

ISSN 2304-005X

АСОЦІАЦІЯ ДИТЯЧИХ ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

UKRAINIAN JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

Заснований у листопаді 2010 року
Виходить 4 рази на рік

№3 // 2012

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
Київ // 2012

www.vitapol.com.ua

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

UKRAINIAN JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

Головний редактор Зелінська Н. Б.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Бережний В.В. (Київ)
Большова О.В. (Київ)
Будрейко О.А. (Харків)
Горовенко Н.Г. (Київ)
Єрін Ю.С. (Львів)
Іванов Д.Д. (Київ)
Караченцев Ю.І. (Харків)
Леженко Г.О. (Запоріжжя)
Маменко М.Є. (Луганськ)
(відповідальний секретар)
Маньковський Б.М. (Київ)
Паньків В.І. (Київ)

Перетятко В.В. (Донецьк)
Плехова О.І. (Харків)
Спринчук Н.А. (Київ)
Татарчук Т.Ф. (Київ)
Тронько М.Д. (Київ)
Фішук О.О. (Вінниця)
Хижняк О.О. (Харків)
(заступник головного редактора)
Чорна Н.В. (Івано-Франківськ)
Чумак С.О. (Харків)
Шербак Ю.О. (Київ)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Голова редакційної ради

Петеркова В.А.
(Москва, Російська Федерація)

Базарбекова Р.Б. (Алмати, Казахстан)
Валєєва Ф.В.
(Казань, Російська Федерація)
Волосовець О.П. (Київ)

Кураєва Т.Л.
(Москва, Російська Федерація)
Моїсеєнко Р.О. (Київ)
Рахімова Г.Н. (Ташкент, Узбекистан)
Malcolm Donaldson
(Глазго, Велика Британія)
Przemyslaw Jarosz-Chobot
(Катовіце, Польща)

Журнал виходить за наукової підтримки

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 № 13 від 25 жовтня 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

Комп'ютерна верстка

А. В. Корженівська

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 29.10.2012 р.

Формат — 60×84/8

Папір крейдований

Друк офсетний

Ум. друк. арк. — 10,23

Замовлення № 0312Е

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

Переплатний індекс 68182

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

ОГЛЯДИ

- 7 Перебіг статевого дозрівання хлопців у сучасному соціумі, діагностика його порушень (огляд літератури та власні дані)
О.І. Плехова, Г.В. Косовцова
-
- 14 Інсулінорезистентність у хворих на цукровий діабет 1 типу дітей та підлітків (огляд літератури та власні дані)
О.А. Будрейко
-
- 23 Маса тіла при народженні як детермінантний чинник розвитку захворювань у постнатальному періоді
О.О. Хижняк, І.Г. Черевко
-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 31 Влияние способа введения инсулина у больных сахарным диабетом 1 типа во время беременности на состояние их детей при рождении
Ф.В. Валеева, З.Р. Алиметова
-

ЛЕКЦІЇ

- 35 Передчасний статевий розвиток
Н.Б. Зелінська
-

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

- 43 Врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы. Клинические практические рекомендации Международного эндокринологического общества
Подготовила Н.Б. Зелинская
-
- 52 Практичні алгоритми в дитячій ендокринології
- Опромінення головного мозку
 - Високорослість
 - Лікування гормоном росту
 - Гінекомастія
- Підготувала Н.Б. Зелінська**
-

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

- 62 Маски нецукрового діабету в дітей: клінічні випадки
О.О. Фішук, І.О. Тромпінська, К.С. Біляєва, С.О. Огороднік
-
- 66 Вроджений гіпаратиреоз як складова синдрому Ді-Джорджі: клінічний випадок
К.С. Біляєва, О.О. Фішук, І.О. Тромпінська
-

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

- 70 Профілактика йодного дефіциту у дітей грудного віку
Н.А. Бєлих
-

- 75 Використання інсулінових pomp у лікуванні цукрового діабету 1 типу у дітей та підлітків
О. Кордоноурі, Р. Хартманн, Т. Данн
-

ІНФОРМАЦІЙНА РОБОТА З ПАЦІЄНТОМ

- 81 Дефіцит гормону росту в дітей
Підготувала Н.Б. Зелінська
-
- 83 Гормон росту: вживання та зловживання
Підготувала Н.Б. Зелінська
-
- 85 Синдром Шерешевського–Тернера
Підготувала Н.Б. Зелінська
-

З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ

- 87 Конгрес Міжнародного товариства дитячого та підліткового діабету (ISPAD), 10–13 жовтня 2012 р., Стамбул (Туреччина)
Підготували Ю.С. Єрін, Н.В. Чорна
-
- 90 Умови публікації в «Українському журналі дитячої ендокринології»

Перебіг статевого дозрівання хлопців у сучасному соціумі, діагностика його порушень (огляд літератури та власні дані)



О.І. Плехова, Г.В. Косовцова

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

У роботі представлено аналітичний огляд літератури за останніх 20 років щодо проблеми статевого дозрівання хлопців, підходів до його оцінки, визначення факторів, які впливають на перебіг пубертату, та діагностики порушень статевого розвитку. Наведено результати епідеміологічних досліджень вікових нормативів ступеня статевого розвитку хлопців 10–17-річного віку та технологію діагностики патології статевого дозрівання.

Ключові слова: статеве дозрівання хлопців, вікові нормативи, фактори ризику порушень, діагностика.

Важлива складова комплексної характеристики здоров'я підлітків поряд із оцінкою фізичного розвитку — визначення статевої зрілості та її відповідності паспортному віку, що свідчить не тільки про репродуктивний потенціал, а й про благополуччя організму в цілому, його адаптаційні можливості [37, 51, 55].

На жаль, існує багато доказів подальшого погіршення здоров'я дітей, зокрема підліткового віку, зростання частоти хронічних соматичних захворювань, серед яких важливе місце посідає патологія ендокринної системи [16, 20, 29, 47]. Статеве дозрівання — один з найбільш відповідальних періодів життя людини, впродовж якого дитячий організм досягає статевої зрілості. Найхарактерніші його прикмети — поява та розвиток вторинних статевих ознак, дозрівання статевих органів із досягненням дефінітивної стадії, формування відповідного морфотипу, тобто організм підлітка із завершенням фізіологічного пубертату досягає найвищого ступеня приналежності до чоловічої статі. Основні показники перебігу статевого розвитку — це вік дитини, в якому починається пубертат, і його темпи. Вік

початку й завершення перетворень, пов'язаних із нейрогормональними змінами в багатоступеневій системі, яка забезпечує і контролює процеси статевого розвитку, коливається в досить широких межах і зазвичай охоплює 5–6 років.

Перебіг пубертату залежить від різноманітних ендогенних і екзогенних факторів. Одним із головних є обтяжена спадковість, тобто пізнє статеве дозрівання в батьків та сибів пробанда [2, 11, 18, 33]. Встановлено, що у хлопців — мешканців великого промислового міста із затримкою статевого розвитку обтяжену спадковість реєстрували у 86,5 %, у той час як у мешканців села рівень її виявлення вірогідно нижчий — 53,8 % [4].

За даними літератури, значний вплив на характер статевого дозрівання справляє стан здоров'я батьків на час запліднення, патологічний перебіг вагітності та пологів, стрес у матері в перші місяці вагітності, професійна шкідливість у батьків [1, 2, 7, 19, 34, 45, 46, 53, 58]. До чинників, які можуть зумовити порушення статевого дозрівання, зараховують: хронічні інфекції та соматичні захворювання в дитячому віці, зокрема ендокринні, черепно-

Стаття надійшла до редакції 12 вересня 2012 р.

Плехова Олена Ігорівна, д. мед. н., проф., заст. директора інституту
61153, м. Харків, просп. 50-річчя ВЛКСМ, 52-А
E-mail: iozdp@ukrpost.ua

мозкові травми, невротичні розлади [6, 10, 25, 32, 43, 50, 57, 59, 62, 65, 71]. Встановлено, що у 13–16-річних хлопців за недостатньої маси тіла рівень статевого розвитку вірогідно нижчий, ніж за нормальної та надлишкової [39]. На становлення репродуктивної системи також впливають деякі фізичні та хімічні чинники навколишнього середовища, лікарські препарати, променева та хіміотерапія, радіаційне опромінення [8, 9, 14, 17, 23, 26, 52, 56, 60, 63, 66, 68–70, 72].

Негативний вплив на перебіг пубертату справляють несприятливі соціально-економічні умови, виховання дитини в інтернатних закладах, емоційний стрес у дитини на тлі несприятливого психологічного клімату в сім'ї та школі, наявність шкідливих звичок (куріння, вживання алкоголю, токсикоманія та наркоманія), неповноцінне харчування [1, 3–5, 15, 22, 53, 54, 59, 64].

Своєчасне виявлення порушень статевого дозрівання – запорука оптимізації подальшого розвитку підлітка, його адаптації в суспільстві, важливий крок у збереженні репродуктивного здоров'я.

Об'єктивність оцінки рівня статевого розвитку та визначення порушень фізіологічного перебігу пубертату можлива за однієї умови – використання стандартизованої методики оцінки та адекватних вікових нормативів. Для визначення ступеня розвитку геніталій і оволошення використовується зазвичай класифікація за W.A. Marshal і J.M. Tanner [67], що охоплює п'ять стадій – від передпубертатного стану геніталій до дефінітивної зрілості [11, 48]. Найінформативніша ознака для визначення стадії статевого розвитку хлопця – ступінь розвитку зовнішніх геніталій і лобкового оволошення. Окрім описаних ознак, які найчастіше враховуються при оцінці рівня статевого розвитку, є й інші. До них належить активація потових і сальних залоз, мутація голосу, полюції, які реєструються в середині пубертату (власне пубертаті) [33].

Водночас варто визнати, що оцінка ступеня статевого розвитку за цією класифікацією має ознаки суб'єктивності, і цей недолік цілком усуває запропонований свого часу індекс маскулінізації (ІМ) (О.М. Демченко, 2000) [12]. Він як інтегральний показник рівня статевого дозрівання відбиває стан зовнішніх статевих органів і характер оволошення (лобкового, аксиллярного, фаціального). Методика оцінки рівня (ступеня) статевого розвитку хлопців, яка базується на оцінці стадії розвитку вторинних статевих ознак та зовнішніх геніталій за Танером та розрахунку ІМ, затверджена МОЗ України (наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р.) у Протоколах надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» [44]. Тим часом наведені в них вікові нормативи ІМ застаріли (дані 1991 р.) і потребують перегляду. Враховуючи глибокі зміни в соціумі за останні десятиріччя, збільшення навантажень на організм дитини, ознаки хронічного емоційного стресу в городян, загальне погір-

Таблиця 1

Оптимальна формула статевого розвитку хлопців

Вік, роки	Ознаки	Вік, роки	Ознаки
10	F ₁ P ₁ Ax ₁ G ₁₋₂	14	F ₁₋₃ P ₃₋₄ Ax ₁₋₃ G ₃₋₄
11	F ₁ P ₁₋₂ Ax ₁ G ₁₋₂	15	F ₁₋₃ P ₃₋₄ Ax ₃₋₄ G ₄₋₅
12	F ₁ P ₁₋₂ Ax ₁ G ₂₋₃	16	F ₂₋₄ P ₄₋₅ Ax ₃₋₄ G ₄₋₅
13	F ₁₋₂ P ₁₋₃ Ax ₁₋₂ G ₂₋₃	17	F ₃₋₄ P ₄₋₅ Ax ₄ G ₅

шення показників здоров'я дитячого населення, збільшення поширеності захворювань [21, 29, 47], проблема вивчення характеру статевого розвитку хлопців, які мешкають у міських і сільських регіонах, та створення сучасних вікових нормативів статевого розвитку стала надзвичайно актуальною.

У межах програми «Здоров'я нації» ендокринологами ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» протягом 2008–2010 рр. було обстежено 1569 хлопців – мешканців Харкова віком 10–17 років та 1132 підлітків – мешканців сільської місцевості з оцінкою соматостатевого розвитку, що дало змогу визначити терміни статевого дозрівання, частоту різного ступеня розвитку ознак статевого дозрівання в кожному віці та розрахувати їх оптимальні показники (табл. 1), а також визначити середні показники окружності яєчок, довжини статевого члена та ІМ в міських та сільських підлітків (табл. 2).

Зіставлення термінів початку та перебігу статевого дозрівання хлопців сьогодні із показниками 20–30-річної давнини [13, 27] дає змогу дійти висновку про більш ранній його початок у сучасному соціумі, особливо в мешканців села, та досягнення дефінітивних ступенів зрілості в більш пізньому віці [38, 40, 42]. Так, серед обстежених школярів виявлено значний відсоток дітей, що вже в 10 років мали ознаки збільшення яєчка (місто – 20,5 %, село – 36,2 %). А серед 16-річних юнаків лише 43,7 % городян та 70,1 % мешканців села мали дозрілі статеві органи (G₅).

Уперше розроблені перцентильні нормограми для показників окружності яєчок, довжини статевого члена та інтегрального показника статевого розвитку – ІМ для мешканців великого міста та села.

Отримані результати узагальнено в методичних рекомендаціях «Оцінка статевого розвитку хлопців (вікові нормативи)» [41], які рекомендуються для визначення досягнутого рівня статевого дозрівання та діагностики його порушень. Спосіб діагностики захищено Патентом України [36]. Оскільки інтегральним показником статевого розвитку слугує ІМ, визначення характеру статевого розвитку хлопців спирається на його величину. Показники ІМ у межах 25–75 перцентилів вважають оптимальними для хлопців цього віку, оскільки вони відповідають інтервалу від –1 SD до +1 SD [36, 40, 41] (рис. 1, 2).

Таблиця 2

Середні показники статевого розвитку хлопців 10—17 років ($M \pm m$)

Вік, роки	Окружність яєчок, см		Довжина пеніса, см		ІМ, ум. од.	
	місто	село	місто	село	місто	село
10	7,0 ± 0,1	7,4 ± 0,1	4,0 ± 0,10	3,8 ± 0,1	2,8 ± 0,04	2,9 ± 0,03
11	7,7 ± 0,1	8,0 ± 0,1	4,1 ± 0,1	4,0 ± 0,1	3,0 ± 0,04	3,0 ± 0,03
12	9,2 ± 0,1	9,5 ± 0,2	4,5 ± 0,1	4,5 ± 0,1	3,5 ± 0,1	3,6 ± 0,10
13	10,8 ± 0,1	11,0 ± 0,2	5,5 ± 0,1	5,3 ± 0,2	4,3 ± 0,1	4,2 ± 0,10
14	12,5 ± 0,1	12,5 ± 0,1	6,9 ± 0,1	6,5 ± 0,2	5,3 ± 0,1	5,2 ± 0,10
15	12,9 ± 0,1	13,1 ± 0,1	7,1 ± 0,1	7,4 ± 0,1	5,8 ± 0,1	5,9 ± 0,10
16	13,3 ± 0,1	14,0 ± 0,1	7,4 ± 0,1	8,0 ± 0,1	6,3 ± 0,1	6,5 ± 0,05
17	14,1 ± 0,1	14,4 ± 0,05	8,6 ± 0,1	8,3 ± 0,1	7,0 ± 0,1	6,9 ± 0,04

Слід також наголосити, що при визначенні характеру статевого розвитку лише за рівнем ІМ можлива помилка в його трактуванні, бо він не враховує послідовності формування ознак статевого дозрівання, коли відбувається передчасний розвиток статевого оволосіння за відсутнього або недостатнього розвитку геніталій. Тому у хлопців з порушеною послідовністю формування статевих ознак «несправжній пубертат», який, за нашими даними, спостерігається у 4,5 % мешканців міста та у 7,3 % селян [35], ІМ може бути в межах норми, що не відповідає досягнутому рівню статевого розвитку. У цих випадках особливе значення має оцінка розміру яєчок та визначення відповідного перцентилю за центильною нормограмою щодо ок-

ружності яєчок. «Несправжній пубертат» — це не патологічний стан, але підлітки із порушенням порядку появи ознак статевого дозрівання потребують динамічного спостереження.

До порушень статевого розвитку зараховують велику гетерогенну групу захворювань, відмінних за етіологією та патогенезом, які виявляються змінами строків і темпів статевого розвитку, що може бути як наслідком первинного ураження статевих залоз або порушення функції регуляторних центрів, так і виявом соматичних та інших ендокринних захворювань [11, 18, 28, 30, 49].

Найпоширенішою гіпоандрогенією пубертатного періоду є затримка статевого розвитку (ЗСР), яка, за даними різних авторів, складає 90 % усіх

ІМ, у. о.

