипторхізму, оптимальних термінів хірургічної корекції цієї вади розвитку, її результатів у віддаленому післяопераційному періоді залежно від часу початку лікування, методологічних підходів до вивчення затримки яєчка в новонароджених тощо. Сьогодні стає все більш зрозуміло, що розв'язання проблеми крипторхізму в дітей потребує колективних зусиль спеціалістів різного профілю, проте в основі підвищення ефективності лікування цієї вади розвитку яєчок лежить раннє її виявлення й визначення правильної лікувальної тактики, починаючи з народження. Загальновідомі слова відомого вченого з питань крипторхізму С. Scorer (1971): «Час для діагнозу крипторхізму — період грудного дитинства» [23].

Практичний лікар — неонатолог і дитячий хірург — повністю відповідатимуть сучасним вимогам, якщо не лише чітко орієнтуватимуться в питаннях діагностики й лікування крипторхізму в дітей, а й будуть ознайомлені із сучасними теоретичними здобутками з питань крипторхізму [10].

Стаття надійшла до редакції 27 травня 2012 р.

Горбатюк Ольга Михайлівна, д. мед. н., проф.
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9
E-mail: ogorbatyuk@yandex.ua

Оскільки затримка опущення яєчка в новонародженого здебільшого буває тимчасовою — за літературними свідченнями і власними спостереженнями, протягом 6 міс після народження у 75 % хлопчиків яєчко може спонтанно опуститися в калитку внаслідок поступового підвищення рівня тестостерону — діагноз «крипторхізм» у новонародженого хлопчика, на нашу думку, неправильний. У дітей до 6-місячного віку правильним, етіопатогенетично обґрунтованим може бути лише діагноз «неопущення або затримка яєчка».

Актуальність цієї теми зумовлена необхідністю поліпшення результатів лікування крипторхізму в дітей шляхом раннього виявлення затримки яєчка, динамічного спостереження за дитиною, починаючи з народження, і визначення правильної лікувальної тактики, що має за мету збереження анатомо-функціонального стану яєчка як важливої ендокринної залози.

У літературі описані досить цікаві випадки неопущення яєчка в новонароджених. Так, Gosselin (1847) та Bichon (1862) повідомили про випадок неопущених яєчок у трьох поколіннях однієї сім'ї, а Corbus O'Connor (1922) описав сім'ю, в якій усі 6 хлопчиків мали крипторхізм: двоє — двобічний, двоє — справа, двоє — зліва. Напевне, Schoenholzer (1906) мав рацію, коли припускав, що сімейна частота крипторхізму набагато вища, ніж прийнято вважати. Слід визнати слушним і зауваження Л.Н. Перської (1930) про те, що простий збір анамнестичних даних за ознаками крипторхізму навіть у близьких родичів не можна вважати переконливим, тож необхідне обстеження всіх членів сім'ї чоловічої статі [4, 20].

Статистичне дослідження А.І. Swerdlow і співавт. (1983) довело значущість низки таких чинників, що підвищують ризик народження хлопчиків із крипторхізмом: тазове передлежання плода; матері, молодші 20 років, які народжують уперше; також вважають, що значно менший цей ризик у матерів із групами крові В (III) та АВ (IV). Дослідники підтвердили підвищену частоту крипторхізму в недоношених хлопчиків і не виявили сезонності в народженні дітей із цією патологією [24].

J.D. Atwell (1985) виявив, що у хлопчиків, які народилися від матерів, що протягом першого місяця вагітності приймали пероральні контрацептивні препарати, частота крипторхізму була вдвічі вищою серед популяції [14].

А. Szeizel і співавт. (1981) встановили вищу частоту крипторхізму в дітей, які народилися з двійні; від батьків із низьким рівнем освіти; від матерів, зайнятих малокваліфікованою роботою; у дітей із низькою масою тіла при народженні, а також у разі їх народження в березні—травні [16].

Досліджуючи чинники ризику неопущення яєчка, E.W. Fonkalsrud і W. Mengel (1981) визначили, що порівняно із групою контролю у матерів дітей, хворих на крипторхізм, вища частота абортів,

викиднів, зокрема, є інформація щодо цих ускладнень під час попередніх вагітностей [17].

Матеріали та методи

З метою виявлення факторів ризику розвитку крипторхізму проведено анкетування 80 матерів, які народили дітей із означеною патологією. Анкета містила запитання щодо випадків абортів, викиднів, мертвонароджених дітей, передлежання плода, менструальних розладів, токсикозу вагітності, наявності хронічних захворювань, групової належності крові, шкідливих звичок.

Жінки, які ввійшли в дослідження, мали 97 дітей з різними формами крипторхізму, з них у 12 (12,37 %) хлопчиків крипторхізм був двобічним. Крім того, безпосередньо в пологовому будинку протягом 6 міс було оглянуто 39 новонароджених хлопчиків із затримкою яєчка.

Результати та обговорення

Аналіз отриманих анкет показав, що у 23 (28,75 %) з 80 опитаних матерів до народження хлопчика з крипторхізмом були аборти, у 9 (11,25 %) жінок — викидні, у 4 (5 %) — випадки мертвонародження.

У досліджуваній групі жінок лише 1 хлопчик із крипторхізмом народився в тазовому передлежанні, що суперечить твердженням про те, ніби випадки крипторхізму в новонароджених частіше виникають у разі їх тазового передлежання, ніж при народженні дітей у головному передлежанні.

При аналізі менструальної функції матерів, що народили хлопчиків із крипторхізмом, різноманітні розлади спостерігались у 11 (13,75 %) жінок. У матерів, які народили дітей із крипторхізмом, тривалість менструального циклу була значно меншою, а токсикоз вагітності був у 32 (40 %) жінок. Хронічні захворювання до народження хлопчиків із крипторхізмом мали 13 (16,25 %) жінок.

Проведено аналіз групової приналежності матерів оперованих нами хлопчиків, який не виявив статистично достовірної різниці між різними групами крові, що суперечить думці А.І. Swerdlow і співавт. (1983) про менший ризик народження хлопчиків із крипторхізмом у жінок із групами крові В (III) і АВ (IV).

Шкідливі звички (куріння, алкоголізм, вживання наркотичних препаратів) і небезпечні умови праці (опромінення, робота на підприємствах хімічного виробництва, контакт із токсичними речовинами) мали прямий зв'язок із народженням хлопчиків із крипторхізмом. Так, із 80 опитаних матерів 57 (71,25 %) курили і вживали алкоголь, а 32 (40 %) жінки мали один або кілька епізодів прийому оральних наркотичних препаратів.

Таким чином, на основі аналізу результатів анкетування жінок можемо дійти висновку, що на хлопчиків, котрі народились із крипторхізмом, у

періоді фетального життя мала вплив велика кількість шкідливих (тератогенних) факторів, що могли спричинити ушкодження яєчок, які становлять собою залози, високочутливі до різних неадекватних впливів.

За переконанням F. Hadziselimovic (1977), перший постнатальний день особливо сприятливий для дослідження тестикулярного опускання й можливих аномалій [18]. У цей період калитка новонароджених порівняно велика, кремастерний рефлекс відсутній, що складає ідеальні умови для визначення наявності яєчок у калитці.

Неопущення (чи затримка) яєчка в новонародженого зазвичай виявляється при першому огляді дитини лікарем. Огляд починають після зігрівання рук. У жаргівливому вислові «Найчастіша причина неопущеного яєчка — лікар із холодними руками» закладений дуже правильний сенс. Пальпацію проводять делікатно, починаючи з внутрішнього пахового кільця й далі донизу вздовж пахового каналу, намагаючись «видіти» вміст каналу в калитку. При цьому паховий лімфатичний вузол може помилково бути розцінений як яєчко. Різниця полягає в тому, що лімфатичні вузли розташовані зазвичай нижче пахової зв'язки, вони поверхневі і множинні.

При неопущеному яєчку в новонародженого половина калитки на боці дистопії була маленька й недорозвинута. Зморщену атрофічну калитку на боці неопущеного яєчка в новонародженого вперше описав Гамільтон у 1933 р., тому ця ознака має назву «симптом Гамільтона». У більшості новонароджених хлопчиків з неопущеним яєчком (27 з 39) також виявлено симптом Томашевського — зміщення середнього шва калитки в бік затриманого яєчка [15].

Оскільки неопущене яєчко в новонароджених нерідко буває одним із виявів таких хвороб, як синдром Noonan, Дауна, Кляйнфельтера, rube-belly, низки розладів статевого диференціювання тощо, ці діти потребують обов'язкового огляду ендокринолога й генетика. За наявності двобічних неопущених яєчок у новонародженого необхідно також проводити диференційну діагностику з вірливою формою адрено-генітального синдрому (у дитини з каріотипом 46, XX) [25].

У новонароджених хлопчиків із затриманим яєчком нерідко визначають різноманітні стигми дизембріогенезу. В обстежених пацієнтів ми виявляли розщілини губи й піднебіння, диспластичні вушні раковини, синдактилію, коротку вуздечку язика, вроджені деформації грудної клітки, вроджені ангіоми, невуси, папіломи тощо. Серед новонароджених із затриманим яєчком у 2 (5,13 %) ді-

тей виявлена гіпоспадія, у 3 (7,69 %) — пахові грижі, у 4 (10,26 %) — гідроцеле.

За відсутності в дитини при народженні одного або обох яєчок у калитці обов'язково слід зафіксувати цей факт у медичній документації новонародженого та повідомити батьків.

Тактика ведення новонароджених із затримкою яєчка. Під час огляду лікарем дитини після виписки із родопомічного закладу у віці 1 міс слід обов'язково визначити наявність яєчок у калитці. У 6-місячному віці хлопчика з підозрою на крипторхізм має проконсультувати лікар-ендокринолог дитячий, лікар-хірург дитячий і генетик [8], за результатами обстеження визначається лікувальна тактика щодо крипторхізму.

Оптимальний вік початку хірургічного лікування крипторхізму — одне з найбільш дискусійних питань на сторінках світової медичної літератури. Як і більшість науковців, що займаються проблемами крипторхізму в дітей, ми прибічники ранньої хірургічної корекції крипторхізму, яку необхідно проводити у дитини віком 6–12 міс. Нижня межа вказаного вікового періоду визначається можливістю спонтанного опускання яєчка, а верхня — патологічними змінами в паренхімі яєчка, які в цей віковий період іще зворотні. Виявлені нами морфологічні зміни в крипторхічному яєчку на ультраструктурному рівні, а також імунологічні дані, що характеризують крипторхізм як аутоімунне захворювання, дають змогу рекомендувати саме ранню корекцію цієї патології [2, 3, 7, 9].

Крім того, на користь ранньої хірургічної корекції крипторхізму в дітей свідчать також дані віддаленого післяопераційного періоду: найкращі топографо-анатомічні й функціональні результати з боку оперованого яєчка були отримані в дітей, прооперованих у віці до 1 року [6, 11, 12, 19].

Висновки

1. У період новонародженості всі хлопчики мають бути оглянуті лікарем-неонатологом на предмет наявності яєчок у калитці та їх стану; про виявлену затримку яєчка мають бути інформовані батьки дитини.

2. У віці до 6 міс діагноз крипторхізму недоцільний, оскільки до цього віку можливе спонтанне опускання яєчка у 75 % хлопчиків. Правильно трактувати такий стан як «неопущення, або затримка, яєчка».

3. Оптимальна тактика при неопущеному яєчку в новонародженого хлопчика — динамічне спостереження дитини хірургом, ендокринологом і генетиком.

4. Хірургічна корекція крипторхізму має бути ранньою і здійснюватись у віці 6–12 міс.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия. — СПб: Пит-Тал, 1997. — Т. 2. — С. 280—287.
2. Горбатюк Д.Л., Умовист М.Н., Подскребакина О.М. Обоснование ранней хирургической коррекции крипторхизма на основании экспериментально-клинических критериев // Клиническая хирургия. — 1982. — № 6. — С. 31—34.
3. Горбатюк О.М. Хирургическое лечение крипторхизма с учетом морфо-иммунологических аспектов заболевания: Дис. ... канд. м. н.: спец. 14.00.27 «хирургия», 14.00.35 — «детская хирургия». — 1992. — 128 с.
4. Ерохин А.П., Воложин С.И. Крипторхизм. — М., 1995. — 344 с.
5. Кирпатовский И.Д., Макажанов О.Х., Баскаков В.В. Андрологические аспекты оперативного лечения крипторхизма // Урол., нефрол. — 1986. — № 1. — С. 54—59.
6. Козулина Н.В. Комплексная оценка результатов хирургического лечения крипторхизма у детей: Автореф. дис. ...канд. м. н.: спец. 14.00.35 «детская хирургия». — 2002. — 20 с.
7. Лоншаков Б.В. Оптимизация методов хирургического лечения крипторхизма с учетом уровня ретенции яичек: Автореф. дис. ...канд. м. н.: спец. 14.00.27 «хирургия», 14.00.35 «детская хирургия». — 2006. — 24 с.
8. Наказ МОЗ України № 149 від 20.03.2008 р. «Про затвердження клінічного протоколу медичного огляду за здоровою дитиною віком до 3 років».
9. Петербургский В.Ф. Обоснование рациональных сроков оперативной коррекции крипторхизма и профилактики ее осложнений у детей: Автореф. дис. ...канд. м. н.: спец. 14.00.40 «урология». — 1987. — 20 с.
10. Петрушин А.В. Комплексное лечение крипторхизма у детей: Автореф. дис. ...канд. м. н.: спец. 14.00.35 «детская хирургия». — 2008. — 16 с.
11. Сибелева Е.Н. О сексуальном статусе и фертильности мужчин, оперированных по поводу крипторхизма // Пробл. репродукции. — 1997. — Т. 3, № 2. — С. 45—47.
12. Чубаков Г.И. Репродуктивная функция и реабилитация мужчин, перенесших крипторхизм // Пробл. репродукции. — 2007. — Т. 3, № 4. — С. 53—59.
13. Atkinson P.M. A follow-up study of surgically treated cryptorchid patients // J. Pediatr. Surg. — 1975. — N 10. — P. 115—119.
14. Atwell J.D. Ascent of the testis: fact or fiction // Br. J. Urol. — 1985. — Vol. 57, N 4. — P. 474—477.
15. Charny C.W., Wolgin W. Cryptorchidism. — New York: Paul P. Hoeber, 1957. — 140 p.
16. Czeizel A., Erodi E., Toth J. Genetics of undescended testis // J. Urol. — Vol. 126, N 4. — P. 528—530.
17. Fongalsrud E.W., Mengel W. The undescended testis. — Chicago: Year Book Medical, 1981. — 279 p.
18. Hadziselimovic F. Cryptorchidism. Ultrastructure of normal and cryptorchid testis development. — Berlin: Springer-Verlag, 1977. — 72 p.
19. Hamidnia A., Nold S., Amankwah K. Localization and treatment of non-palpable testes // Surg., Gynec., Obstet. — 1984. — Vol. 159, N 5. — P. 439—442.
20. Jackson M.B. The epidemiology of cryptorchidism // Hormone Res. — 1988. — Vol. 30, N 4—5. — P. 153—156.
21. Maizels M., Gomez F., Firlit C. Surgical correction of the failed orchiopexy // J. Urol. — 1983. — Vol. 130, N 5. — P. 955—957.
22. Rajfer J. Surgical and hormonal therapy for cryptorchidism. An overview // Hormone Res. — 1988. — Vol. 30, N 4. — P. 139—143.
23. Scorer C.G., Farrington G.H. Congenital deformities of the testis and epididymis. — London: Butherworths Inc., 1971. — 203 p.
24. Sverdlow A.J., Wood K.N., Smith P.G. A case-control study of the aetiology of cryptorchidism // J. Epidem. Comm. Health. — 1983. — Vol. 37, N 3. — P. 238—244.
25. Visser H.K. Associated anomalies in undescended testes // Eur. J. Pediatr. — 1982. — Vol. 139, N 4. — P. 272—274.

Тактика ведения новорожденных с неопущенными яичками

О.М. Горбатюк

Цель работы — изучить различные факторы, влияющие на процессы опускания яичка у новорожденных, и их значение в возникновении крипторхизма.

Материалы и методы. Проведен анализ данных анкетирования 80 женщин, которые родили детей с неопущенным яичком, и 39 новорожденных с патологией опускания яичка.

Результаты и обсуждение. В статье представлен собственный опыт изучения проблемы неопущения яичка у новорожденного мальчика. Исследованы некоторые этиопатогенетические моменты задержки опускания яичка, предложена правильная тактика ведения таких новорожденных. Оптимальным сроком хирургической коррекции крипторхизма является возраст 6—12 месяцев.

Выводы. Изучение процессов опускания яичка у новорожденных позволяет спрогнозировать возникновение крипторхизма и разработать адекватную лечебно-диагностическую тактику и профилактические мероприятия относительно возможных осложнений.

Ключевые слова: новорожденные, неопущенное яичко, крипторхизм.

Tactics of treating newborns with undescended testicles

O.M. Gorbatyuk

The aim of the research was to explore various factors influencing the processes of testicular descent in newborns and their significance in the occurrence of cryptorchidism.

Materials and methods. The analysis has been presented of survey data of 80 women who gave birth to children with undescended testicles and 39 newborns with abnormal testicular descent.

Results and discussion. The article presents the author's personal experience of studying the problem of undescended testicle in a newborn boy. Some ethiopathogenetic aspects of testicle delay have been studied, the correct tactics of treating such newborns has been suggested. The optimal period of surgical correction of cryptorchidism is age 6—12 months.

Conclusions. The study of processes of testicular descent in infants allows predicting the occurrence of cryptorchidism and developing an adequate therapeutic and diagnostic tactics and preventive measures for possible complications.

Key words: newborns, undescended testicle, cryptorchidism.

Диабетические микроангиопатии у детей и подростков (состояние проблемы)



С.А. Чумак

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

Представлен аналитический обзор состояния проблемы ранней диагностики диабетической микроангиопатии у детей в последние 30 лет. При манифестации сахарного диабета в детском возрасте в условиях декомпенсации обменных нарушений у большинства больных формируются микроваскулярные нарушения, что приводит в дальнейшем к поражению практически всех органов и систем. Ранняя неинвазивная диагностика диабетической микроангиопатии с помощью капилляроскопии, термографии, лазерной доплерофлюорометрии направлена на их выявление на доклинической стадии и профилактику развития сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, дети, подростки, микроциркуляция, диагностика, диабетические микроангиопатии, профилактика.

Сахарный диабет (СД) 1 типа остается пожизненной болезнью молодых. В последние годы происходит рост заболеваемости СД среди детей младшего возраста. По данным исследовательской группы ВОЗ, после 20 лет болезни 10 % больных СД становятся нетрудоспособными из-за нарушений зрения, 50 % больных погибают от уремии в 25–30-летнем возрасте, треть всех ампутаций конечностей обусловлена специфическим поражением сосудов ног [7, 110]. В связи с этим СД 1 типа считается одной из важнейших медико-социальных проблем современности [6, 12].

Для СД 1 типа в условиях декомпенсации обменных нарушений характерно поражение всех звеньев системы кровообращения. Диабетическая ангиопатия — это генерализованное поражение кровеносных сосудов при СД, распространяющееся как на мелкие сосуды (микроангиопатия), так и на сосуды среднего и крупного калибра (макроангиопатия). Изменения в мелких сосудах (артериолах, венах, капиллярах) носят специфический для СД характер, а поражение крупных сосудов

расценивается как ранний и распространенный атеросклероз. Диабетическая микроангиопатия имеет типическую патоморфологическую картину: утолщение базальной мембраны капилляров, пролиферация эндотелия и отложение в стенке сосуда гликопротеидных ШИК — положительных веществ [59, 79, 125]. Патогномичным для диабетической микроангиопатии (ДМА) является уменьшение числа или полное исчезновение перicyтов (клеток мезангиума или муральных клеток). Этим клеткам приписывают способность регулировать тонус сосудов и толщину базальной мембраны, нарушение их функции ведет к расширению просвета капилляров, гемостазу, изменению проницаемости сосудов [45, 66].

Диабетическая макроангиопатия не имеет специфических отличий от атеросклеротических изменений у людей без диабета [13, 15]. Однако атеросклероз при СД имеет особенности — раннее развитие и высокую распространенность. Если у больных атеросклерозом без диабета процесс поражает в основном венечные, мозговые или пери-

Статья надійшла до редакції 12 червня 2012 р.

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

ферические сосуды, то при диабете он затрагивает большинство артерий и развивается на 10–15 лет раньше [18, 53]. Наиболее частой причиной, непосредственно приводящей к смерти больных СД, является инфаркт миокарда (37,8 %). У больных диабетом чаще встречаются «немые», безболевые инфаркты с большой зоной некроза. С этим положением согласны не все авторы, но такие наблюдения имеются [8, 17]. У больных диабетом чаще наблюдаются постинфарктные осложнения (повторный инфаркт, постинфарктный перикардит, тромбоэмболии и др.). Это необходимо учитывать в лечении и реабилитации больных СД. Сердечная недостаточность как следствие постинфарктного атеросклероза является в 22,1 % случаев непосредственной причиной смерти больных СД. Эти особенности объясняются метаболическими нарушениями при диабете, предрасполагающими к сосудистым нарушениям. СД, по своей сути являясь обменным нарушением, представляет собой естественную модель атеросклероза. Распространенности процесса способствует и поражение мелких сосудов — так называемая микроваскулярная болезнь, субстратом которой есть диабетические микроангиопатии (ДМА) [8, 214]. Для микроангиопатии характерна триада факторов Сенако—Вирхова: изменения в сосудистой стенке, нарушения системы свертывания крови и замедление кровотока, которые создают условия для микротромбирования. Эти нарушения по мере увеличения длительности заболевания выявляются на протяжении всего сосудистого русла, оказывая основное влияние на почки, сетчатку глаза, миокард, кожу и периферические нервы. Наиболее ранними проявлениями диабетических ангиопатий являются микрососудистые изменения нижних конечностей [8, 106]. Состояние периферической гемодинамики исследуется в лучшем случае на уровне сосудов среднего диаметра с помощью реовазографии, изучение состояния микрососудов, капиллярного кровотока в клинической практике не регламентировано и не отражено в протоколах оказания помощи больным СД [7, 68, 129].