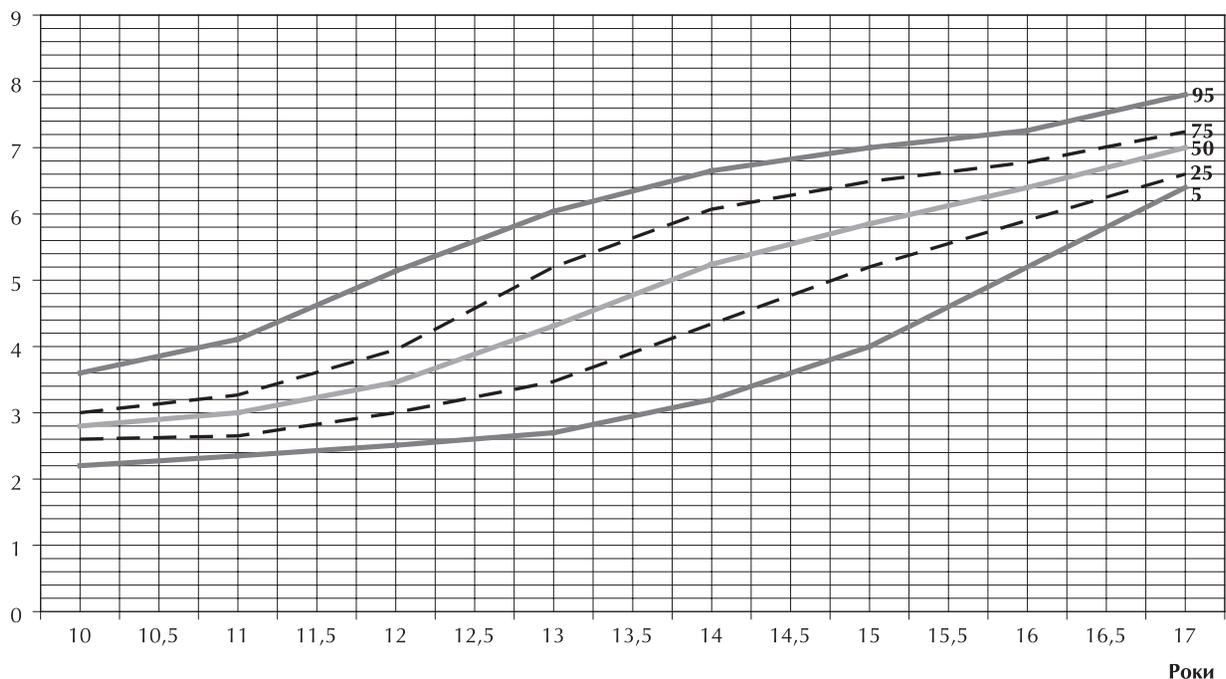


Рис. 1. Центильна нормограма ІМ міських хлопців 10—17 років

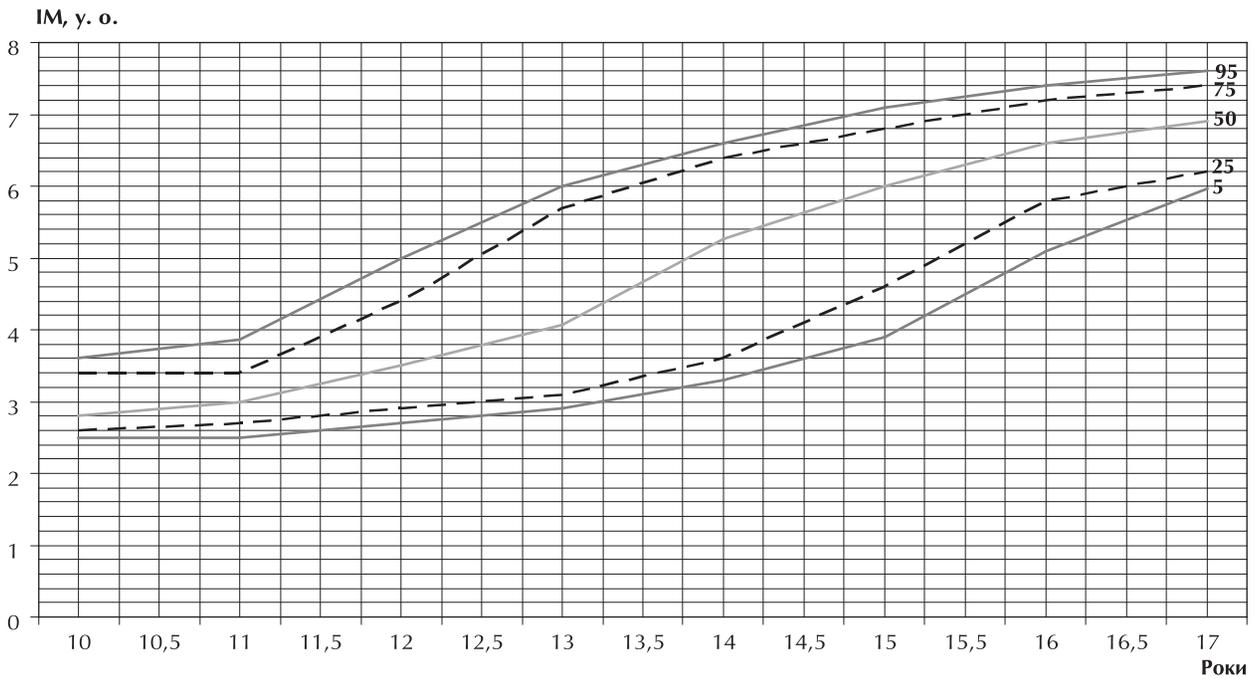


Рис. 2. Центильна нормограма ІМ сільських хлопців 10–17 років

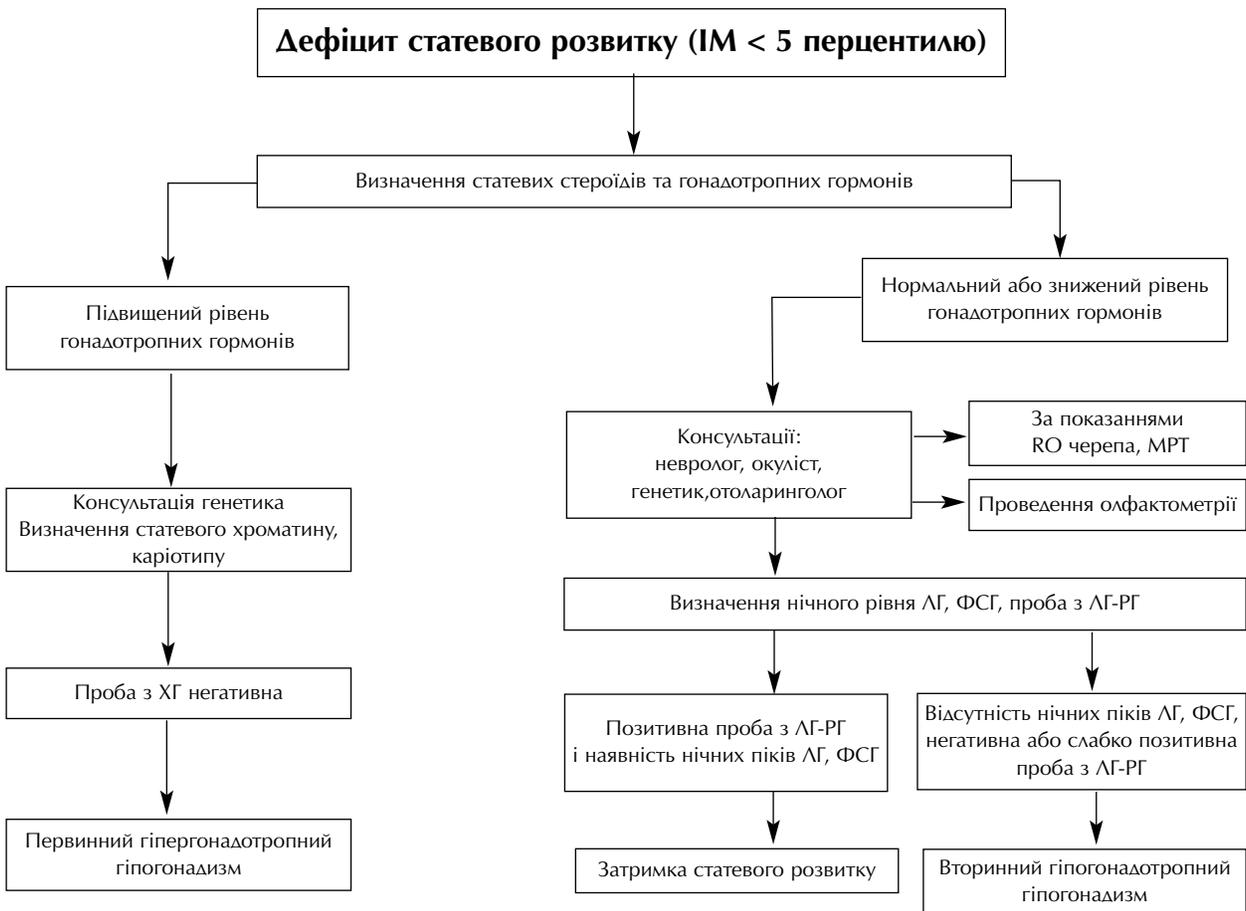


Рис. 3. Диференційна діагностика порушень статевого розвитку в підлітковому віці

форм патологічного пубертату, що супроводжуються відсутністю або затримкою появи ознак статевого дозрівання. ЗСР внесено до Міжнародної статистичної класифікації хвороб Х перегляду як самостійне ендокринне захворювання (шифр Е 30.0).

ЗСР вважають стан, коли рівень статевого розвитку відстає від нормативного, характерного для певного регіону, на два роки і більше, що не пов'язано з первинним або вторинним гіпогонадізмом [30, 31, 33]. Основний клінічний симптомокомплекс, прикметний для ЗСР, — інфантилізм. Статеві органи інфантильні, тобто не відповідають паспортному віку. У 13–14 років розміри яєчок і статевого члена залишаються допубертатними, калитка підтягнута, відсутні зморшкуватість та пігментація, вторинні статеві ознаки не розвинені. У старшому віці ознаки статевого дозрівання зовнішніх статевих органів та вторинних статевих ознак можуть реєструватися, проте рівень статевого розвитку не відповідає віку підлітка, відсутні полоїції. Інтегральний показник статевого розвитку — ІМ — відстає від паспортного на 2 роки та більше. Використання цього показника дає змогу чітко визначити ступінь затримки, тобто різницю між досягнутим та належним рівнем статевого розвитку [31, 33].

З урахуванням сучасних даних про терміни початку пубертатних перетворень відсутність ознак початку статевого дозрівання у 13 років, коли 95 % сучасних підлітків мають той або інший ступінь статевого розвитку, дає підстави діагностувати наявність ЗСР. Аналіз показників 5 перцентилю дав

змогу визначити їх близькість до величин відхилення на два роки від середньопопуляційних. Тому, коли у хлопців 13–17 років ІМ менший або дорівнює 5 перцентилем, діагностують наявність дефіциту статевого розвитку із подальшим уточненням діагнозу (рис. 3).

Якщо у хлопця на етапі раннього пубертату спостерігається прискорений його перебіг, тобто ознаки статевого розвитку з'являються на 2 роки раніше вікової норми, а показник ІМ дорівнює або перевищує 95-ту перцентиль, необхідно здійснити поглиблене обстеження підлітка з визначенням причини підвищеної продукції статевих стероїдів.

Використання розроблених центильних нормограм щодо розмірів статевих органів та ІМ у хлопців з урахуванням регіону мешкання дасть змогу об'єктивізувати оцінку перебігу пубертату, поліпшити ранню діагностику патології статевого дозрівання, що сприятиме призначенню адекватного лікування, контролю його ефективності та зміцненню репродуктивного потенціалу юнаків, тим самим сприяючи профілактиці формування патології чоловічої статевої системи у дорослому віці.

Висновки

1. Перебіг статевого дозрівання в сучасному соціумі має певні особливості, а саме більш ранній початок і пролонгований термін досягнення дефінітивних ступенів зрілості.

2. Запропоновано технологію оцінки досягнутого рівня статевого дозрівання із використанням розроблених перцентильних нормограм.

ЛІТЕРАТУРА

- Багацька Н.В. Вплив негативних середовищних чинників на формування порушень статевого розвитку у хлопчиків // Вплив екопатологічних чинників на стан здоров'я дітей: Матер. Всеукр. наук.-практ. конф.— Тернопіль, 2005.— С. 11—12.
- Багацька Н.В. Генетичні фактори у виникненні порушень статевого розвитку у хлопців-підлітків: Автореф. дис. ...д-ра біол. наук.— К., 2004.— 38 с.
- Беспалько В.В. Проблеми статевого розвитку та живання психоактивних речовин // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.— 2003.— № 1.— С. 70—73.
- Вародова О.В. Статеве дозрівання хлопців сільської місцевості, фактори ризику його порушення: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: спец. 14.01.14.— Х., 2012.— 22 с.
- Вародова О.В., Багацька Н.В. Фактори ризику виникнення порушень статевого дозрівання хлопців-мешканців села та міста // Проблеми ендокринної патології.— 2011.— № 3.— С. 58—64.
- Воробьева Е.А. Особенности физического, полового, умственного развития, функциональной деятельности организма подростков с невротическими расстройствами // Современный подросток: Матер. науч.-практ. конф.— М., 2001.— С. 101—102.
- Гладкова А.И. Отдаленные последствия нарушений половой дифференциации мозга для соматополового развития потомков // Сучасні проблеми ендокринологічної допомоги дітям: Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.— Х., 2003.— С. 48—52.
- Гончаров Н.П., Кація Г.В., Нижник А.Н. и др. Репродуктивная функция у подростков и мужчин, проживающих в загрязненных диоксидами районах Самарской области // Проблемы эндокринологии.— 2004.— № 1.— С. 26—30.
- Горбань Є.М. Ендокринна система в умовах впливу іонізуючого опромінення // Актуальні проблеми ендокринології: Матер. наук.-практ. конф.— Х., 2002.— С. 19—23.
- Гурська В.О. Особливості фізичного та статевого розвитку і гормональних показників при порушеннях пубертату у юнаків та підлітків за умов йодного дефіциту // Проблеми ендокрин. патології.— 2007.— № 1 — С. 47—51.
- Дедев И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология.— М., 2002.— С. 52—56.
- Демченко А.Н. Клиническая диагностика и терапия мужского препубертатного гипогонадизма: Метод. рекомендации / Укр. НИИ ФТЭЗ; сост.: А.Н. Демченко.— Х., 2000.— 16 с.
- Демченко А.Н., Черкасов И.А. Диспансеризация и реабилитация лиц с задержкой мужского пубертата: Метод. рекомендации / НИИ эндокринологии и химии гормонов.— Х., 1978.— 23 с.
- Загарских Е.Ю., Долгих В.В., Черкашина А.Г. Репродуктивное здоровье мальчиков-подростков промышленных центров Иркутской области // Репродуктивное здоровье детей и подростков.— 2009.— № 4.— С. 74—77.
- Зелинская Н.Б., Погадаева Н.Л. Взаимосвязь уровня тревожности и темпов физического и полового развития детей школьного возраста из разных типов семей // Эндокринная патология у ювковому аспекті: Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.— Х., 2007.— С. 38—39.
- Зелінська Н.Б., Осташко С.І., Руденко Н.Г. Стан надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокриною патологією в Україні у 2010 році // Міжнародний ендокринологічний журнал.— 2011.— № 3.— С. 19—25.
- Иванова С.В. Влияние химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух городов, на репродуктивное здоровье: обзор // Гигиена и санитария.— 2004.— № 2.— С. 10—14.
- Йен С.С.К., Джаффе Р.Б. Репродуктивная эндокринология / Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе.— М.: Медицина, 1998.— Т. 1.— 704 с.
- Карташова О.В. Вплив соціального стресу шурів у першому триместрі вагітності на репродуктивну систему нащадків: Автореф. дис. ...канд. біол. наук: спец. 03.00.13.— Х., 2006.— 20 с.
- Кореньев М.М. Нагальні проблеми охорони здоров'я підлітків в Україні // Журн. НАМН України.— 2011.— № 1.— С. 48—53.

21. Коренев М.М., Даниленко Г.М. Здоров'я дітей шкільного віку — проблеми та засоби їх вирішення // Журн. НАМН України.— 2007.— № 3.— С. 526—533.
22. Коренев М.М., Лебед І.С., Ахназарянц Е.А. та ін. Особливості стану здоров'я дітей-сиріт та дітей, позбавлених батьківського піклування, які виховуються у дитячому будинку змішаного типу // Вісн. Вінницького держ. мед. університету.— 2003.— № 2.— С. 868—869.
23. Коренев М.М., Плехова О.І., Бориско Г.О. Здоров'я нашадків ліквідації аварії на Чорнобильській атомній електростанції: Монографія.— Х.: ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2011.— С. 82—119.
24. Коренева Є.М., Карпенко Н.О., Яременко Ф.Г. та ін. Вплив кадмію на функціонування чоловічої репродуктивної системи та пошук засобів корекції кадмію-індукованих порушень сперматогенезу // Проблемні питання ендокринології у віковому аспекті: Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.— Х., 2009.— С. 136—137.
25. Косовцова А.В. Особливості полового созрівання і його порушень у дітей с ожиренням // Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания: Матер. IV Конгресса педиатров стран СНГ.— Львов, 2012.— С. 95.
26. Костенко Т.П. Фізичний і статевий розвиток хлопців, народжених від батьків-ліквідацій аварії на Чорнобильській АЕС: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Х., 2007.— 20 с.
27. Левчук Л.П. Клинико-иммунологическая характеристика мальчиков-подростков с задержкой полового развития: Дис. ...канд. мед. наук: 14.00.03.— Х., 1991.— 129 с.
28. Мирский В.Е., Ришук С.В. Руководство по детской и подростковой андрологии (организационно-клинические аспекты): Руководство для врачей.— СПб: СпецЛит, 2008.— 319 с.
29. Моїсенко Р.О. Частота та структура захворюваності дітей в Україні та шляхи її зниження // Современная педиатрия.— 2009.— № 2.— С. 10—14.
30. Плехова Е.І. Гипоандрогения в подростковом возрасте // 100 избранных лекций по эндокринологии: Рук. / Под ред. Ю.И. Караченцева и др.— Х., 2009.— С. 672—690.
31. Плехова Е.І. Задержка полового развития // Избранные лекции по клинической андрологии (монография): Рук. / Под ред. Е.В. Лучицкого и В.А. Бондаренко.— К.—Х., 2010.— С. 6—34.
32. Плехова Е.І., Хижняк О.О. Физическое и половое развитие мальчиков-подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода // Матер. конф.— М., 2001.— С. 259—260.
33. Плехова Е.І., Хижняк О.О., Левчук Л.П. и др. Задержка полового развития мальчиков.— М.: Знание.— М., 2000.— 112 с.
34. Плехова О.І., Багашка Н.В., Деменкова І.Г. Медико-генетичне консультування хлопців із сімей з обтяженим анамнезом щодо порушень репродуктивної функції // Здоровье мужчины.— 2007.— № 2.— С. 163—164.
35. Плехова О.І., Косовцова Г.В. Инвертованный пубертат у хлопців — варіант норми або патології? // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.— Х., 2011.— С. 93—94.
36. Плехова О.І., Косовцова Г.В., Вародова О.В. Спосіб діагностики порушень статевого розвитку у хлопців. Патент 54910 UA MKB A61B10/00; заявник і патентовласник ДУ «ІОЗДП АМНУ».— № u201008046; заяв. 29.06.10; опубл. 07.12.10, Бюл. № 24.— 6 с.
37. Плехова О.І., Косовцова Г.В., Вародова О.В. та ін. Оцінка статевого розвитку — важлива складова моніторингу здоров'я дітей підліткового віку // Моніторинг здоров'я школярів: міжсекторальна взаємодія лікарів, педагогів, психологів: Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.— Х., 2009.— С. 85—88.
38. Плехова О.І., Косовцова Г.В., Вародова О.В. Характер соматостатевого розвитку у хлопців — мешканців сільської місцевості // Сучасна педиатрія.— 2010.— № 5 (33) — С. 110—112.
39. Плехова О.І., Косовцова Г.В., Костенко Т.П. Особливості статевого розвитку хлопців із дефіцитом та надлишком маси тіла // Міжнародний ендокринологічний журнал.— 2009.— № 6.— С. 31—35.
40. Плехова О.І., Косовцова Г.В., Турчина С.І. та ін. Особливості статевого розвитку сучасних хлопців-школярів та його вікові нормативи // Проблеми ендокринної патології.— 2009.— № 2.— С. 43—49.
41. Плехова О.І., Косовцова Г.В., Турчина С.І. та ін. Оцінка статевого розвитку хлопців (вікові нормативи): Метод. рек. / «ДУ ІОЗДП АМНУ».— Х., 2010.— 25 с.
42. Плехова О.І., Косовцова Г.В., Турчина С.І. та ін. Репродуктивний потенціал хлопців у сучасному соціумі // Здоров'я жінки.— 2009.— Т. 44, № 8.— С. 160—161.
43. Плехова О.І., Турчина С.І., Косовцова Г.В., Костенко Т.П. Некоторые особенности полового созревания у мальчиков-подростков с диффузным нетоксическим зобом и механизмы его нарушений // Пробл. ендокринной патологии.— 2009.— № 4.— С. 46—48.
44. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія».— К., 2006.— С. 88—89.
45. Резников А.Г. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология.— Черновцы: Медакадемия, 2004.— 320 с.
46. Сергієнко Л.Ю. Ранній онтогенез — період «програмування» ендокринних та гормонально-залежних патологій // Фундаментальна та клінічна ендокринологія: проблеми, здобутки, перспективи: Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.— Х., 2003.— С. 11—16.
47. Слабкий Г.О., Кульчицька Т.К., Лазоршинець В.В., Бедій Н.С. Характеристика здоров'я дитячого населення України // Современная педиатрия.— 2009.— № 6.— С. 35—40.
48. Уварова Е.В., Тарусин И.Д. Пособие по обследованию репродуктивной системы детей и подростков.— М.: «Триада-Х», 2009.— 232 с.
49. Устинкина Т.И. Эндокринология мужской половой системы.— СПб: ЭЛБИ-СПб., 2007.— 160 с.
50. Филиппова Н.В., Бударейко Е.А., Никитина Л.Д. и др. Сахарный диабет и его осложнения у детей и подростков: Монография.— Х.: Основа, 2005.— С. 223—230.
51. Халимова Д.Р. Здоровье детей и подростков как показатель репродуктивного потенциала // Репродуктивное здоровье детей и подростков.— 2007.— № 4.— С. 29—31.
52. Хижняк О.О. Особливості нейрогормонального статусу хлопців, постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, на етапах статевого дозрівання: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— К., 1996.— 19 с.
53. Чебан В.І. Репродуктивна поведінка підлітків та формування їх репродуктивного здоров'я // Охорона здоров'я України.— 2003.— № 2.— С. 53—54.
54. Ямпольская Ю.А. Особенности роста и развития одновозрастной группы школьников в подростковом возрасте // Современный подросток: Матер. наук.-практ. конф.— М., 2001.— С. 70—72.
55. Ямпольская Ю.А. Физическое развитие и функциональные возможности подростков 15—17 лет, обучающихся в школе и профессиональном училище // Педиатрия.— 2007.— № 5.— С. 69—73.
56. Abaci A. Endocrine disruptors — with special emphasis on sexual development // Pediatr. Endocrinol. Rev.— 2009.— Vol. 6, N 4.— P. 464—475.
57. Ahmed M.L., Ong K.K., Dunger D.B. Childhood obesity and the timing of puberty // Trends. Endocrinol. Metab.— 2009.— Vol. 20, N 5.— P. 237—242.
58. Andersen H.R., Schmidt I.M., Grandjean P. et al. Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy // Environ. Health Perspect.— 2008.— Vol. 116, N 4.— P. 566—572.
59. Bhakhri B.K., Prasad M.S., Choudhary I.P., Biswas K. Delayed puberty: experience of a tertiary care centre in India // Ann. Trop. Paediatr.— 2010.— Vol. 30, N 3.— P. 205—212.
60. Blystone C.R. Cumulative and antagonistic effect of the antiandrogens vinclozolin and iprodione in the pubertal male rat // Toxicol. Sci.— 2009.— Vol. 111, N 1.— P. 179—188.
61. Bruce S. McEwen: Protective and damaging effects of stress mediators // The new England Journal of Medicine.— 1998.— Vol. 338.— P. 171—179.
62. Burt Solorzano C.M., McCartney C.R. Obesity and the pubertal transition in girls and boys // Reproduction.— 2010.— Vol. 140, N 3.— P. 339—410.
63. Couto-Silva A.C., Trivin C., Esperou H. et al. Final height and gonad function after total body irradiation during childhood // Bone Marrow Transplant.— 2006.— Vol. 38, N 6.— P. 427—432.
64. Dawes M.A., Dorn L.D., Moss H.B. et al. Hormonal and behavioral homeostasis in boys at risk for substance abuse // Drug Alcohol Depend.— 1999.— Vol. 55, N 1—2.— P. 165—176.
65. Dupuis C.C., Storr H.L., Perry L.A. et al. Abnormal puberty in paediatric Cushing's disease: relationship with adrenal androgen, sex hormone binding globulin and gonadotrophin concentrations // Clin. Endocrinol (Oxf).— 2007.— Vol. 66, N 6.— P. 838—843.
66. Krawczuk-Rybak M., Plonowski M., Solarz E. et al. Gonadal and thyroid function after treatment for Hodgkin's lymphoma in adolescents // J. Med. Wieku Rozwoj.— 2008.— Vol. 12, N 4.— P. 1014—1020.
67. Marshall W.A., Tanner J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys // Arch. Dis. Child.— 1970.— Vol. 45.— P. 13.
68. Mouritsen A., Aksglaede L., Sorensen K. et al. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty // Int. J. Androl.— 2010.— Vol. 33, N 2.— P. 346—359.
69. Roy J.R., Chakraborty S., Chakraborty T.R. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans, a review // Med. Sci. Monit.— 2009.— Vol. 15, N 6.— P. 137—145.
70. Schoeters G. Endocrine disruptors and abnormalities of the pubertal development // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.— 2008.— Vol. 102, N 2.— P. 168—175.
71. Sorensen K. Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: associations with body mass index // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2010.— Vol. 95, N 1.— P. 263—270.
72. Toppari J., Virtanen H., Skakkebaek N.E., Main K.M. Environmental effects on hormonal regulation of testicular descent // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.— 2006.— Vol. 102, N 1—5.— P. 184—186.

Течение полового созревания мальчиков в современном социуме, диагностика его нарушений (обзор литературы и собственные данные)

Е.И. Плехова, А.В. Косовцова

В работе представлен аналитический обзор литературы за последние 20 лет, посвященный проблеме полового созревания мальчиков, подходам к его оценке, анализу факторов, влияющих на течение пубертата, и диагностике нарушений полового развития. Изложены результаты эпидемиологических исследований по возрастным нормативам степени полового развития мальчиков 10–17-летнего возраста и технология диагностики патологии полового созревания.

Ключевые слова: половое созревание мальчиков, возрастные нормативы, факторы риска нарушений, диагностика.

The course of puberty in boys in the modern society and diagnostics of its disorders (review of literature and own data)

O.I. Plekhova, H.V. Kosovtsova

The article presents analytical review of literature for the last 20 years devoted to the problem of puberty in boys, some approaches to its assessment, the analysis of factors that influence on the course of puberty and diagnostics of sexual development disorders. The results of epidemiological studies of sexual development in boys 10–17 y. o. depending on the age norms and diagnostic of puberty disorders are presented.

Key words: sexual development in boys, age norms, risk factors of disorders, diagnostics.

Інсулінорезистентність у хворих на цукровий діабет 1 типу дітей та підлітків (огляд літератури та власні дані)



О.А. Будрейко

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

В огляді літератури представлено дані наукових досліджень, у яких підтверджено існування зниженої чутливості до інсуліну в дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу. За результатами власних спостережень при обстеженні 175 дітей та підлітків 4–18 років із тривалістю цукрового діабету 1 типу від 1 до 15 років у 42 % з них виявлено ознаки зниження чутливості до інсуліну, переважно на тлі декомпенсації хвороби (у 30 %). Частота інсулінорезистентності збільшувалась у період статевого дозрівання (у II–IV групах за Таннером), особливо в дівчат, але не була пов'язана із наявністю надлишкової маси тіла. Інсулінорезистентність при цукровому діабеті 1 типу в дітей та підлітків супроводжувалася дисліпідемією атерогенної спрямованості, а також патологічними змінами контрінсулінових гормонів та лептину залежно від стану компенсації вуглеводного обміну. У разі зниження чутливості до інсуліну в умовах декомпенсації хвороби спостерігалось підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ), соматотропного гормону (СТГ) та кортизолу, зменшення продукції пролактину на тлі дефіциту маси тіла та гіполептинемії, а при задовільній компенсації цукрового діабету відбувалося підвищення рівня ІФР-1 на тлі помірного зростання рівня СТГ та лептину. При цукровому діабеті 1 типу з ознаками інсулінорезистентності встановлено вірогідне збільшення ФНО- α , а при зниженні чутливості до інсуліну на тлі декомпенсації хвороби — підвищення рівня ІЛ-1 β та тенденцію до збільшення ІЛ-10, який у разі цукрового діабету 1 типу в цілому знижений.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, діти та підлітки, інсулінорезистентність, дисліпідемія, лептин, кортизол, соматотропін, цитокіни.

Вияви інсулінорезистентності (ІР) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 типу, особливо в молодому віці, практично не вивчені внаслідок більшої значущості абсолютної інсулінової недостатності в патогенезі цього захворювання, хоча не викликає сумнівів погіршення перебігу ЦД в період статевого дозрівання у підлітків, що може бути пов'язано певною мірою і з фізіологічним зниженням чутливості до інсуліну в цей період. Безумовно, вірогідна ідентифікація ІР при ЦД 1 типу є складним завданням, про її наявність можуть свідчити окремі ознаки, що найчастіше супроводжують ІР (надлишкова маса тіла, гіперінсулінемія, гіпертригліцеридемія), а також збільшення потреби в екзогенному інсуліні та ознаки зниження ефективності його дії.

Слід зазначити, що в цілому в літературі відзначається схильність частини хворих на ЦД 1 типу до надлишкової маси тіла. Австралійські дослідники вказують на вірогідне збільшення індексу маси тіла (ІМТ) порівняно зі здоровими однолітками у хворих дітей та підлітків, що отримують інсулінотерапію, а найбільші показники ІМТ в цій групі хворих характеризувалися невеликою тривалістю хвороби, молодшим віком та вищими показниками НbA1 [14]. Серед 286 італійських дітей обох статей (середній вік $(15,3 \pm 3,2)$ року, тривалість ЦД $(7,5 \pm 4,1)$ року) поширеність ожиріння становила 6,3 % з деякою перевагою серед дівчат (9,8 %) зі зміщенням розподілу показників маси тіла в бік підвищення із найбільшою частотою для > 75 процентилу порівняно з хлопцями (частота ожиріння

Стаття надійшла до редакції 11 вересня 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

3,7 %), в яких не виявлено порушень процентильного розподілу показників маси тіла [11]. У дослідженні, проведеному серед 390 канадських хворих на ЦД 1 типу віком від 6 до 16 років, показано, що поширеність надлишкової маси тіла в цілому в них була вищою порівняно зі здоровими однолітками (29,5 проти 18,1 %; $p < 0,001$), але ці відмінності виявлялися лише за рахунок надлишку ваги (від 85 до 95 процентилу), а не ожиріння (> 95 процентилу), поширеність якого серед дітей та підлітків із ЦД 1 типу становила 5,4 %, а в контрольній групі — 8,2 % без статистичної вірогідності різниці [28]. У цій роботі також відзначається вірогідно більша частота надлишкової маси тіла (85–90 процентилів) серед хворих дівчат (28,7 %) порівняно як із групою хлопців (20,1 %), так і з групою контролю (11,5%), а частота надлишку ваги в цілому (> 85 процентилу) відрізнялася вірогідно від контролю лише в дівчат (34,8 проти 16,4 %).

У шведських дівчат з ЦД 1 типу виявлено суттєве збільшення маси тіла в період *menarche*, а у віці 18 років хворі дівчата були на 6,5 кг важчими, ніж їх здорові однолітки (перевищення ІМТ на $2,7 \text{ kg/m}^2$), чого не спостерігалось у хлопців. При цьому в період пубертату (до 18 років) у дівчат з ЦД 1 типу мало місце погіршення компенсації хвороби на тлі надлишкового зростання ваги (позитивна кореляція ІМТ та HbA_1), хоча в подальшому (від 18 до 22 років стан компенсації вуглеводного обміну покращувався, а прогресування ожиріння не відбувалося) [15].

Ці результати узгоджуються з даними інших джерел, де вказується, що тенденція до збільшення маси тіла більше притаманна дівчатам, зокрема після 13 років, особливо при використанні 4 та більше ін'єкцій інсуліну на добу [10, 25, 26]. В окремих роботах зазначена наявність позитивних кореляцій ІМТ з добовою дозою інсуліну [25], а диспропорційного розподілення жиру — з рівнем HbA_1 , загальною холестерину та добовою дозою інсуліну в дітей та підлітків [18].

Водночас не всі дослідники згодні з тим, що надлишкову масу тіла у хворих на ЦД 1 типу слід пов'язувати переважно з інтенсивною інсулінотерапією. Так, польські діабетологи, проаналізувавши показники компенсації вуглеводного обміну, фізичного та статевого розвитку, види та добову дозу інсуліну у 205 пацієнтів 14–16 років, дійшли висновку про те, що «...терапія цукрового діабету 1-го типу в період статевого дозрівання із застосуванням декількох добових доз, як і інтенсивного методу, не є фактором ризику розвитку ожиріння...» [24], а наявність у хворої дитини тенденції до надлишкового зростання ваги потребує посилення диспансерного нагляду за пацієнтом з уточненням можливих причин цих змін (приєднання супутньої патології, психосоціальних та побутових чинників тощо) та вжиття додаткових заходів із самоконтролю хвороби.

Важливим фактором розвитку ожиріння у хворих на ЦД 1 типу, особливо в підлітків, вважають порушення дієтичних рекомендацій та режиму інсулінотерапії внаслідок психологічних причин (становлення особистості, невдоволення власним виглядом, прагнення свободи та ін.) [21, 23], що прямо корелювало з ІМТ та рівнем HbA_1 незалежно від статі, але так звані *unhealthy weight control practices* із пропусканням ін'єкцій інсуліну, порушенням дієти частіше фіксувалися в дівчат (37,9 %), ніж у хлопців (15,9 %) [23], особливо у віці 13–14 років [21].

Увага науковців до проблеми ожиріння при ЦД 1 типу зумовлена передусім наявністю тісних зв'язків надлишкового зростання ваги з ризиком формування ІР, а це особливо актуально у хворих пубертатного віку з огляду на можливе зниження ефективності інсулінотерапії, адже численними дослідженнями різного рівня доведено, що процеси статевого дозрівання супроводжуються порушенням чутливості до інсуліну, що має фізіологічний характер. Так, А. Moran зі співавт. (1999) за допомогою еуглікемічного клемп-тесту у 357 здорових дітей показали, що початок пубертатного періоду (II стадія за Таннером) супроводжується помітним зростанням ІР, пік якої припадає на III стадію за Таннером, а повернення до попереднього «препубертатного» рівня відбувається під час закінчення періоду статевого дозрівання (V стадія за Таннером) [22]. У Пітсбурзі (США) порівняльне дослідження із застосуванням гіперінсулінемічно-еуглікемічного та гіперглікемічного клемп-тесту в дітей залежно від наявності ознак статевого дозрівання виявило зменшення інсуліночутливості і, відповідно, збільшення інсулінемії на 50 % у досліджуваних пубертатного віку порівняно з препубертатними особами, і це не залежало від відсотку жирової тканини в організмі дитини [17]. Подібні результати отримали й чилійські дослідники, які в процесі вивчення чутливості до інсуліну у 354 здорових дітей та підлітків віком 6–16 років виявили вірогідне підвищення інсулінемії та індексу НОМА на III–V стадіях за Таннером порівняно з I–II стадіями пубертату [12].

Слід зазначити, що зниження чутливості до інсуліну в молодих хворих на ЦД 1 типу може бути зумовлене різними причинами, які можна розділити на дві основні групи: по-перше, це чинники, пов'язані безпосередньо із самим захворюванням (надлишкове збільшення маси тіла через недосконалу інсулінотерапію, стан декомпенсації вуглеводного обміну та феномен глюкотоксичності, порушення ліпідного обміну та гіпертригліцеридемія); по-друге, фактори, пов'язані з природним розвитком дитини (процеси росту і статевого дозрівання з підвищеним продукуванням контрінсулінових гормонів).

Ще в наукових роботах 20-річної давнини зазначалося, що в дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 ти-

пу, спостерігається не лише абсолютний інсулінодефіцит, а й зниження чутливості до інсуліну порівняно зі здоровими однолітками на 33–42 % залежно від характеру статевого дозрівання. При цьому найістотніше погіршення інсуліночутливості відбувалось у пубертаті порівняно з препубертатним та постпубертатним віком як у здорових, так і в пацієнтів з ЦД 1 типу, у яких вона зменшувалася на 25–30 % [10].

В окремих наукових дослідженнях наводяться дані про частоту виявлення ІР у дітей та підлітків із ЦД 1 типу. Так, підвищена потреба в екзогенному інсуліні (більше 1ОД/кг/добу) як ознака зниження інсулінової чутливості виявлена у 882 з 4124 (21,4 %) хворих на ЦД 1 типу віком від 5 до 20 років. При цьому не відзначено кореляційного зв'язку добової дози інсуліну з ІМТ, середня доза інсуліну в групі дітей з надлишковою масою тіла була дещо нижчою порівняно з хворими з нормальною вагою (0,80 порівняно з 0,83 ОД/кг) [27]. Автори також указують на можливу перевагу використання для оцінки ІР у хворих на ЦД 1 типу розрахунку добової дози інсуліну не на фактичний 1 кг маси тіла, а на 1 м² поверхні тіла або на 1 кг ідеальної маси тіла.

У серії робіт польських дослідників (А. Szadkowska зі співавт., 2003–2008) підтверджено існування в дітей та підлітків із ЦД 1 типу виявів ІР та запропоновано метод її діагностики, створений за допомогою регресійного аналізу ознак, пов'язаних зі зниженою чутливістю до інсуліну взагалі [30, 31]. Для оцінки ІР авторами введено поняття коефіцієнта М (узагальненого рівня глюкози в останні 30 хв еуглікемічного клемп-тесту), який залежав від статі та віку хворих, окружності талії, щоденної дози інсуліну та артеріального тиску:

$$\begin{aligned} \text{«}M \text{ index} = & 17,065 + 1,547 \times (\text{gender: boys} = 1, \\ & \text{girls} = 0) - 0,183 \times (\text{age}) - 0,117 \times (\text{Waist circumference}) - \\ & 2,019 \times (\text{Daily insulin dose}) - \\ & - 0,016 \times (\text{LDL-C}) + 0,041 \times (\text{DBP})\text{»}, \end{aligned}$$

де LDL-C – рівень загального холестерину плазми, DBP – рівень діастолічного артеріального тиску.

У цій роботі також зауважена краща чутливість до інсуліну у хворих хлопців порівняно з дівчатами (M = 7,79 у хлопців та M = 6,62 у дівчат; p = 0,008), а також залежність ІР як від віку, так і від стадії пубертату. Авторами виявлено негативні кореляційні зв'язки між індексом М і ІМТ (p = -0,34; p < 0,05) та незначний із HbA_{1c} (p = -0,17; p < 0,05) [31].

У подальшому автори, досліджуючи дітей та підлітків 8–18 років із тривалістю ЦД 1 типу від 1,5 до 15 років, показали, що такі хворі мають дуже широкий діапазон чутливості до інсуліну, який визначається за ознаками статі, віку, кількості жирової тканини та стану глікемічного контролю [30].

Слід зазначити, що ознаки ІР можуть виявлятися не лише після тривалого перебігу, а й від самого початку ЦД 1 типу, при цьому вона пов'язува-

лася не так з остаточною інсуліносекрецією та метаболічними порушеннями і ступенем декомпенсації, як, переважно, з надлишковою масою тіла та ступенем статевої зрілості пацієнтів (ІІІ стадія за Таннером) у період маніфестації хвороби [29, 32].

В окремих дослідженнях відмічаються певні труднощі в досягненні оптимальної компенсації ЦД 1 типу в дітей та підлітків з надлишковою масою тіла, в яких динаміка показників HbA_{1c} виявилася вірогідно меншою (-0,20 %) порівняно з хворими без надлишку ваги (-0,90 %) навіть за умови регулярного здійснення контролю глікемії [13].

В інших роботах, хоч і підтверджується деяке підвищення маси тіла в період пубертату, переважно в дівчат, але не виявлено залежності рівня компенсації вуглеводного обміну від ІМТ [20]. Шведські автори також не відзначають зв'язку підвищення показників HbA_{1c} з ІМТ, а лише з високою середньою дозою інсуліну, тривалістю ЦД, віком і статевим розвитком хворих [16].

Таким чином, у літературі існує багато даних, що свідчать про наявність зниженої чутливості до інсуліну не лише при ЦД 2 типу та ожирінні, а й при ЦД 1 типу в окремих груп хворих (підлітки, особи жіночої статі, із наявністю надлишку ваги, із підвищеною емоційністю та ін.), що, безумовно, ускладнює досягнення оптимальної компенсації вуглеводного обміну в таких пацієнтів та потребує врахування ознак ІР у процесі їх лікування. Водночас результати досліджень щодо зв'язку зниження чутливості до інсуліну та стану компенсації вуглеводного обміну з ожирінням у дітей і підлітків, хворих на ЦД 1 типу, мають дещо суперечливий характер, зокрема, як було вказано, в деяких роботах відзначається, навпаки, зниження потреби в інсуліні в пацієнтів з надлишковою масою тіла або незалежність показників HbA_{1c} від ІМТ, що потребує подальшого вивчення цих питань.

У попередніх дослідженнях нами було встановлено, що надлишкова маса тіла виявляється у 9,3 % дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу, в тому числі у 15,2 % дівчат та лише у 4,2 % хлопців. Зі збільшенням тривалості хвороби, незважаючи на прогресивне зниження остаточної інсуліносекреції, виявлено збільшення питомої ваги випадків нормальної маси тіла зі зменшенням частоти як дефіциту, так і надлишку маси тіла, що відображає, очевидно, процес стабілізації стану організму та його певної адаптації до хронічного перебігу хвороби [3].

При цьому підвищена потреба в інсуліні як ознака зниження інсуліночутливості лише в 41,1 % дітей та підлітків із ЦД 1 типу забезпечувала оптимальну компенсацію хвороби, а в решти пацієнтів спостерігалася при незадовільному її рівні. У період пубертату відзначалася тенденція до збільшення частоти випадків високої потреби в екзогенному інсуліні (більше 1 ОД/кг/добу), особливо в дівчат, але на ранніх стадіях пубертату (ІІ–ІІІ за Таннером) у 50,0–75,0 % випадків це не було ефектив-

ним, тобто не забезпечувало оптимального рівня компенсації вуглеводного обміну. Слід зазначити, що збільшення потреби в інсуліні практично не було пов'язане з надлишковою масою тіла в обстежених пацієнтів. Узагалі у хворих на ЦД 1 типу із зайвою вагою використовувались у середньому нижчі добові дози інсуліну ($(0,68 \pm 0,21)$ ОД/кг/добу порівняно з $(0,82 \pm 0,33)$ ОД/кг/добу; $p = 0,02$), ніж у пацієнтів із нормальною масою тіла, а суттєвих відмінностей у стані компенсації вуглеводного обміну залежно від наявності змін маси тіла виявлено не було.

Мета роботи — визначення гормонально-метаболічних порушень у дітей і підлітків з ознаками зниженої чутливості до інсуліну на тлі цукрового діабету 1 типу.

Матеріали та методи

Обстежено 175 пацієнтів віком 4–18 років із тривалістю хвороби від 1 до 15 років. Стан вуглеводного обміну аналізували згідно з рівнем глікемії (глюкозооксидазним методом) та глюкозурії, а також глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), за величиною якого хворих розподілили на три групи згідно з Протоколами надання медичної допомоги дітям з ендокринною патологією та останніми рекомендаціями ISPAD (2009) [6, 19]: $HbA_{1c} < 7,5\%$ — задовільна або оптимальна компенсація ($n = 31$); HbA_{1c} від 7,5 до 9,0 % — незадовільна або субоптимальна компенсація ($n = 35$); $HbA_{1c} > 9,0\%$ — погана компенсація із високим ризиком формування ускладнень ($n = 40$).

Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками рівнів загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) — ферментативним методом з використанням наборів фірми *Cornay Multi* (Польща). За стандартною методикою проводили розрахунок вмісту в крові холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), а також коефіцієнта атерогенності (КА) [4]. У роботі використано комерційні набори для радіоімунного аналізу фірм ХОП ИБОХ (Білорусь) — для визначення кортизолу й ІРІ та *Immunotech* (Чехія) — для визначення С-пептиду, СТГ, ІФР-1, кортизолу. Імуноферментним методом встановлювали рівень лептину (з використанням наборів «Алкор-Био», Санкт-Петербург, Росія) та інтерлейкінів ФНО- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10 (з використанням наборів «Вектор-Бест», Новосибірськ, Росія). Отримані показники порівнювали з контрольними, розробленими в лабораторіях імунології, вікової ендокринології та в радіоізотопній лабораторії ДУ «ІОЗДП НАМН України».

У хворих на ЦД 1 типу зниження чутливості до інсуліну діагностувалося при рівні інсулінемії більше 30 мкМО/мл та добовій потребі в інсуліні

понад 1 ОД/кг/д, на основі чого було сформовано дві групи хворих: група 1 — з ознаками ІР ($n = 74$), у тому числі 1а — при задовільній компенсації хвороби ($n = 22$) та 1б — при незадовільній компенсації хвороби ($n = 52$), група 2 — без ознак ІР та із задовільною компенсацією діабету ($n = 101$).

Створення бази даних та статистичну обробку результатів здійснювали з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та Statsoft Statistica 6.0. Дані наведено у вигляді середніх арифметичних значень із середньоквадратичним відхиленням ($M \pm \sigma$), медіани та квантилів (Me ; Uq , Lq). Для оцінки вірогідності відмінностей використовували непараметричні методи (критерії Манна—Уїтні та Крускала—Уолліса — p_{K-U} та p_{M-W} , медіанний тест — p_m).

Результати та обговорення

Порушення ліпідного обміну й ознаки ІР. При ЦД 1 типу виявлено в цілому істотніші зсуви показників ліпідного спектра у вигляді підвищення ТГ та ЗХС і його фракцій. Ці зміни були пов'язані з ознаками зниженої чутливості до інсуліну, особливо на тлі декомпенсації хвороби.

Водночас рівень ТГ та ХС ЛПДНЩ у хворих на ЦД 1 типу залежав від наявності ознак зниженої чутливості до інсуліну та її причин. Так, у 1 групі хворих дітей та підлітків із ЦД 1 типу (з ознаками ІР) рівень ТГ становив $(1,44 \pm 0,76)$ ммоль/л, а ХС ЛПДНЩ — $(0,65 \pm 0,34)$ ммоль/л, що було вірогідно вище порівняно з відповідними показниками 2 групи пацієнтів із ЦД 1 типу (без ознак ІР) — $(1,14 \pm 0,67)$ ммоль/л, $p_{M-W} = 0,051$ та $(0,51 \pm 0,30)$ ммоль/л, $p_{M-W} = 0,057$ відповідно.

Слід зазначити, що зниження чутливості у хворих на ЦД 1 типу певною мірою залежало від тла, на якому вона виникала: так, у групі 1б, тобто серед хворих з ІР на тлі декомпенсації хвороби, рівень указаних ліпідних фракцій був вірогідно вищий (ТГ — $(1,68 \pm 0,85)$ ммоль/л, ХС ЛПДНЩ — $(0,76 \pm 0,38)$ ммоль/л) порівняно з відповідними показниками групи 1а, тобто у хворих з ІР на тлі задовільної компенсації ЦД ($(1,23 \pm 0,63)$ ммоль/л, $p = 0,026$, та $(0,55 \pm 0,28)$ ммоль/л, $p = 0,026$) (рис. 1).

Порушення продукування лептину та контрінсулінових гормонів у разі зниження чутливості до інсуліну в дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу. При ЦД 1 типу без ознак ІР вміст лептину значно перевищував як контрольний рівень ($(50,0; 15,4–62,6)$ нг/мл, $p_m < 0,001$), так і показник групи хворих з ознаками зниження чутливості до інсуліну ($(11,7; 5,9–21,5)$ нг/мл, $p_m < 0,002$). Враховуючи різний генез ІР при ЦД 1 типу (на тлі декомпенсації хвороби або з інших причин), проведено порівняльний аналіз рівня лептину в групах 1а та 1б, у результаті якого встановлено, що серед хворих з ІР на тлі значної декомпенсації хвороби цей показник був значно нижчим ($(7,0; 4,6–15,2)$ нг/мл) порів-

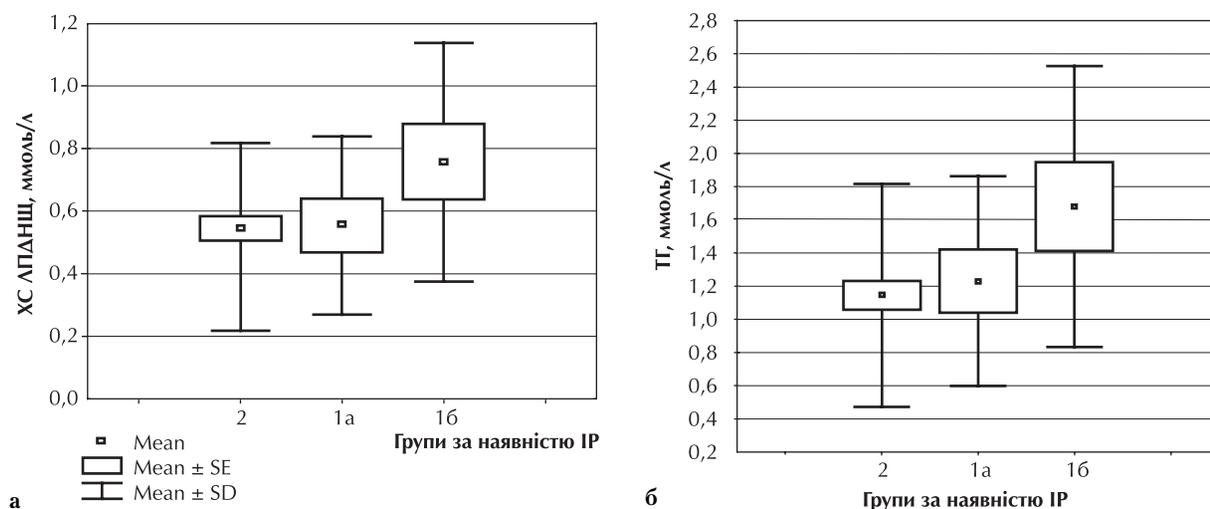


Рис. 1. Рівень ХС ЛПДНШ (а) і ТГ (б) залежно від наявності ІР у дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу

няно з іншими групами хворих на ЦД 1 типу ((50,0; 15,4–62,6) нг/мл у 2 групі, $p_m = 0,001$, та (24,2; 17,1–41,4) нг/мл в 1а групі, $p_m = 0,020$) та не відрізнявся від контролю (див. рис. 2).