Распространенность ДМА, по сведениям разных авторов, составляет от 20 до 90 % [14, 16, 147, 253]. Закономерность, с которой проявляются сосудистые осложнения при СД, дала основание некоторым исследователям расценивать этот специфический синдром не как осложнение, а как одно из его проявлений [78]. Вместе с тем примерно у 20% больных СД 1 типа микроангиопатии не развиваются даже в течение 30–40 лет. В то же время установлено, что у 5 % больных тяжелые осложнения наступают на фоне хорошей компенсации углеводного обмена вскоре после начала заболевания [65, 78, 123, 248]. Большинство авторов отмечают, что при лабильном течении СД с большой амплитудой суточной гликемии, глюкозурии и склонностью к кетонурии имеется выраженная

тенденция к развитию его осложнений [69, 70]. Интенсивная инсулинотерапия и хорошая компенсация обменных нарушений могут предотвратить, а иногда и задержать прогрессирование, но не вызывают обратного развития микроангиопатий [1, 2]. Вместе с тем М.И. Балаболкин [13, 16, 17] и другие исследователи утверждают, что полная компенсация углеводного обмена у больных на протяжении длительного времени приводит к уменьшению толщины базальной мембраны сосудов и регрессу ДМА [12]. Хроническая гипергликемия является причиной гликозилирования многих белков и субстратов в организме, включая ЛНП, которые становятся более чувствительными к воздействию на них свободных радикалов, образующихся в результате окислительного стресса, наблюдаемого при СД [18, 29, 212].

Окислительный стресс при СД может быть следствием различных механизмов: а) повышенного образования реактивных оксидантов при окислении как самих углеводов, так и углеводов, комплексирующихся с различными белками, а также в результате аутоокисления жирных кислот в триглицеридах, фосфолипидах и эфирах холестерина; б) снижения активности антиоксидантной системы в организме, которая представлена глутатионом, глутатионпероксидазой, каталазой, супероксиддисмутазой, витаминами А, Е и С и другими антиоксидантами (таурин, каротен, мочевиная кислота и убиквинол); в) нарушением ферментов полиолового обмена глюкозы, митохондриального окисления, обмена простагландинов и лейкотриенов, снижением активности глиоксалазы. Кроме того, ишемия, гипоксия и псевдогипоксия тканей, наблюдаемые при СД, являются дополнительными факторами, способствующими повышенному образованию реактивных оксидантов в различных органах и тканях [14, 34, 187].

Повышенное количество реактивных оксидантов при СД может быть следствием нарушения одного из указанных механизмов, но в действительности, как правило, имеет место различная их комбинация. Реактивные оксиданты, к которым относятся различные соединения, содержащие кислород, образуются реакцией с перемещением металлических ионов или при участии различных ферментов, например NADPH-оксидазы или миелопероксидазы, давая на выходе супероксиды, водородные пероксиды или оксометаллические комплексы, участвующие в окислении углеводов и липидов, приводя к образованию органических радикальных интермедиатов и пероксидов. Указанные органические пероксиды приводят к образованию различных реактивных альдегидов, дикарбонильных соединений, индуцирующих в тканях различные нарушения (цитотоксичность, апоптоз, последующую цепную реакцию окисления субстратов и окислительное повреждение). Создается своеобразный порочный круг, при котором

первичный окислительный стресс, приводя к повышению аутоокисления углеводов и липидов и к повреждению тканей, индуцирует образование вторичных источников окислительного стресса [16, 44, 190].

Увеличение синтеза пероксидизации липидов при СД приводит к увеличению 8-эпи-простогландина F_{2a} (или изопростана), который способствует в свою очередь окислению продуктов арахидоновой кислоты, обладающих сосудосуживающим действием [124].

Помимо гипергликемии, в развитии сосудистых осложнений диабета участвуют различные генетические, или наследственные, факторы. Вероятно, у определенного количества больных диабетом имеются протективные гены, защищающие их от влияния таких мощных внешних факторов, инициирующих развитие сосудистых осложнений, к которым относится хроническая гипергликемия. Генетические различия, действительно, модулируют частоту и степень выраженности сосудистой патологии при СД [2, 15, 237].

В последние годы все больший интерес исследователей вызывает главный комплекс генов гистосовместимости (HLA), локализованный на коротком плече 6-й хромосомы и тесно связанный с функционированием иммунной системы человека, в частности с активацией аутоиммунных процессов в организме [1, 76, 210]. Выявлена достоверная связь между наличием в генотипе человека определенных генов HLA и рядом заболеваний, в том числе с системными заболеваниями соединительной ткани, хроническими заболеваниями почек и инсулинзависимым СД, в патогенезе которого аутоиммунные процессы играют значительную роль.

В литературе последних лет показано, что наличие одних антигенов HLA (B8, B15, B18, CW3, DR3, DR4) увеличивает риск заболевания СД 1 типа, наличие других (B7, A3, DR2) — препятствует развитию заболевания. Выделено 2 подтипа инсулинзависимого СД: 1 — с быстрым развитием и лабильным течением, выраженным (> 10 %) отклонением от нормы показателей иммунитета, быстрым падением остаточной секреции инсулина, ассоциацией с антигенами B8, B15, B18, DR3, DR4; 2 — с медленным развитием болезни, незначительным (< 3–5 %) отклонением от нормы иммунологических показателей, сохранением остаточной секреции инсулина в течение 5–10 лет, ассоциацией с антигенами A1, B5, B12, B27, DR2, DR5, DR7 (P.G. Colman, P. McNair, J. King, 2000) [16].

Как было доказано исследованиями последних лет [17, 18], тяжелое течение СД, сопровождающееся диабетической ангиопатией, у детей и подростков связано с вариантами HLA-фенотипа, среди которых выделяются DR3DR4, DR2DR3, DR5DR7 [18, 106].

В пользу участия генетической предрасположенности к развитию ДМА свидетельствуют фак-

ты их выявления у лиц с достоверными факторами риска (предиабет) и у однояйцевых близнецов [112, 198]. Для реализации генетической предрасположенности к развитию микроангиопатий, имеющей, по-видимому, полигенный тип передачи, необходимо участие внешних факторов, в роли которых выступают в первую очередь гипергликемия и связанные с ней метаболические, гормональные, реологические и другие нарушения [204, 217, 223].

Гипергликемия может вызвать острые функциональные и морфологические нарушения различных клеток сосудов. Однако между началом диабета и появлением поздних осложнений проходит от 7 до 15 лет. Наличие такого латентного периода указывает на то, что патологические факторы, сопровождающие СД, обладают кумулирующим эффектом. А.С. Ефимовым и соавт. показано, что СД сопровождается дисфункцией эндотелия сосудов и последний теряет способность к адекватному синтезу вазодилататоров. Наряду со снижением концентрации вазодилататоров отмечается достоверное увеличение уровня вазоконстрикторов и прокоагулянтов [64].

Поддержание нормальной скорости кровотока и состояния тонуса сосудистой стенки координируется несколькими системами организма, в том числе функцией эндотелия сосудов, который можно отнести к эндокриноподобным тканям организма, т. к. он является местом образования различных соединений и гормонов, участвующих, в частности, в поддержании тонуса сосудов. Так, нарушение функции сосудистого эндотелия сопровождается изменениями в содержании эндотелинов, фактора Виллибранда, тканевого активатора плазминогена и оксида азота (NO), являющихся мощными вазодилататорами. Показано, что при манифестации СД 1 типа выявляемое ускорение кровотока связано с повышением высвобождения NO в ответ на гипергликемию [15, 47]. Однако длительная гипергликемия, стимулируя полиоловый путь обмена глюкозы, приводит к истощению содержания в эндотелиальных клетках глутатиона и NADPH. Последний является облигатным кофактором как эндотелиальной NO-синтазы, так и глутатиона, являющегося мощным тканевым антиоксидантом. Кроме того, гипергликемия способствует увеличению активности диацилглицерина и протеинкиназы C, которые, ингибируя эндотелиальную NO-синтазу, также снижают образование NO. Хроническая гипергликемия увеличивает количество гликогемоглобина и других продуктов конечного гликозилирования [13, 129], которая, как известно, является одним из самых важных факторов в патогенезе сосудистых осложнений диабета. Конечные продукты гликозилирования снижают доступность или «гасят» активность NO, являющиеся еще одним дополнительным фактором нарушения функции эндотелия.

Как известно, базальная мембрана обеспечивает структурную стабильность сосудистой стенки,

адгезивність ендотеліальних кліток к ее регенеруючим слоям, необхідну для відновлення внутрішнього слоя капілярів після пошкодження, обумовлює селективну їх проникність і видалення з плазми різних малих частинок, таких як агреговані білки, ліпопротеїди, знижуючі бар'єрну функцію ендотеліа. В нормальних умовах товщина базальної мембрани визначається процесом формування епітеліа і витисненням віджившого мезангіальними клітками.

Дальніше прогресування судинних пошкоджень обумовлено порушенням нейрогуморальної, гормональної регуляції, гемореологічних властивостей, оксигенації, гіперпродукцією контринсулярних гормонів і аутоімунними змінами. При СД виділяють 4 типи метаболічних порушень, ведучих к діабетичним пошкодженням внутрішніх органів. Перший тип — путь багатоатомних спиртів — приводить к накопленню сорбітола в клітках судин, іонному дисбалансу і осмотичному пошкодженню кліток мембран. Цей механізм найбільш характерний для великих судин і хрусталика. Другий тип — недостаточність міоїнозита, обумовлює зміну метаболізму інозину фосфатів і внаслідок цього дегенерацію, демієлінізацію нервових волокон. Третій тип порушень — неферментативне глікозилювання білків і кліткової ДНК. Ці реакції змінюють структуру білків во всем організмі, запуская, ймовірно, аутоімунний механізм пошкодження мембран судин. Четвертий механізм — виділення в відповідь на гіперглікемію інсуліноподібних факторів росту, які впливають на клітинний метаболізм і колаген в тканинах-мішенях, таких як очі, нирки [181, 231].

Важким ланкою в розвитку мікроангіопатій при СД є імунологічні зміни [157, 222, 234]. В відповідь з тяжкістю кардіоваскулярної патології у дітей і підлітків відзначається активація гуморального імунітету: підвищення вмісту ІgА, ІgG, титра комплексу, рівня антитіл к інсуліну, циркулюючих імунних комплексів [49, 58, 165]. Імунні комплекси інсулін-іммуноглобулін-комплекс, фіксує в стінці судин, очевидно, приводить к розвитку мікроангіопатій і мікроциркуляторним порушенням.

Результати багаторічних спостережень за великою групою дітей і підлітків, страждаючих СД, проведені співробітниками ІОЗДП НАМН України, свідчать про пряму кореляцію частоти і вираженості діабетичної ангіопатії з тривалим декомпенсованим течієм діабету (В.А. Сарана, Л.А. Стулій і соавт., 1989) [4, 25].

Мікроциркуляторні порушення спостерігаються вже при дебюті захворювання, і неінвазивні методи оцінки цих змін можуть на доклінічному рівні допомогти дослідити ступінь гемодинамічних

зміщень, виявити необхідність більш детального дослідження для раннього виявлення судинних ускладнень і своєчасного лікування [65].

К таким можна віднести капіляроскопію, термографію і відносно новий метод дослідження мікроциркуляції — лазерну доплерівську флоуметрію (ЛДФ) [132, 158].

При оцінці різноманітних факторів патогенезу діабетичної ангіопатії невід'ємним є дослідження кінцевого ланки — оцінка ступеня мікроциркуляторних порушень [65, 160]. При цьому велику роль грають порушення тону судинної стінки, зміни характеру і швидкості кровотоку, явища агрегації формених елементів крові, утолщення базальної мембрани судинної стінки, деформація капілярів і, як наслідок цього, — тканина гіпоксія, пошкодження різних органів [65, 132, 159, 160]. Виділяють три ступені мікроциркуляторних порушень, відповідні доклінічній, функціональній і органічній стадіям мікроангіопатій.

Порушення мікроциркуляції при різних патологічних станах розділяють на внесудинні, внутрисудинні і власне судинні. Внесудинні — обумовлені порушенням проникності (периваскулярний набряк) пошкодженнями периваскулярними зв'язками, розвитком нейродистрофічних процесів; внутрисудинні — реакцією клітинних елементів, особливостями гемореології (в'язкості, пластичності крові, швидкості кровотоку, стану гемостазу, агрегуючої здатності тромбоцитів, еритроцитів) і власне судинні — це вазомоторні порушення, пов'язані з зміною діаметра, форми, числа функціонуючих мікросудин, властивостей ендотеліа. Вищеописані види мікроциркуляторних порушень тісно переплетаются між собою і виділення переважаючого виду відхилення для ранньої діагностики судинної патології і відповідної корекції є найбільш важливим [65, 158, 160].

В наше час існує ряд методів, які дозволяють на сучасному рівні дослідити стан мікроциркуляції в нормі і патології. Для ранньої діагностики мікроангіопатій J.E. Tooke [242] запропонував використовувати лазерну доплерівську флоуметрію, вимірюючи при цьому мікросудинний відповідь шкіри пальця. Практикуються визначення регіонарного кровотоку і тканинної перфузії з використанням радіоактивних ізотопів, оцінка стану мікрогемореології методом полярографії, вимірювання товщини базальної мембрани путем електронної мікроскопії, проникності судинної стінки, агрегуючої здатності клітинних елементів, в'язкості крові і др. [148, 154, 181].

Одним з основних методів дослідження мікроциркуляції в клініці є біомікроскопія.

Возможные области исследования микроциркуляции — микрососуды конъюнктивы глазного яблока и глазного дна, ногтевого ложа, слизистых оболочек различных органов, кожи и подкожной клетчатки [30, 148]. Общеизвестно, что нарушения микроциркуляции в конъюнктиве глазного яблока у больных СД коррелируют с изменением сосудов глазного дна, однако появляются раньше. Сравнивая микроциркуляторные нарушения в двух сосудистых бассейнах организма — ногтевого ложа и конъюнктивы глазного яблока, А.К. Ревский и соавт. [110, 147] отмечали однонаправленные сдвиги, J.M. Monthon с соавт. [169, 191, 222] считали, что микроциркуляторные расстройства выявляются при капилляроскопии ногтевого ложа чаще, чем при биомикроскопии конъюнктивы. Tubiana-Rufi и соавт. [236], исследуя детей, больных СД, установили высокую достоверность капилляроскопических данных для уточнения степени нарушений органного кровотока и периферической гемодинамики, что коррелировало с показателями гликозилированного гемоглобина, изменениями на глазном дне, тонусом сосудов при реовазографии, уровнем микроальбуминурии. J.M. Monthon и соавт. [222], J. Tooke [239], изучая состояние микроциркуляции в различных сосудистых бассейнах у больных СД и предиабетом, отметили диагностическую и прогностическую ценность показателей биомикроскопии конъюнктивальных сосудов и капилляроскопии. В.А. Сарана и соавт. [36] выявили характерные для СД изменения микроциркуляции по данным капилляроскопии у 88 % больных детей и подростков и у 60 % лиц группы риска. По данным Г.А. Голубятниковой [120], капилляроскопические изменения определяются у 90 % больных СД. С.А. Чумак [132, 158] выявила микроциркуляторные нарушения у 73 % детей и 78 % подростков, больных СД.

Метод капилляроскопии широко используется в практической медицине и представляет собой прижизненное исследование кровеносных сосудов неповрежденной поверхности эпителиального или эндотелиального покровов. Его преимущества перед биомикроскопией и офтальмоскопией обусловлены доступностью объекта и отсутствием специфичности микрососудов, характерных для капилляров, обеспечивающих специфические органые функции. Ценность данного метода оценки микроциркуляции значительно возрастает при одновременном использовании реографии, термографии, функциональных нагрузочных проб, морфометрии, телевизионно-микроскопических систем. Во многих литературных источниках имеются указания на то, что объективизировать данные биомикроскопии можно как повышением точности исследования (внедрение телеприставок, лазерного доплера), так и совершенствованием методов анализа результатов наблюдений.

Возрастные особенности капилляроскопической картины у здоровых детей школьного возраста и подростков изучены в клинике ИОЗДП НАМН Украины О.П. Крищенко [132] (1986) и С.А. Чумак (1997) [158]. Для детей (7—13 лет) артериовенозное соотношение составляет в среднем 1 : 2, выражено субпапиллярное сплетение, для подростков характерны некоторое увеличение числа капилляров (в 1 мм до 9—10), более частая по сравнению с детьми зернистость кровотока, наличие извитости единичных венозных ветвей. Такие же данные приводятся в работах Э.Г. Бахмутовой [124, 125] (2003).

При I степени микроциркуляторных нарушений у больных СД (доклиническая метаболическая стадия поражения) отмечаются бледный или бледно-розовый фон, артериальные ветви сужены (артериовенозное соотношение — 1 : 3), кровотоки зернистые, единичные (2—3 в 1 мм) капилляры деформированы, число их рядов 1—2. Для II степени микроциркуляторных нарушений (функциональная стадия) характерны мутность или бледность фона, выраженная извитость венозной ветви и спазм артериальной (артериовенозное соотношение равно 1 : 4), единичные микроаневризмы, сосудистые клубочки, увеличение числа капилляров до 10—12 в 1 мм, зернистый кровоток, его замедление в отдельных петлях, феномен агрегации эритроцитов в переходных коленах капиллярных петель. III степень микроциркуляторных нарушений (органическая стадия) отличается выраженной мутностью фона, что характерно для периваскулярного отека, отчетливой деформацией капилляров (укорочение петель, наличие множественных микроаневризм, «ампулообразных» расширений венозной части), значительным спазмом и запустением сосудов, вплоть до «точек» и «запятых», наблюдаются элементы «сладжа», уменьшение числа функционирующих капилляров в 1 мм до 4—5 [132, 145].

С учетом особенностей микрососудистого русла ногтевого ложа для качественно-количественной оценки капилляроскопической картины С.А. Чумак была введена система критериев (табл. 1), позволяющая по совокупности нескольких патологических признаков более объективно оценивать степень нарушения микроциркуляции. Каждый признак изменений микрососудистого русла ногтевого ложа условно оценивался числом баллов в зависимости от характера нарушений, степени выраженности признака и его значимости как параметра, определяющего микроциркуляторные нарушения.

По сумме всех баллов вычисляем сосудистый индекс (СИ), характеризовавший сосудистые расстройства, внутрисосудистый индекс (ВИ) и периваскулярный индекс (ПИ), составлявшие в совокупности общий капилляроскопический индекс (ОКИ), которому соответствовала степень нарушения микроциркуляции. Сосудистые расстройства

Таблица 1

Бальная оценка капилляроскопических изменений микрососудистого русла ногтевого ложа у больных СД (С.А. Чумак, 1997)

Локализация нарушений микроциркуляции	Наименование патологических признаков	Вид сосуда и степень выраженности признака	Баллы	
Сосудистые изменения (СИ)	неравномерность калибра бранш капилляров	венозной части: — единичные	1	
		— множественные	2	
		артериальной: — уменьшение	1	
		— атония	2	
	извитость	венозная бранша: — умеренная	1	
		— выраженная	2	
		артериальная бранша: — умеренная	1	
		— выраженная	2	
	микроаневризмы	1—2 в миллиметре	1	
		больше 3—4	2	
		соотношение диаметров артериальной и венозной бранш	1: 2 норма	0
		1: 3 умеренный спазм	1	
количество функционирующих капилляров	1: 4, 1:5 выраженный спазм	2		
	увеличено	1		
	уменьшено	2		
	запустевание	3		
характер расположения капилляров вдоль ногтевого ложа	неравномерность	1		
	укорочение петель	2		
	число рядов: — 2, 3	1		
	— 1 ряд	2		
Внутрисосудистые изменения (ВИ)	скорость и характер кровотока	ускоренный	1	
		замедленный	2	
		остановка	3	
	феномен агрегации эритроцитов	зернистость: единичные	1	
множественные сосуды		2		
«сладж-феномен»		3		
Периваскулярные нарушения (ПИ)	характер фона	окраска фона: — розовая	0	
		— бледная	1	
		прозрачность: — умеренно снижена	2	
		— выраженная мутность	3	
наличие артериовенозных анастомозов	функционирующие	3		

включали изменения калибра капилляров, артериовенозного соотношения, число функционирующих сосудов, характер их расположения, извитость, наличие микроаневризм. Внутрисосудистые расстройства характеризовались изменением скорости и характера кровотока, выраженностью феномена агрегации эритроцитов. При оценке периваскулярных нарушений учитывались окраска и прозрачность капилляроскопического фона, принималось во внимание и наличие функционирующих анастомозов. С учетом этих показателей по сумме баллов устанавливался ОКИ (табл. 2) [132, 158].