У хворих на ЦД 1 типу, зважаючи на відсутність природної регуляції рівня інсулінемії в умовах інсулінодефіциту, подібних розбіжностей рівня ІРІ залежно від наявності ІР не виявлено. Під час аналізу інсулінемії та інсуліносекреції залежно від наявності та генезу ІР встановлено, що вірогідних змін інсуліносекреції залежно від наявності ІР у хворих із ЦД 1 типу не спостерігається: в усіх групах рівень С-пептиду був вірогідно нижчим від показників контролю (табл. 1).

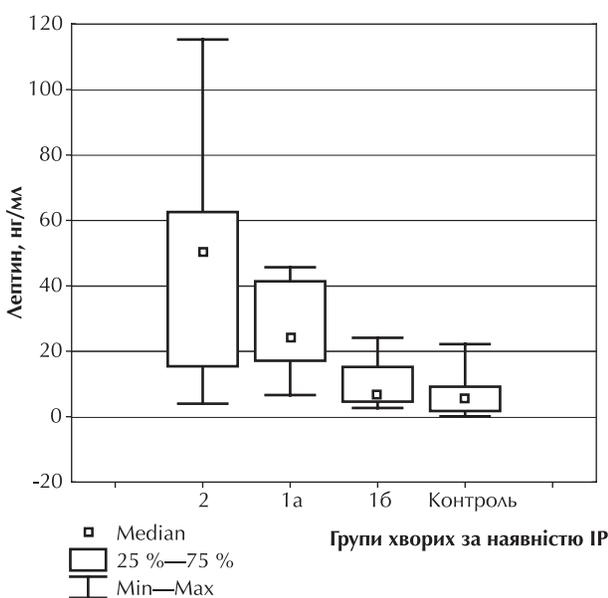


Рис. 2. Рівень лептину залежно від наявності ІР у хворих на ЦД 1 типу

Слід зазначити, що найвищий рівень ІРІ на тлі найбільшої добової дози інсуліну спостерігався в групі 1б, що відображало інтенсифікацію інсулінотерапії у зв'язку з декомпенсацією хвороби. Серед контрінсулярних гормонів у групі 1б виявлено підвищення рівня кортизолу та СТГ (табл. 2), що, очевидно, пов'язано також із уведенням підвищених доз інсуліну та, відповідно, більшою лабільністю коливань глікемії в цій групі ((13,1 ± 5,2) ммоль/л) порівняно з добовими коливаннями глікемії в 1а групі ((11,6 ± 4,0) ммоль/л) та 2 групі (10,2 ± 3,6) ммоль/л, $p_m = 0,028$).

Рівень СТГ був підвищеним в усіх групах хворих на ЦД 1 типу, але в групі 1а дещо меншою мірою, де він поєднувався з підвищеним рівнем ІФР-1.

При ЦД 1 типу в умовах декомпенсації хвороби зниження чутливості до інсуліну супроводжується підвищенням рівня кортизолу та СТГ, а ІР у разі задовільної компенсації ЦД відбувається в умовах підвищення рівня ІФР-1 на тлі помірного підвищення рівня СТГ.

Рівень пролактину в усіх хворих на ЦД не виходив за межі контрольних показників і не відрізнявся залежно від статі та ступеня статевої зрілості: у дівчат він становив (5,7; 3,8–10,3) нг/мл, у хлопців (7,9; 3,6–12,1) нг/мл, а в групах за Таннером – (7,8; 2,4–13,8) нг/мл у I групі, (7,1; 4,6–9,0) нг/мл у II групі, (7,7; 2,8–11,2) нг/мл у III групі, (5,6; 3,8–7,9) нг/мл у IV групі та (7,9; 4,5–14,0) нг/мл у V групі.

Відмінності показників пролактину відповідно до стану компенсації вуглеводного обміну не залежали від статі й у цілому були помірними зі зниженням його рівня лише серед хворих зі значним підвищенням HbA_{1c}.

Так, у групі з HbA_{1c} < 7,5 % рівень пролактину становив (7,9; 4,5–14,7) нг/мл, у групі з

Таблиця 1

Показники інсулінемії та інсуліносекретії залежно від наявності ІР у дітей та підлітків із ЦД 1 типу (M ± σ)

Група хворих	Кількість хворих, n	ІРІ, мкМО/л	С-пептид, пмоль/л	Доза інсуліну, ОД/кг/д
1а	14	25,3 ± 29,0	15,5 ± 4,1*	1,03 ± 0,13**
1б	23	30,0 ± 17,4*	21,4 ± 25,7*	1,22 ± 0,21**
2	93	25,9 ± 20,0	25,4 ± 47,9*	0,80 ± 0,23
Контроль	15	13,3 ± 2,8	372,7 ± 206,8	—

Примітка. * Вірогідність відмінностей $p_{m-w} < 0,05$ відносно групи контролю; ** вірогідність відмінностей $p_{m-w} < 0,05$ відносно 2 групи хворих.

Таблиця 2

Рівень кортизолу, СТГ та ІФР-1 залежно від наявності ІР у дітей та підлітків із ЦД 1 типу (M ± σ)

Група хворих	Кількість хворих, n	Кортизол, нмоль/л	СТГ, нг/мл	ІФР-1, нг/мл
1а	14	567,6 ± 214,5	3,3 ± 3,9*	577,6 ± 214,9*
1б	23	660,1 ± 233,0*	7,6 ± 10,0*	437,2 ± 137,0*
2	93	552,7 ± 288,9	7,2 ± 8,8*	470,8 ± 213,8
Контроль	15	481,6 ± 167,4	0,6 ± 0,3	400,2 ± 112,6

Примітка. * Вірогідність відмінностей $p_{m-w} < 0,05$ відносно групи контролю.

Таблиця 3

Рівень тиреоїдних гормонів і ТТГ залежно від наявності ІР у дітей та підлітків із ЦД 1 типу (M ± σ)

Група хворих	n	fT ₃ , пмоль/л	fT ₄ , пмоль/л	ТТГ, мМО/мл
1а	14	3,2 ± 0,5	15,7 ± 2,1	2,1 ± 0,4
1б	23	3,5 ± 1,5	16,8 ± 2,9	4,8 ± 6,5
2	93	3,7 ± 0,9	16,4 ± 3,4	3,0 ± 1,6
Контроль	15	3,7 ± 0,6	16,4 ± 2,5	2,8 ± 0,8
Вірогідність відмінностей		$p_{kr-u} = 0,069$	$p_{kr-u} > 0,1$	$p_{kr-u} = 0,024$

HbA₁ = 7,5–9,0 % – (8,4; 5,6–11,2) нг/мл, а в групі з HbA₁ > 9,0 % – (4,4; 3,1–7,5) нг/мл, $p_{kr-u} = 0,058$. Однак збільшення тривалості захворювання в дітей та підлітків супроводжувалося вірогідним зниженням показників пролактину від (13,5; 10,4–14,6) нг/мл у пацієнтів із терміном хвороби до 1 року до (3,1; 2,6–3,6) нг/мл у групі досліджуваних зі значним стажем ЦД (понад 10 років).

Представлені в табл. 3 дані свідчать про відсутність патологічних змін рівня fT₄ залежно від наявності ІР у хворих на ЦД 1 типу на відміну від рівня fT₃, який виявився зниженим у групі 1а. Патологічні зміни рівня ТТГ у хворих із ЦД 1 типу виявлялись у вигляді підвищення його в групі 1б за відсутності зрушень показників периферійних тиреоїдних гормонів.

Подібні зміни тиреоїдних гормонів у дітей та підлітків із ЦД 1 типу можуть відображати зміни тиреоїдної регуляції на тлі характерних для хвороби метаболічних порушень, досліджених у попередні роки [2, 7], але в цілому варто зазначити, що для стану ІР незалежно від його генезу при ЦД 1 типу характерне зниження рівня fT₃ ((3,4 ± 1,3) пмоль/л) порівняно з показником групи без ІР ((3,7 ± 0,9) пмоль/л, $p_{m-w} = 0,051$).

Цитокиновий дисбаланс у дітей та підлітків із ЦД 1 типу та ознаками ІР. Наявні в літературі дані свідчать про роль імунної системи, зокрема й цитокінів, у формуванні порушень при ожирінні та порушенні вуглеводного обміну.

Результати проведених досліджень засвідчують, що в дітей та підлітків із ЦД 1 типу відзначалися певні зміни цитокинового профілю залежно від наявності ІР. Так, у хворих з ознаками ІР спостерігалось підвищення рівня ІЛ-1β ((4,39; 0,16–11,8) пг/мл) та ФНП-α ((4,1; 2,2–7,9) пг/мл) порівняно з контрольними показниками ((1,00; 0,70–2,20) пг/мл, $p_{m-w} = 0,032$ та (2,30; 1,90–3,50) пг/мл, $p_{m-w} = 0,045$ відповідно). Поряд із цим рівень ІЛ-2 та ІЛ-10 у пацієнтів із ЦД 1 типу виявився зниженим порівняно з контролем ((6,25; 4,60–12,10) пг/мл та (3,60; 0,90–5,60) пг/мл відповідно) як за наявності ІР ((0,30; 0,10–7,60) пг/мл, $p_{m-w} = 0,024$, та (0,50; 0,10–2,00) пг/мл, $p_{m-w} = 0,038$ відповідно), так і за її відсутності ((0,15; 0,02–3,65) пг/мл, $p_{m-w} = 0,036$, та (0,10; 0,01–0,40) пг/мл, $p_{m-w} = 0,042$ відповідно).

Під час аналізу продукції інтерлейкінів залежно від наявності ІР та за умов її існування (з урахуванням стану компенсації вуглеводного обміну) встановлено, що рівень ФНП-α був підвищеним у

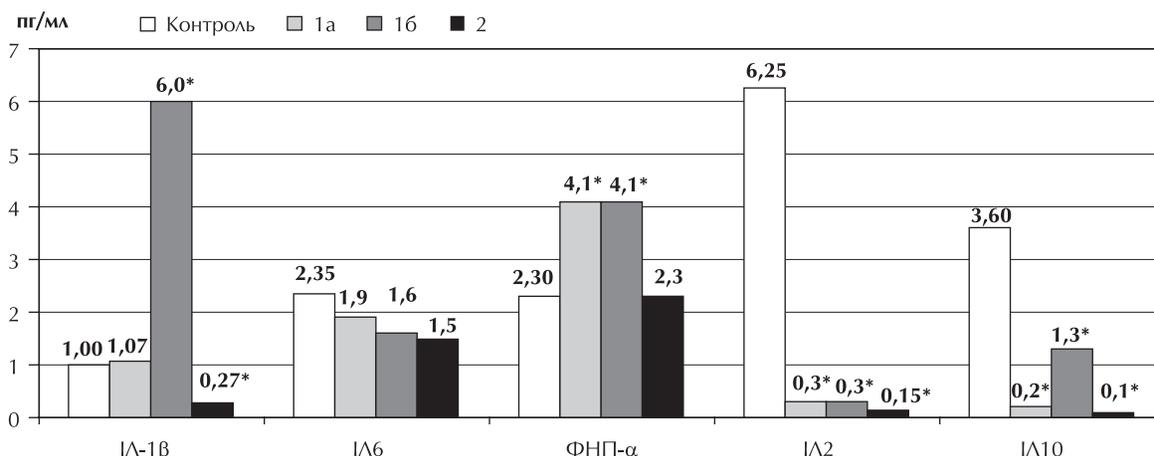


Рис. 3. Рівень інтерлейкінів залежно від наявності ІР у дітей та підлітків із ЦД 1 типу, пг/мл (Ме)

Примітка. * Вірогідність відмінностей відповідно до контролю ($p < 0,05$); 1a — група хворих з ознаками ІР на тлі задовільної компенсації ЦД 1 типу; 1b — група хворих з ознаками ІР на тлі незадовільної компенсації хвороби; 2 — група хворих на ЦД 1 типу без ознак ІР.

всіх хворих з ознаками зниження чутливості до інсуліну як на тлі задовільної компенсації хвороби ((4,1; 2,2–9,1) пг/мл), так і на тлі її значної декомпенсації ((4,1; 2,2–7,2) пг/мл) (рис. 3). Рівні ІЛ-2 та ІЛ-10 виявилися зниженими в усіх досліджуваних групах, але серед хворих з високим рівнем відзначалася тенденція до підвищення рівня ІЛ-10 ((1,3; 0,10–2,10) пг/мл) порівняно з показниками груп із задовільною компенсацією хвороби як з ознаками ІР ((0,2; 0,05–0,50) пг/мл, $p_{M-W} = 0,031$), так і без неї ((0,5; 0,1–2,0) пг/мл, $p_{M-W} = 0,047$).

Привертало увагу також значне підвищення рівня ІЛ-1β у хворих групи 1b, тобто з ознаками ІР на тлі декомпенсації вуглеводного обміну ((6,0; 0,2–11,80) пг/мл), порівняно з контролем.

Висновки

Таким чином, проблема ІР у дитячому віці існує не тільки у хворих на ожиріння та ЦД 2 типу, а й у пацієнтів із ЦД 1 типу, в яких виявляються ознаки зниженої чутливості до інсуліну у вигляді збільшення потреби в екзогенному інсуліні як для підтримки оптимального рівня компенсації вуглеводного обміну (у 40 %), так і для подолання декомпенсації вуглеводного обміну (у 60 % хворих). Од-

нак при ЦД 1 типу надлишок ваги має менше значення, а до чинників ризику зниження чутливості до інсуліну може бути зарахований період статевого дозрівання, незадовільна компенсація вуглеводного обміну, дисліпідемія, підвищення продукції контрінсулінових гормонів (СТГ та кортизолу), а також цитокіновий дисбаланс (підвищений рівень ФНО-α).

Невиправдане використання високих доз інсуліну, незадовільний моніторинг режимів уведення інсуліну і здійснення самоконтролю захворювання на тлі фізіологічних особливостей дитини (процеси росту та статевого дозрівання) призводить до неефективності інсулінотерапії з розвитком синдрому хронічного передозування інсуліну, ознаки якого виявляються досить часто за даними анкетування і клінічного спостереження [9]. Патогенетичне значення ІР при ЦД 1 типу полягає як у зниженні ефективності інсулінотерапії, так і у впливі на формування діабетичних ускладнень [1, 5, 8]. Доведено зв'язок порушень мікроциркуляції та симпатикотонічної спрямованості вегетативної регуляції зі зниженою чутливістю до інсуліну, що потребує врахування цього фактора при виборі терапевтичної тактики в конкретних хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Будрейко Е.А., Чумак С.А., Никитина Л.Д. Инсулинорезистентность как фактор риска сосудистых осложнений у детей, больных сахарным диабетом // Проблемні питання ендокринології у віковому аспекті: Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.— Х., 2009.— С. 27–29.
2. Будрейко О.А. Тиреопатії у дітей, хворих на цукровий діабет // Ендокринологія.— 2005.— № 2.— С. 166–172.
3. Будрейко О.А. Цукровий діабет 1 типу у дітей і підлітків: особливості перебігу та можливості оптимізації терапії: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук: спец. 14.01.14 «Ендокринологія»/ О.А. Будрейко.— К., 2011.— 40 с.
4. Кравчун Н.А., Караченцев Ю.И., Гончарова О.А. и др. Дислипидемии при эндокринных заболеваниях: Монография.— Х.: Прапор, 2008.— 224 с.
5. Никитина Л.Д., Будрейко Е.А. Использование сиофора для коррекции инсулинорезистентности у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа и нарушением толерантности к глюкозе // Инсулинорезистентність у дитячому та підлітковому віці: проблеми діагностики та лікування: Матер. наук. симп.— Х.: ООО «Радуга», 2008.— С. 22–24.
6. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія».— К., 2006.— 94 с.
7. Чумак С.А., Будрейко Е.А., Никитина Л.Д., Шляхова Н.В. Формирование дистиреоза при сахарном диабете у детей и подростков // Тезиси 1 Конгресса Российского общества школьной и университетской медицины и здоровья (21–23 февраля 2008 г.).— М., 2008.— С. 37.
8. Чумак С.А., Будрейко Е.А. Синдром хронической передозировки инсулина как фактор риска сосудистых осложнений у детей, больных са-

- харным диабетом 1 типа // Детская кардиология-2008: V Всероссийский Конгресс.— М., 2008.— С. 185—186.
9. Чумак С.А., Будрейко Е.А. Синдром хронической передозировки инсулина как фактор инсулинорезистентности у детей, больных сахарным диабетом 1 типа // Інсулінорезистентність у дитячому та підлітковому віві: проблеми діагностики та лікування: Матер. наук. симп.— Х., 2008.— С. 48—52.
 10. Amiel S.A., Sherwin R.S., Simonson D.C. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes // N. Engl. J. Med.— 1986.— Vol. 315, N 4.— P. 215—19.
 11. Bognetti E., Macellaro P., Novelli D. Prevalence and correlates of obesity in insulin dependent diabetic patients // Arch. Dis. Child.— 1995.— Vol. 73, N 3.— P. 239—242.
 12. Burrows A.R., Leiva B.L., Burgueno A.M. Insulin sensitivity in children aged 6 to 16 years: association with nutritional status and pubertal development // Rev. Med. Chil.— 2006.— Vol. 134, N 11.— P. 1417—1426.
 13. Cakan N., Ellis D.A., Templin T. The effects of weight status on treatment outcomes in a randomized clinical trial of multisystemic therapy for adolescents with type 1 diabetes and chronically poor metabolic control // Pediatr. Diabetes.— 2007.— Vol. 8, N 4.— P. 206—213.
 14. Craig M.E., Handelsman P., Donaghue K.C. Predictors of glycaemic control and hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes from NSW and the ACT // Med. J. Aust.— 2002.— Vol. 177, N 5.— P. 235—238.
 15. Domargard A., Särnblad S., Kroon M. Increased prevalence of overweight in adolescent girls with type 1 diabetes mellitus // Acta. Paediatr.— 1999.— Vol. 88, N 11.— P. 1223—1228.
 16. Hanberger L., Samuelsson U., Lindblad B., Ludvigsson J. H₁A1C in children and adolescents with diabetes in relation to certain clinical parameters: the Swedish Childhood Diabetes Registry SWEDIABKIDS // Diabetes Care.— 2008.— Vol. 31, N 5.— P. 927—929.
 17. Hannon T.S., Janosky J., Arslanian S.A. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty // Pediatr. Res.— 2006.— Vol. 60, N 6.— P. 759—763.
 18. Ingberg C.M., Särnblad S., Palmer M. Body composition in adolescent girls with type 1 diabetes // Diabet. Med.— 2003.— Vol. 20, N 12.— P. 1005—1011.
 19. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium / Pediatric Diabetes.— 2009.— Vol. 10 (suppl. 12).— 210 p.
 20. Luna R., Alvarez-Vázquez P., Hervas E. The role of diabetes duration, pubertal development and metabolic control in growth in children with type 1 diabetes mellitus // J. Pediatr. Endocrinol. Metab.— 2005.— Vol. 18, N 12.— P. 1425—1431.
 21. Meltzer L.J., Johnson S.B., Prine J.M. Disordered eating, body mass, and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes // Diabetes Care.— 2001.— Vol. 24, N 4.— P. 678—682.
 22. Moran A., Jacobs D.R., Steinberg J. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children // Diabetes.— 1999.— Vol. 48, N 10.— P. 2039—2044.
 23. Neumark-Sztainer D., Patterson J., Mellin A. Weight control practices and disordered eating behaviors among adolescent females and males with type 1 diabetes: associations with sociodemographics, weight concerns, familial factors, and metabolic outcomes // Diabetes Care.— 2002.— Vol. 25, N 8.— P. 1289—1296.
 24. Noczyńska A., Filipowski H., Wasikowa R. Is overweight in patients with type 1 diabetes in the puberty a problem? // Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.— 2003.— Vol. 9, N 2.— P. 89—92.
 25. Nuoffer J.M., Kuhlmann B., Hodler C., Mullis P.E. Eating behavior, diabetes and weight control in girls with insulin-dependent diabetes mellitus (type 1) // Schweiz. Med. Wochenschr.— 1996.— Vol. 126, N 37.— P. 1560—1565.
 26. Pietiläinen K.H., Virtanen S.M., Rissanen A. Diet, obesity, and metabolic control in girls with insulin dependent diabetes mellitus // Arch. Dis. Child.— 1995.— Vol. 73, N 5.— P. 398—402.
 27. Reinehr T., Holl R.W., Roth C.L. Insulin resistance in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to obesity // Pediatr. Diabetes.— 2005.— Vol. 6, N 1.— P. 5—12.
 28. Sandhu N., Witmans M.B., Lemay J.F. Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // J. Pediatr. Endocrinol. Metab.— 2008.— Vol. 21, N 7.— P. 631—640.
 29. Szadkowska A., Pietrzak I., Markuszewski L., Bodalski J. The role of insulin secretion and insulin resistance in the clinical course of newly diagnosed diabetes mellitus in children // Med. Wieku Rozwoj.— 2005.— Vol. 9, N 2.— P. 223—234.
 30. Szadkowska A., Pietrzak I., Mianowska B. Insulin sensitivity in Type 1 diabetic children and adolescents // Diabet. Med.— 2008.— Vol. 25, N 3.— P. 282—288.
 31. Szadkowska A., Pietrzak I., Mianowska B. Insulin resistance in type 1 diabetic children and adolescents— a simplified method of estimation // Endocrinol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.— 2006.— Vol. 12, N 2.— P. 109—115.
 32. Szadkowska A., Pietrzak I., Zmysłowska A. Insulin resistance in newly diagnosed type 1 diabetic children and adolescents // Med. Wieku Rozwoj.— 2003.— Vol. 7, N 2.— P. 181—191.

Инсулинорезистентность у больных сахарным диабетом 1 типа детей и подростков (обзор литературы и собственные данные)

Е.А. Будрейко

В обзоре литературы представлены данные научных исследований, в которых подтверждено существование инсулинорезистентности у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа. По результатам собственных исследований при обследовании 175 детей и подростков 4—18 лет с длительностью сахарного диабета 1 типа от 1 до 15 лет у 42 % из них выявлены признаки снижения чувствительности к инсулину, преимущественно на фоне декомпенсации болезни (у 30 %). Частота случаев инсулинорезистентности увеличивалась в период полового созревания (у детей с II—IV стадиями по Таннеру), особенно у девушек, но не была связана с наличием избыточной массы тела. Инсулинорезистентность при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков сопровождалась дислипидемией атерогенной направленности, а также патологическими изменениями контринсулиновых гормонов и лептина в зависимости от состояния компенсации углеводного обмена. При снижении чувствительности к инсулину в условиях декомпенсации болезни наблюдалось повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), соматотропного гормона (СТГ) и кортизола, уменьшение продукции пролактина на фоне дефицита массы тела и гиполептинемии, а при удовлетворительной компенсации сахарного диабета имело место повышение уровня ИФР-1 при умеренном повышении уровня СТГ и лептина. При сахарном диабете 1 типа с признаками инсулинорезистентности установлено достоверное увеличение продукции ФНО- α , а при снижении чувствительности к инсулину на фоне декомпенсации болезни — повышение уровня ИЛ-1 β и тенденцию к увеличению ИЛ-10, который при сахарном диабете 1 типа в целом снижен.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, дети и подростки, инсулинорезистентность, дислипидемия, лептин, кортизол, соматотропин, цитокины.

Insulin resistance in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 (review of literature and own data)

О.А. Budreiko

The literature review presents the data of scientific researches, which confirmed the existence of insulin resistance in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM). According to the results of own research, during the examination of 175 children and adolescents of age 4—18 years old with duration of type 1 DM from 1 to 15 years, 42 % of them showed signs of decrease

of insulin sensitivity, mainly on the background of the disease decompensation (30 %). Frequency of cases of insulin resistance increased during puberty (II–IV stages by Tanner), especially among girls, but was not associated with the presence of obesity. Insulin resistance in children and adolescents with type 1 DM was accompanied by atherogenic dyslipidemia and pathological changes of contrainsulines hormones and leptin depending on the compensation of carbohydrate metabolism. In the condition of decompensation of the disease was observed the lower sensitivity to insulin, and increase the levels of TSH, growth hormone (GH) and cortisol, decrease of prolactin production on a background of deficiency of body weight and hypoleptinemia. In case of satisfactory compensation of DM, there was an increase of IGF-1 with a moderate growth of GH level and leptin. In type 1 DM with signs of insulin resistance, significant increase of TNF- α production was determined, and in case of a decrease of insulin sensitivity on the background of disease decompensation – increasing level of IL-1 β and the tendency to increase of IL-10, which is generally reduced for type 1 DM.

Key words: type 1 diabetes mellitus, children and adolescents, insulin resistance, dyslipidemia, leptin, cortisol, somatotropin, cytokines.

Маса тіла при народженні як детермінантний чинник розвитку захворювань у постнатальному періоді



О.О. Хижняк, І.Г. Черевко

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

Представлено аналітичний огляд даних літератури за останніх 20 років з питання впливу негативних чинників перинатального розвитку дитини на розвиток хронічних захворювань у дорослому віці, зокрема цукрового діабету 2 типу, ожиріння, метаболічного синдрому, артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця. Сьогодні в Україні відсутні дослідження частоти цукрового діабету, метаболічного синдрому та асоційованих із ним кардіоваскулярних захворювань залежно від гестаційного віку, маси тіла при народженні, характеру перебігу постнатального періоду розвитку та від порушень сомато-статевого розвитку в періоді пубертату.

Ключові слова: маса тіла при народженні, SGA, гестаційний вік, перинатальний розвиток, метаболічний синдром, цукровий діабет 2 типу, ожиріння.

У сучасному світі все більшої актуальності набуває проблема здоров'я дітей та особливо підлітків, показники якого з кожним роком погіршуються [3, 5, 7]. Це зумовлено підвищеною чутливістю організму в пубертатному періоді до впливу несприятливих чинників, що викликають напруження адаптаційних механізмів, розвиток нейроендокринних порушень, а за умов спадкової обтяженості та індивідуальних особливостей розвитку в періоді раннього дитинства — формування захворювань [8].

Останнє десятиліття ознаменувалося численними дослідженнями, що пояснюють виявлений епідеміологами зв'язок між масою тіла при народженні (МТН) та подальшими наслідками для стану здоров'я. Через значну латентність процесів, коли між впливом та наслідками для здоров'я минає більше 20 років, виникають труднощі в пошуку прямих доказів тригерної ролі деяких чинників середовища в етіології розвитку серцево-судин-

них, метаболічних та інших захворювань [22]. Водночас епідеміологічні, клінічні та експериментальні дані вказують на те, що події на етапі внутрішньоутробного й постнатального розвитку відіграють значну роль у схильності до певних хронічних, зокрема ендокринних, хвороб. Концептуальну основу для таких спостережень забезпечує все глибше розуміння природи пластичності пре- та постнатальних процесів, визначених як здатність організму обирати різні шляхи розвитку залежно від умов навколишнього середовища [44].

У низці досліджень [32, 37, 39, 56] показано, що одним із найважливіших інтеграційних показників адаптаційних можливостей організму дитини та прогнозу його майбутнього здоров'я слугує МТН. Доведено, що прогностичне значення цього показника зберігається протягом усього життя людини аж до похилого віку [43]. Відомо, що розподіл більшості розмірних ознак у людини, зокрема й МТН,

Стаття надійшла до редакції 13 серпня 2012 р.

у стабільних умовах підкоряється нормальному закону. Цей розподіл підтримується стабілізаційним природним відбором, за якого крайні варіанти, що з'являються внаслідок мутацій, рекомбінацій і специфічних умов внутрішньоутробного розвитку, елімінуються. Успіхи медицини змінили інтенсивність і спрямованість відбору. Його послаблення збільшує дисперсію ознаки за рахунок виживання крайніх варіантів. Зусиллями неонатологів виживають діти з усе більш низькою масою тіла, і це виявляється в тому, що в розподілі МТН починає спостерігатися все більш відчутна правобічна асиметрія. Очікується, що ці тенденції посилюватимуться, тож буде зростати вантаж проблем пізнішого віку, поєднаних з МТН. Ці проблеми можуть лежати й у сфері ендокринології. Так, останніми роками неодноразово стверджувалося, що існує лінійний зв'язок між МТН і ризиком розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу. У більшості таких досліджень фактором ризику виступала недостатність МТН. З висновків цих досліджень можна було б припустити, що чим вища МТН, тим нижчий ризик розвитку ЦД 2 типу у зрілому віці. Однак ці припущення не справдилися [27]. Застосувавши різні технічні прийоми метааналізу, дослідники показали, що зв'язок між МТН і ризиком розвитку ЦД 2 типу має нелінійний (U-подібний) характер. Метааналіз охоплював дослідження асоціації ЦД 2 типу з МТН у 132 180 осіб, що мали низьку (≤ 2500 г), нормальну (2501–3999 г) і велику (≥ 4000 г) МТН. Було показано, що в осіб із низькою та високою МТН існує вищий ризик захворіти на ЦД 2 типу (OR = 1,47; 95 % CI: 1,26; 1,72 та OR = 1,36; 95 % CI: 1,07; 1,73 відповідно) порівняно з особами, що народилися з нормальною масою тіла (НМТН). Таким чином, відхилення в обох напрямках від НМТН можуть розглядатися як несприятливі чинники ризику розвитку порушень вуглеводного обміну. Механізми, за допомогою яких МТН може впливати на ризик розвитку ЦД 2 типу, залишаються предметом дискусії [12].

За даними ВООЗ, залежно від географії регіону від 8 до 20 % усіх новонароджених мають малу масу тіла при народженні (ММТН) [67]. За визначенням ВООЗ, ММТН вважається маса тіла 2500 г і менше. Термін «Small for gestational age» (SGA), або «мала маса тіла при народженні», використовується для характеристики плодів чи новонароджених, маса або зріст яких від маківки й до п'ят менше, ніж очікується для їх гестаційного віку і статі. Хоча більшість країн не має даних про частоту народжених з ММТН, із доступних нам джерел відомо, що така частота коливається від 2,3 до 10 % новонароджених [58]. Більшість із них до двох років надолужує темпи зростання, однак у близько 15 % дітей продовжує спостерігатися затримка росту протягом усього дитинства [36]. До сьогодні використовувалося кілька визначень ММТН, що стосуються зросту та/або довжини ті-

ла новонародженого нижче 10-го або 3-го перцентилу для гестаційного віку.

У 2001 р. Міжнародна рада із SAG досягла консенсусу, згідно з яким ММТН – вага та/або зріст при народженні нижче двох стандартних відхилень ($-2SD$) для гестаційного віку у відповідній популяції [34].

Слід зазначити, що термін ММТН стосується розмірів тіла новонародженого, а не темпів внутрішньоутробного зростання. Дуже часто поняття ММТН використовують як синонім терміна «внутрішньоутробна ретардація розвитку» (ВУРР), який уживають для опису зниженої швидкості зростання плода [9]. Слід розрізняти ці два терміни, оскільки під ВУРР розуміють патологічні процеси, що лежать в її основі та перешкоджають досягненню індивідуального ростового потенціалу. ВУРР може трактуватися як відхилення від графіка темпів внутрішньоутробного розвитку, зареєстрованого як мінімум двома періодичними обстеженнями пренатального розвитку. Вияви внутрішньоутробної затримки росту залежать від порушеної фази розвитку [68]. Симетрична ВУРР виникає в результаті хромосомних аномалій, інфекцій і впливу екзогенних факторів у ранній термін вагітності. Асиметрична ВУРР звичайно виникає наприкінці вагітності. Основна її причина – плацентарна недостатність. Хоча ММТН часто пов'язана з ВУРР, не всі діти з ММТН страждають від ВУРР, а також діти, що народилися після короткого періоду ВУРР, не обов'язково мають ММТН. Нове визначення ММТН, зроблене на підставі «потенційного закладеного» зростання плода, було нещодавно запропоновано й далі обговорюватиметься [21].

Усталена думка, що найбільш точний метод визначення гестаційного віку – ультразвуковий, а також дата останньої менструації в матері. Для того, щоб дитина вважалася народженою з ММТН, гестаційне УЗД слід зіставляти з точним вимірюванням довжини тіла при народженні. Було також показано, що криві розміру і МТН краще корелюють зі шкалою Апгар і морфометричними індексами для новонароджених, ніж стандартні карти.

Розміри при народженні визначаються двома важливими чинниками: функцією плаценти і тривалістю вагітності [18, 45]. У той час як ММТН асоційована з перинатальною патологією, надлишкова маса плода пов'язана зі значною неонатальною захворюваністю. Патологія внутрішньоутробного розвитку та/або передчасні пологи пов'язані з проблемами, які визначаються під час звичайного неонатального обстеження. Традиційно вважається, що відхилення у внутрішньоутробному розвитку в першому й на початку другого триместру вагітності призводить до того, що немовля стає пропорційно маленьким за масою та довжиною, що є результатом обмеження зростання. Вважається, що внутрішньоутробні аномалії на пізніх

термінах вагітності призводять до того, що новонароджені непропорційно маленькі й худі. У багатьох дослідженнях вказується, що асиметричне зростання плода більше сприяє погіршенню перинатального результату, ніж симетричний, і що обидва ці обмеження зростання трапляються як у першому, так і в другому триместрі вагітності [14, 66].

До ММТН можуть призводити кілька чинників: фетальний, материнський, плацентарний і демографічний.

Первинна детермінанта фетального росту — здатність фетоплацентарного комплексу забезпечувати плід киснем і нутрієнтами. Наприклад, обмеження в калоріях і недостатнє збільшення маси тіла матері в період вагітності може призводити до народження дитини з нормальною довжиною тіла та ММТН [23, 31]. Харчування матері впливає на формування тіла дитини, отже, через поліпшення харчування можна вплинути на масу плода і знизити перинатальну смертність [13, 52, 64].

У перших два триместри вагітності метаболізм матері, що регулюється плацентарними і гіпофізарними гормонами, направлений на розвиток плаценти й запас енергії. До того ж, аби збільшити прийом їжі, у матері приблизно на 60 % посилюється перша фаза секреції інсуліну, тоді як чутливість до інсуліну й концентрація глюкози натще залишаються в межах норми [68]. Гіперінсулінемія на початку та в середині вагітності сприяє ліпогенезу й відкладенню жиру та асоційована з підвищенням концентрації лептину в крові та супутнім зниженням ліпідів плазми й інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) [49]. На пізніх термінах вагітності, не дивлячись на те, що прийом їжі й відкладення жиру продовжує зростати, зміни в продукції та дії інсуліну означають, що материнський метаболізм перенаправлений на підтримку плода, плаценти і збільшення молочних залоз [57]. Резистентність до інсуліну в матері типова для цього терміну гестації. Опосередковане інсуліном засвоєння скелетними м'язами глюкози може знизитися до 40 % і менше, тимчасом як постачання глюкозою м'язів серця і жирової тканини практично не змінюється. Загальна чутливість до інсуліну може знизитися до 70 % порівняно з такою в невагітних жінок. Така зміна активності інсуліну на останніх термінах вагітності полегшує зберігання енергії в разі надмірності харчування, що дає змогу швидко мобілізувати поживні речовини в період голодування. Упродовж усієї вагітності розміри плаценти корелюють із розмірами плода: маленька плацента асоційована з маленьким плодом.

Підсумовуючи сказане, визначимо такі чинники, що впливають на зростання й розвиток плода [53].

1. Плацентарні чинники — пов'язані з проблемами плацентарної перфузії, що призводить до зниженої оксигенації плода. До них належать структурні аномалії плаценти, інфаркти й неправильна імплантація.

2. Материнські фактори — можуть бути поділені на медичні ускладнення і чинники середовища. Медичні ускладнення охоплюють хронічні судинні захворювання (вторинні щодо гіпертензії, ЦД, хвороби нирок, васкулярної колагенової хвороби), стани, пов'язані з материнською гіпоксією, інфекціями (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловірусна й герпетична інфекції) та поганим харчуванням. До чинників середовища належить куріння, зловживання алкоголем, забороненими ліками (героїн, кокаїн) і медикаментозна терапія (антиконвульсанти, антикоагулянти).

3. Фетальні чинники — включають хромосомні аномалії, генетичні дефекти, метаболічні проблеми і природжені аномалії.

Маса новонародженої дитини корелює з материнською при народженні, а отже, ця якість успадковується по материнській лінії [23, 57]. Рівень глюкози в організмі матері також впливає на МТН. Показано, що генетичні детермінанти обмежень росту плода через «програмування» або епігенетичні ефекти на плід і гени, що визначають постнатальне надолужування маси, можуть бути сполучною ланкою між МТН і розвитком хвороб у дорослому віці [17].

4. Демографічні чинники складаються з віку матері, раси і зросту, акушерського анамнезу, багатоплідної вагітності із загальним кровообігом плодів.

5. Ендокринні чинники охоплюють резистентність до інсуліну, що властива останньому терміну гестації та може бути викликана підвищенням вмістом гормону росту в плаценті, який поступово витісняє гіпофізарний гормон росту. Плацентарний гормон росту визначається в крові матері, але не плода. Вважається, що глюкокортикоїди також відіграють важливу роль у фетальному походженні хвороб дорослих [55]. Було висловлено припущення, що зв'язок між ММТН, розмірами плаценти й підвищеним артеріальним тиском у зрілому віці може бути викликаний внутрішньоутробним впливом на плід глюкокортикоїдів. Прогестерон також відіграє роль у розвитку інсулінорезистентності (ІР) на останніх термінах вагітності, тому що у високих концентраціях взаємодіє з місцями зв'язування інсуліну в клітинах скелетних м'язів і жирової тканини.

6. Постнатальні чинники зростання. Як було показано, окрім поганого харчування матері в період вагітності, якість перинатального харчування також має велике значення в розвитку новонародженого. Експериментальні дослідження на новонароджених щурах показали, що негативний вплив харчування й чинників середовища в перинатальному житті може мати незворотний характер та довгострокові наслідки [6]. При цьому вираженість негативних наслідків для стану здоров'я значною мірою визначається моментом дії — у критичний період, коли небажана дія може спричинити максимальні патологічні ефекти. Од-

ним з таких критичних періодів постнатального розвитку є інфантильний період.

Більшість дітей з ММТН переживають так званий період «надолужування темпів зростання» (НТЗ). НТЗ відбувається тоді, коли швидкість зростання (у см/рік) вища, ніж медіана для хронологічного віку і статі. Визначення, засноване на нормальному діапазоні довжини тіла в популяції (коли довжина тіла перевищує 3 перцентилі), не враховує очікувану спадково зумовлену довжину тіла. Усталений погляд, що цільове зростання визначається як середнє від суми зростання обох батьків, відкориговане за статтю дитини. Період НТЗ типовий для ранніх постнатальних процесів, які в більшості дітей завершуються у віці до 2 років. Діти, що народилися передчасно (з терміном гестації менше 37 тиж), можуть мати довший період НТЗ [30]. Більше ніж 80 % дітей з ММТН наздоганяють своїх однолітків протягом перших 6 міс життя. З цієї причини дуже важливим є моніторинг зростання в перших роки життя.

Думка про те, що здоров'я матері має важливе значення для здоров'я майбутньої дитини, не нова. Однак уперше зв'язок між середовищними факторами на ранніх етапах онтогенезу та подальшими хворобами була встановлена в епідеміологічних дослідженнях у Норвегії Anders Forsdahl (1977) [19]. Пізніше, 1986 р., у Великобританії дали змогу D.J. Barker з колегами висловили припущення про те, що бідність, погане харчування й загальний стан здоров'я матері не лише призводять до високої дитячої смертності, а й слугують чинником ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) в дорослому житті. Наступні дослідження на когортах жителів Великобританії дали змогу D.J. Barker і С. Osmond деталізували взаємозв'язок низької маси при народженні та розвитком серцево-судинних захворювань (ССЗ) у дорослому віці та висловити гіпотезу про те, що відхилення в нормальному рості й розвитку та схильність до ССЗ-фенотипу може бути наслідком впливу несприятливих середовищних факторів на ранніх етапах життя [11].

Дослідження, проведені в інших країнах, підтвердили припущення про еволюційне походження здоров'я та хвороб [62]. Викликає інтерес велике епідеміологічне дослідження, проведене на когорті осіб, які народилися в Данії за часи Другої світової війни. Автори переконливо довели, що обмежене харчування матерів призвело до більшої кількості народження дітей із ММТН, у яких у віці 30 та потім у віці 50 років вірогідно частіше визначалось ожиріння за абдомінальним типом із іншими ознаками метаболічного синдрому (МС) [50, 51]. У подальших дослідженнях, особливо в останніх 10 років, було визначено, що метаболічні й кардіоваскулярні ускладнення асоційовані із браком харчування у внутрішньоутробний період розвитку. Мале зростання плода становить собою

незалежний чинник підвищеного ризику розвитку ССЗ, ІР або одного з компонентів МС (ожиріння, гіпертензії, дисліпідемії, порушення толерантності до глюкози і ЦД 2 типу) [12, 27, 39–41, 43, 48, 59, 65].

ІР – ключовий компонент, що лежить в основі метаболічних ускладнень. Хоча механізм залишається до кінця не з'ясованим, численні дані свідчать на користь активної ролі жирової тканини (патологічний патерн зростання й розподілу, гіперчутливості до катехоламінів, регуляція секреції лептину й адипонектину та модуляція PPAR- γ) у появі резистентності до інсуліну. Серед індивідумів з ММТН найбільший ризик мати надлишкову масу тіла мають ті, хто був найбільш худим у період внутрішньоутробного зростання. Період недостатнього харчування призводить до неонатального прискореного зростання й переїдання. Цей патерн зумовлює важливу модифікацію жирової тканини з тривалими наслідками, серед яких – високий ризик раннього розвитку ІР.

Проте не в усіх індивідумів з ММТН виникає така модифікація жирової тканини, тобто не всі вони ризикують мати ІР і ЦД. Серед гіпотез на пояснення цієї закономірності, що виникли за останніх 10 років, найпривабливіше припущення про взаємодію генетичних і середовищних детермінант.

Після публікації про взаємозв'язки розмірів тіла при народженні та ІХС в подальшому житті [10, 11] багато дослідників вивчали можливий зв'язок між фетальним обмеженням росту й розвитком хвороб. Раннє «програмування» цих хвороб було в центрі уваги. Первинна гіпотеза D. Barker і співавт. полягала в тому, що ЦД 2 типу, асоційований з ММТН, стає наслідком порушення функції β -клітин через недостатнє харчування в критичні періоди розвитку плода [24]. Згодом ця група дослідників виявила кореляцію між ММТН та дефектом секреції інсуліну у 21-річного дорослого пацієнта. Проте пізніше така закономірність не підтвердилася при дослідженні в дорослих осіб молодого віку.

Узагальнивши результати зазначених досліджень, D. Barker була висунута гіпотеза про «внутрішньоутробне, або раннє, походження дорослих хвороб» [12]. Згідно з цим припущенням обмежене надходження нутрієнтів у період пренатального розвитку змушує людський плід пристосовуватися шляхом постійних фізіологічних і метаболічних перебудов. На подальших етапах життя ці «програмувальні» перебудови можуть стати причиною низки хвороб, зокрема ІХС і пов'язаних з нею інфаркту міокарда, ЦД та артеріальної гіпертензії [27, 38, 43].

Викликають особливий інтерес дослідження «раннього походження» ІР як патогенетичного чинника МС, ССЗ і ЦД 2 типу. Як прямі, так і непрямі вимірювання в людини чутливості до інсуліну тканин-мішеней виявили, що резистентність

до інсуліну в дітей з ММТН більш виражена порівняно з такою в дітей з НМТН [47]. Під час довгострокових досліджень було встановлено, що вже у віці 2–6 років у дітей з ММТН рівень інсуліну та ІФР-1 вищий, ніж в однолітків з НМТН, а об'єм вісцерального жиру в організмі вдвічі більший [33]. Відношення концентрацій інсуліну до глюкози в крові, узятій натще, було значно вищим, а індекс QUICKI — нижчим у дітей з ММТН порівняно з таким в однолітків з НМТН. Більше того, у 30 % індивідуумів чутливість до інсуліну, виміряна методом гіперінсулінемічного еуглікемічного клемпу, була на 20 % нижчою в дітей з ММТН порівняно з такою в контрольній групі. ІР не залежала від таких супутніх чинників, як надлишкова маса тіла, вік, спадковість, обтяжена за діабетом і дисліпідеміями.