С.А. Чумак и соавт. (1997) [160] в своих исследованиях микроциркуляции у детей и подростков

отмечают преобладание второй степени микроциркуляторных нарушений, соответствующей функциональной стадии ДМА. Наиболее значительные расстройства микроциркуляции отмечались у подростков с плохой компенсацией метаболических процессов и большой длительностью СД (более 6—10 лет), а также у больных с впервые выявленным заболеванием и состоянием кетоацидоза. Характер изменений был различен и определялся как локализацией, так и выраженностью патологических признаков. У большинства больных в состоянии декомпенсации, независимо от длительности заболевания, отмечалось повышение тонуса сосудов, проявлявшееся в спазме артериальной части, неравномерности калибра микросо-

Таблица 2

Диагностика степени микроциркуляторных нарушений с учетом капилляроскопических индексов

Степень микроциркуляторных нарушений	ОКИ (в баллах)	Сосудистые индексы (М m)		
		СИ	ВИ	ПИ
первая степень	6—12	7,27 ± 0,12	2,37 ± 0,07	1,02 ± 0,07
вторая степень				
по спастическому типу	13—17	11,82 ± 0,17*	3,72 ± 0,11*	1,76 ± 0,07*
по типу веностаза	18—25	13,22 ± 0,24*	4,54 ± 0,15*	2,43 ± 0,08*
третья степень	26—30	17,24 ± 0,71*	5,42 ± 0,20*	4,42 ± 0,24*

Примечание. * p < 0,001 — достоверность различий между степенями нарушений.

судов, уменьшении артериовенозного соотношения и числа функционирующих сосудов на бледном фоне. Гипотонический тип микроциркуляторных расстройств выявлялся у трети больных и сопровождался выраженной деформацией венозной части сосудов, множественными микроаневризмами, замедлением кровотока, наличием признаков агрегации эритроцитов, мутностью фона. Подобные расстройства характерны для больных с декомпенсацией СД, явлениями кетоацидоза и длительностью заболевания более 5 лет. Можно отметить, что нарушения микроциркуляции второй степени по типу веностаза хотя и относились, как и спастический тип, к функциональной стадии ДМА, являлись более тяжелым поражением в основном за счет нарастания внутрисосудистых и периваскулярных расстройств, свидетельствуя о наличии ДВС-синдрома у таких больных.

Сосудистые поражения нижних конечностей диагностируются у больных СД в основном с момента появления клинических симптомов, чаще всего при сочетании поражения капилляров специфическим диабетическим процессом и атеросклероза средних и крупных артерий [16, 40, 164]. В детском и подростковом возрасте поражение сосудов нижних конечностей встречается, как и у взрослых больных, проявляясь зачастую микросимптоматикой и являясь признаком ДМА [22, 132, 213].

Ранняя диагностика ДМА нижних конечностей весьма затруднительна. В качестве удобного в практике дополнительного метода исследования периферического кровообращения используется дистанционная инфракрасная термография конечностей. Существует мнение, что по информативности термография нижних конечностей у больных СД превышает реографию, выявляя микроциркуляторные нарушения до появления первых жалоб у 75 % больных [41, 42] (Л.Г. Розенфельд, Н.Н. Колотилов, 1991). Л.Г. Малая и Н.И. Уваров (1990) считают, что данный метод позволяет получать объективную информацию о состоянии периферических сосудистых бассейнов; как правило, изменения термографических показателей намного опережают клинические проявления патологического процесса. Отсутствие противопоказаний, полная безвредность и безболезненность,

возможность многократного исследования и высокая информативность создают предпосылки для широкого использования термографии в диагностике нарушений периферического кровообращения у больных СД. Л.Т. Малая (1993), Л.Г. Розенфельд и В.Я. Мазурин (1996) [101, 104, 182] выделили термографические признаки ДМА нижних конечностей у взрослых: выраженная гипотермия их дистальных отделов с градиентом температур (голень-стопа) более 5 °С, симметричность теплового рисунка. Для сочетания ДМА и облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей характерно появление асимметрии теплового рисунка за счет гипотермии голени и стопы пораженной конечности. О.П. Крищенко (1986) [132] использовала метод контактной термографии (жидкокристаллические пленки), в дальнейшем С.А. Чумак (1996) [159], используя метод дистанционной инфракрасной термографии, изучила особенности термограмм у здоровых детей и подростков, а также больных СД, и подтвердила диагностическую достоверность метода при нарушениях периферической гемодинамики [158, 159].

В результате проведенного исследования микроциркуляторные расстройства обнаружены у (87,0 ± 4,7) % (в том числе у (84,0 ± 6,6) % детей и у (89,3 ± 5,3) % подростков) больных, а также выявлены отчетливые различия теплового рисунка нижних конечностей у больных СД детей и подростков и контрольной группы. В контрольной группе термографическая картина нижних конечностей отвечала общим закономерностям термоизображения у здоровых людей с той разницей, что у детей абсолютная температура кожи была выше, чем у подростков, на 1—2°С, составляя 31,2—32,5°С. У детей и подростков градиент температур в норме при постепенном снижении в дистальном направлении составил от 1 до 3°С, время реституции после проведения холодной пробы было выше, чем у взрослых, и составляло от 9 до 15 мин.

Характерными признаками на термограммах больных СД были выраженная гипотермия дистальных отделов нижних конечностей при симметричности теплового рисунка, градиент температур первого пальца стопы и нижней трети голени (ΔT°) составлял от 2 до 5°С, время реституции при проведении холодной пробы задерживалось

до 35 мин. У больных детей также отмечалось некоторое (на 1–2° С) повышение абсолютной температуры кожи (28,5–30,1° С) конечностей по сравнению с подростками, что обусловлено их возрастными анатомо-физиологическими особенностями. У подростков показатели абсолютной температуры не превышали 25,3–27,7° С, чаще встречался асимметричный тепловой рисунок, что связано, по-видимому, с неустойчивой вегетосудистой регуляцией в периоде полового созревания. У детей и подростков, больных СД, обрыв свечения (так называемый «симптом термоампутации» регистрировался при меньшем градиенте температур ($\Delta T = 2-4^\circ \text{C}$), чем у взрослых больных (до 5° С).

Для первой степени микроциркуляторных нарушений ($31,0 \pm 4,5$) % характерно снижение термогенной активности на уровне стоп ($\Delta T = 2-4^\circ \text{C}$), симметричный тепловой рисунок. При проведении холодовой пробы [47] время реституции составляло 15–20 мин, затем отмечалось повышение теплоизлучения на 1–2° С, уменьшался градиент температур ($\Delta T = 1-3^\circ \text{C}$), что характерно для доклинической стадии ДМА.

Вторая степень расстройств микроциркуляции при термографии выявлялась у ($38,0 \pm 4,8$) % случаев. Она характеризовалась более выраженной дистальной гипотермией, снижением термогенной активности ($\Delta T = 3-5^\circ \text{C}$) на уровне нижних третей голени, после холодовой пробы время реституции составляло 20–28 мин, после чего также возрастала абсолютная кожная температура (на 0,5–1° С) и уменьшался градиент температур ($\Delta T = 2-4^\circ \text{C}$), свидетельствуя о функциональной стадии поражения сосудов. У 14,0 % больных с жалобами на боль в ногах, зябкость, периодические судороги в икроножных мышцах, длительностью заболевания более 6 лет выявлялись термографические признаки, характерные для тяжелой степени микроциркуляторных расстройств, при этом отмечался обрыв свечения на уровне средней и нижней трети голени с градиентом температур 4–6° С. Время реституции задерживалось до 30–35 мин, и не наступало повышения абсолютной кожной температуры в восстановительном периоде. По нашим наблюдениям [132, 158], уже на 3–4-м году заболевания ($31,0 \pm 4,5$) % детей и подростков жаловались на боль в ногах, зябкость, периодические судороги в икроножных мышцах, парестезии. При осмотре обращали внимание сухость кожи голени, скудный рост волос, ломкость ногтей, подногтевые микрогематомы. При капилляроскопии и термографическом исследовании определялись нарушения микроциркуляции 2–3 степени.

Высокая частота микроциркуляторных нарушений по данным капилляроскопии и термографии была обусловлена как специфическим для СД поражением сосудов, так и реакцией на мета-

болические расстройства и гормональную дисрегуляцию. Выявлена прямая корреляционная зависимость ($p < 0,007$) между уровнем гликозилирования белков крови (HbA_{1c}) и показателя состояния микроциркуляции (ОКИ). Это обусловлено изменением реологических свойств крови и состояния сосудистой мембраны под влиянием метаболических нарушений и подтверждает данные литературы о роли гипергликемии в формировании и прогрессировании сосудистой патологии при СД [160].

Микроциркуляторные нарушения наблюдаются уже при дебюте заболевания, и неинвазивные методы оценки этих изменений могут на доклиническом уровне помочь исследовать степень гемодинамических сдвигов, выявить необходимость более детального обследования для раннего выявления сосудистых осложнений и своевременного лечения.

К таковым можно отнести относительно новый метод изучения микроциркуляции – лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) [23, 24, 132].

Характер периферического кровотока в коже оценивался методом ЛДФ. Исследования проводились на аппарате ЛАКК-01 (НПП «Лазма», Россия). Измерение проходило в тихом помещении с температурой +22–23° С после 10-минутной адаптации в положении лежа на спине. С помощью штатива и клейкой ленты обеспечивалась неподвижность положения световодов ЛАКК-01. Состояние периферического кровотока оценивали на тыльной поверхности стопы. Запись кровотока пациентов осуществлялась не менее 3 мин.

При анализе ЛДФ-грамм определяли: показатель микроциркуляции (ПМ), среднее квадратическое отклонение амплитуды колебаний (СКО), коэффициент вариации (Кв). Далее производили амплитудно-частотный анализ ритмов кровотока с определением максимальных амплитуд низкочастотных (ALF), высокочастотных (AHF) и пульсовых (ACF) колебаний. После регистрации показателей ЛДФ для получения более точной информации о состоянии капиллярного кровотока и его функциональных резервов выполняли термопробу. При термопробе после 20-секундной записи исходного кровотока производили нагревание исследуемого участка с помощью термоэлемента ЛАКК-01 до температуры 44° С с последующим сохранением ее на этом уровне в течение 2 мин. Затем температура снижалась до исходного уровня. Время проведения тепловой пробы – не менее 8 мин. Функциональный тест проводился в области внутренней лодыжки. После удаления артефактов доплерограмма подвергалась компьютерной обработке с использованием программы Lakk 2.2.0.507 (2003) (НПП «Лазма», Россия).

С использованием метода ЛДФ при обследовании условно-здоровых детей контрольной группы выявлены достоверные отличия уровня базального кровотока у дошкольников по отношению ко

всем другим возрастным группам. При проведении тепловой пробы также выявлены достоверные изменения в ряде величин.

Для оценки микроциркуляторных нарушений у детей с СД 1 типа методом ЛДФ представляется целесообразным использование двух кожных зон. При изучении результатов флоуметрии в исследуемой группе выявлено усиление активных механизмов регуляции кровотока и выраженное подавление пассивных ритмов в регуляции сосудов микроциркуляторного русла [21].

При использовании функциональной тепловой пробы выявляется значимое снижение резерва капиллярного кровообращения у детей с СД 1 типа. Величина резерва капиллярного кровообращения может быть принята в качестве пороговой для определения микроциркуляторных расстройств [22]. Э.Г. Бахмутова и соавт. считают, что уменьшение величины резерва капиллярного кровотока при тепловой пробе в 2 раза и более у детей с СД 1 типа можно расценивать как наличие микроангиопатии, и рекомендуют учитывать эти показатели для целенаправленного контроля состояния микрососудов кожи нижних конечностей, профилак-

тики и лечения ранних микроциркуляторных расстройств [20, 24].

С помощью данных ЛДФ у детей с СД 1 типа нарушения микроциркуляции выявляются в 1,5 раза чаще, чем при использовании общепринятых методов диагностики. Это свидетельствует о возможностях данного метода выявлять скрытые микрососудистые изменения на раннем доклиническом этапе. Показатели ЛДФ-тестирования могут быть использованы в качестве дополнительных критериев оценки микроангиопатий для целенаправленного наблюдения и своевременной коррекции [23].

Таким образом, оценка капилляроскопических данных по балльной системе с учетом сосудистых, внутрисосудистых, периваскулярных изменений и данных термографии и ЛДФ позволяет установить степень нарушения микроциркуляции и стадию поражения сосудов в первые годы заболевания. Ранняя их диагностика с учетом характера и степени микроциркуляторных расстройств, уровня HbA_{1c}, длительности и тяжести СД позволяет избрать правильную тактику лечения и профилактики сосудистых осложнений СД.

Зі списком літератури можна ознайомитися в редакції

Діабетичні мікроангіопатії в дітей та підлітків (стан проблеми)

С.О. Чумак

Представлено аналітичний огляд стану проблеми ранньої діагностики діабетичної мікроангіопатії у дітей за останніх 30 років. При маніфестації цукрового діабету в дитячому віці за умов декомпенсації обмінних порушень у більшості хворих формуються мікрovasкулярні порушення, що призводить у подальшому до ураження практично всіх органів і систем. Рання неінвазивна діагностика діабетичної мікроангіопатії за допомогою капіляроскопії, термографії, лазерної доплерфлюорометрії спрямована на їх виявлення на доклінічній стадії і профілактику розвитку судинних ускладнень.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, діти, підлітки, мікроциркуляція, діагностика, діабетичні мікроангіопатії, профілактика.

Diabetic microangiopathies in children and adolescents (state of the problem)

S.A. Chumak

The article presents an analytical overview of the problem of early diagnosis of diabetic microangiopathy in children over the past 30 years. In case of diabetes mellitus manifestation in childhood and decompensation of metabolic disorders, microvascular disturbances are formed in most patients, which eventually leads to the defeat of almost all organs and systems. Early non-invasive diagnosing of diabetic microangiopathy with capillaroscopy, thermography, laser Doppler fluorometry is aimed at its identification at the preclinical stage and the prevention of vascular complications.

Key words: diabetes mellitus type 1, children, adolescents, microcirculation, diagnosing, diabetic microangiopathy, prevention.

Диабет у дітей: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ АСПЕКТЫ



Д.Д. Иванов

Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

В работе представлен междисциплинарный подход к диагностике и клиническому ведению детей и подростков с сахарным диабетом 1 и 2 типа с позиции нефролога. Основываясь на приказах МЗ Украины и руководстве ADA (2012), определена информативность микроальбуминурии, стадии диабетического поражения почек, этапность развития хронической почечной недостаточности. Акцент сделан на двух основных показателях, а именно: уровне артериального давления и гликемии, определяющих прогноз продолжительности жизни пациентов. Приведены доказательные данные касательно коррекции артериального давления.

Ключевые слова: сахарный диабет у детей, диабетическая нефропатия у детей, микроальбуминурия у детей, гипертензия у детей, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Одной из наиболее актуальных междисциплинарных проблем эндокринологии и нефрологии является ведение детей с сахарным диабетом (СД) после развития диабетической нефропатии (ДН) или артериальной гипертензии (АГ) [1]. В классическом понимании ДН представляет собой наличие микроальбуминурии у детей с СД. Вместе с тем ранними признаками ДН является развитие гиперфильтрации (стадия I) или прегипертензии (стадии II, III) — табл. 1 [3]. Гиперфильтрация является компенсаторной реакцией почек, призванной увеличить почечный клиренс глюкозы. Возникновение гиперфильтрации обусловлено сужением выносящей из клубочка артериолы вследствие гиперактивности симпатической системы. Последняя также обуславливает наличие прегипертензии [1].

Регламентирующими документами МЗ Украины, которые определяют тактику наблюдения и лечения детей с ДН, являются «Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» [3] і «Наказ МОЗ України № 365 від 20.07.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги

дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія» [2]. Последний документ фактически описывает все состояния, связанные с хроническим повреждением почек (стадии ДН IV, V), что трактуется в детской нефрологии как хроническое заболевание почек (ХЗП).

Общепризнанными методами обследования детей с подозрением/наличием ДН является тестирование на наличие микроальбуминурии (предпочтительнее соотношения альбумин/креатинин разовой или суточной мочи), исследование крови на креатинин для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Шварца, измерение артериального давления (АД). Для уточнения наличия гиперфильтрации предпочтительным является проведение пробы Реберга—Тареева или реносцинтиграфии. С целью выявления прегипертензии целесообразно суточное мониторирование АД. Для выявления начальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) также выполняется проба по Зимницкому, в оценке которой принимается во внимание, что 1 % глюкозурии повышает относительную плотность мочи на 4 единицы.

Стаття надійшла до редакції 30 травня 2012 р.

Таблиця 1
Класифікація стадій розвитку ДН [3]

Стадії ДН	Клініко-лабораторна характеристика	Сроки розвитку
I — гіперфункції почек	Увеличение СКФ Увеличение почечного кровотока Нормоальбуминурия (< 30 мг/сут)	Развивается в дебюте заболевания
II — начальных структурных изменений в почках	Сохраняется высокая СКФ Нормоальбуминурия (< 30 мг/сутки)	2—5 лет от начала заболевания
III — начальная ДН	Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сутки) СКФ повышена или нормальная Нестойкое повышение АД	5—15 лет от начала диабета
IV — выраженная ДН	Протеинурия (более 500 мг/сутки) СКФ нормальная или умеренно снижена Стабильная АГ	10—25 лет от начала диабета
V — уремия	Снижение СКФ < 10 мл/мин АГ Нарушение азотовыделительной функции почек	Более 15—20 лет от начала диабета или 5—7 лет от появления протеинурии

Скрининг на наличие микроальбуминурии следует проводить [3]:

- при дебюте СД 1 типа после пубертата — 1 раз в год через 5 лет после момента диагностики болезни;
- при дебюте СД 2 типа в период пубертата — 1 раз в год с момента диагностики болезни;
- при дебюте СД в раннем детском возрасте — ежегодно с 10—12 лет;
- у больных СД 2 типа: 1 раз в год с момента его диагностики.

Наличие микроальбуминурии свидетельствует о наличии у пациента III стадии ДН, которая, как и первые две, является обратимой при своевременно назначенной терапии.

Цитуруемый приказ [3], на наш взгляд, является революционным (в 2006 году!) в плане выбора тактики коррекции гиперфльтрации, рекомендуя для этого использовать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы кальциевых каналов, моксонидин и диету с низким содержанием белка. Фактически эти мероприятия замедляют развитие/прогрессирование ДН.

Согласно последним рекомендациям ADA (2012) [4], идеально, чтобы помощь детям и подросткам с СД 1 типа оказывалась мультидисциплинарной командой. Для выявления ДН предусмотрено ежегодное обследование на наличие микроальбуминурии и величины соотношения альбумин/креатинин мочи при достижении 10-летнего возраста и 5-летнего присутствия СД 1 типа (рекомендации класса E).

Наличие повышенного соотношения альбумин/креатинин в двух последовательных анализах мочи, проведенных в разные дни, требует назначения иАПФ, титруя до нормализации этого соотношения, если это достижимо (E).

ADA предполагает решение двух важнейших задач в предупреждении прогрессирования ДН: оптимизация контроля глюкозы (A) и оптимизация

уровня АД (A). Наличие регипертензии (нормальноповышенного АД), диагностируемой как превышение 90 перцентиля по возрасту, полу и росту, требует назначения диеты, увеличения физических нагрузок и контроля массы тела. Фармакологическое лечение назначается при недостижении целевого АД в течение 3—6 мес проводимых мероприятий (E). Фармакотерапию АД (превышение 95 перцентиля по возрасту, полу и росту или АД более 130/80 мм рт. ст.) следует назначать, как только диагноз наличия АД подтвержден (E) путем трехдневного измерения АД адекватной возрасту манжеткой. При этом иАПФ рассматриваются как начальная группа выбора с учетом возможных тератогенных эффектов репродуктивного возраста (E). Целевым АД является давление, меньшее чем 130/80 мм рт. ст. или менее 90 перцентиля с учетом возраста, пола и роста (E). Таким образом, представленные рекомендации вносят небольшие уточнения в тактику ведения детей с СД 1 типа и практически не проводят дифференциации в лечебной тактике между подростками и взрослыми при наличии СД 2 типа.

Приказом МЗ Украины [2] детям для коррекции АД и протеинурии разрешены иАПФ (эналаприл, лизиноприл, квадроприл, фозиноприл, моексиприл), сартаны (ирбесартан, лосартан, кандезартан, телмисартан, епросартан), блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем, фелодипин, лерканидипин). К месту отметить, что лизиноприл, фозиноприл, ирбесартан, лосартан, амлодипин одобрены FDA и AAP (American Academy of Pediatrics) для коррекции АД у детей [5]. Длительность использования препаратов не определена, считается, что они назначаются пожизненно. Неоднозначно отношение к сулодексиду, в том числе у взрослых пациентов [6—8]. Наш опыт показывает, что при неэффективности первого использования сулодексида для снижения микропротеинурии/протеинурии дальнейшее его применение нецелесообразно.

Таблиця 2
Стадії ХЗП и ХПН [2]

Стадія ХЗП	Стадія ХПН	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Креатинин крові, ммоль/л	Максимальна відносна густина сечі
I	Нет	≥ 90	≤ 0,104	>1018
II	I A (Тубулярна)	≥ 90	≤ 0,104	≤ 1018
	ІБ	89—60	0,105—0,176	1017—1012
III	II	59—30	0,177—0,351	< 1012
IV	III	29—15	0,352—0,440	< 1012
V	IV	< 15	> 0,440	< 1012

Направлення к нефрологу обычно осуществляется при появлении протеинурии или снижении СКФ менее 60 мл/мин. Исходя из приведенных в табл. 1 данных, можно заключить, что лечебные мероприятия обычно опаздывают, начинаясь с ДН III—IV стадии или ХПН I—II стадии. До настоящего времени однозначно не определены действия врача и пациента, позволяющие выявлять и принимать решение о назначении лечения при ДН I и II стадий (фактически ХЗП I стадии). Вместе с тем у взрослых пациентов накоплено уже достаточно данных о предупреждении развития микроальбуминурии при использовании иАПФ и сартанов в доальбуминурической стадии ДН. При ДН III—V стадии использование иАПФ, агонистов имидазолиновых рецепторов (моксонидин), ацетилсалициловой кислоты считается в настоящее время стандартом лечения. Приказ МЗ Украины по нефрологии [2] также предполагает проведение ренопротекции при хронических заболеваниях почек с помощью иАПФ, сартанов, блокаторов кальциевых каналов и моксонидина. Исходя из приведенных данных, практической рекомендацией является назначение иАПФ с момента установления любых признаков ДН (гиперфильтрация, прегипертензия, микроальбуминурия 5—30 мг/мл — доальбуминурическая ДН). Дальнейшая тактика в предупреждении прогрессирования ДН, очевидно, заключается в постоянном использовании иАПФ независимо от наличия АГ, альбу-

минурии или функции почек. По мере ухудшения функции почек дополнительно используют сартаны, моксонидин, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты альдостерона, диуретики. Доказательная база таких комбинаций, как и назначение препаратов других групп, пока недостаточна.

Важным этапом в оказании помощи детям с ДН и наличием отека является рациональное проведение диуретической терапии. Наша практика указывает на эффективное использование введения «Сорбिलाкта», «Гекодеза» или «Ксилата» (при кетоацидозе) в объеме 1,5 мл/кг с последующим введением торасемида 1 мг/кг двукратно в сутки на протяжении 5—7 дней при возможном сочетании с «Ксипогаммой». Учитывая прием иАПФ, коррекция калия крови, как правило, не требуется. Для контроля избытка жидкости в организме используется утреннее взвешивание, учет выпитой/выделенной жидкости, при возможности, биоэлектрический импедансный анализ.

Таким образом, выявление ДН и ведение таких пациентов, на наш взгляд, является междисциплинарной проблемой, требующей участия эндокринологов, нефрологов, педиатров, врачей общей практики, неврологов, диетологов. Жизнеспасающими мерами, безусловно, являются коррекция гликемии, поддержание нормотензии и меры, направленные на предупреждение развития или ликвидацию/снижение альбуминурии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Іванов Д.Д., Корж О.М. Нефрологія в практиці сімейного лікаря.— Донецьк: Заславський А.Ю., 2012.— 396 с.
2. Наказ МОЗ України від 20.07.2005 № 365 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія».
3. Наказ МОЗ України від 27.04.2006 № 254 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (діабетична нефропатія).
4. Executive Summary. Standards of Medical Care in Diabetes 2012 // Diabetes Care.— Jan 2012.— Vol. 35 (suppl. 1).— S. 11—63.
5. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report (2011) http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cvd_ped/summary.htm.
6. Gaddi A., Cicero A.F.G., Gambaro G. Nephroprotective action of glycosaminoglycans: why the pharmacological properties of sulodexide might be reconsidered // Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.— 2010.— Vol. 3.— P. 99—105 // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3108767/>.
7. Lewis E.J., Lewis J.B., Greene T. et al.; Collaborative Study Group. Sulodexide for kidney protection in type 2 diabetes patients with microalbuminuria: a randomized controlled trial // Am. J. Kidney Dis.— Nov 2011.— Vol. 58 (5).— P. 729—736; Epub 2011 Aug 26.
8. Sulodexide — Another Nephropathy Hope Blasted / Medscape Nephrology— MedPulse Newsletter November 2, 2011; <http://www.medscape.com/viewarticle>.

Діабет у дітей: міждисциплінарні аспекти

А.А. Іванов

У роботі представлено міждисциплінарний підхід до діагностики та клінічного ведення дітей та підлітків із цукровим діабетом 1 і 2 типу із позиції нефролога. Ґрунтуючись на наказах МОЗ України та настанові ADA (2012), визначено інформативність мікроальбумінурії, стадій діабетичного ураження нирок, етапності розвитку хронічної ниркової недостатності. Наголошено на двох основних показниках, а саме: рівні артеріального тиску та глікемії, що визначають прогноз тривалості життя пацієнтів. Наведені доказові дані щодо корекції артеріального тиску.

Ключові слова: цукровий діабет у дітей, діабетична нефропатія у дітей, мікроальбумінурія у дітей, гіпертензія у дітей, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

Diabetes in children: interdisciplinary aspects

D.D. Ivanov

The work presents interdisciplinary approach to diagnosing and clinical management of children and adolescents with diabetes mellitus of 1 and 2 types from a nephrologist's point of view. Based on the orders of Ministry of Health of Ukraine and the guidelines of ADA (2012), we determined the informativity of microalbuminuria, stages of diabetic lesions of kidneys, stages of chronic renal failure development. Two major indicators were pointed out: the levels of arterial pressure and glycemia which determine the prognosis of patients' life duration. Meaningful empirical data on the correction of arterial pressure were presented.

Key words: diabetes mellitus in children, diabetic nephropathy in children, microalbuminuria in children, hypertension in children, angiotensin-converting enzyme inhibitors.

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

Часть 2²

ОБСЛЕДОВАНИЕ И УПРАВЛЕНИЕ НПД

Заместительная гормональная терапия половыми гормонами

Гипогонадизм является общим симптомом для пациентов с дисгенезией гонад, дефектами биосинтеза половых гормонов и с резистентностью к андрогенам. Сроки начала полового созревания у детей могут быть различными, и это является основанием для обсуждения обоснованности начала проведения терапии, а также определения длительности выбранного лечения. Гормональная индукция полового созревания стимулирует восстановление нормального пубертата с развитием вторичных половых признаков, пубертатного ростового скачка, улучшением минерализации костной ткани, с одновременной психологической поддержкой для психосексуального созревания [29]. У мужчин обычно используют пролонгированные формы тестостерона внутримышечно либо оральные формы тестостерона ундеканоата, а также трансдермальные препараты [1, 17, 21]. Для достижения оптимального лечебного эффекта у пациентов с синдромом частичной нечувствительности к андрогенам (СЧНА) могут потребоваться дозы тестостерона выше физиологических [30]. В лечении женщин с гипогонадизмом применяют заместительную терапию препаратами эстрогенов, чтобы индуцировать пубертатные изменения и менст-

руации. Прогестины обычно добавляют к лечению после установления регулярных менструальных кровотечений или непрерывной терапии эстрогенами на протяжении 1–2 лет. Не существует доказательств целесообразности циклического применения препаратов прогестерона у женщин с отсутствием матки.

Психосоциальная помощь

Неотъемлемой частью достижения положительной психосоциальной адаптации пациентов с нарушенной половой дифференцировкой (НПД) является помощь психотерапевтов с опытом работы с такими пациентами. Этот опытный специалист может способствовать принятию решения командой о выборе/назначении пола, выборе срока операции и заместительной терапии половыми гормонами. Существует психосоциальный скрининг, позволяющий определить и отобразить семьи, имеющие риск неадекватного отношения к заболеванию ребенка и невозможности справиться с этой проблемой [12]. Как только ребенок становится достаточно развитым для психологической оценки гендерной идентичности, результаты такой оценки должны быть учтены при обсуждении выбора пола. Половая идентификация начинается с 3-летнего возраста [12], но самый ранний возраст такой оценки с точки зрения достоверности остается неясным. В основном полагают, что возраст 18 месяцев является верхней временной границей, когда может быть пересмотрена и консервативно изменена половая принадлежность ребенка. Атипичное, не соответствующее полу пове-

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.

² Продовження. Початок у № 1, 2012, с. 81—87.

дение чаще встречается у детей с НПД, чем в общей популяции, но это не следует воспринимать как показатель гендерного предназначения. У таких больных детей и подростков, у которых отмечено существенное нарушение связанного с полом поведения, для полной психологической оценки и возможности определения половой идентификации квалифицированному врачу требуется определенный период времени [32]. Если желание изменить пол сохраняется, такое желание пациента следует поддерживать, и для этого может потребоваться подключение специалиста по управлению сменой пола.

Вопросы раскрытия информации относительно фактов о кариотипе, состоянии гонад и перспектив будущей фертильности решаются по ходу совместно и требуют гибкого индивидуального подхода. Этот процесс должен быть спланирован совместно с родителями с момента постановки диагноза [4]. Исследования, проведенные при других хронических расстройствах и состояниях дезадаптации, указывают, что раскрытие информации связано с необходимостью повышенной психосоциальной адаптации [2]. Медицинское образование и консультирование детей является периодически постепенно усложняющимся процессом, что соизмеримо с изменением познавательного и психологического развития [19].

Качество жизни включает в себя влюбленность, знакомства, притяжение, способность к развитию интимных отношений, сексуальную функцию, а также возможность жениться и растить детей независимо от биологических признаков половой принадлежности. Наиболее частыми проблемами, которые встречаются у больных с НПД, являются сексуальное отвращение и отсутствие эротичности, которые часто ошибочно интерпретированы как низкое либидо [3]. Медицинский персонал должен предложить подросткам возможность поговорить конфиденциально без родителей и поощрять их участие в специальных группах поддержки, которые дают возможность в комфортных условиях лучше обсуждать проблемы пациентов. Некоторые пациенты избегают интимных отношений, и для устранения страха быть отвергнутыми очень важно консультировать их по вопросам правильного построения отношений с партнером. В центре внимания должны быть межличностные отношения, а не только сексуальная функция и активность. Может потребоваться направление на секс-терапию. Неоднократный осмотр гениталий, в том числе фотографирование с медицинской целью, может восприниматься пациентами с большим стыдом [8], поэтому фотографирование, необходимое для медицинского документирования и образовательных целей, по возможности должно осуществляться, когда пациент находится под наркозом во время процедуры. Медицинское вмешательство и отрицательный сексуальный опыт

могут вызвать симптомы посттравматического стрессового расстройства, и в таком случае пациента необходимо направить к квалифицированному психотерапевту [26].

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НПД

Ряд оценок свидетельствует о недостаточной информации о НПД, но для некоторых нарушений существует достаточная доказательная база. Это касается врожденной гиперплазии надпочечников (ВГН), синдрома полной нечувствительности к андрогенам (СПНА) и СЧНА, нарушения биосинтеза андрогенов, синдромов дисгенезии гонад (полной и частичной) и микропениии. Долгосрочные результаты лечения НПД должны обеспечивать соответствующий фенотип внешних и внутренних половых органов, физическое здоровье, включая рождаемость, сексуальную функцию, социальную и психосексуальную адаптацию, психическое здоровье, качество жизни и социальную активность. Есть и другие проблемы со здоровьем у лиц с НПД, включая последствия сопутствующей патологии, такой как другие врожденные пороки с последующей задержкой развития, интеллектуальные нарушения, задержка роста и развития, а также нежелательные эффекты гормонов на либидо и внешний вид [13].

Хирургические результаты

Некоторые исследования указывают на удовлетворительные результаты ранней хирургической коррекции [5, 18, 14, 27]. Тем не менее последствиями клиторопластики могут быть снижение сексуальной чувствительности, потеря ткани клитора и косметические проблемы [9]. Методы вагинопластики несут потенциальный риск рубцов во входе во влагалище с необходимостью проведения повторных вмешательств. Наиболее надежным является проведение такой коррекции перед началом сексуальной активности. Хирургическое формирование нового влагалища несет в себе риск новообразований [25]. Риски, связанные с вагинопластикой, различны для случаев высокого и низкого уровней слияния уретры и влагалища. Анализ отдаленных результатов осложняется смешением хирургических методов и диагностических категорий процедур [22]. Немногие женщины с СПНА нуждаются в хирургических вмешательствах с целью удлинения влагалища [31].

Результат лечения мужчин с недостаточной маскулинизацией фаллоса зависит от степени гипоспадии и количества эректильной ткани. Феминизирующая пластика гонад в отличие от маскулинизирующей пластики гонад требует меньше оперативных вмешательств с целью достижения приемлемого результата и приводит к меньшему количеству урологических проблем [18]. Отдален-

Таблиця 1
Риск малиглізації гермінативних кліток гонад в залежності від діагноза

Група ризику	Расстройство / локалізація гонад	Риск малиглізації, %	Рекомендуєміє дієвія	Пацієнти, n	Исследования, n
Высокий	ΔГ ¹ (+Y) ² / в брюшній порості	15—35	Гонадэктомія ³	12	> 350
	СЧНА / вне мошонки	50	Гонадэктомія ³	2	24
	Синдром Frasier	60	Гонадэктомія ³	1	15
	Синдром Denys-Drash (+Y)	40	Гонадэктомія ³	1	5
Промежуточный	Синдром Тернера (+Y)	12	Гонадэктомія ³	11	43
	Дефіцит 17β-гидрокси-стероиддегидрогеназы	28	Строгое наблюдение	2	7
	ΔГ (+Y) ² / в мошонке	Неизвестен	Биопсия ⁴ и облучение?	0	0
	СЧНА / в мошонке	Неизвестен	Биопсия ⁴ и облучение?	0	0
Низкий	СПНА	2	Биопсия ⁴ и??	2	55
	НПД с овотестис	3	Удаление ткани яичка?	3	426
	Тернер (-Y)	1	Никаких	11	557
Нет (?)	Дефіцит 5α-редуктазы	0	Не определено	1	3
	Гипоплазия клеток Лейдига	0	Не определено	1	2

Примечание. ¹ — дисгенезия гонад (в том числе неуточненная, 46,XY; 46,X/46,XY; смешанная, частичная и полная); ² — наличие участка GBY, включающего ген TSPY; ³ — в момент установления диагноза; ⁴ — в период полового созревания, с исследованием по крайней мере 30 семенных канальцев, предпочтительно с диагностикой с использованием иммуногистохимии с ОСТЗ/4.

ные результаты, касающиеся сексуальной функции и качества жизни тех, кто определен как в женском, так и в мужском поле, чрезвычайно разнообразны. Есть результаты неконтролируемых клинических исследований по сравнению эффективности ранней (<12 месяцев) и поздней (в подростковом и взрослом возрасте) оперативной коррекции или эффективности различных ее методов.

Риск опухолей гонад

Интерпретация литературных данных по этому вопросу затруднена вследствие неясной терминологии и последствий задержки нормального клеточного созревания [6, 7, 11]. Наибольший риск опухолей определен у кодирующего белка TSPY (*testis-specific protein Y*), присутствующего в случаях дисгенезии гонад и СЧНА с внутрибрюшным расположением гонад, в то время как самый низкий риск (< 5 %) определен для *ovotestis* [20] и СПНА [7, 10]. Табл. 1 содержит данные, касающиеся риска развития опухолей в зависимости от диагноза, и рекомендации по их мониторингу.

Культурные и социальные факторы

НПД может нести определенную стигматизацию. Кроме проявлений, связанных с эффектом гормонов, на выбор пола пациентов с дефицитом 5α-редуктазы, очевидно, влияют также социальные и культурные факторы. В различных обществах из-

менения, касающиеся роли пола, происходят разными темпами, что позволяет предположить, что социальные факторы также могут иметь большое значение в изменениях, касающихся смены пола.

В некоторых обществах женское бесплодие исключает возможность брака, который в свою очередь влияет на перспективы трудоустройства и создает экономическую зависимость пациентов. Религиозные и философские взгляды могут влиять на то, как родители реагируют на рождение ребенка с подобной патологией. Оказывают влияние фатализм и чувство вины в связи с врожденными пороками развития или генетической патологией, в то время как бедность и безграмотность негативно влияют на доступность медицинской помощи [28].

БУДУЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установление точного диагноза при НПД так же важно, как и при других пожизненных хронических заболеваниях. Значительный прогресс достигнут в молекулярных исследованиях, и в приведенной табл. 2 подытожена информация об известных генах, участвующих в НПД. Для обеспечения лучшей идентификации новых генов, вызывающих НПД, будут использоваться тканеспецифичные животные *knock-out* модели, сравнительная геномная гибридизация и скрининг микрочипов урогенитального бугорка мыши [24]. Важно, чтобы в международном сотрудничестве был сохранен единый подход к решению этой задачи.

Таблиця 2
Гены, участвующие в НПА, 46,XY

Ген	Белок	OMIM №	Локус	Наследование	Гонада	Мюллеровы структуры	Наружные половые органы	Ассоциированные признаки / Варианты фенотипа
Нарушения развития гонад (яичек): моногенные расстройства								
WT1	TF	607102	11p13	AD	Дисгенезия яичка	+ / –	Женские или неоднозначные	Опухоль Вильмса, аномалии почек, опухоли гонад (WAGR, Denys-Drash и синдром Frasier)
SF1 (NR5A1)	Ядерный рецептор TF	184757	9q33	AD/AP	Дисгенезия яичка	+ / –	Женские или неоднозначные	В более тяжелых случаях наличие первичной надпочечниковой недостаточности; в легких вариантах — частичная дисгенезия гонад
SRY	TF	480000	Yp11.3	Y	Дисгенезия яичка или овотестис	+ / –	Женские или неоднозначные	
SOX9	TF	608160	17q24-25	AD	Дисгенезия яичка или овотестис	+ / –	Женские или неоднозначные	Камптомелическая дисплазия (перестройка 17q24, более мягкий фенотип, чем точечные мутации)
DHH	Сигнальной молекулы	605423	12q13.1	AP	Дисгенезия яичка	+	Женские	При тяжелом фенотипе у 1 пациента — сочетание с минифасцикулярной невропатией, у остальных пациентов — изолированная дисгенезия гонад
ATRX	Хеликазы (? ремоделирование хроматина)	300032	Xq13.3	X	Дисгенетичное яичко	–	Женские, неоднозначные или мужские	α-талассемия, умственная отсталость
ARX	TF	300382	Xp22.13	X	Дисгенезия яичка	–	Неоднозначные	X-сцепленная лиссэнцефалия, эпилепсия, нестабильность температуры
Нарушения развития гонад (яичек): хромосомные изменения с участием ключевых генов-кандидатов								
DMRT1	TF	602424	9p24.3	Моносомная делеция	Дисгенезия яичка	+ / –	Женские или неоднозначные	Умственная отсталость

Многое еще предстоит уточнить из того, что детерминирует гендерную идентичность при НПА. Будущие исследования нуждаются в репрезентативной выборке для тщательного осмысления и оценки половой идентификации, признавая, что существуют определенные факторы, обуславливающие возможность изменения такой идентификации во взрослом возрасте. С точки зрения психологического мониторинга необходимы исследования, позволяющие оценить эффективность информационно-поддержки в отношении ее време-

ни и содержания. Подходы к хирургической коррекции при НПА меняются в отношении сроков операции и используемых методов. Очень важно в оценке последствий ранней и поздней хирургии в полной мере учитывать трудности, связанные с постоянно меняющейся клинической практикой.

Достигнутый консенсус четко определил достаточно большую нехватку информации об отдаленных результатах, касающихся НПА. Будущие исследования должны использовать адекватные инструменты для стандартизированной оценки

результатов [15, 32] и принимать во внимание основные принципы, касающиеся всех хронических заболеваний (см. www.who.int/classifications/icf/en). Эти исследования должны быть преимущественно проспективными и построены так, чтобы избежать неоднородности выборки. В ряде стран уже есть регистры пациентов с НПД, но более целесообразным будет объединение этих ресурсов с включением в проспективные, многоцентровые, четко определенные исследования, которые будут осуществляться на большем количестве случаев. В дополнении необходима объединенная образовательная программа, которая позволит мультидисциплинарной команде оказывать помощь семьям с детьми с НПД с надлежащим обучением для выполнения своих обязанностей.

Роль группы поддержки

Значение поддержки со стороны сверстников и родителей детей при многих хронических заболеваниях хорошо известно, и это не является исключением и для НПД, которая, будучи пожизненным заболеванием, влияет на развитие на разных этапах жизни.

Пациенты с НПД и члены их семьи понимают следующее:

- Поддержка сверстников устраняет изоляцию и клеймение, в том смысле, что обеспечивает возможность без опаски обсуждать с кем-то понимающим в перспективе и интимные вопросы, вызывающие озабоченность.
- Дети, которые задолго до подросткового возраста формируют отношения со сверстниками и взрослыми со схожей проблемой, возникшей в начале их жизни, имеют преимущества раннего ощущения нормальности с постоянной их поддержкой. Подростки часто сопротивляются попыткам познакомить и объединить их для возможности взаимной поддержки.
- Группы поддержки могут помочь семьям и пострадавшим найти лучшее качество помощи.

Хотя клиническая практика в качестве основных целей может фокусироваться на проявлениях половой принадлежности и виде гениталий, для многих пострадавших более важными вопросами являются наличие отклонений и опыт, связанный с наличием НПД (как внутри медицинской среды, так и за ее пределами).

Группы поддержки дополняют работу медицинской команды, что совместно может улучшать помощь пациентам. Инициативы групп поддержки привели к улучшению управления НПД, а исследования ориентированы на клинически значимые вопросы. Поэтому будет поощряться диалог между медицинскими работниками и группами поддержки для сотрудничества в качестве партнеров.

Правовые вопросы

Основные принципы медицинского права будут сохраняться в исследованиях, клиническом опыте, основанном на этиологии, диагностике и лечении. Это приложение опирается на опыт 3-х стран, в которых есть практика решения проблем, касающихся стандартной медицинской небрежности и информированного согласия пациента. В США в профессиональной медицине стандарты медицинской помощи устанавливаются на основе преобладающей медицинской практики [16]. Тем не менее лечение может быть таким, которое использует и меньшинство уважаемых практикующих врачей.

Информированное согласие пациента в США было основано на принципе «батареи», при котором один человек несет ответственность за физическую неприкосновенность другого, если нет на то согласия последнего. В настоящее время большинство штатов объединены проблемой пренебрежения к информированию пациентов. Стандартным является адекватное раскрытие информации врачом с применением необходимой разумной практики, или это может быть сам больной, которому по его просьбе предоставлены все необходимые материалы. Врачебно обоснованное информирование пациента должно включать информацию о рисках, альтернативах, результатах и прогнозах при проведении лечения или без него.