Порівняльний аналіз наявності компонентів МС, за версією NCEP — АТР ІІІ (National Cholesterol Education Program (NCEP) — Adult Treatment Panel (АТР) ІІІ), у групах 21-річних пацієнтів з ММТН і НМТН виявив також статистично значущі відмінності [35]. Повідомлялося, що 2,3 % осіб з ММТН і тільки 0,3 % з НМТН мають клінічні вияви МС. Крім того, резистентність до інсуліну асоціювалася з високим відношенням обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС), артеріальною гіпертензією (АГ), гіпертригліцеридемією та гіперглікемією.

Існує кілька гіпотез, що пояснюють механізм розвитку ІР в осіб з ММТН.

Однією з перших з'явилося припущення D. Barker та співавт., викладене вище, згідно з яким брак харчування в критичні періоди розвитку плода може «програмувати» розвиток ЦД та МС у зрілому віці.

Інший механізм був запропонований С.N. Hales та D.J. Barker [25] як модифікація теорії J.V. Neel про «економний фенотип» [46]. Ця гіпотеза полягає в тому, що гени, які визначають виживання й розвиток плода в несприятливому внутрішньоутробному середовищі, контролюють також розвиток ІР у сприятливих постнатальних умовах. З цього погляду найбільш вірогідні гени-кандидати ті, які кодують молекулу інсуліну та його попередників. Незважаючи на те, що у двох роботах повідомлялося про ідентифікацію варіантів генів INS VNTR, асоційованих із проблемами «надолужування темпів зростання», ці дані не були підтвержені в дослідженнях на популяції представників білої раси (кавказоїдів). Насправді, на думку деяких авторів, проблема ІР, яка індукована в пренатальний період, не така проста та пов'язана зі взаємодією безлічі генетичних чинників з умовами середовища в період пре- й постнатального розвитку. Відповідно до моделі «фетального порятунку», запропонованої Р.L. Hofman і співавт., завдяки периферичній ІР, що компенсує недостатнє харчування, плід підтримує постійне постачання нутри-

ентами пріоритетних органів і систем, таких як мозок [28]. Крім регуляції обміну вуглеводів, інсулін відіграє важливу роль у гомеостазі плода й регуляції ІФР-1-осі [29].

Нещодавно в експериментальних дослідженнях було показано, що неонатальне введення лептину внутрішньоутробно недогодованим щурам попереджає розвиток метаболічного фенотипу з ІР та ожирінням, який інакше розвинувся б у цих тварин за умов дієти із високим вмістом жирів [60]. Автори не виключають, що гіполептинемія в недогодованої матері в критичні періоди розвитку може сприяти запуску каскаду програмування майбутніх метаболічних процесів у дитини. Подібні, хоча й суперечливі, ефекти лептину спостерігалися у гризунів [54, 69]. Уведення лептину самкам та їхнім нащадкам, що перебували на низькокалорійній дієті, запобігає формуванню повного фенотипу в дорослому віці [60]. Отже, окрім часу та тривалості програмувальних впливів, інсулін і лептин як головні компоненти сигналів регуляції енергетичного балансу відіграють важливу роль під час раннього програмування гомеостазу енергії в організмі.

Крім дітей з ММТН, увагу педіатрів давно привертає проблема здоров'я новонароджених дітей із великою масою тіла (ВМТН) (4000 г і більше або вище 90-го перцентилу) для цього гестаційного віку, так званих макросомиків. Інтранатальна смертність плода з ВМТН у чотири рази, а перинатальна — у два рази вища, ніж смертність дітей із НМТН. У дітей з ВМТН відзначається напруженість гормонально-метаболічних механізмів адаптації: збільшення вмісту ліпідів, холестерину, неестерифікованих жирних кислот, хіломікронів у сироватці крові. Вивчення особливостей фізичного розвитку таких дітей виявляє закономірність: чим більше МТН, тим пізніше відбувається її подвоєння й потроєння [4]. Основні фактори ризику народження дітей з ВМТН, за даними деяких дослідників, — вік жінки 25–35 років і більше, спадкова схильність до ожиріння, повторні вагітності й пологи, перевага в харчуванні вагітної жінки вуглеводів, пролонгована вагітність, токсикози, прийом антибіотиків, гормонів, судинорозширювальних засобів, низький соціальний стан, гіподинамія під час вагітності [1]. МТН більше залежить від маси тіла й росту матері, ніж батька.

В.І. Грищенко та А.Ф. Яковцова [2] запропонували використовувати для класифікації великих плодів коефіцієнт гармонійності — відношення маси тіла до росту в третьому ступені ($\text{кг}/\text{м}^3$), тобто варіант ІМТ (індекс маси тіла), оскільки обсяг тіла пропорційний росту індивідуума в третьому ступені. Гармонійно розвиненими вважаються немовлята, що мають коефіцієнт гармонійності 22,5–25,5 $\text{кг}/\text{м}^3$. Діти з коефіцієнтом гармонійності більше 25,5 мають негармонійний розвиток за рахунок надмірного харчування. Вивчення морфофункціонального стану ендокринних залоз і

плаценти у плодів з великою масою тіла показало, що особливості їхнього фізичного розвитку проявляються при певному режимі функціонування ендокринної системи. У гармонійно розвинених макросомиків спостерігається напруга соматотропін-альдостерон-продукувального апарату на тлі близького до норми стану щитоподібної залози (ЩЗ). У плодів з ожирінням відмічається значна гіперінсулінемія при відносній недостатності глюкозону та гіпофункції ЩЗ. Виявлені морфофункціональні особливості ендокринної системи у плодів з великою масою тіла пояснюють розходження у фізичному розвитку й впливають на процес ранньої адаптації немовлят.

Дослідження на людині довели, що гестаційний діабет у матерів, коли створюються умови до перегодовування внаслідок гіперглікемії, також можуть програмувати ожиріння в нащадків [20]. Транзиторна неонатальна гіперінсулінемія у критичні постнатальні періоди відповідальна за постійне програмування obese-фенотипу, починаючи з початкових стадій статевого дозрівання [26].

Програмування ожиріння може відбуватися через низку перебудов одного або кількох важливих шляхів у період раннього розвитку організму. Оскільки ожиріння — це фундаментальний розлад балансу енергії, коли споживання перевищує витрати енергії, ці шляхи полягають у регуляції апетиту та відповідних потреб організму в енергетичних витратах, зокрема тканинного метаболізму та фізичної активності.

Згідно з думкою багатьох дослідників, програмування відбувається шляхом епігенетичних змін

стану метилювання ядерної ДНК (mDNA) [15, 42, 62, 63]. Поряд із нейротропною дією лептину, який може програмувати центри регуляції апетиту в гіпоталамусі в стані розвитку [16], не можна також виключити програмування процесів метилювання в генах, що кодують перебіг нервових процесів у гіпоталамусі.

Незважаючи на багато досліджень, нині в науковій літературі немає даних щодо впливу соціальних, біологічних і генетичних факторів на гармонійність фізичного розвитку великого плода, недостатньо висвітлені питання профілактики народження великих дітей та організації їхнього виходжування. На сьогодні в Україні відсутні дослідження стосовно визначення частоти ЦД, МС та асоційованих з ним кардіоваскулярних захворювань залежно від гестаційного віку, МТН, характеру перебігу постнатального періоду розвитку, зокрема від порушень сомато-статевого розвитку в періоді пубертату. Також не визначені для українського населення генетичні фактори та несприятливі чинники середовища в етіології цих захворювань. У цілому немає даних щодо структури захворюваності на ендокринопатії та їх частоту в цього контингенту, алгоритму визначення такого патологічного стану, як МС. Крім того, не розроблено єдиного плану обстеження підлітків за наявності нейроендокринного ожиріння з урахуванням перебігу пре- та постнатального періодів. Таким чином, проблема особливостей розвитку метаболічних порушень в осіб різного віку залежно від гестаційного віку при народженні та інших чинників перинатального розвитку потребує подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Веселова Н.Г., Леонова И.Т. Социально-гигиеническая характеристика семей, имеющих детей, рождённых с массой тела 4 кг и более // Сб. науч. тр.— Л., 1989.— С. 111—115.
2. Грищенко В.И., Яновцева А.Ф. Классификация крупных плодов.— Витебск, 1990.— С. 41—44.
3. Довідник дитячого ендокринолога за 2010 рік / Під ред. О.В. Аніщенко // МОЗ України, ДЗ Центр медичної статистики.— К., 2011.— 139 с.
4. Ковтуненко Р.В. Особенности детей, родившихся с крупной массой // Сб. науч. тр.— Минск: Наука, 1984.— С. 23.
5. Коренев М.М., Даніленко Г.М. Здоров'я школярів, сьогодення та проблеми на перспективу // Охорона здоров'я України.— 2003.— № 1.— С. 49—54.
6. Резніков А.Г. Програмування нащадково-функціональної патології в ранньому онтогенезі // Клін. експерим. патол.— 2004.— Т. 3, № 2.— С. 10—12.
7. Резолюція Всеукраїнського Дня Діабету в рамках Всесвітнього Дня Діабету 11 листопада 2011 р., м. Київ // Міжнародний ендокринологічний журнал.— 2011.— № 8 (40).— С. 40—42.
8. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков / Под ред. А.Ш. Зайчика.— СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004— 384 с.
9. Alkalay A.L., Graham J.M., Pomerance J.J. Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: review and practice guidelines // J. Perinatol.— 1998.— Vol. 18.— P. 142—151.
10. Baker D.J., Winter P.D., Osmond C. et al. Weight in infancy and death from ischemic heart disease // Lancet.— 1989.— N 2.— P. 577—580.
11. Barker D.J., Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales // Lancet.— 1986.— Vol. 1.— P. 1077—1081.
12. Barker D.J.P. The Welcome Foundation Lecture, 1994. The Fetal Origins of Adult Disease // Proceedings: Biological Sciences.— 1995.— Vol. 262, N 1363.— P. 37—43.
13. Belkacemi L., Nelson D.M., Desai M., Ross M.G. Maternal undernutrition influences placental-fetal development // Biol. Reprod.— 2010 Sep.— Vol. 83 (3).— P. 325—331.
14. Bernstein P.S., Divon M.Y. Etiologies of fetal growth restriction // Horm. Res.— 1998.— Vol. 49, suppl. 2.— P. 1—6.
15. Blewitt M.E., Vickaryous N.K., Paldi A. et al. Dynamic reprogramming of DNA methylation at an epigenetically sensitive allele in mice PLoS // Genet.— 2006.— Vol. 2.— P. e49.
16. Bouret S.G., Simerly R.B. Developmental programming of hypothalamic feeding circuits // Clin. Genet.— 2006.— Vol. 70.— P. 295—301.
17. Dunger D.B., Ong K.K. Genetic variation and normal fetal growth // Horm. Res.— 2006.— Vol. 65, suppl. 3.— P. 34—40.
18. Eriksson J.G., Kajantie E., Thornburg K.L., Osmond C., Barker D.J. Mother's body size and placental size predict coronary heart disease in men // Eur. Heart J.— 2011 Sep.— Vol. 32 (18).— P. 2297—2303.
19. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? // Br. J. Prev. Soc. Med.— 1977.— Vol. 3.— P. 91—95.
20. Franke K., Harder T., Aerts L. et al. Programming of orexigenic and anorexigenic hypothalamic neurons in offspring of treated and untreated diabetic mother rats // Brain. Res.— 2005.— Vol. 1031.— P. 276—283.
21. Gandosi J. New definition of small for gestational age based on fetal growth potential // Horm. Res.— 2006.— Vol. 65, suppl. 3.— P. 15—18.
22. Gluckman P.D., Hanson M.A., Cooper C. et al. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease // N. Engl. J. Med.— 2008.— Vol. 359, N 1.— P. 61—73.
23. Goudet S., Griffiths P., Bogin B.A. Mother's body mass index as a predictor of infant's nutritional status in the post-emergency phase of a flood // Disasters.— 2011 Oct.— Vol. 35 (4).— P. 701—719.
24. Hales C.N., Barker D.J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis // Diabetologia.— 1992.— Vol. 35.— P. 595—601.

25. Hales C.N., Barker D.J.P. The thrifty phenotype hypothesis // *Br. Med. Bull.*— 2001.— Vol. 60.— P. 5—20.
26. Harder T., Rake A., Rohde W. et al. Overweight and increased diabetes susceptibility in neonatally insulin-treated adult rats // *Endocr. Regul.*— 1999.— Vol. 33.— P. 25—31.
27. Harder T., Rodenkamp E., Schellong K. et al. Birth Weight and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis // *American Journal of Epidemiology.*— 2007.— Vol. 165, N 8.— P. 849—857.
28. Hofman P.L., Cutfield W.S., Robinson E.M. et al. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation // *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*— 1997.— Vol. 82.— P. 402—406.
29. Hofman P.L., Regan F., Cutfield W.S. Prematurity: another example of perinatal metabolic programming? // *Horm. Res.*— 2006.— Vol. 66.— P. 33—39.
30. Hokken-Koelega A.C., De Ridder M.A., Lemmen R.J. et al. Children born small for gestational age: do they catch up? // *Pediatr. Res.*— 1995.— Vol. 38.— P. 267—271.
31. Holt R.I. Fetal programming of the growth hormone insulin-like growth factor axis // *Trends Endocrinol. Metab.*— 2002.— Vol. 13.— P. 392—397.
32. Huxley R., Neil A., Collins R. Unraveling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? // *Lancet.*— 2002.— Vol. 360.— P. 659—665.
33. Ibanez L., Suarez L., Lipez-Bermejo A. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight // *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*— 2008.— Vol. 933.— P. 925—928.
34. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24–October 1, 2001 / Lee P.A., Chernausek S.D., Hokken-Koelega A.C. et al. // *Pediatrics.*— 2003.— Vol. 111.— P. 1253—1261.
35. Jaquet D., Deghmoun S., Chevenne D. et al. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth // *Diabetologia.*— 2005.— Vol. 48.— P. 849—855.
36. Karlberg J., Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational age infants: from birth to final height // *Pediatr. Res.*— 1995.— Vol. 38.— P. 733—739.
37. Labarthe D.R., Harriat R.B., Selwyn B.J. et al. Low birth weight and blood pressure at age 7—11 years in a biracial sample // *American Journal of Epidemiology.*— 1997.— Vol. 145.— P. 387—397.
38. L'Allemand-Jander D. Clinical diagnosis of metabolic and cardiovascular risks in overweight children: early development of chronic diseases in the obese child // *Int. J. Obes. (Lond).*— 2010 Dec.— Vol. 34, suppl. 2.— P. S32—36.
39. Law C.M., Shiell A.W. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature // *J. Hypertens.*— 1996.— Vol. 14.— P. 935—941.
40. Levy-Marchal C., Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome: which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies? // *Horm. Res.*— 2006.— Vol. 65, suppl. 3.— P. 123—130.
41. Levy-Marchal C., Jaquet D. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age // *Pediatr. Diabetes.*— 2004.— Vol. 5, N 3.— P. 147—153.
42. Lillycrop K.A., Phillips E.S., Jackson A.A. et al. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring // *J. Nutr.*— 2005.— Vol. 135.— P. 1382—1386.
43. Lithell H.O., McKeigue P.M., Berglund L. et al. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50–60 years // *BMJ.*— 1996.— Vol. 312.— P. 406—410.
44. McMillen C., Robinson J.S. Developmental origin of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming // *Physiol. Rev.*— 2005.— Vol. 85.— P. 571—633.
45. Murphy V.E., Smith R., Giles W.B. et al. Endocrine Regulation of Human Fetal Growth: The Role of the Mother, Placenta, and Fetus // *Endocrine Reviews.*— 2006.— Vol. 27, N 2.— P. 141—169.
46. Neel J.V. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress»? // *Am. J. Hum. Genet.*— 1962.— Vol. 14.— P. 353—362.
47. Petteri Hovi P., Andersson S., Eriksson J.D. et al. Glucose Regulation in Young Adults with Very Low Birth Weight // *N. Engl. J. Med.*— 2007.— Vol. 356, N 20.— P. 2053—2063.
48. Pilgaard K., Færch K., Carstensen B., Poulsen P. et al. Low birthweight and premature birth are both associated with type 2 diabetes in a random sample of middle-aged Danes // *Diabetologia.*— 2010.— Vol. 53.— P. 2526—2530.
49. Rao K.R., Padmavathi I.J., Raghunath M. Maternal micronutrient restriction programs the body adiposity, adipocyte function and lipid metabolism in offspring: a review // *Rev. Endocr. Metab. Disord.*— 2012 Jun.— Vol. 13 (2)— P. 103—108.
50. Ravelli G.P., Stein Z.A., Susser M.W. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy // *N. Engl. J. Med.*— 1976.— Vol. 295.— P. 349—353.
51. Ravelli G.P., van Der Meulen J.H., Osmond C., Barker D.J., Bleker O.P. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally // *Am. J. Clin. Nutr.*— 1999.— Vol. 70.— P. 811—816.
52. Redmer D.A., Wallace J.M., Reynolds L.P. Effect of nutrient intake during pregnancy on fetal and placental growth and vascular development // *Domest. Anim. Endocrinol.*— 2004 Oct.— Vol. 27 (3)— P. 199—217.
53. Saenger P., Czernichow P., Hughes I. et al. Small for gestational age: shot stature and beyond // *Endocrine review.*— 2007.— N 2.— P. 219—251.
54. Schmidt I., Fritz A., Scholch C. et al. The effect of leptin treatment on the development of obesity in overfed suckling Wistar rats // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*— 2001.— Vol. 25.— P. 1168—1174.
55. Seckl J.R. Glucocorticoid programming of fetus: adult phenotypes and molecular mechanisms // *Molec. Cell. Endocrinol.*— 2001.— Vol. 185, N 1—2.— P. 61—71.
56. Stein A.D., Conlisk A., Torun B. et al. Cardiovascular disease risk factors are related to adult adiposity but not birth weight in young Guatemalan adults // *J. Nutr.*— 2002.— Vol. 132.— P. 2208—2214.
57. Symonds M.E., Pope M., Sharkey D., Budge H. Adipose tissue and fetal programming // *Diabetologia.*— 2012 Jun.— Vol. 55 (6)— P. 1597—606.
58. Van Dijk M. Children and young adults born Small for Gestational Age (SGA) // *PrintPartners IPSKAMP, Enschede*, 2007.— 168 p.
59. Vera Maria Freitas da Silveira, Bernardo Lessa Horta. Birth weight and metabolic syndrome in adults: metaanalysis // *Rev. Saúde Pública.*— 2008.— Vol. 42 (1)— P. 45—51.
60. Vickers M.H., Gluckman P.D., Coveny A.H. et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming // *Endocrinology.*— 2005.— Vol. 146.— P. 4211—4216.
61. Villamor D.J., Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study // *Lancet.*— 2006.— Vol. 368.— P. 1164—1170.
62. Waterland R.A. Assessing the effects of high methionine intake on DNA methylation // *J. Nutr.*— 2006.— Vol. 136.— P. 1706S—1710S.
63. Waterland R.A., Jirtle R.L. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases // *Nutrition.*— 2004.— Vol. 20.— P. 63—68.
64. Winder N.R., Krishnaveni G.V., Veena S.R. et al. Mother's lifetime nutrition and the size, shape and efficiency of the placenta // *Placenta.*— 2011 Nov.— Vol. 32 (11)— P. 806—810.
65. Woelfle J. Postnatal consequences of intrauterine development: pubertal development in children born small for gestational age // *Clin. Padiatr.*— 2008.— Vol. 220, N 1.— P. 10—15.
66. Wollmann H.A. Intrauterine growth retardation: definition, classification and etiology // *Clin. Obstet. Gynecol.*— 1997.— Vol. 40.— P. 723—729.
67. World Health Organization 2005 [Text] // *World Health Statistics.*— Geneva: World Health Organization, 2005.— 314 p.
68. Wu G., Imhoff-Kunsch B., Girard A.W. Biological mechanisms for nutritional regulation of maternal health and fetal development // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*— 2012 Jul.— Vol. 26, suppl. 1.— P. 4—26.
69. Yura S., Itoh H., Sagawa N. et al. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition // *Cell. Metab.*— 2005.— N 1.— P. 371—378.

Масса тела при рождении как детерминирующий фактор развития заболеваний в постнатальном периоде

О.О. Хижняк, И.Г. Черевко

Представлен аналитический обзор данных литературы за последние 20 лет по вопросу влияния негативных факторов перинатального развития ребенка на развитие хронических заболеваний во взрослом возрасте, в частности сахарного диабета 2 типа, ожирения, метаболического синдрома, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. На сегодняшний день в Украине отсутствуют исследования частоты сахарного диабета, метаболического синдрома и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от гестационного возраста, массы тела при рождении, постнатального периода развития и от нарушений сомато-полового развития в периоде пубертата.

Ключевые слова: масса тела при рождении, SGA, гестационный возраст, перинатальное развитие, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, ожирение.

Birth weight as a determining factor of diseases development in postnatal period

О.О. Khyzhnyak, I.G. Cherevko

The article presents an analytical review of literature for the last 20 years about influence of negative factors of prenatal development of the child on development of chronic diseases in adulthood, in particular such as diabetes mellitus type 2 (DM 2), obesity, metabolic syndrome (MS), arterial hypertension and coronary heart disease (CHD). In Ukraine for today investigations devoted to studying of the frequency of DM 2, MS and associated cardiovascular diseases, depending on gestational age, birth weight, postnatal development and puberty disorders are absent.

Key words: birth weight, small of gestational age (SGA), gestational age, prenatal development, metabolic syndrome, diabetes mellitus type 2, obesity.

Влияние способа введения инсулина у больных сахарным диабетом 1 типа во время беременности на состояние их детей при рождении



Ф.В. Валеева, З.Р. Алиметова

ГБОУ ВПО «Казанский государственный
медицинский университет»
Минздравсоцразвития России

В настоящее время для достижения нормогликемии у больных сахарным диабетом (СД), в том числе во время беременности, используется два основных подхода при инсулинотерапии — введение инсулина в режиме многократных подкожных инъекций (МПИИ) с помощью шприц-ручек или введение инсулина в режиме постоянных подкожных инфузий (ППИИ) с помощью носимого дозатора-помпы.

Цель работы — оценка состояния детей, рожденных в срок у больных сахарным диабетом 1 типа, сопоставимых по степени компенсации углеводного обмена, в зависимости от метода введения инсулина у матери.