Суды США предполагают, что родители знают, что лучше для их ребенка, и в том случае, когда власть родителей распространяется и на согласие ребенка (принимают на себя право решения за него). Решение родителей не принимается во внимание в случаях, когда ими сдерживается лечение, являющееся потенциально жизненно необходимым. Согласие на лечение ребенка зависит от понимания природы лечения и его последствий.

Медицинскую халатность в Соединенном Королевстве определяют как лечение, качество которого ниже стандарта, ожидаемого достаточно компетентным практиком. Стандартом доказательства в суде есть то, является ли халатность демонстрацией соотношения вероятностей. Необходимо, чтобы врач продемонстрировал, что лечение было последовательным, рационально оправданным и основанным на медицинском заключении. Смещение родительской прерогативы согласия на лечение отражено в Законе о детях 1989 года, в котором понятие родительских прав было заменено на родительские обязанности. Суд Великобритании может вмешаться с ордером для прекращения или предотвращения конкретных действий, связанных с ребенком. Возраст не является препятствием для информированного согласия с учетом того, что несовершеннолетний демонстрирует понимание вопросов, достаточно, чтобы иметь возможность дать свое согласие.

Колумбийский закон известен обоснованным набором руководящих принципов обращения в

высшей судебной инстанции в случае НПД [23]. Протокол был сформулирован для родителей и врачебного вмешательства. Процесс согласия требует «квалифицированного и стойкого информированного согласия» на длительный период времени. Разрешение дается на определенный период, чтобы дать родителям время прийти к состоянию соглашения со своим ребенком. Целью суда является установление баланса между правом тех

родителей, кто дал согласие, и тех, кто отказался от раннего оперативного лечения своего ребенка, пока не было четких доказательств его вреда, отложив операцию, пока ребенок не станет компетентен самостоятельно принимать решение. Родители не могут давать соглашение за детей старше 5 лет, поскольку считается, что к этому времени дети уже имеют гендерное определение и, таким образом, считаются самостоятельными.

ЛИТЕРАТУРА

- Ahmed S.F., Tucker P., Mayo A., Wallace A.M., Hughes I.A. Randomized, crossover comparison study of the short-term effect of oral testosterone undecanoate and intramuscular testosterone depot on linear growth and serum bone alkaline phosphatase // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 17.— P. 941—950.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatrics AIDS. Disclosure of illness status to children and adolescents with HIV infection // *Pediatrics.*— 1999.— Vol. 103.— P. 164—166.
- Basson R., Leiblum S., Brotto L. et al. Definitions of women's sexual dysfunction reconsidered: advocating expansion and revision // *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.*— 2003.— Vol. 24.— P. 221—229.
- Carmichael P., Ransley P. Telling children about a physical intersex condition // *Dialogues Pediatr. Urol.*— 2002.— Vol. 25.— P. 7—8.
- 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.
- Cools M., Honecker F., Stoop H. et al. Maturation delay of germ cells in trisomy 21 fetuses results in increased risk for the development of testicular germ cell tumors // *Hum. Pathol.*— 2006.— Vol. 37.— P. 101—111.
- Cools M., Van Aerde K., Kersemaekers A.M. et al. Morphological and immunohistochemical differences between gonadal maturation delay and early germ cell neoplasia in patients with undervirilization syndromes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2005.— Vol. 90.— P. 5295—5303.
- Creighton S., Alderson J., Brown S., Minto C.L. Medical photography: ethics, consent and the intersex patient // *BJU Int.*— 2002.— Vol. 89.— P. 67—71.
- Creighton S.M. Long-term outcome of feminization surgery: the London experience // *BJU Int.*— 2004.— Vol. 93 (suppl. 3)— P. 44—46.
- Hannema S.E., Scott I.S., Rapperts-De Meyts E. et al. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome // *J. Pathol.*— 2006.— Vol. 208.— P. 518—527.
- Honecker F., Stoop H., de Krijger R.R. et al. Pathobiological implications of the expression of markers of testicular carcinoma in situ by fetal germ cells // *J. Pathol.*— 2004.— Vol. 203.— P. 849—857.
- Kazak A.E., Cant M.C., Jensen M.M. et al. Identifying psychosocial risk indicative of subsequent resource use in families of newly diagnosed pediatric oncology patients // *J. Clin. Oncol.*— 2003.— Vol. 21.— P. 3220—3225.
- Kuhnle U., Bullinger M. Outcome of congenital adrenal hyperplasia // *Pediatr. Surg. Int.*— 1997.— Vol. 12.— P. 511—515.
- Lee P.A., Witchel S.F. Genital surgery among females with congenital adrenal hyperplasias: changes over the past five decades // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*— 2002.— Vol. 15.— P. 1473—1477.
- Martin C.L., Ruble D.N., Szkrybalo J. Cognitive theories of early gender development // *Psychol. Bull.*— 2002.— Vol. 128.— P. 903—933.
- Martin P.L. Moving toward an international standard in informed consent: the impact of intersexuality and the Internet on the standard of care // *Duke J. Gen. Law Policy.*— 2002.— Vol. 9.— P. 135—169.
- Mayo A., Macintyre H., Wallace A.M., Ahmed S.F. Transdermal testosterone application: pharmacokinetics and effects on pubertal status, short-term growth, and bone turnover // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 89.— P. 681—687.
- 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.
- Money J. *Sex Errors of the Body and Related Syndromes: A Guide to Counseling Children, Adolescents, and Their Families.*— 2nd ed.— Baltimore, MD: Paul H. Brookes Publishing Co, 1994.
- Ramani P., Yeung C.K., Habeebu S.S. Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adults with intersex // *Am. J. Surg. Pathol.*— 1993.— Vol. 17.— P. 1124—1133.
- Rogol A.D. New facets of androgen replacement therapy during childhood and adolescence // *Expert Opin. Pharmacother.*— 2005.— Vol. 6.— P. 1319—1336.
- Schober J.M. Long-term outcomes of feminizing genitoplasty for intersex // *Pediatric Surgery and Urology: Long-term Outcomes.*— London, United Kingdom: WB Saunders; In press.
- Sentencia SU-337/99, May 12, 1999; T-551/99, Aug 2, 1999 [Supreme Court decision, Colombia].
- Small C.L., Shima J.E., Uzumcu M., Skinner M.K., Griswold M.D. Profiling gene expression during the differentiation and development of the murine embryonic gonad // *Biol. Reprod.*— 2005.— Vol. 72.— P. 492.
- Steiner E., Woermie F. Carcinoma of the neovagina: case report and review of the literature // *Gynecol. Oncol.*— 2002.— Vol. 84.— P. 171—175.
- Ursano R.J., Bell C., Eth S. et al. Practice guidelines for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder // *Am. J. Psychiatry.*— 2004.— Vol. 161 (suppl. 11)— P. 3—31.
- Warne G., Grover S., Hutson J. et al. A long-term outcome study of intersex conditions // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*— 2005.— Vol. 18.— P. 555—567.
- Warne G.L., Bhatia V. *Intersex, East and West // Ethics and Intersex / Ed. By Sytsma S.*— New York, NY: Springer, 2006.— P. 183—205.
- Warne G.L., Grover S., Zajac J.D. Hormonal therapies for individuals with intersex conditions: protocol for use // *Treat. Endocrinol.*— 2005.— Vol. 4.— P. 19—29.
- Weidemann W., Peters B., Romalo G., Spidler K.D., Schweikert H.U. Response to androgen treatment in a patient with partial androgen insensitivity and a mutation in the deoxyribonucleic acid binding domain of the androgen receptor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2000.— Vol. 83.— P. 1173—1181.
- Wisniewski A.B., Migeon C.J., Meyer-Bahlburg H.F. et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2000.— Vol. 85.— P. 2664—2669.
- Zucker K.J. Measurement of psychosexual differentiation // *Arch. Sex Behav.*— 2005.— Vol. 34.— P. 375—388.

Підготувала Н.Б. Зелінська

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X.— 2012.— №2.— С. 69—76.

Шановні читачі журналу!

У цьому номері ми розпочинаємо друкувати «Практичні алгоритми в дитячій ендокринології», в основу яких покладено посібник R.L. Hintz та M. Ritzen «Practical algorithms in Pediatric Endocrinology», що був задуманий для використання лікарем «біля ліжка хворого». У цьому посібнику зібрано основні клінічні симптоми й вияви ендокринних розладів у дітей, лабораторні та інструментальні тести, що допомагають у діагностиці та диференційній діагностиці, а також описано основні напрями лікування визначеної патології. Досвідчений практичний лікар застосовує покроковий логічний підхід до індивідуального вирішення проблем у кожному клінічному випадку і враховує особливості конкретного хворого. Однак лікар, менш обізнаний у цій проблемі, зможе знайти в запропонованих алгоритмах логічний, лаконічний, економічно ефективний підхід, що був побудований лікарями, які мають відповідний досвід. Алгоритми призначені не лише для дитячих ендокринологів, а й для сімейних лікарів та педіатрів, для яких ендокринні проблеми в дітей не є повсякденною практикою. Вони допоможуть також лікарям, котрі отримують підготовку з дитячої ендокринології, формувати клінічне мислення в діагностиці та лікуванні дітей з ендокринними розладами, здійснювати обґрунтований вибір у вирішенні клінічних дилем.

Ми сподіваємося, що публікація алгоритмів буде корисною підмогою лікарю у клінічній практиці.

Практичні алгоритми в дитячій ендокринології

Затримка фізичного розвитку

Оцінка

Ключовими у початковій оцінці в разі сповільненого росту й розвитку є ретельний анамнез і визначення антропометричних параметрів. Швидке встановлення діагнозу і втручання надзвичайно важливі для запобігання розладам харчування та несприятливим для розвитку наслідкам.

Анамнез

- Анамнез народження й подальшого зростання.
- Сімейний анамнез росту й розвитку.
- Харчування.
- Наявність системних захворювань.

Клінічне обстеження

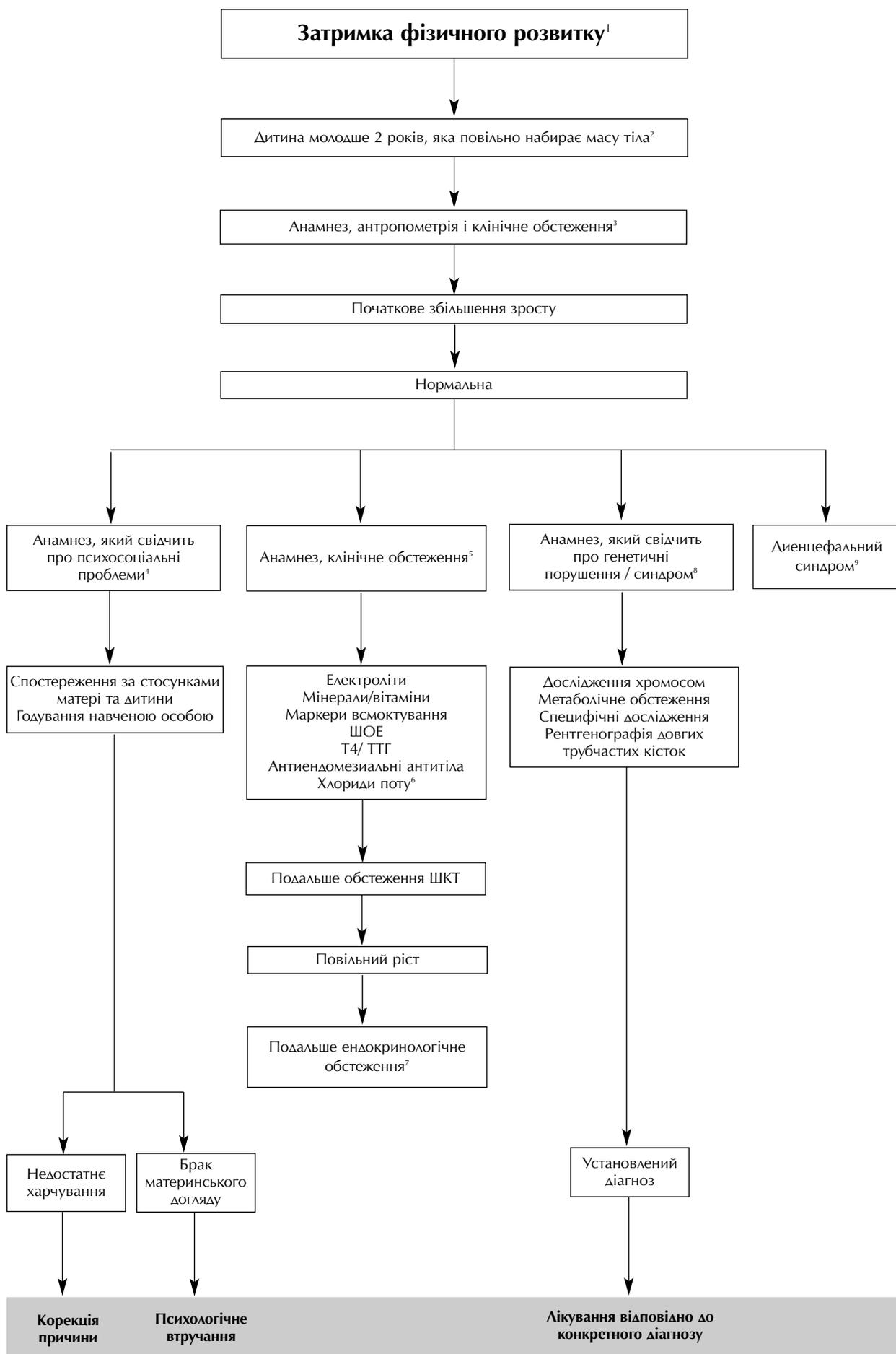
- Будь-які вияви системних захворювань і порушення харчування.

- Аномалії, які свідчать про хромосомні хвороби.
- Зріст, співвідношення довжин верхньої та нижньої половин тіла (або зріст сидячи), розмах рук.

Лабораторне обстеження

- Т4, ТТГ (тиреотропний гормон), азот сечовини крові, ШОЕ, СО₂, розширений загальний аналіз крові, інші — за показаннями.
- Маркери всмоктування.
- Метаболічне обстеження (амінокислоти, органічні кислоти тощо).
- Дослідження хромосом у дітей раннього віку з аномаліями.
- IGFBP-3 (білок, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту-3).

Стаття надійшла до редакції 12 червня 2012 р.



Примітки

1 — Визначення наявності затримки фізичного розвитку в дітей ґрунтується на антропометричних даних з урахуванням збільшення маси тіла як домінуючого показника, особливо якщо він знижується до меж 5-ї перцентилі. Синдром уповільнення росту й розвитку виникає в дітей у віці до 2 років, найчастіше — протягом першого року життя. Іноді він може поєднуватися з повільним лінійним ростом. Якщо переважає проблема недостатнього збільшення маси тіла, то ймовірніша наявність проблеми взаємостосунків мати—дитина, порушення харчування або шлунково-кишкові розлади. Якщо провідна ознака — недостатнє збільшення зросту, то більш вірогідні ендокринні або скелетні порушення. Уповільнення збільшення розміру окружності голови зазвичай розвивається значно пізніше, ніж уповільнення приросту маси й довжини тіла. Якщо переважає уповільнення збільшення окружності голови, це свідчить про наявність первинного захворювання центральної нервової системи, особливо якщо це супроводжується затримкою розумового розвитку немовляти. Багато дітей протягом перших 18 місяців долають затримку розвитку (входячи в параметри нормального росту) залежно від генетичних обставин. Якщо відхилення від сигм росту не зумовлено генетичними порушеннями дитини або настає після 18 міс життя, це вимагає ретельного обстеження.

2 — Якщо в дитини суттєво уповільнений приріст маси тіла, необхідно ретельне обстеження. Найчастішими причинами синдрому уповільненого росту й розвитку виступають недостатнє харчування і брак материнського догляду. Це може бути підтверджено ретельно зібраним анамнезом з уважним спостереженням за дитиною та її годуванням. У діагностиці браку материнського догляду може бути корисною оцінка соціального працівника.

3 — У багатьох дітей раннього віку затримка росту й розвитку неорганічного походження може бути виявлена на підставі ретельного анамнезу та клінічного обстеження. Необхідне подальше спостереження медичного персоналу та соціальних працівників, і в разі збереження затримки росту й розвитку може знадобитися лабораторне обстеження. Приблизно 25 % здорових немовлят переходять у нижню межу нормального росту (входять у межі від 0 до (-) 1SD) протягом перших двох років життя, а потім утримуються на рівні цього SD.

У таких випадках діагноз затримки росту й розвитку не ставиться.

4 — Нерідко причиною затримки росту й розвитку стає поєднання розладів харчування і брак материнського догляду. У таких випадках потрібне поєднання корекції харчування і психосоціального втручання.

5 — Якщо анамнез і результати клінічного обстеження свідчать про генетичні причини, наявність метаболічних розладів чи специфічного синдрому, може бути корисним у визначенні діагнозу й лікування проведення хромосомного аналізу, метаболічного тестування, а також рентгенівське дослідження довгих трубчастих кісток. У цьому можуть особливо допомогти оцінка росту (загальної довжини тіла), співвідношення довжин верхньої та нижньої половин тіла (або зріст сидячи), розмаху рук, а також антропометрія середніх сегментів кінцівок у зіставленні з їх повною довжиною.

6 — Лабораторне обстеження може охоплювати дослідження електролітів для скринінгу ниркового каналцевого ацидозу або нецукрового діабету, вимірювання концентрації кальцію, фосфору й вітаміну D для виключення рахіту або інших розладів мінерального обміну, маркерів всмоктування в ШКТ, таких як рівні каротину й вітамінів, ШОЕ — для виявлення хронічних запальних процесів, Т4 і ТТГ — для визначення функції щитоподібної залози, ІФРСБ-3 — для скринінгу недостатності гормону росту. За наявності в анамнезі стеатореї показано визначення антиендомезиальних антитіл і хлоридів поту.

7 — Часто причина синдрому уповільненого росту й розвитку залишається невстановленою, і тоді буває доцільною емпірична терапія харчуванням (його корекція) фахівцем, що має досвід у годуванні немовлят, поряд із ретельним наглядом і підтримкою сім'ї.

8 — Якщо нічого не було встановлено при клінічному обстеженні та зборі анамнезу, часто буває необхідним скринінгове обстеження для виявлення захворювань ендокринних органів, органів травлення або порушень метаболізму. У разі встановлення будь-якого конкретного діагнозу показано його відповідне лікування.

9 — Диенцефальний синдром охоплює клінічні вияви важкого виснаження, нормального лінійного росту, нормального або випереджувального інтелектуального розвитку в поєднанні з пухлинами в центральній нервовій системі.

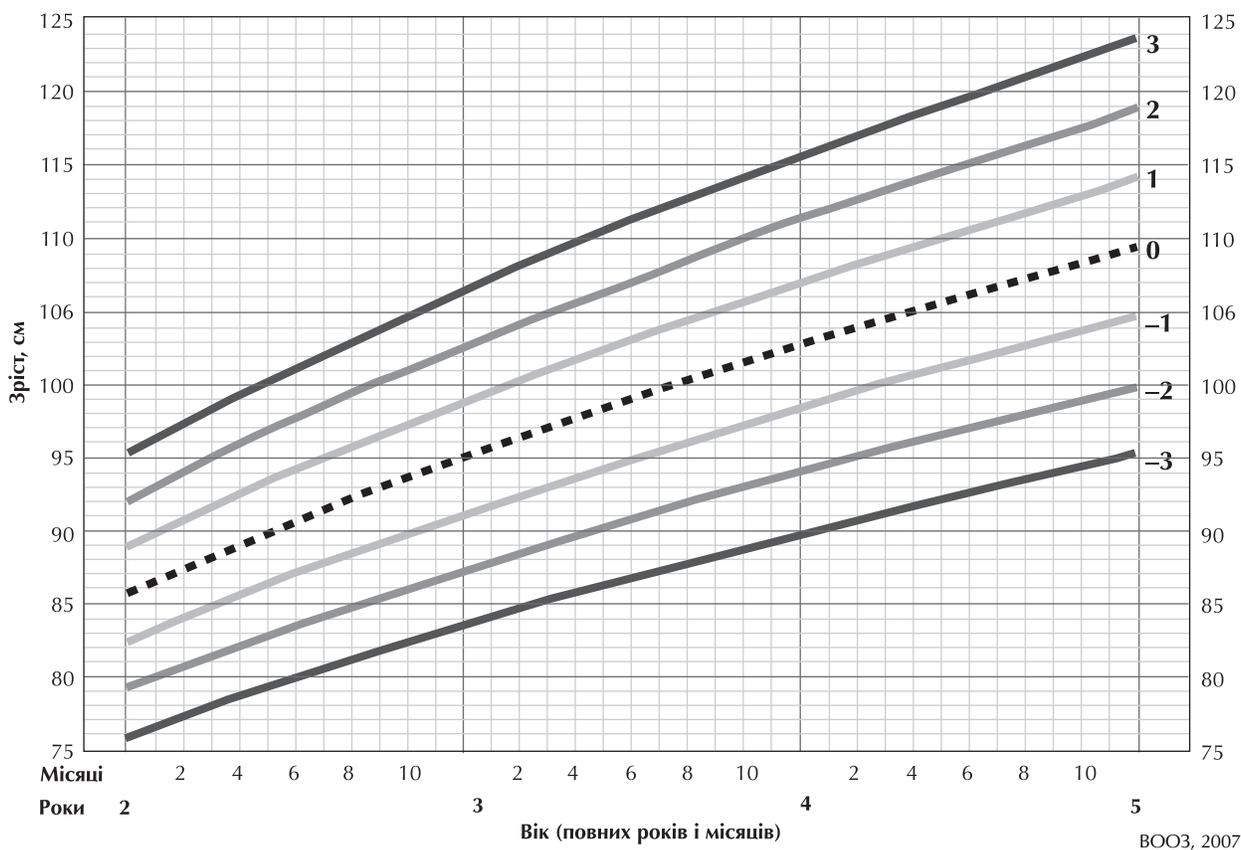


Рис. 1. Зріст дівчаток 0—5 років (стандартні, сигмальні відхилення, SD)

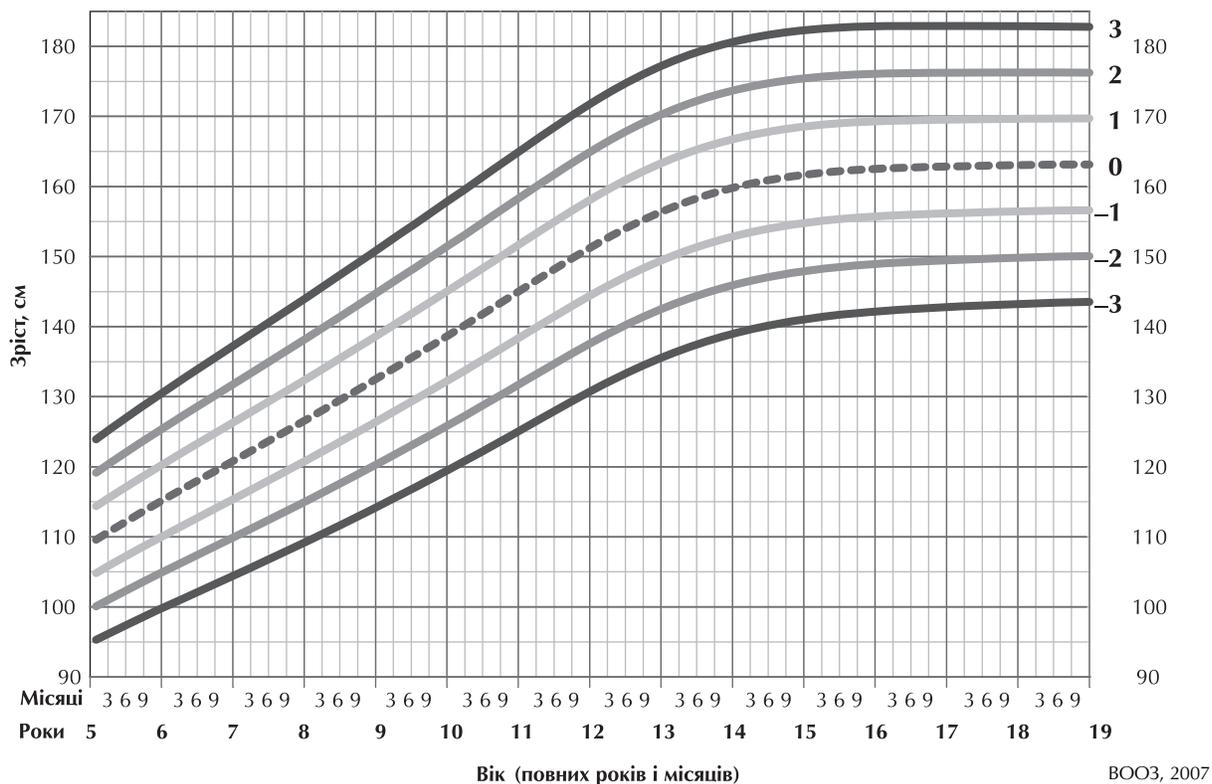


Рис. 2. Зріст дівчаток 5—19 років (стандартні, сигмальні відхилення, SD)

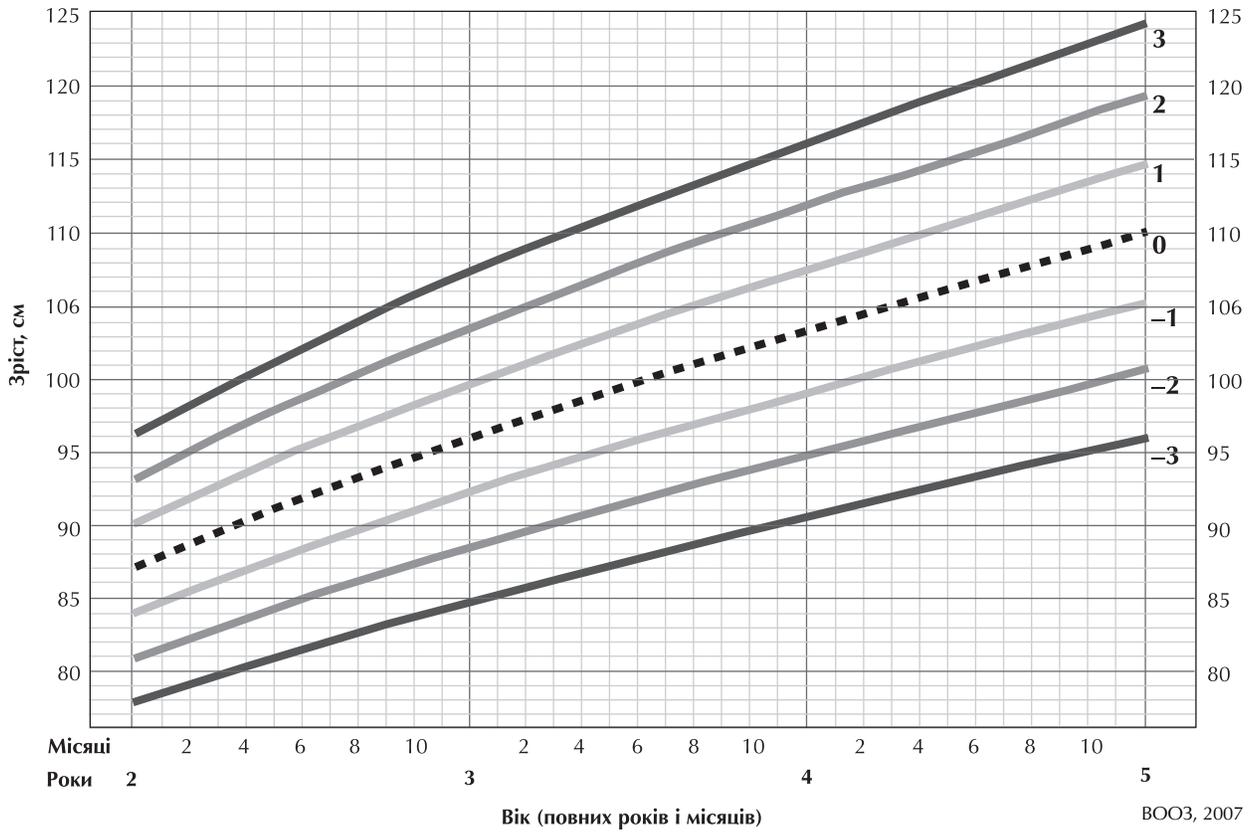


Рис. 3. Зріст хлопчиків 0—5 років (стандартні, сигмальні відхилення, SD)

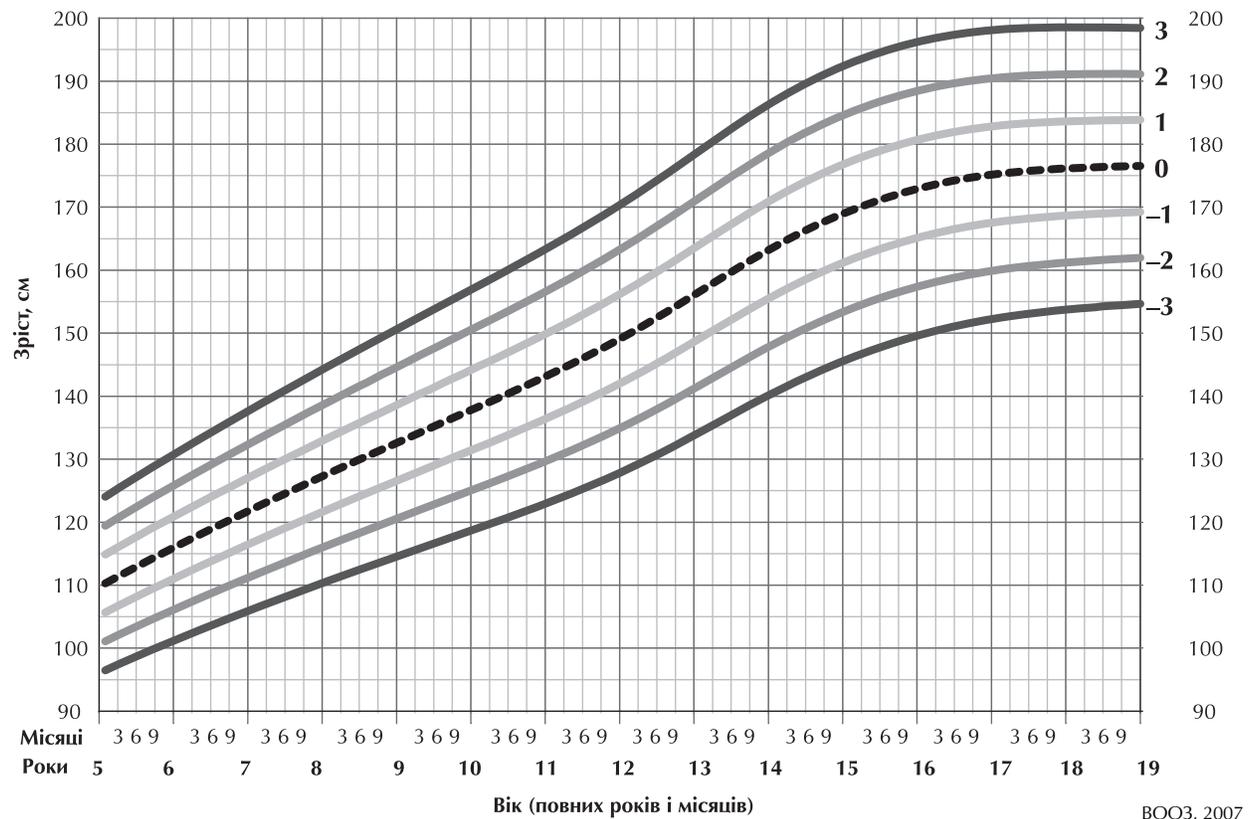


Рис. 4. Зріст хлопчиків 5—19 років (стандартні, сигмальні відхилення, SD)

Низькорослість

Оцінка

Ключові в первинному обстеженні при низькорослості — ретельний анамнез і визначення антропометричних параметрів.

Анамнез

- Анамнез народження й подальшого зростання.
- Сімейний анамнез росту й розвитку.
- Ознаки наявності системних захворювань.
- Харчування.

Клінічне обстеження

- Будь-які ознаки системних захворювань і розладів харчування.

Примітки

1 — Низькорослість визначається як абсолютний зріст, який відстає на $-2SD$ і більше від нормального (для відповідного віку і статі), та/або швидкість лінійного росту $< -1SD$ для відповідного віку і статі. Низькорослість розвивається в дітей, у яких затримка росту і/або швидкості росту зберігається протягом тривалого періоду.

2 — Діти зі зростом до $-2 SD$ для відповідного віку та/або зі швидкістю лінійного росту $\geq 0 SD$ для відповідного віку, імовірно, не мають патології росту.

3 — Якщо в дитини є виражена низькорослість та/або знижена швидкість росту (зріст $< -2,5 SD$ для відповідного віку і статі та/або швидкість лінійного росту $< -1 SD$), за відсутності гіпопігуїтаризму, системного захворювання, розладів харчування, слід виключити патологію вісі СТГ-ІФР.

4 — Якщо ІФР-1 або ІФРСБ-3 на $< -1 SD$ нижче від середньої вікової величини, для уточнення можливої дисфункції вісі СТГ-ІФР показано подальше обстеження. Воно може охоплювати вимірювання ІФРСБ, базального рівня СТГ, ІФР-2, ІФРСБ-2, дослідження СТГ з проведенням провокаційних проб.

5 — Якщо після тестів максимальний рівень СТГ < 10 мкг/л (дослідження методом поліклональної RIA) або характеризується однаково низьким рівнем при дворазовому дослідженні СТГ в різних лабораторіях, наявний діагноз класичної недостатності СТГ. Важливо застосовувати такий метод вимірювання СТГ, придатність якого була належним чином підтверджена і стандарти-

- Аномалії, які свідчать про хромосомні хвороби.
- Відношення довжин верхньої та нижньої половин тіла (або зріст сидячи), розмах рук.

Лабораторні дослідження

- Т4, ТТГ, азот сечовини або креатинін, ШОЕ, CO_2 , розширений загальний аналіз крові, інші — за показаннями.
- Кістковий вік.
- Дослідження хромосом в осіб жіночої або чоловічої статі з істотними аномаліями.
- ІФР-1, ІФРСБ-3.
- СТГ нічний пік, після провокаційних тестів.

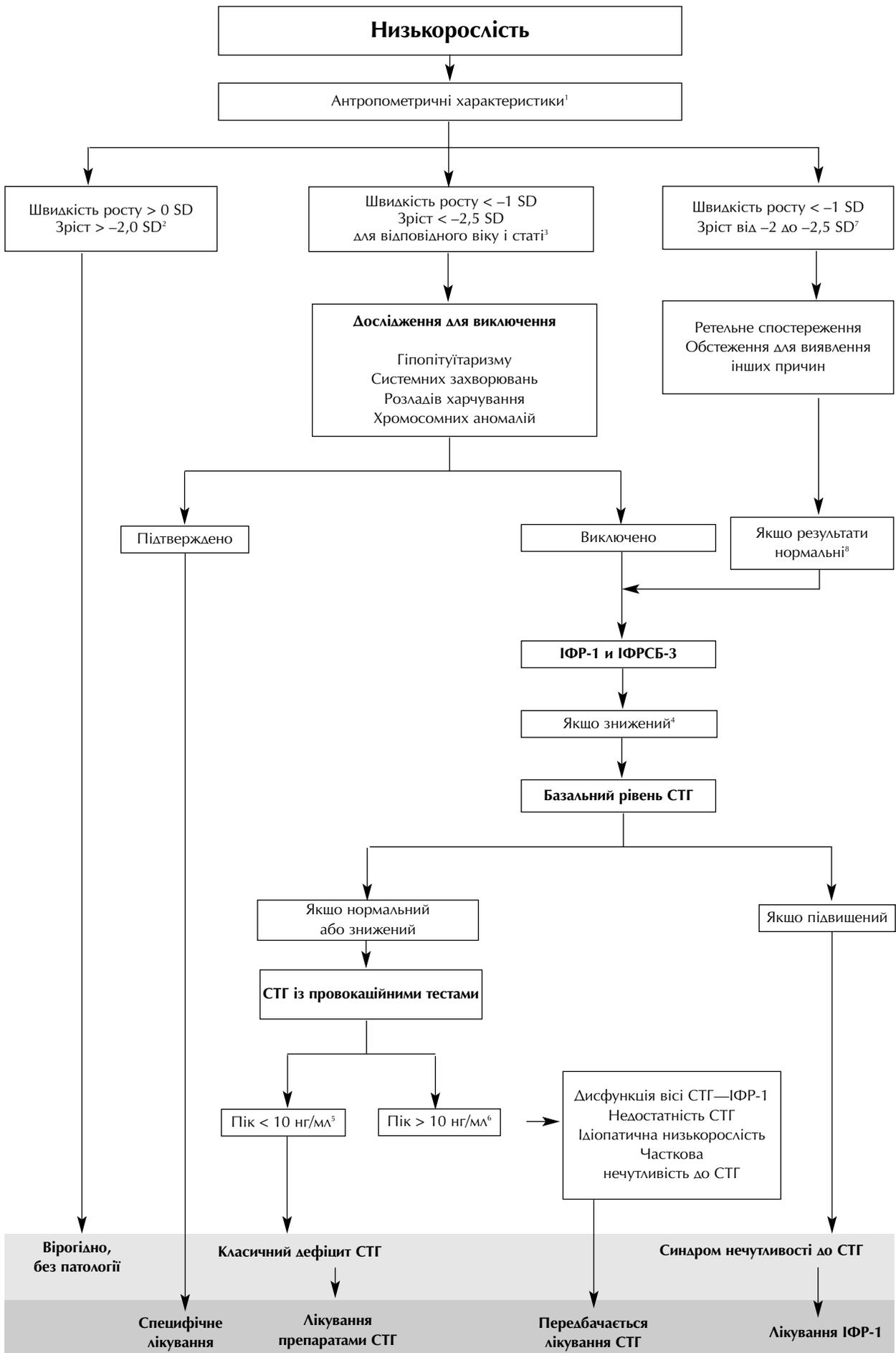
зована і який давав би змогу розпізнавати при дослідженні СТГ варіабельність і нормальні відповіді. Необхідно виконати подальше обстеження для виявлення інших ознак гіпофізарної недостатності, а також МРТ голови для встановлення причини і ступеня вираженості ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи. Показано лікування препаратами СТГ.

6 — Якщо після стимуляції максимальний рівень СТГ > 10 мкг/л, діагноз залишається невизначеним. До можливих причин належать неефективний СТГ, ідіопатична низькорослість, часткова нечутливість до СТГ, недостатнє харчування. Показано ретельне клінічне обстеження. Може бути доцільним призначення препаратів СТГ.

7 — Діти зі зростом від -2 до $-2,5 SD$ та/або зі швидкістю росту від -1 до $0 SD$ повинні перебувати під ретельним наглядом, можливо, їм буде потрібно подальше обстеження.

8 — Якщо ІФР-1 або ІФРСБ-3 на $1 SD$ нижче від середньої вікової норми, малоімовірним є порушення вісі СТГ-ІФР. Слід повторно розглянути негормональні причини низькорослості і здійснювати регулярне спостереження за швидкістю росту дитини.

9 — Якщо базальний рівень СТГ підвищений або рівень ІФРСБ-3 нижче від середнього на $2 SD$, причинами затримки росту у хворого можуть бути синдром нечутливості до СТГ, зокрема синдром Ларона і його варіанти, недостатнє харчування та хронічні хвороби. У цьому випадку може бути ефективним лікування препаратом ІФР-1.



Нормативи рівня у крові ІФР-1 (Соматомедин-С) для дітей різного віку і статі (<http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/15867>)

Вік	Хлопчики		Дівчатка	
	нг/мл	0,1 перцентиль (нг/мл)	нг/мл	0,1 перцентиль (нг/мл)
15 днів—5 міс	48—313	39	48—313	39
6—11 міс	57—344	34	57—344	34
1 рік	55—327	33	55—327	33
2 роки	51—303	31	51—303	31
3 роки	49—289	30	49—289	30
4 роки	49—283	29	49—283	29
5 років	50—286	30	50—286	30
6 років	52—297	31	52—297	31
7 років	52—300	31	62—316	39
8 років	58—329	35	70—344	44
9 років	67—373	41	81—389	52
10 років	80—438	49	97—453	62
11 років	101—538	62	122—551	79
12 років	131—690	82	155—680	101
13 років	172—872	108	190—805	125
14 років	215—1,026	137	222—896	148
15 років	236—1,060	153	238—917	161
16 років	227—964	150	228—839	157
17 років	199—795	133	194—680	135
18 років	170—640		162—541	

Дані таблиці показують нормативи для стандартної лабораторії. Через різне калібрування, що використовується різними лабораторіями, вікові еталонні значення ІФР-1 можуть значно відрізнятися в різних лабораторіях.

Недостатнє харчування призводить до зниження рівня ІФР-1, який нормалізується з відновленням адекватного харчування.

Нормативи рівня у крові ІФРСБ-3 для дітей різного віку і статі (<http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/print/83300>)

Вік	Показник, мкг/мл
1—7 днів	≤ 0,7
8—14 днів	0,5—1,4
15 днів—11 міс	не визначається
1 рік	0,7—3,6
2 роки	0,8—3,9
3 роки	0,9—4,3
4 роки	1,0—4,7
5 років	1,1—5,2
6 років	1,3—5,6
7 років	1,4—6,1
8 років	1,6—6,5
9 років	1,8—7,1
10 років	2,1—7,7
11 років	2,4—8,4
12 років	2,7—8,9
13 років	3,1—9,5
14 років	3,3—10
15 років	3,5—10
16 років	3,4—9,5
17 років	3,2—8,7
18 років	3,1—7,9

Стадії пубертату за Таннером

Хлопчики		Дівчатка	
Стадія I	1,2—6,4	Стадія I	1,4—5,2
Стадія II	2,8—6,9	Стадія II	2,3—6,3
Стадія III	3,9—9,4	Стадія III	3,1—8,9
Стадія IV	3,3—8,1	Стадія IV	3,7—8,7
Стадія V	2,7—9,1	Стадія V	2,6—8,6

Підготувала Н.Б. Зелінська

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Український журнал дитячої ендокринології. — ISSN 2304-005X. — 2012. — №2. — С. 77—79.

Нецукровий діабет сімейної форми В ДИТИНИ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК



**Н.Б. Зелінська¹, О.О. Хорошя²,
Л.В. Ніфонтова²**

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», Київ

У статті наведено клінічний випадок сімейної форми центрального нецукрового діабету з успадкуванням у п'яти членів однієї сім'ї у трьох її поколіннях.

Ключові слова: нецукровий діабет, сімейна форма, діти.