Материалы и методы. У 42 детей проведена оценка веса при рождении, оценка по шкале Апгар, необходимость в реанимационных мероприятиях у детей, частота встречаемости гипогликемий у детей, рожденных на сроке 38–40 недель от матерей, больных СД 1 типа. В зависимости от метода введения инсулина выделено 2 группы пациентов: с МПИИ (16 детей) и с ППИИ (26 новорожденных). По возрасту матери, длительности диабета, степени компенсации и стадии диабетической нефропатии группы были сопоставимы ($p > 0,05$).

Результаты и обсуждение. В группе женщин с МПИИ вес ребенка при рождении составил 3615,0 (3512,5; 4142,5) г, что статистически значимо выше, чем в группе детей от матерей, получавших ППИИ, — 3060,0 (2900,0; 3707,5) г ($p = 0,01$). Необходимость в реанимационных мероприятиях новорожденных в группе с МПИИ встречалась в 20 % случаев. В группе с ППИИ реанимационные мероприятия не понадобились. Гипогликемии у детей, рожденных от матерей, использовавших МПИИ, встречались более чем у половины пациентов в отличие от детей, матери которых применяли ППИИ (64,3 % и 22,2 % соответственно; $p = 0,04$).

Выводы. Состояние детей, рожденных в срок у больных сахарным диабетом 1 типа, при использовании постоянных подкожных инфузий инсулина в сравнении с многократными подкожными инъекциями инсулина даже в сопоставимых по степени компенсации диабета группах улучшается.

Ключевые слова: сахарный диабет, беременность, диабетическая фетопатия, помповая инсулинотерапия.

Сахарный диабет (СД) — одно из наиболее тяжелых состояний, осложняющих судьбу беременной женщины и ее плода. 0,3 % женщин репродуктивного возраста страдают СД; в 0,2–0,3 % случаев всех беременностей женщина уже исходно страдает СД, а в 2–12 % случаев диабет осложняет беременность [2]. Количество женщин, вынашивающих беременность на фоне СД, увеличивается с каждым годом, чему способствует более качественное лечение

больных СД 1 типа, приводящее к нормализации репродуктивной функции этих женщин. Но СД и беременность оказывают отрицательное влияние друг на друга. Особенно неблагоприятно влияние СД матери на внутриутробное развитие плода, нередко приводящее к его гибели, формированию пороков развития или рождению больных детей. Это позволяет отнести беременных, больных СД, и их детей в группу высокой степени риска.

Статья налішла до редакції 6 серпня 2012 р.

Алиметова Зульфія Раїсівна, асист. кафедри госпітальної терапії
420043, м. Казань, вул. Чехова, 1а
E-mail: alzurg@mail.ru

До 9–12 нед беременности у плода нет инсулина. В этот период гипергликемия матери приводит к повышению концентрации глюкозы в кровотоке плода, что ведет к высокому риску формирования врожденных пороков развития. В структуре перинатальной смертности смерть от врожденных пороков составляет 50 % [3].

С 12 нед начинает функционировать фетальная поджелудочная железа. В ответ на гипергликемию развивается реактивная гипертрофия и гиперплазия β -клеток фетальной поджелудочной железы плода, развивается гиперинсулинемия, что ведет к развитию макросомии плода (вес > 4000 г), диабетической фетопатии, респираторного дистресс-синдрома новорожденных, высокого риска гипогликемических состояний после рождения. Гипогликемия у новорожденных от матерей, больных СД, нередко превышает физиологическую. Она находится в зависимости от уровня глюкозы в крови матери как непосредственно перед рождением ребенка, так и в течение длительного периода на протяжении второй половины беременности. При гипергликемии у матери при родах развитие гипогликемии новорожденного наиболее реально в интервале от 2 до 4 ч после рождения, при низком уровне глюкозы в крови матери при родах — сразу после рождения. На развитие затажных выраженных гипогликемий новорожденных влияет длительная декомпенсация СД у матери, приводящая к значительной гиперплазии островковых клеток поджелудочной железы плода, что еще раз подчеркивает важность поддержания нормогликемии во время беременности. Так как глюкоза является основным субстратом в питании мозга, гипогликемические состояния приводят к гипоксии мозга новорожденного. Если плод испытывал гипоксию внутриутробно, то гипогликемия в неонатальный период может значительно ухудшить состояние ребенка.

Таким образом, основным способом профилактики нарушений со стороны плода у беременных с СД 1 типа является компенсация углеводного обмена.

В настоящее время для достижения нормогликемии используется два основных подхода при инсулинотерапии у больных СД — введение инсулина в режиме многократных подкожных инъекций (МПИИ) с помощью шприц-ручек или введение инсулина в режиме постоянных подкожных инфузий (ППИИ) с помощью носимого дозатора-помпы. Достичь наиболее физиологичного уровня гликемии у беременных с диабетом, особенно с тяжелыми его осложнениями, позволяет инсулиновый дозатор-помпа. Метод ППИИ в сравнении с МПИИ позволяет быстрее и эффективнее обеспечить целевые показатели гликемии во время беременности за счет гибкого режима введения и дозирования инсулина без увеличения риска гипогликемических состояний и диабетического кетоацидоза. Применение помпы по сравнению с интен-

сивной схемой инсулинотерапии не только позволяет учитывать индивидуальные потребности организма в инсулине и быстро их корректировать в разное время на разных сроках гестации, но и обеспечивает стабильные целевые значения гликемии, снижая ее вариабельность и частоту гипогликемий.

Цель исследования — оценка состояния детей, рожденных в срок у больных сахарным диабетом 1 типа, сопоставимых по степени компенсации углеводного обмена, в зависимости от метода введения инсулина у матери.

Материалы и методы

У 42 детей проведена оценка веса при рождении, оценка по шкале Апгар, необходимость в реанимационных мероприятиях у детей, частота встречаемости гипогликемий у детей, рожденных на сроке 38–40 нед от матерей, больных СД 1 типа.

В зависимости от метода введения инсулина было выделено 2 группы пациентов: с введением инсулина в виде МПИИ (16 детей) и с введением инсулина с помощью инсулиновой помпы в виде ППИИ (26 новорожденных).

По возрасту матери, длительности диабета, степени компенсации и стадии диабетической нефропатии группы были сопоставимы ($p > 0,05$). Возраст рожениц в группе с МПИИ составил 26,0 (24,0–29,0) года, с ППИИ — 26,5 (24,3–29,8) года ($p = 0,8$). Длительность диабета в группе рожениц с МПИИ была 5,5 (2,3–9,0) года, с ППИИ — 7,0 (3,3–14,0) года ($p = 0,2$). Степень компенсации оценивали по уровню HbA_{1c} . В группе с МПИИ HbA_{1c} составил 6,9 (6,2–7,4) %, с ППИИ — 5,2 (4,7–6,2) % ($p = 0,1$).

Результаты и обсуждение

В группе женщин с МПИИ вес ребенка при рождении составил 3615,0 (3512,5; 4142,5) г, что статистически значимо выше, чем в группе детей от матерей, получавших ППИИ, — 3060,0 (2900,0; 3707,5) г ($p = 0,01$) (таблица).

По шкале Апгар группы статистически значимо не различались: 7,5 (7,5; 8,0) балла в группе с МПИИ и 7,8 (7,5; 8,5) балла в группе с ППИИ ($p = 0,04$). Необходимость в реанимационных мероприятиях новорожденных в группе с МПИИ встречалась в 20 % случаев и была связана с асфиксией плода. В группе с ППИИ реанимационные мероприятия не понадобились ни одному ребенку. Гипогликемии у детей, рожденных от матерей, использовавших МПИИ, встречались более чем у половины детей в отличие от детей, матери которых применяли ППИИ (64,3 % и 22,2 % соответственно; $p = 0,04$) (см. таблицу).

При анализе исходов беременности у пациенток с СД 1 типа, наблюдаемых нами в течение беремен-

Таблиця

Состояние детей, рожденных в срок у больных сахарным диабетом 1 типа, в зависимости от способа введения инсулина у матери

Показатель	ППИИ (n = 18)	МПИИ (n = 14)	p
Вес плода при рождении, г	3060,0 (2900,0; 3707,5)	3615,0 (3512,5; 4142,5)	0,01
Оценка по шкале Апгар, баллы	7,8 (7,5; 8,5)	7,5 (7,5; 8,0)	0,4
Необходимость в реанимационных мероприятиях, %	—	20 %	—
Гипогликемии у детей, %	22,2 %	64,3 %	0,04

ности, было выявлено, что процент женщин, доживших беременность до 38–40 нед, был выше при использовании ППИИ в сравнении с группой пациенток с МПИИ, а при досрочном родоразрешении средний срок гестации на помпе составлял 34 нед, в отличие от 30 нед у пациенток с общепринятой схемой введения инсулина с помощью шприц-ручек, что также влияло на состояние новорожденных.

Выводы

Таким образом, состояние детей, рожденных в срок у больных сахарным диабетом 1 типа, при использовании постоянных подкожных инфузий инсулина в сравнении с многократными подкожными инъекциями инсулина улучшается: меньше

встречаются проявления диабетической фетопатии в виде макросомии, гипогликемии при рождении, необходимость в реанимационных мероприятиях снижается. Инсулиновая помпа позволяет сохранить и пролонгировать беременность даже при явлениях тяжелых осложнений диабета. Применение помпы во время беременности также способствует лучшей адаптации новорожденных к жизни, т. к. снижает частоту макросомии, неонатальных гипогликемий, морфофункциональной незрелости и ишемического поражения головного мозга [1]. В настоящее время помповая инсулинотерапия считается наиболее эффективным средством для пациентов, позволяющим улучшить гликемический контроль и получить лучшие исходы беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арбатская Н.Ю. и соавт. Оптимизация терапии сахарного диабета 1 типа в период беременности // Сборник тезисов докладов 5 Всероссийского диабетологического конгресса.— М., 2010.— 438 с.
2. Грязнова И.М., Второва В.Г. Сахарный диабет и беременность.— М.: Медицина, 1985.— 208 с.
3. Учебно-методическое пособие для студентов, интернов и ординаторов. Сахарный диабет и беременность / Сост. Валеева Ф.В., Аліметова З.Р., Хамитова Г.В.— Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2010.— 34 с.

Вплив способу введення інсуліну хворим на цукровий діабет 1 типу під час вагітності на стан їхніх дітей після народження

Ф.В. Валєєва, З.Р. Аліметова

Нині для досягнення нормоглікемії у хворих на цукровий діабет (ЦД), зокрема під час вагітності, використовуються два основні підходи при інсулінотерапії — введення інсуліну в режимі багаторазових підшкірних ін'єкцій (БПІ) за допомогою шприц-ручок або введення інсуліну в режимі постійних підшкірних інфузій (ППІ) за допомогою дозатора-помпи.

Мета роботи. Оцінка стану дітей, що були народжені в строк у жінок, хворих на цукровий діабет 1 типу. Ми досліджували 2 групи дітей, що були народжені жінками з подібним станом глікемічного контролю, але які використовували різні способи введення інсуліну.

Матеріали та методи. У 42 дітей, народжених на 38–40 тижні, проведено оцінку ваги при народженні, частоти гіпоглікемії, оцінку за шкалою Апгар, необхідність у реанімаційних заходах. Залежно від методу введення інсуліну виділено 2 групи пацієнтів: що використовували БПІ (16 дітей) та ППІ (26 новонароджених). За віком матері, тривалістю ЦД, ступенем компенсації та стадією діабетичної нефропатії статистично вірогідної різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Результати та обговорення. У групі жінок із БПІ вага дітей при народженні склала 3615,0 (3512,5; 4142,5) г, що є вірогідно вищим, ніж у групі дітей, народжених від матерів, які отримували ППІ, — 3060,0 (2900,0; 3707, 5) г, ($p = 0,01$). Необхідність у реанімаційних заходах у новонароджених з групи БПІ зустрічалась у 20 % випадків. У групі з ППІ реанімаційні заходи не знадобилися. Гіпоглікемії у дітей, народжених від матерів, які використовували БПІ, зустрічалися більш ніж у половини пацієнтів, на відміну від дітей, матері яких застосовували ППІ (64,3 і 22,2 % відповідно; $p = 0,04$).

Висновки. Стан дітей, народжених у термін у хворих на цукровий діабет 1 типу, при використанні постійних підшкірних інфузій інсуліну порівняно з багаторазовими підшкірними ін'єкціями інсуліну навіть у порівнянних за ступенем компенсації діабету групах поліпшується.

Ключові слова: цукровий діабет, вагітність, діабетична фетопатія, помпова інсулінотерапія.

Influence of route of insulin administration in patients with type 1 diabetes mellitus during pregnancy on the condition of their children at birth

F.V. Valeeva, Z.R. Alimetova

At the present time two main routes of insulin administrations are used for achievement of normoglycemia in patients with diabetes mellitus (DM), particularly during pregnancy: with using of multiple daily insulin injections (MDII) via insulin pens and continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) with using of pump.

The aim is assessment of a condition of children born in time by patients with DM type 1 was done. We examined two groups of children which were born from mothers with the same glycemic control, but which used different routes of insulin administration.

Materials and methods. We studied the birth weight, frequency of hypoglycemia's, assessment on Apgar scale, the necessity in intensive care in children (n = 42) born at 38–40 weeks. Depending on the method of insulin administration 2 groups of women's were distinguished: with using of MDII (16 infants) and CSII (26 infants). By the mother's age, duration of DM, level of compensation and the stage of diabetic nephropathy statistically significant differences between groups were not found ($p > 0.05$).

Results and discussion. In the group of women with MDII children's weight at birth was 3615.0 (3512.5; 4142.5) g, which was significantly higher than in the group of children born from mothers who received CSII – 3060.0 (2900.0; 3707.5) g ($p = 0.01$). A necessity in intensive care in new-born from a MDII group met in 20 % cases. In CSII group intensive care was not needed. Hypoglycemia in children born from mothers who used MDII, met more than in half of the patients, compared to children whose mothers used CSII (64.3 and 22.2 % accordingly; $p = 0.04$).

Conclusions. The condition of children born in time by patients with DM type 1, which use CSII vs MDII even in case of similar glycemic control is best.

Key words: diabetes mellitus, pregnancy, diabetic fetopathy, continuous subcutaneous insulin infusion.

ЛЕКЦІЇ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X.— 2012.— №3.— С. 35—42.

Передчасний статевий розвиток

**Н.Б. Зелінська**

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

У лекції представлено класифікацію, сучасні підходи до діагностики та лікування дітей із передчасним статевим розвитком різного генезу: гонадотропін-залежного, гонадотропін-незалежного, неповних форм.

Ключові слова: передчасний статевий розвиток, діагностика, лікування.

Передчасний статевий розвиток (ПСР) у дівчаток визначають у разі появи вторинних статевих ознак: у хлопчиків віком до 9 років, у дівчаток — до 8 років.

Протягом останніх років з'явилися публікації, в яких висловлюються припущення, що вік початку пубертату в дівчаток скоротився, проте ці дані зібрані у США, стосуються головним чином чорношкірих дівчаток і не були підтверджені дослідженнями у Європі. Отже, сьогодні за нижню вікову межу для настання пубертату слід приймати в дівчаток 8 років (відповідно 2 стадії за Таннером — Ма2) та у хлопчиків 9 років (відповідно 2 стадії за Таннером — Р2 і/або обсяг яєчка ≥ 4 мл). Статевий розвиток, що перевищує ці вікові обмеження (наприклад, дівчина з Ма2 у віці 9 років), може бути розцінений як ранній нормальний пубертат. Проте у клінічній практиці це викликає стурбованість батьків, як і тоді, коли в дітей виникає справжній ПСР. На практиці, коли в дівчаток від 8 до 10 років і у хлопчиків від 9 до 11 років виникають ознаки раннього, але не передчасного статевого дозрівання, за певних обставин необхідно розглянути питання доцільності медикаментозного втручання для його стримування. Відомо про більш раннє статеве дозрівання в прийомних дітей, в основному в дівчаток, проте етіологію цього феномену не з'ясовано. У дівчаток переважають причинні фактори центрального походження, проте периферична ланка (гонади, надниркові за-

лози, тканини-мішені тощо) також можуть мати значення у сприйнятті певних стимуляційних чинників. Факторами ризику у виникненні передчасного статевого дозрівання вважають низьку масу тіла при народженні, перинатальний стрес, зміни в дієті, а також вплив хімічних факторів навколишнього середовища та ендокринних дизрупторів.

Основними негативними наслідками ПСР є психологічний стрес, який відчуває дитина, а також її низький кінцевий зріст. Останнє стає результатом дії надмірної для віку кількості статевих гормонів, які призводять до прискорення росту й кісткового дозрівання з передчасним закриттям зон росту і, як наслідок, кінцевим низьким зростом.

На формування пубертату впливають: гонадотропін-рилізінг-гормон (ГнРГ), гонадотропні гормони гіпофіза, стероїди надниркових залоз, розвиток яєчників, соматотропний гормон, інсуліноподібний фактор росту, інсулін та лептин.

У становленні пубертату в дітей мають значення:

- активація гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі з наступною стимуляцією активної секреції статевих гормонів монадами (яєчниками чи яєчками), ініціацією глибоких біологічних, морфологічних і психологічних змін, що супроводжують дорослішання;
- продукція статевих гормонів (тестостерону (Т), естрадіолу (Е)), які забезпечують появу і збере-

Стаття надійшла до редакції 22 жовтня 2012 р.

Таблиця 1
Стадії пубертату в дівчаток (за Дж. М. Таннером, 1979)

Стадії	Ознаки	Середній вік, роки
Стадія 1	Допубертатна стадія — відсутність ознак пубертату: молочні залози не розвинуті; залозиста тканина відсутня; діаметр ареоли < 2 см; ареоли блідого кольору (Ma1), статеве оволодіння відсутнє (Ax1, P1)	
Стадія 2	Поява залозистої тканини молочних залоз; залоза починає виступати над поверхнею грудної клітки, збільшення діаметра ареоли (Ma2), може з'являтися невелика кількість волосся на лобку (P2) та під пахвами (Ax2)	10,5—11,5
Стадія 3	Молочні залози й ареоли виступають у вигляді конуса, без межі між ними, змінюється колір ареоли (Ma3). Волосся темнішає, грубішає (Ax3), поширюється за лонне зчленування (P3)	12,5—13
Стадія 4	Ареола інтенсивно забарвлена, виступає у вигляді другого конуса над тканиною молочної залози (Ma4). Статеве оволодіння за жіночим типом, але не на всій поверхні лобка (P4)	13—13,5
Стадія 5	Молочні залози як у дорослої жінки, ареола не виступає над залозою (Ma5). Волосся покриває всю поверхню лобка (P5)	14—15

Таблиця 2
Стадії пубертату (P1—P5) у хлопчиків (за Дж. М. Таннером, 1979)

Стадії	Ознаки	Об'єм яєчок за орхідометром Прадера, мл	Середній вік, роки
P1	Допубертатна стадія, довжина яєчок < 2,5 см	До 4	
P2	Початкове збільшення розміру яєчок, помірна пігментація калитки, невелика кількість довгого темного волосся на лобку	4	11,7 ± 1,3
P3	Довжина яєчок 3,3—4 см, збільшення пеніса, збільшення кількості волосся на лобку	10	13,2 ± 0,8
P4	Довжина яєчок 4,1—4,5 см, збільшення розміру й товщини пеніса, волосся на лобку як у дорослого	12	14,7 ± 1,1
P5	Довжина яєчок > 4,5 см, повноцінний сперматогенез	15	15,5 ± 0,7

ження статевих характеристик та здатність до репродукції.

Пубертат від дитинства до повного дозрівання проходить 5 стадій (за Таннером) (табл. 1, 2; рис. 1, 2), які відображають прогресивні зміни геніталій і статевого оволодіння.

Вторинні статеві ознаки з'являються в дівчаток у середньому у віці 10,5 року, у хлопчиків — 11,5—12 років. У дівчаток пубертат характеризується появою волосся на лобку (P) та під пахвами (Ax), збільшенням молочних залоз (Ma) іноді — однобічним, «ростовим стрибком», менархе (Me1—Me4) виникає через 2—3 роки від початку збільшення молочних залоз.

Першими ознаками пубертату у хлопчиків є збільшення яєчок, розміри яких визначають за їх довжиною (у см) або за допомогою орхідометра Прадера (у мл) (рис. 3). Приблизно через 1 рік від початку збільшення яєчок поступово збільшуються розміри пеніса, калитки, з'являється волосся на лобку (P), відбувається «ростовий стрибок», з'являється волосся на обличчі (F) та під пахвами (Ax).

КЛАСИФІКАЦІЯ ПСР

1. ГН-залежний (центральний) ПСР

- | | |
|---|--|
| А | 1. Гонадотропін-залежний (ГН-залежний, центральний, справжній) |
| | 2. Гонадотропін-незалежний (ГН-незалежний, несправжній) |
| | 3. Неповні форми |
| Б | 1. За ізосексуальним типом |
| | 2. За гетеросексуальним типом |

ГН-залежний (центральний) ПСР характеризується передчасним пробудженням ГнРГ гіпоталамуса, який є генератором імпульсів для наступної пульсуючої секреції гонадотропних гормонів у гіпофізі, що надалі спричиняє активацію секреції статевих гормонів у гонадах (естрадіолу в яєчниках чи тестостерону в яєчках). ГН-залежний ПСР завжди ізосексуальний.