Виокремлюють два основні типи нецукрового діабету (НЦД) за причиною його виникнення — центральний і нефрогенний. Центральний НЦД характеризується порушенням синтезу, транспорту або осморегульованої секреції антидіуретичного гормону (АДГ), також відомого як аргінін-вазопресин, дефіцит якого призводить до поліурії та полідипсії, знижуючи здатність пацієнта концентрувати сечу. Нирковий НЦД виникає внаслідок резистентності нирок до дії АДГ. Вирізняють ще й інші типи НЦД. Зокрема, первинна полідипсія: психогенна — як ускладнення компульсивного споживання рідини; дипсогенна — унаслідок зниження порогу осморецепторів для спраги. Гестагенний НЦД розвивається під час вагітності через підвищене руйнування ендogenous вазопресину ферментом плаценти аргінінамінопептидазою. Функціональний НЦД може спостерігатись у дітей до року; причина — підвищена активність фосфодіестерази 5 типу, що призводить до швидкої деактивації рецептора до вазопресину 2 типу. Ятрогенний НЦД стає наслідком рекомендацій лікарів пити більше рідини, безконтрольного прийому діуретиків, уживання препаратів, що порушують дію вазопресину (демеклоцикліну, препаратів літію).

Вазопресин синтезується у клітинах супраоптичного й паравентрикулярного ядер гіпоталамуса, де він розміщується у гранулах разом із відпо-

відними білками-транспортерами (нейрофізінами) і транспортується до нейрогіпофіза, зберігаючись там до свого вивільнення. Зниження рівня або відсутність АДГ може бути наслідком дефекту осморецепторів супраоптичного чи паравентрикулярного ядер гіпоталамуса або супраоптично-гіпофізарного тракту. Водночас ураження задньої частки гіпофіза рідко викликає постійну форму НЦД, оскільки АДГ виробляється в гіпоталамусі і, як і раніше, його секреція може зберігатися.

Секреція вазопресину нейрогіпофізом залежить від багатьох факторів, найважливіший із яких у фізіологічних умовах — осмотичний тиск рідких середовищ організму. Секреція АДГ опосередкована осморецепторами, розташованими в передньому гіпоталамусі. При зниженні осмолярності плазми рівень вазопресину в ній зростає, при підвищенні — знижується.

АДГ виступає основним чинником, що регулює водний обмін, а саме — виділення води з організму. Головний орган-мішень АДГ — це нирка, де він впливає на проникність води на рівні збірних каналців. Вода реабсорбується за принципом осмотичної рівноваги з гіпертонічністю інтерстиції і повертається у велике коло кровообігу. АДГ діє опосередковано через рецептори V1 (з вазоконстрикцією завдяки підвищенню виділення АКТГ й синтезу простагландинів у нирках) та рецепто-

Стаття надійшла до редакції 18 червня 2012 р.

ри V2, що локалізовані у збірних каналцях нирок, висхідній петлі Генле та перигломерулярних трубочках (дія через ці рецептори зумовлює антидіуретичну відповідь) [5, 8].

У нормі вазопресин виділяється постійно, підтримуючи осмотичний тиск плазми на рівні 285 мосмоль/кг. Падіння осмотичного тиску плазми нижче 280 мосмоль/кг пригнічує секрецію вазопресину, тоді як підвищення понад 288 мосмоль/кг стимулює синтез і вивільнення гормону.

НЦД зустрічається з частотою, за даними різних авторів, від 0,004 до 0,01 % [2, 6, 7]. За нашими спостереженнями, в Україні у 2012 р. частота НЦД у дітей віком до 17 років становить 0,0036 % (або 1 : 28 080 дитячого населення).

За даними літератури, у 30 % випадків НЦД ідіопатичний, у 25 % стає наслідком злоякісних або доброякісних пухлин головного мозку й гіпофіза, у 20 % – оперативних втручань на головному мозку, а в 16 % – черепно-мозкових травм [3]. Ідіопатичний НЦД виникає зазвичай через ушкодження клітин гіпоталамуса автоантитілами за розвитку автоімунного процесу в ньому. Виникнення НЦД можуть спричинити внутрішньочерепні пухлини – краніофарингіоми чи пухлини епіфіза. До того ж поява інших симптомів ушкодження гіпоталамуса може бути відкладена в часі на кілька років. Таким чином, необхідне постійне спостереження за пацієнтами з діагнозом ідіопатичного НЦД для виявлення внутрішньочерепних пухлин із повільним ростом.

Сімейна форма НЦД зустрічається рідко. Автосомно-домінантний центральний НЦД виникає внаслідок мутації гена аргінін-вазопресин-нейрофізін. Нині відомі мутації регіону сигнального пептиду або, частіше, нейрофізину II [4]. Механізм, за яким мутації зумовлюють порушення вивільнення аргінін-вазопресину (АДГ), з'ясований не повністю, але можливо, що вони спричиняють накопичення попередника АДГ, що призводить до загибелі АДГ-продукувальних клітин. Інший варіант сімейної форми НЦД – синдром DIDMOAD (поєднання цукрового діабету, НЦД, атрофії зорових нервів, глухоти).

Основні клінічні симптоми хвороби в більшості дітей – поліурія, полідипсія й пов'язане з ними порушення сну. Апетит різко знижений. У зв'язку з хронічним недоїданням діти відстають у фізичному розвитку. Статеве дозрівання затримується. У ранньому дитячому віці діти вкрай дратливі, постійно плачуть і кричать, якщо отримують звичайну їжу. Дитині необхідно давати велику кількість води між годуваннями для попередження зневоднення організму.

До основних клінічних симптомів хвороби в більшості дітей належать [1]: полідипсія (кількість випитої рідини коливається від 3 до 10 л), поліурія, полакіурія, ніктурія, ознаки загальної дегідратації (сухість шкіри і слизових оболонок,

зменшення слино- й потовиділення; за недостатнього поповнення втраченої рідини дегідратація різко посилюється, що виявляється загальною слабкістю, головним болем, нудотою, блювотою, лихоманкою, судомами, тахікардією, згущенням крові, колаптоїдним станом або психомоторним збудженням), шлунково-кишкові вияви (постійне перевантаження водою призводить до розтягування шлунка, зниження секреторної функції шлунково-кишкового тракту, закріпів).

Диференціальний діагноз центрального НЦД проводиться з іншими його формами та із цукровим діабетом.

Клінічний випадок. Дитина В.Б., 13 років 10 міс, мешканка міста Києва, надійшла у відділення дитячої та підліткової гінекології НДСЛ «Охматдит» зі скаргами на відсутність вторинних статевих ознак. За результатами обстеження було встановлено діагноз затримки статевого розвитку. У процесі обстеження дівчинка була оглянута дитячим ендокринологом. Під час спілкування з дитиною встановлено, що вона отримує препарати десмопресину протягом понад 3 років, які їй самостійно призначила мати, котра сама отримує означені препарати з дитинства з приводу НЦД. Для дообстеження з метою діагностики НЦД дівчинку було переведено у відділення ендокринології.

З анамнезу стало відомо, що в пацієнтки є ще дві рідні сестри, старша теж хворіє на НЦД, молодша здорова. Рідна старша сестра матері здорова. Має двох здорових дітей – хлопчиків. Бабуся по лінії матері страждає на НЦД з дитинства, отримує замісну терапію десмопресином. Старша сестра бабусі здорова. Рідний брат бабусі (середній) страждає на НЦД, отримує замісну терапію десмопресином, дітей не має.

Пацієнтка В.Б. народилася від першої вагітності, що перебігала на тлі замісної терапії десмопресином. Пологи перші в строк. Вага при народженні 3200 гр., зріст 52 см. До 2 років розвивалася нормально. Перші симптоми захворювання з'явилися у віці 2 років у вигляді поліурії та полідипсії. Мати самостійно почала замісну терапію десмопресином. Стан дитини стабілізувався. Надалі росла й розвивалася без особливостей.

При огляді дівчинка правильної статури, зниженого харчування. Зріст 168 см (+1,3 SD), маса тіла 47 кг, індекс маси тіла 16,7 (відповідно 15 перцентилів для статі та віку). АТ 110/60 мм рт. ст. На період обстеження десмопресин було відмінено з метою визначення діагнозу на тлі вільного режиму пиття води. Загальний клінічний аналіз крові – без відхилень, глюкоза крові – 4,3 ммоль/л, тест толерантності до вуглеводів: натще – 4,4 ммоль/л, через 2 год – 6,1 ммоль/л, ліпідограма, печінкові проби, білкові фракції крові – у межах норми. Паратгормон – 20,9 пг/мл (норма до 25 пг/мл). Електроліти: іонізований кальцій 1,2 ммоль/л, калій крові – 4,2 ммоль/л, натрій –

160 ммоль/л. Осмолярність крові — 310 мосм/кг. Добова кількість споживаної рідини до 8 літрів. Проба за Зимницьким: добовий діурез — 8250 мл (денний — 3100 мл, нічний — 5150 мл), питома вага сечі — 1002 у всіх порціях (ізогіпостенурія). Після прийому препаратів десмопресину (одне впорскування десмопресину 10 мкг вранці, в обід і ввечері) добова кількість споживаної рідини скоротилася до 1,4 літра, добовий діурез — 1450 мл, питома вага сечі 1007 — 1013. Через 2 дні лікування осмолярність крові — 160 мосм/кг. МРТ головного мозку — патологічних змін не виявлено. Офтальмолог, невролог, ЛОР патології не виявили.

Після проведеного обстеження було встановлено діагноз: центральний НЦД, сімейна форма. Призначено замісну терапію препаратами десмопресину. Дівчинку виписано додому в задовільному стані з рекомендацією спостереження в ендокринологію згідно з протоколом.

Висновки

Розглянутий випадок нецукрового діабету привертає до себе увагу спадковістю захворювання, фактом ураження п'яти осіб із трьох поколінь однієї сім'ї.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Минирин в лечении несахарного диабета // Русский медицинский журнал: Эндокринология.— 2005.— Т. 13, № 28 (252).— С. 1961—1965.
2. Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: патогенетические и прогностические аспекты, дифференциальная диагностика: Дисс. ... канд. мед. наук.— М., 2009.— 203 с.
3. Cooperman M. et al. Diabetes Insipidus / <http://emedicine.medscape.com/article/117648-overview>.
4. Hedrich C.M., Zachurzk-Buczynska A., Gawlik A. et al. Autosomal dominant neurohypophysial diabetes insipidus in two families. Molecular analysis of the vasopressin-neurophysin II gene and functional studies of three missense mutations // *Horm Res.*— 2009.— Vol. 71 (2).— P. 111—119.
5. Los E.L., Deen P.M., Robben J.H. Potential of nonpeptide (ant)agonists to rescue vasopressin V2 receptor mutants for the treatment of X-linked nephrogenic diabetes insipidus // *J. Neuroendocrinol.*— 2010.— Vol. 22 (5).— P. 393—399.
6. Prevalence and incidence for diabetes insipidus. US Census Bureau, International Data Base, 2004 // http://www.wrondiagnosis.com/d/diabetes_insidipus/stats-country.htm (accessed on 01.10.2008).
7. Robinson A.G., Verbalis J.G. Posterior pituitary // *William's textbook of endocrinology.*— 11th ed.— Saunders, 2008.— 2.— P. 263—273.
8. Rochdi M.D., Vargas G.A., Carpentier E. et al. Functional Characterization of V2-Vasopressin Receptor Substitutions (R137H/C/L) Leading to Nephrogenic Diabetes Insipidus and Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis; Implications for treatments // *Mol. Pharmacol.*— 2010.— Feb 16 [Medline].

Несахарный диабет семейной формы у ребенка: клинический случай

Н.Б. Зелинская, О.А. Хорошая, Л.В. Нифонтова

В статье приводится клинический случай семейной формы центрального несахарного диабета с наследованием у пяти членов одной семьи в трех ее поколениях.

Ключевые слова: несахарный диабет, семейная форма, дети.

Diabetes insipidus of familial form in a child: a clinical case

N.B. Zelinska, O.O. Khoroshaya, L.V. Nifontova

The article provides a clinical case of a familial form of central diabetes insipidus with inheritance in 5 members of one family in three generations.

Key words: diabetes insipidus, familial form, children.

Глюкометр як точний вимірювальний прилад

А.В. Тимофєєв

Інститут молекулярної медицини
Московської медичної академії ім. І.М. Сеченова
Медичний центр «Медіус», Москва

Усі ми користуємося годинниками, термометрами, вагами, лінійкою або рулеткою й зовсім не замислюємося над тим, що ці нехитрі прилади, між іншим, служать для виміру фізичних величин — часу, температури, маси, розмірів. Завдяки цим вимірам наше життя упорядковується: ми не спізнюємося на роботу, вчасно одягаємо теплий одяг, не гладшаємо надмірно, акуратно підвішуємо штори й розбиваємо грядки. У хворих на цукровий діабет у списку домашніх приладів перше місце посідає глюкометр. Самостійний контроль рівня глюкози в крові за допомогою глюкометра не лише впорядковує існування людини із цукровим діабетом, а й створює саму можливість повноцінного й довгого життя без ускладнень. Це показано в найбільших багатоцентрових дослідженнях, таких як DCCT («Суворий контроль рівня глюкози й ускладнення цукрового діабету») та UKPDS («Цукровий діабет у Великобританії»). Чому це так? Та тому, що результат вимірювання концентрації глюкози в крові, отриманий за допомогою глюкометра, дає змогу швидко скоректувати лікування: змінити дозу інсуліну або перорального цукрознижувального препарату, дієту, фізичні навантаження. Звідси зрозуміло, що основна вимога, котру висувають до глюкометра хворі та лікарі, — його здатність давати результати, на які можна упевнено спиратися при корекції лікування. Ця здатність визначається кількома технічними параметрами (властивостями)

глюкометра, з яких найважливіші — точність і відтворюваність вимірів.

Терміни й визначення

Перш за все треба пояснити, що розуміють у медицині, фізиці, математиці, інженерній справі і статистиці під «точністю» та «відтворюваністю».

Точність будь-якого вимірювального приладу або методу виміру — це міра близькості результату виміру певної фізичної величини (наприклад, маси або температури) до дійсного значення цієї величини.

Відтворюваність — це міра близькості результатів кількох вимірів однієї й тієї ж величини, проведених одним приладом або методом в однакових умовах, але в різний час. Щоб ці терміни було легко зрозуміти, порівняємо процес вимірювання зі стрільяниною по мішені.

Точністю буде частка потраплянь в «яблучко», відтворюваністю — кучність кульових дірок (рис. 1). У першого стрільця немає ні точності (жодна куля не потрапила в «яблучко»), ні відтворюваності (усі кулі полетіли в різні кути мішені).

У другого точність вища, але погана відтворюваність. Третій стріляє з чудовою відтворюваністю, але неточно. І, нарешті, у четвертого дуже висока точність (усі кулі лягли в «яблучко») і хороша відтворюваність.

Стаття надійшла до редакції 30 травня 2012 р.

Тимофєєв Олексій Валентинович,
РФ, м. Москва, Солов'їний пр-д, буд. 4, корп. 1, кв. 145. Тел. +7(916) 160-89-94
E-mail: alvaltim@gmail.com

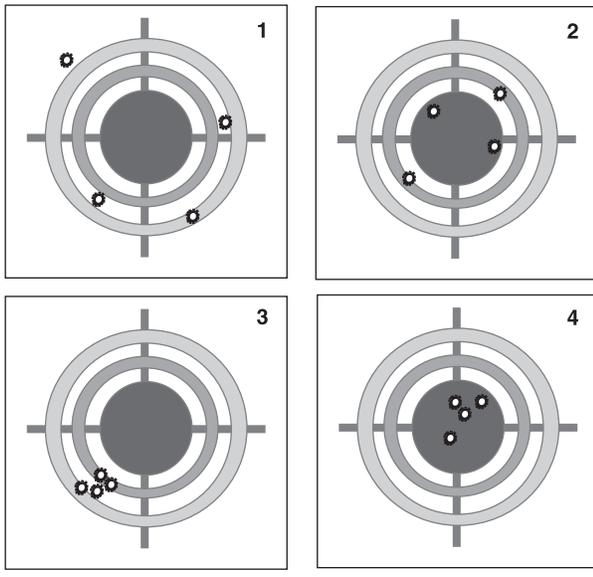


Рис. 1. Результати чотирьох різних стрільців

Як оцінюють точність глюкометрів?

Ми можемо визначити точність глюкометра як близькість результату виміру концентрації глюкози до її дійсної концентрації в крові.

Тут треба зазначити, що ми не можемо виміряти істинне значення для жодної фізичної величини, зокрема і для концентрації глюкози, оскільки у нас немає засобів вимірювання, що володіють абсолютною точністю.

Тому за істинні значення фізичних величин приймають різні еталони. Еталоном може бути матеріальний предмет або якась фізична величина. Наприклад, еталон для вимірювання ваги (точніше, маси) — це платино-іридієвий брусок масою 1 кг, що зберігається в Міжнародному бюро мір та вагів у Парижі.

Еталон метра — це довжина дороги, яку проходить промінь світла у вакуумі за 1/300 000 000-у частку секунди. Теоретично еталоном для вимірювання глюкози за допомогою глюкометрів міг би служити зразок цілісної капілярної крові з відомою концентрацією глюкози, виміряної будь-яким дуже точним методом.

Проте на практиці це неможливо з таких причин: 1) навіть при короткочасному зберіганні глюкоза в цілісній крові споживається й розщеплюється кров'яними клітинами — еритроцитами та лімфоцитами. Тому концентрація глюкози в зразку досить швидко падає; 2) зразок цілісної крові не можна заморожувати для тривалого зберігання, бо тоді руйнуються кров'яні клітини, і зразок стає непридатним для аналізу; 3) неможливо отримати один еталонний зразок цілісної капілярної крові в об'ємі, достатньому для оцінки точності багатьох мільйонів глюкометрів.

Оскільки матеріального еталону цілісної капілярної крові немає, для оцінки точності глюкомет-

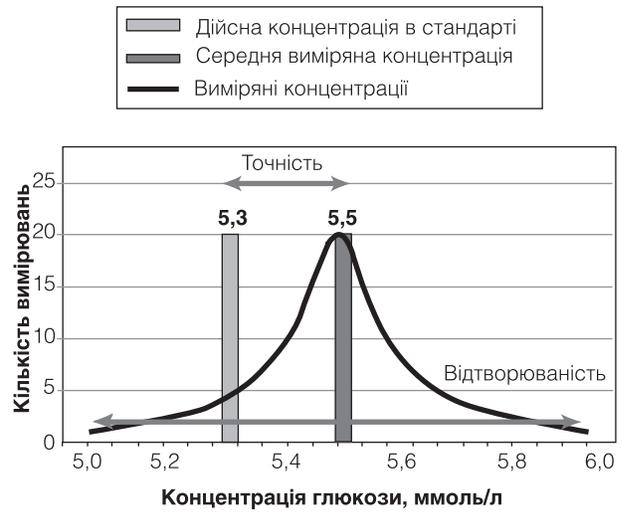


Рис. 2. Тестування глюкометра за допомогою стандартного розчину глюкози

рів їх результати порівнюють з результатами, що отримані еталонними (референтними) лабораторними методами. Такий підхід застосовують компанії-виробники глюкометрів у процесі розробки, налаштування, атестації та просування на ринку нових виробів.

Приблизно такий же підхід використовується і в перевірці глюкометрів, що належать пацієнтам. Нижче ми докладно розповімо про те, як тестують свої глюкометри компанії-виробники.

Перший етап: тестування нової моделі глюкометра

На першому етапі виробники використовують стандартні розчини глюкози. Це штучні розчини з відомими концентраціями глюкози, за в'язкістю та іншими параметрами близькі до капілярної крові. Нова модель глюкометра багато сотень разів тестується за цими стандартами. При цьому отримують набір значень концентрацій глюкози, так звану варіаційну криву (рис. 2).

По варіаційній кривій розраховують середню виміряну концентрацію глюкози (як суму результатів усіх вимірювань, розділену на загальну кількість вимірювань) і порівнюють її з відомою концентрацією глюкози в стандарті.

Точність глюкометра вважається достатньою, якщо відхилення середньої виміряної концентрації глюкози від достеменної не перевищує 15%. У нашому прикладі дійсна концентрація глюкози в стандарті складає 5,3 ммоль/л, а середня вимірюється на концентрації — 5,5%. Таким чином, відхилення складає +3,7%. Це дуже висока точність.

По варіаційній кривій оцінюють і відтворюваність вимірювань. Вона тим краща, чим вужче розмах «крил» варіаційної кривої. Відтворюваність

виражають у вигляді коефіцієнта варіації (CV; *coefficient of variation*).

Метод розрахунку CV досить складний, і ми на цьому не зупинятимемося. Скажемо лише, що для глюкометрів вважається прийнятним $CV < 7,1 \%$. У нашому прикладі $CV = 7,9 \%$. Це означає, що глюкометр володіє невисокою відтворюваністю.

Другий етап: попередня перевірка на людях

На цьому етапі нова модель глюкометра тестується на людях (спочатку на кількох десятках здорових добровольців, потім — на кількох десятках хворих на цукровий діабет).

У ході цього етапу порівнюються результати вимірювань концентрації глюкози в капілярній крові, отримані з використанням глюкометра та із застосуванням еталонного методу. Історично склалося так, що еталонним вважається метод вимірювання глюкози за допомогою приладу YSI 2300, створеного компанією Yellow Springs Instruments (США).

Цей невеликий настільний напівавтоматичний аналізатор дуже точно вимірює концентрацію глюкози — як у капілярній цілісній крові, так і в плазмі, і в сироватці венозної крові. Реальне тестування глюкометра відбувається так: у лабораторії в пацієнта вимірюють концентрацію глюкози в капілярній крові, узятій з пальця за допомогою глюкометра, та з мінімальним розривом у часі — за допомогою YSI 2300.

Результати тестування оцінюють відповідно до критеріїв ISO (International Standardization Organization, Міжнародна організація зі стандартизації):

- 1) якщо концентрація глюкози, виміряна YSI 2300, нижче 4,16 ммоль/л, то результат вимірювання глюкометром не повинен відрізнятися від результату YSI 2300 більше ніж на 0,83 ммоль/л;
- 2) якщо концентрація глюкози, виміряна YSI 2300, рівна або перевищує 4,16 ммоль/л, то результат вимірювання глюкометром не повинен відрізнятися від результату YSI 2300 більше ніж на 20 %.

Розгляньмо це на прикладах. Скажімо, при вимірюванні концентрації глюкози в капілярній крові глюкометром отриманий результат 8,45 ммоль/л, а при вимірюванні YSI 2300 — 9,15 ммоль/л. Якщо прийняти 9,15 ммоль/л за 100 %, то 8,45 ммоль/л складе 92,3 %. Різниця між результатами вимірювань складає $100 \% - 92,3 \% = 7,7 \%$, тобто цілком укладається в стандарт ISO.

Хай тепер результат глюкометра буде 4,25 ммоль/л, а результат YSI 2300 — 3,18 ммоль/л. Різниця між вимірами складає $4,25 \text{ ммоль/л} - 3,18 \text{ ммоль/л} = 1,07 \text{ ммоль/л}$, тобто не укладається в стандарт ISO. З результатів тестування виходить, що глюкометр з високою точністю працює за високих концентрацій глюкози і не працює за низьких кон-

центрацій. За низьких концентрацій глюкометр завищує дійсну концентрацію глюкози, через що майбутній володар глюкометра може пропустити гіпоглікемію.

Третій етап: масштабне клінічне випробування

Нова модель глюкометра, яка успішно пройшла другий етап, виходить на ринок і після цього піддається масштабному клінічному випробуванню. Цей етап принципово відрізняється від попередніх: якщо раніше виробник перевіряв технічні характеристики глюкометра, то на третьому етапі йому доведеться відповісти на питання, чи може він гарантувати хворому на цукровий діабет, що новий прилад точний, надійний і йому можна довіряти? Адже хворому на цукровий діабет (та й лікарю-діабетологові) загалом неважливо, яка в глюкометра паспортна точність та CV. Хворого хвилює зовсім інше: «Ось я виміряв глюкозу натще новим глюкометром. Вийшло 7,5 ммоль/л. А старий глюкометр показував 7,1 ммоль/л. Якщо я орієнтуватимуся на новий глюкометр, мені доведеться збільшити звичайну дозу інсуліну. А раптом новий прилад завищує глюкозу? У мене ж тоді буде гіпоглікемія!». При клінічному випробуванні глюкометра результати вимірів теж порівнюються з результатами еталонного методу, проте оцінка результатів проводиться інакше.

Як приклад наведемо результати випробування глюкометра OneTouch® Ultra®, проведеного у 3-х клінічних центрах Великої Британії протягом 8 років (2001–2009). У цьому випробуванні брало участь понад 5000 хворих на цукровий діабет, що отримували інсулінотерапію, перевірено 71 437 зразків крові.

Концентрації глюкози в плазмі капілярної крові вимірювали приладом YSI 2300, концентрації глюкози в цілісній капілярній крові вимірювали глюкометром OneTouch® Ultra®, що працює з тест-смужками OneTouch® Ultra®. Цей прилад автоматично перераховує результат, отриманий для цілісної крові, у результат для плазми. Результати обох приладів наносили на так звану сітку погрешностей Паркса (рис. 3).

Ця сітка складається з кількох ліній, що розділяють зони ризику гіпоглікемії і високої гіперглікемії, які розвиваються в тих випадках, коли хворий або лікар приймають рішення про зміну дози інсуліну на підставі помилкового виміру, отриманого за допомогою глюкометра (зона А та В — мінімальний ризик, зони D і E — максимальний ризик). Припустимо, що дійсна концентрація глюкози в плазмі капілярної крові в пацієнта (виміряна приладом YSI 2300) дорівнює 11,1 ммоль/л, а концентрація глюкози за глюкометром близька до цієї цифри (наприклад, 10,5 ммоль/л або 12 ммоль/л) і перебуває в зоні А. У цьому випадку

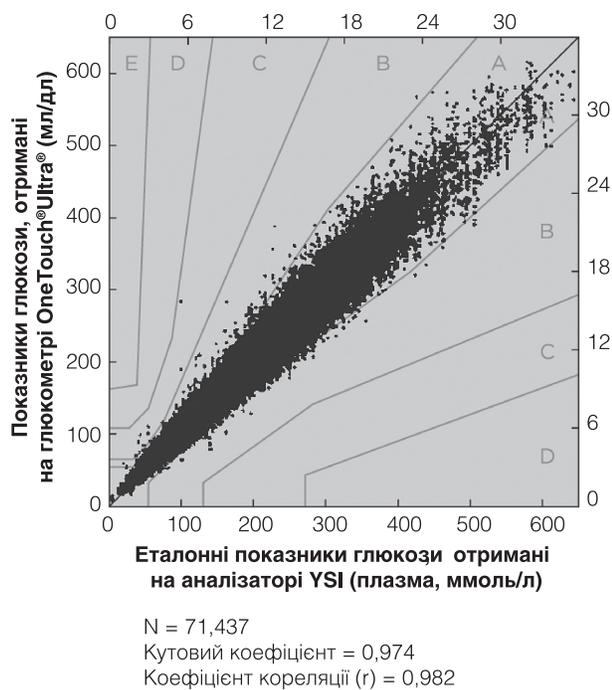


Рис. 3. Аналіз похибки глюкометра з використанням зон клінічної достовірності за всіма результатами

хворий вирішить увести 1–2 од. інсуліну для зниження рівня глюкози і при цьому не помилиться (гіпоглікемії не буде).

Тепер уявімо, що при тій же дійсній концентрації глюкози концентрація, виміряна глюкометром, склала 16,7 ммоль/л (і потрапила в зону В). Тоді хворий уведе вже не 1–2, а 4–5 од., що може призвести до легкої гіпоглікемії. Мрія будь-якого виробника глюкометра – добитися 100 % потрапляння всіх його результатів у зону А та В – це зони клінічно точних значень.

Проте це малоімовірно, тому що похибка вимірів з тією або іншою частотою трапляються завжди. Стандарт ISO вимагає, щоб не менше 95 % результатів виміру глюкометром розташовувалися в зоні А та В. На рис. 3 видно, що під час випробування глюкометра OneTouch® Ultra® 99,99 % результатів вимірів потрапили в ці зони.

Звідси, зокрема, впливає, що глюкометри OneTouch® Ultra® та OneTouch® UltraEasy® (вони обидва працюють із тест-смужками OneTouch® Ultra®) заслуговують на найвищу клінічну оцінку щодо точності. Також велику перевагу становить те, що тест-смужки OneTouch® Ultra® відтепер мають єдиний код – 25. □

*Автор висловлює вдячність
ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна»
за інформаційний матеріал*

Інформаційний бюлетень для хворих

Недостатність надниркових залоз

ЩО ТАКЕ НЕДОСТАТНІСТЬ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ?

Надниркові залози, розташовані у верхній частині нирок, виробляють гормони, необхідні для функціонування організму. Зовнішній шар (кора) надниркових залоз виробляє три типи стероїдних гормонів (глюкокортикоїди, мінералокортикоїди і статеві гормони). За надниркової недостатності (НН) кора не виробляє достатньої кількості стероїдних гормонів.

Стероїдні гормони надниркових залоз

Гормони	Вплив на організм
Глюкокортикоїди (кортизол)	Допомагає організму справитися зі стресом, хворобою і травмою. Регулює рівень глюкози у крові й артеріальний тиск
Мінералокортикоїди (альдостерон)	Допомагає підтримувати правильний баланс солі та води в організмі. Регулює об'єм крові та артеріальний тиск
Андрогени (тестостерон) — чоловічі статеві гормони, наявні в жінок і чоловіків	Від початку статевого дозрівання і надалі забезпечують ріст волосся на лобку та під пахвами в жінок і чоловіків

Існує два типи НН:

- **Первинна НН**, яка також називається хворобою Аддісона. У випадку цієї хвороби надниркові залози не працюють належним чином і не можуть виробляти достатньої кількості кортизолу (гормону «стресу»). Як правило, рівень вироблення інших гормонів надниркових залоз (альдостерону й андрогенів) також низький.
- **Вторинна НН**. Цей набагато поширеніший тип НН виникає в результаті того, що гіпофіз, маленька залоза, розташована біля мозку, не посиляє сигналу наднирковим залозам про те, що вони повинні виробляти кортизол.

Психічний чи фізичний стрес не спричинює «втоми надниркових залоз» або втрати їхньої функції. Справжня НН — це рідкісне захворювання, і лише лікар-ендокринолог повинен діагностувати її за допомогою стандартних тестів і призначити відповідне лікування.

ЧИ ЗНАЄТЕ ВИ?

Що слугує причиною НН?

Первинна НН. Найчастіше вона є аутоімунним захворюванням, за якого захисна система організму атакує й руйнує тканини надниркових залоз. Коли ці залози ушкоджені, вони не можуть виробляти достатньої кількості гормонів. До інших причин виникнення первинної НН належать крововилив у надниркові залози, інфекції (наприклад, туберкульоз, токсоплазмоз, цитомегаловірус, поширена грибова інфекція), а також генетичні (спадкові) захворювання та хірургічне видалення надниркових залоз.

Вторинна НН. Погіршення роботи гіпофіза зумовлює вторинну НН. У нормі гіпофіз виробляє адренкортикотропний гормон, який подає сигнал наднирковим залозам про необхідність синтезу кортизолу. Але за вторинної НН гіпофіз не відправляє адренкортикотропний гормон до надниркових залоз і тому кортизол у них не виробляється.

Деякі причини НН можуть мати тимчасовий характер: наприклад, прийом певних ліків, таких як преднізолон, гідрокортизон або дексаметазон. Інші причини можуть бути постійними. До них належать вроджені гормональні розлади, пухлини, інфекційне, хірургічне ушкодження гіпофіза або його опромінення.

ЯКІ СИМПТОМИ НН?

Симптоми (вияви, які ви відчуваєте) виникають поступово. Серед них — постійна втома, м'язова слабкість, зниження апетиту і втрата маси тіла. У деяких людей з'являється нудота, блювання і пронос (діарея). До інших симптомів належать:

Стаття надійшла до редакції 12 червня 2012 р.

- Біль у м'язах і суглобах
- Низький артеріальний тиск, що призводить до запаморочення при вставанні, непритомності
- Потяг до солоної їжі (за умови первинної НН)
- Симптоми низького рівня глюкози у крові, такі як пітіння
- Потемніння шкіри на обличчі, шиї та зовнішньому боці кистей рук, на рубцях, сосках молочних залоз (за умови первинної НН)
- Нерегулярні менструації в жінок
- У підлітків — відсутність росту волосся під пахвами й на лобку, у дорослих — його випадіння.

Деякі люди тривалий час не знають, що в них НН, поки не відчують раптове значне погіршення самопочуття, посилення симптомів — такий стан називають наднирковою кризою.

ЯК ДІАГНОСТУЄТЬСЯ НН?

Лікар оглядає пацієнта з метою виявлення симптомів та знайомиться з його історією хвороби. Лікар перевіряє рівні у крові кортизолу, інших гормонів, натрію, калію і глюкози для діагностування НН та визначення її причини. Він також оглядає надниркові залози або гіпофіз на знімках (УЗД, комп'ютерна томографія або МРТ).

ЯК ЛІКУЄТЬСЯ НН?

Мета лікування полягає в підтримуванні належного рівня гормонів щодня для забезпечення нормальної якості життя. Можливо, вам доведеться поповнювати гормони день у день усе життя. Ви прийматимете глюкокортикоїди для поповнення кортизолу, який більше не виробляється у вашому організмі. Вам також можуть бути необхідні мінералокортикоїди чи андрогени, якщо ваш організм не виробляє цих гормонів.

Додаткові глюкокортикоїди можуть бути необхідними під час стресу, наприклад, тяжкої хвороби або операції. Ваш лікар надасть вам особисті рекомендації щодо коригування ліків у цей період, щоб уникнути розвитку надниркової кризи.

У разі настійливої потреби в солоній їжі (що є ознакою недостатньої секреції мінералокортикої-

дів і зниження рівня натрію в організмі) її слід уживати, інакше це може призвести до надниркової кризи. Крім того, потреба в солі та зниження рівня натрію у крові слугує показанням до прийому препаратів мінералокортикоїдів.

Розуміння хвороби і знання, коли і як регулювати прийом ліків, допоможуть вам прожити довге і здорове життя з НН.

ЗНАЙТЕ ОЗНАКИ НАДНИРКОВОЇ КРИЗИ

Фізичний стрес, викликаний хворобою, інфекцією, операцією або нещасним випадком, може раптово значною мірою погіршити симптоми НН, викликавши критичний стан, що називається наднирковою кризою. За відсутності лікування така криза може призвести до смерті. Надниркова криза трапляється переважно в людей із первинною НН.

У випадку надниркової кризи людям терміново необхідна ін'єкція глюкокортикоїдів (ліків, які поповнюють кортизол). Потім їм слід звернутися до лікарні за подальшим лікуванням.

Якщо у вас НН, ви повинні знати перші ознаки надниркової кризи. До них належать:

- Раптовий біль у спині, животі або ногах
- Сильна нудота і блювання
- Діарея
- Зневоднення й затьмарення свідомості
- Низький артеріальний тиск і непритомність.

Ви також повинні розказати родині та друзям, що робити в разі виникнення у вас кризи. Завжди носіть медичний браслет або тег.

ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ

- Який у мене тип НН?
- Моя НН тимчасова чи постійна?
- Чи потрібна мені замісна терапія гормонами?
- Якщо в мене з'являються ознаки надниркової кризи, як я можу вколоти собі глюкокортикоїди, які саме і яку дозу?
- Чи звертатися мені до ендокринолога, як часто і які робити контрольні обстеження?

Підготувала Н.Б. Зелінська

Інформаційний бюлетень для хворих

Вроджена гіперплазія надниркових залоз

ЩО ТАКЕ ВРОДЖЕНА ГІПЕРПЛАЗІЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ?

Вроджена гіперплазія надниркових залоз (ВГНЗ, інакше — адрено-генітальний синдром) — це група вроджених генетичних розладів, за яких надниркові залози не працюють належним чином. Надниркові залози, що розташовані на верхівці кожної нирки, виробляють гормони, необхідні для нормальної життєдіяльності організму.

Утворення гормонів відбувається по ланцюжку, шляхом перетворення одного попередника гормону на інший. Для того, щоб такі перетворення відбувалися, необхідні специфічні ферменти. У людей з ВГНЗ відсутній один із ферментів, через що в організмі зменшується кількість одних гормонів (кортизолу та/або альдостерону) і, навпаки, накопичується надмірна кількість інших (частіше андрогенів). Клінічні вияви хвороби зумовлені саме розладами дії гормонів. ВГНЗ може мати різні варіанти перебігу — від тяжкої класичної форми до некласичної, з легким перебігом.

ЧИ ЗНАЄТЕ ВИ?

Стероїдні гормони надниркових залоз і дія, яку вони мають

Гормони	Вплив на організм
Глюкокортикоїди (кортизол)	Допомагає організму справитися зі стресом, хворобою і травмою. Регулює рівень глюкози у крові й артеріальний тиск
Мінералокортикоїди (альдостерон)	Допомагає підтримувати правильний баланс солі та води в організмі. Регулює об'єм крові та артеріальний тиск
Андрогени (тестостерон) — чоловічі статеві гормони, наявні в жінок і чоловіків	Від початку статевого дозрівання і надалі забезпечують ріст волосся на лобку та під пахвами в жінок і чоловіків

Діти успадковують один ген, що викликає цей розлад, від кожного з батьків. І хоча ВГНЗ — спадкова патологія, іноді дитина хворіє першою в сім'ї. Деякі форми ВГНЗ діагностують при народженні. Проте нескладні форми можуть залишатися невиявленими до старшого дитячого чи навіть дорослого віку.

ЯК ПРОВОДЯТЬ ДІАГНОСТИКУ ВГНЗ?

У багатьох країнах здійснюється скринінг новонароджених на ВГНЗ (проводять дослідження гормонів у крові). Діагностика в дитинстві чи в пізнішому віці також може охоплювати:

- Медичний огляд
- Подальші аналізи крові (дослідження гормонів тощо)
- Аналізи сечі
- Генетичні тести
- Сімейний анамнез (коли відомо про випадки ВГНЗ в сім'ї, можливо провести діагностику ВГНЗ у плода до його народження). Пренатальне лікування ВГНЗ є експериментальним, і фахівці рекомендують робити його тільки в межах спеціальних клінічних досліджень.

ЯКІ ІСНУЮТЬ ТИПИ ВГНЗ?

Є два типи ВГНЗ — класична, яка може бути небезпечною для життя, і некласична, більш легка форма хвороби.

Класична ВГНЗ

Класичну ВГНЗ зазвичай уперше виявляють у немовлят або в ранньому дитячому віці; вона становить собою найскладніший вид ВГНЗ. У випадку однієї із форм класичного ВГНЗ під назвою «сіль-утратна форма» (коли організм відчуває наслідки неможливості підтримувати необхідну

Стаття надійшла до редакції 12 червня 2012 р.

кількість солі в організмі без спеціального лікування) надниркові залози не виробляють достатньої кількості кортизолу й альдостерону. Якщо не виявити й не лікувати класичну ВГНЗ, вона може спричинити шок, кому і смерть. За іншої форми класичної ВГНЗ, без ознак втрати солі, брак ферментів менш серйозний. Надниркові залози виробляють достатню кількість альдостерону, але недостатню кількість кортизолу.

Ознаки та симптоми

У багатьох випадках дітей жіночої статі при народженні визначають як хлопчиків, оскільки вони мають сумнівні зовнішні статеві органи (геніталії), що схожі на чоловічі. Проте такі дівчатка мають нормальні внутрішні жіночі статеві органи (яєчники й матку), а генетичне обстеження виявляє наявність жіночого набору хромосом (жіночий каріотип — 46, XX).

Немовля чоловічої статі із класичною ВГНЗ зазвичай здається нормальним при народженні, хоча може мати збільшений пеніс. У дитинстві хлопчики з класичною ВГНЗ швидко ростуть і демонструють ознаки раннього статевого дозрівання.

Якщо хворобу не діагностували при народженні, через кілька тижнів у дітей може початися втрата маси тіла, часте блювання, діарея, зневоднення і проблеми із серцем.

Лікування

Мета лікування полягає в забезпеченні належного рівня гормонів і сприяння нормальному росту і статевому розвитку дитини. Пацієнти із класичною ВГНЗ повинні перебувати під постійним наглядом дитячих ендокринологів і за необхідності — забезпечені допомогою команди медичних працівників, зокрема фахівців із дитячої урологічної хірургії, психології та генетики.

Люди із класичною ВГНЗ потребують постійного прийому ліків, що називаються глюкокортикоїдами, для поповнення кортизолу, який не в змозі виробляти їхній організм. Додаткові глюкокортикоїди можуть бути необхідними під час стресу, наприклад, коли в пацієнта інфекція. Особи із класичною ВГНЗ, особливо із сіль-утратною формою, також потребують ліків, що мають назву «мінералокортикоїди». Новонародженим також може бути потрібне додаткове вживання хлориду натрію (солі).

У разі неправильно сформованих геніталій у дів-

чаток їм може знадобитися хірургічна корекція в дитинстві.

Некласична ВГНЗ

На відміну від класичної некласична ВГНЗ легка й не становить загрози життю. Ознаки та симптоми можуть не з'являтися до підліткового чи дорослого віку. Зазвичай така некласична форма виявляється надмірним ростом волосся на тілі, у підлітків та дорослих жінок — також розладами менструального циклу чи безпліддям.

Ознаки та симптоми

До ознак і симптомів як у чоловіків, так і в жінок належать:

- Рання поява волосся під пахвами й на лобку
- Швидкі темпи росту дитини
- Рання поява або велика кількість вугрів
- Безпліддя чи зниження фертильності.

У дівчаток-підлітків і дорослих жінок також можуть бути такі симптоми:

- Чоловічі ознаки, такі як волосся на обличчі та низький голос
- Менструації бувають рідко або відсутні.

Лікування

Деякі пацієнти не мають жодних симптомів і не потребують лікування. Інші потребують низьких доз глюкокортикоїдів, але, можливо, не на все життя.

ЯКА ПЕРСПЕКТИВА ЖИТТЯ ДЛЯ ЛЮДЕЙ З ВГНЗ?

За належного догляду люди з будь-яким типом ВГНЗ можуть прожити довге та здорове життя. Тим часом науковці продовжують шукати кращі способи діагностики й лікування цієї хвороби.

ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ

- Який тип ВГНЗ має моя дитина?
- Яке лікування повинна отримувати моя дитина?
- Які ризики та переваги кожного з варіантів лікування?
- Чи необхідна буде моїй дитині операція? Якщо так, то коли?
- Як часто слід спостерігатись у дитячого ендокринолога і які обстеження проводити?

Підготувала Н.Б. Зелінська

Умови публікації в «Українському журналі 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;
- поштову 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 вивірені. 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, в 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 напрямі (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, зазначте, чи відповідала методика їхнього проведення Гельсінкській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року. Повідомте, чи методи знеболлення 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».

Список літератури не повинен налічувати більше 50 джерел. Його 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 уміщено 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