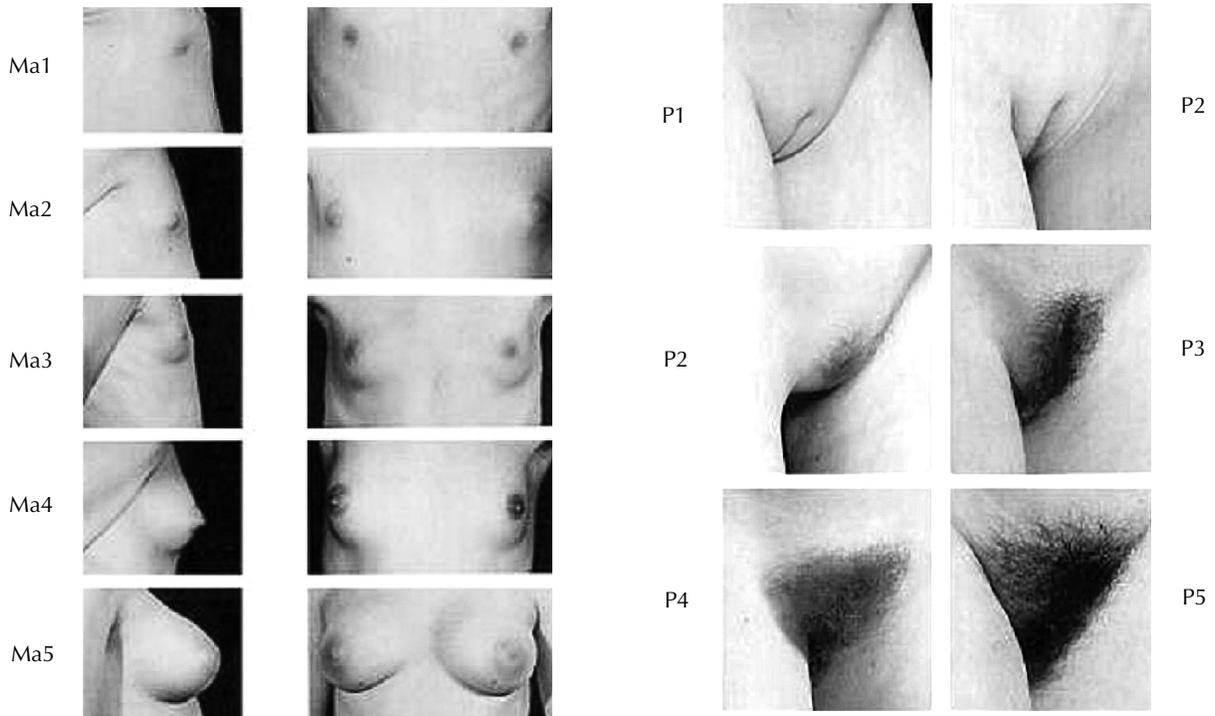


Рис. 1. Стадії статевого розвитку за Дж. Таннером

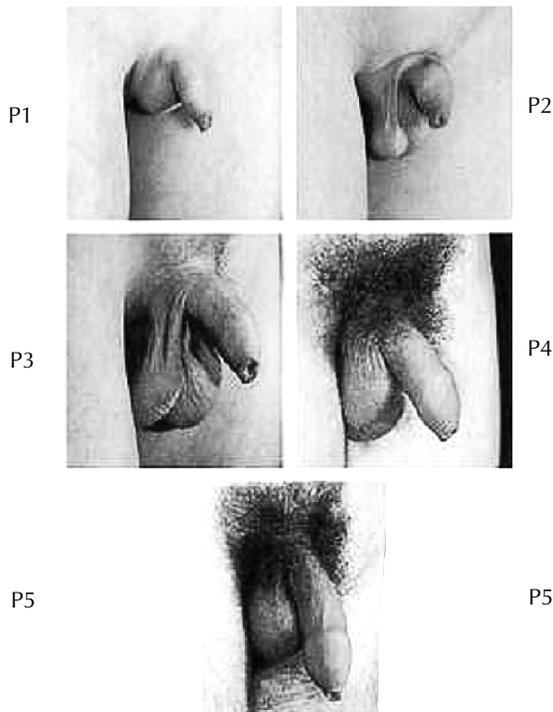


Рис. 2. Стадії статевого розвитку за Дж. Таннером



Рис. 3. Орхілометр Прадера

Сьогодні доведено існування суттєвого впливу на статеве дозрівання як генетичних, так й екологічних факторів. Зокрема, потенційна роль екзогенних забруднювачів (ендокринних хімічних дезрупторів) у зміні віку початку статевого дозріван-

ня — феномен, який висуває на перший план чутливість організму до змін навколишнього середовища. Також існує думка щодо еволюційно-зумовленої тенденції до більш раннього початку статевої зрілості в жінок унаслідок впливу адаптаційних

механізмів. У той же час раннє статеве дозрівання, на відміну від передчасного, можна вважати адекватною біологічною відповіддю у тих випадках, коли виникає певна невідповідність унаслідок затримки психосоціального дозрівання дитини.

Останнім часом усе більше уваги приділяють ролі генетичних чинників у розвитку низки ендокринних хвороб. Не стало винятком й передчасне статеве дозрівання. Стала відомою роль кіспептинів у функціонуванні системи гіпоталамус-гіпофіз-гонади. Кіспептини зараховані до сімейства структурних білків, що кодується геном *KISS1* і діють через рецептор G-білка 54 (відомий як *KISS1R* або *GPR54*). Кіспептини — найсильніші стимулятори секреції ГнРГ і, як наслідок, гонадотропінів в аденогіпофізі. Домінантні активаційні мутації генів *KISS1* і *KISS1R* асоціюються з передчасною активацією вивільнення ГнРГ, що призводить до ПСР.

Класифікація ГН-залежного ПСР:

1. Ідіопатичний — спорадичний, сімейний
2. Церебральний

- Гіпоталамічна гамартома (містить нейрони ГнРГ, що діють як ектопічна гіпоталамічна тканина).
- Пухлини ЦНС: астроцитома, краніофарингіома, епендімома, пінеалома, оптикогліома.
- Непухлинні ураження ЦНС, що призводять до внутрішньої гідроцефалії зі збільшенням тиску на гіпоталамус (утворює дно III шлуночка) і, як наслідок, переривають центральні шляхи, що пригнічують початок пубертату: гідроцефалія, арахноїдальні та супраселлярні кісти, факоматоз.
- Вроджені серединні дефекти — септо-оптична дисплазія.
- Ушкодження ЦНС унаслідок запальних процесів (менінгіти, менінгоенцефаліти, енцефаліти, абсцеси тощо), рентген-терапії, хіміотерапії, травми.
- Перинатальна асфіксія, пологова травма, недоношеність і гіпотрофія плода, важкий токсикоз вагітності, токсоплазмоз та ін.
- Активація *KISS1* і *GPR54*.
- ПСР як вияв інших захворювань:
 - нейрофіброматозу 1 типу,
 - синдрому Рассела—Сільвера,
 - синдрому ван Віка—Грумбах,
 - низки генетичних синдромів.

ГН-залежний ПСР зустрічається з частотою 1 : 5000 — 1 : 10 000 дітей, частіше спостерігається в дівчаток (у 3—23 рази), і понад 90 % таких дівчаток мають ідіопатичну форму ПСР; на другому місці серед причин ПСР — пухлини ЦНС, у хлопчиків у 2/3 випадків він стає наслідком аномалій ЦНС.

Характеристика справжнього ПСР:

- у дівчаток (рис. 4):
 - поява вторинних статевих ознак за ізосексуальним типом раніше за 8 років, менархе — до

9 років, надалі менструації можуть бути регулярними;

- збільшення молочних залоз, естрогенізація зовнішніх статевих органів;
- УЗД ОМТ: симетричне збільшення яєчників понад вікову норму;
- збільшення рівня Е понад вікову норму;
- у хлопчиків (рис. 5, 6):
 - поява вторинних статевих ознак за ізосексуальним типом раніше за 9 років;
 - збільшення яєчок понад 8 мл (орхідометром Прадера);
 - УЗД яєчок: симетричне їх збільшення понад вікову норму;
 - збільшення рівня Т понад вікову норму;
- у дітей незалежно від їхньої статі:
 - андроген-залежні зміни шкіри (аспе, збільшення активності сальних та потових залоз);
 - особливості росту: при відкритих зонах росту — випередження темпів зростання на ≥ 2 SD від вікової норми; при закритих зонах росту (якщо діагноз встановлено пізно і вже сформовані вторинні статеві ознаки дорослої людини) — відставання темпів росту на ≥ 2 SD;
 - випередження «кісткового віку» (за даними рентгенографії лівої кисті) на 2 роки й більше;
 - особливості поведінки: ейфоричність, настирливість, рухове й емоційне розгальмовування, недостатнє почуття дистанції, агресивність тощо, у разі гамартоми в дітей можуть бути напади насильницького сміху;
 - рівень у крові ЛГ, ФСГ — вище або на допубертатному рівні, але при пробі з аналогом ГнРГ (трипторелін)* — збільшення ЛГ до пубертатного рівня;
 - показники надниркових гормонів (ДГЕА, ДГЕА-С) відповідають «паспортному» віку, а у дітей старших за 8 років — відповідають «кістковому» віку.

2. ГН-незалежний (несправжній) ПСР

ГН-незалежний (несправжній) ПСР стає наслідком надлишкової секреції статевих гормонів гонадами (яєчниками чи яєчками) або наднирковими залозами без участі гіпофіза в їх стимуляції. ГН-незалежний ПСР залежно від причини виникнення може виявлятися за ізосексуальним або гетеросексуальним типом.

Причини ГН-незалежного ПСР:

1. Ураження гонад

- Пухлини або гіперплазія клітин Лейдіга, сертоліоми (з одно- або двобічним збільшенням яєчок).

* Проба з аналогом ГнРГ (триптореліном): до проби проводять визначення в крові рівня ЛГ і ФСГ, вводять препарат у дозі 0,1 мг під шкіру; через 1 год і 4 год після його введення знову визначають рівень ЛГ і ФСГ. У разі справжнього ПСР відбувається зростання рівня ФСГ і ЛГ, але діагностичне значення має зростання ЛГ вище за 10 ОД/л (у більшості дітей максимальне зростання ЛГ спостерігається через 1 год після введення препарату, а в дітей до 2-х років життя — через 4 год).



Рис. 4. Дівчинка 8 р. Справжній ПСР. Мікроаденома гіпофіза. Менструальний цикл регулярний — з 7 років

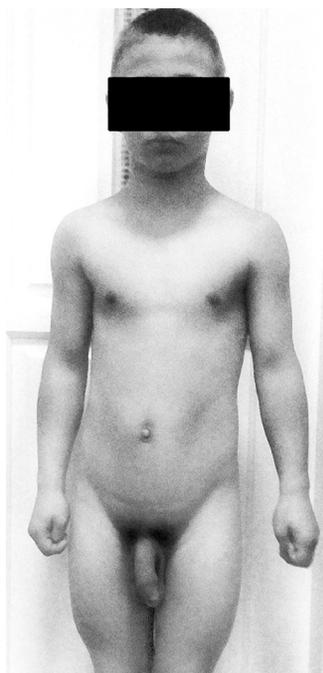


Рис. 5. Хлопчик 3,5 року. Справжній ПСР. Гамартома



Рис. 6. Хлопчик, 9 міс. Справжній ПСР. Гамартома

- Пухлини яєчників:
 - тератоми, пухлини клітин теки, аренобластоми — з клінікою значної вірилізації, швидким прогресуванням симптомів. На УЗД визначають збільшення одного або обох яєчників;
 - пухлини клітин гранульози, гонадобластоми, першим симптомом такого ПСР слугують менструальноподібні виділення ациклічного характеру на тлі слабо розвинутих вторинних статевих ознак (порушена послідовність розвитку ознак пубертату), характерне швидке прогресування.
 - Фолікулярні кісти яєчників часто діагностують після епізоду вагінальної кровотечі, їм притаманна персистенція. Розміри цих кіст незначні — до 3–4 см, і вони можуть зазнавати самостійного зворотного розвитку протягом 1,5–2 місяців зі зникненням ознак ПСР. Виникнення фолікулярних кіст супроводжується мізерними сировичними виділеннями зі статевих шляхів, виявами естрагонного впливу на стан статевих органів за нормальних розмірів матки. Відмічається набухання сосків і поява статевого оволосіння без прискорення фізичного розвитку. Означені симптоми зникають після зворотного розвитку фолікулярної кісти, тому цю форму ПСР вважають транзитною.
2. Ураження надниркових залоз
- Пухлини надниркових залоз (естрома, андростерома, глюкокортикостерома тощо), яким

притаманне швидке прогресування, часто з наявністю симптомів гіперглюкокортицизму (рис. 7), у хлопчиків відсутнє збільшення яєчок.

- Вроджена гіперплазія кори надниркових залоз (ВГКН) — класична або некласична форми — найчастіше внаслідок дефіциту 21-гідроксилази, рідше — дефіциту 11-β-гідроксилази, що можуть розвиватись у перші роки життя чи в періоді пубертату. У таких хворих наявні характерні клінічні ознаки ВГКН: зниження рівня кортизолу в ранковій крові (або добовій сечі), збільшення вмісту 17-гідроксипрогестерону, ДГЕАС (іноді ізольовано ДГЕАС), позитивний малий супресивний тест із дексаметазоном, у хлопчиків відсутнє збільшення яєчок.

3. Генетичні захворювання

- Активаційні мутації гена рецепторів ЛГ (тестотоксикоз), що призводить до передчасного дозрівання клітин Лейдига і, як наслідок, надмірної для віку секреції тестостерону — сімейна форма ГН-незалежного ПСР з автосомно-домінантним спадкуванням. Характерне симетричне збільшення яєчок.
- Активаційні мутації — субодиночі гена Gs-білка з розвитком автономних фолікулярних кіст яєчників (синдром МакК'юна—Олбрайта) (рис. 8), для якого характерні ознаки надлишку естрогенів, раннє телархе з можливою відсутністю пубархе, плями *cafe au lait* з нерівними контурами, кістозна фіброзна дисплазія кісток. Дівчатка із синдромом МакК'юна—Ол-

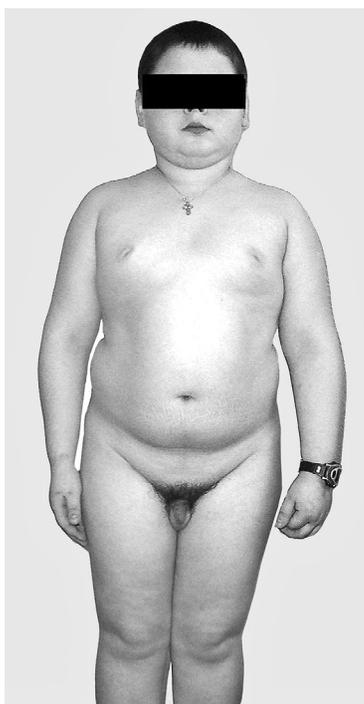


Рис. 7. Хлопчик 5 років. Несправжній ПСР. Глюкокортикостерома.



Рис. 8. Синдром МакК'юна—Олбрайта. Плями *café au lait*

брайта мають ризик різних ендокринопатій як частини основного патологічного процесу: тиреотоксикозу, синдрому Кушинга, акромегалії, гіперпролактинемії оваріальних кіст, гіперпаратиреозу, гонадотропіноми тощо. Крім того, можливі поєднання ендокринопатій із гепатобіліарною дисфункцією, панкреатитами, гастроінтестинальними поліпами. При УЗД визначають збільшення одного або двох яєчників, персистенцію фолікулів, одночасно з якою змінюється рівень Е — від нормального до високого (тому його слід визначати неодноразово).

- Інактиваційні мутації генів CYP21A2, CYP11, HSD3B2.
 - Активаційні мутації гена ароматази (CYP19).
 - Активаційні мутації гена ароматази (CYP19) з позагонадною надлишковою секрецією естрогенів та інактиваційні мутації.
 - Інактиваційні мутації гена рецепторів глюкокортикоїдів (GR).
4. Пухлини з гермінативних клітин, що продукують хоріонічний гонадотропін (ХГ), який активує рецептори ЛГ на специфічних клітинах гонад (пухлини печінки — гепатоми, гепатобластоми; хоріокарциноми гонад, середостіння, епіфіза, позаочеревинного простору).
 5. Тяжкий і тривало нелікований первинний гіпотиреоз — синдром ван Віка-Грумбах (ТТГ за структурою нагадує ЛГ і діє через його рецептори).
 6. Прийом статевих гормонів (креми, олії, гормональні контрацептиви, андрогени, анаболічні стероїди, стероїди, екстракти плаценти), глюкокортикоїдів.

Для ГН-незалежного ПСР за ізосексуальним типом характерний високий рівень у крові естрадіолу — у дівчаток і тестостерону — у хлопчиків. Для ГН-незалежного ПСР за гетеросексуальним типом у дівчаток прикметний високий рівень у крові тестостерону, у хлопчиків — естрогенів.

Основні критерії гормональної діагностики ГН-незалежного ПСР — високі показники в крові тестостерону або естрадіолу, а також зниження в крові показників ФСГ, ЛГ; відсутність зростання останніх після проби з аналогом ГнРГ (у дозі 0,1 мг) через 1 і 4 год після введення препарату.

3. Неповні форми ПСР

До них зараховують передчасне телархе, передчасне адренархе (пубархе) та передчасне менархе. Нетипові форми ПСР діагностують у разі завчасного виникнення в дітей вторинних статевих ознак без інших виявів пубертату; їх вважають варіантами нормального пубертату.

Передчасне телархе характеризується як однією чи двобічною збільшенням молочних залоз у дівчаток до 8 років без інших ознак пубертату. Воно може бути варіантом центрального ПСР із повільним прогресуванням, особливо якщо розвивається після 2–3-х років життя. У 60 % дівчаток телархе спостерігається у віці від 6 міс до 2 років, а поступова регресія може тривати до 6-річного віку, але може залишатися й до пубертату. У таких дівчаток темпи росту нормальні, «кістковий вік» не випереджає паспортний, матка і слизова оболонка піхви — допубертатні. У дівчаток з ПТ і наступною передчасною чи ранньою статевою зрілістю кінцевий зріст зазвичай відповідає нормальному середньому материнському зросту, а сексуальна зрілість дівчаток розцінюється як відображення раннього материнського менструального віку.

Аналіз великої вибірки (353 дівчаток з ПСР), проведений французькими вченими, показав складність у диференціації між передчасним телархе і центральним ПСР у дівчаток з розвитком молочних залоз у віці до 8 років. У 60 % випадків телархе з'являлось у віці 7–8 років; основні антропометричні особливості, що його супроводжували: збільшення зросту ($\geq +2$ SDS) — у 54 %, швидкості росту $\geq +2$ SDS — у 46 % випадків, а також випередження кісткового віку ≥ 2 років — у 33 %. У структурі обстежених дітей було відмічено її неоднорідність: від швидкого прогресування пубертату до форм повільного прогресування або навіть до регресу ознак пубертату, що не потребувало призначення лікування.

Передчасне адренархе/пубархе (ПА) характеризується появою вторинного статевого оволосіння без інших ознак ПСР у дівчаток віком до 8 років, у хлопчиків віком до 9 років. ПА вважають варіантом норми. У таких дітей пубертат нормальний чи помірно прискорений, «кістковий вік» (за даними рентгенографії лівої кисті) відповідає паспортному або випереджає його на 1–2 роки, відповідно зросту. Темпи росту нормальні, може бути випередження зросту. У деяких дітей ПА може поєднуватися з ожирінням, *acantosis nigricans* та інсулінорезистентністю. Крім того, діти з ПА належать до групи ризику з виникнення в майбутньому метаболічного синдрому «X», інсулінорезистентності, порушень ліпідного обміну та толерантності до вуглеводів, серцево-судинних захворювань. У дівчаток після менархе може розвиватися також оваріальна гіперандрогенія (вірилізація, розлади менструального циклу, безплідність). Ризик ПА вищий у дітей з малою масою тіла при народженні і швидкою постнатальною прибавкою маси тіла.

Передчасне ізольоване менархе (ПМ) — це ізольована вагінальна кровотеча у віці до 9 років без інших ознак пубертату та випередження кісткового дозрівання. Зазвичай епізоди ПМ виникають узимку й не мають циклічного характеру. Показники в крові Е та гонадотропінів — на допубертатному рівні. Найчастіша причина — травма статевих органів чи маніпуляції.

Гормональна діагностика неповних форм ПСР визначає рівень тестостерону, естрадіолу, ФСГ і ЛГ — у межах вікової норми. За результатами проби з аналогом ГнРГ (у дозі 0,1 мг під шкіру) через 1 та 4 год ЛГ залишається в межах допубертатної норми, ФСГ може зростати до рівня, характерного для 2 стадії за Таннером.

ЛІКУВАННЯ

Мета лікування дітей із ПСР полягає в досягненні регресу вторинних статевих ознак, усуненні розладів поведінки, пригніченні прискорених темпів кісткового дозрівання й покращенні ростового прогнозу.

Лікування **справжнього (ГН-залежного) ПСР** залежить від етіології та темпів статевого розвитку. Першочерговим заходом є усунення причини ПСР.

У разі виявлення пухлин ЦНС за можливості здійснюється їх хірургічна резекція (за винятком гамартоми, що не підлягає оперативному лікуванню), проте видалення пухлини рідко забезпечує регрес ПСР. За умови часткової резекції пухлин може бути показана радіаційна терапія. У разі відсутності показань до оперативного лікування або неможливості його проведення призначають медикаментозну терапію аналогами ГнРГ (триптореліном).

Критерії призначення медикаментозної терапії ПСР:

- ГН-залежний характер процесу (максимальний рівень ЛГ після стимуляції ГнРГ >10 Од/л);
- випередження кісткового віку відносно хронологічного більше ніж на 1 рік;
- збільшення швидкості росту $> 2SD$ за попереднім дослідженням рік.

Лише за умови підтвердження діагнозу ГН-залежного ПСР починають лікування аналогом ГнРГ (триптореліном). Використовують лише пролонговані форми, що вводять внутрішньом'язово: у дозі 3,75 мг — 1 раз у 28 днів; у дозі 11,25 мг — 1 раз у 3 міс. Дітям з масою тіла до 30 кг призначають 1/2 дози препарату.

Контроль лікування проводять за показниками естрадіолу (у дівчаток) чи тестостерону (у хлопчиків): на етапі підбору дози (протягом перших 6 міс) — 1 раз на 3 міс, потім — 1 раз на 6 міс. Контролюють також «кістковий вік» — 1 раз на рік, швидкість росту. Лікування триває до віку початку пубертату (до 10–12 років).

Лікування **несправжнього (ГН-незалежного) ПСР** також залежить від етіології. У разі наявності пухлин гонад, надниркових залоз — їх хірургічне лікування. При ВГКН — замісна терапія глюкокортикоїдами та міреналокортикоїдами. За відсутності пухлинного процесу призначають препарати, що впливають на периферичний метаболізм стероїдів: ципротерону ацетат — у дозі 25–100 мг/добу. За наявності гіпотиреозу проводиться адекватна замісна терапія тиреоїдними гормонами.

У дівчаток із надлишком естрадіолу (зокрема внаслідок синдрому МакК'юна—Олбрайта) призначають інгібітори ароматази — тестолактон (Teslac), що блокує конверсію тестостерону в естрадіол і продукцію естрадіолу фолікулярними кістами. Препарат призначають у початковій дозі 10 мг/кг/добу за 2–3 прийоми, за необхідності дозу збільшують з інтервалом у 3–4 тижні — до 40 мг/кг/добу за 4 прийоми.

У хлопчиків з тестотоксикозом призначають кетоконазол (пригнічує синтез андрогенів) у дозі 200 мг/добу, яку розподіляють через кожні 8–

12 год. У разі недостатнього ефекту препарат комбінують зі спіронолактоном (пригнічує дію андрогенів) у дозі 2–6 мг/кг/добу за 2 прийоми або з тестостероном (інгібітором ароматази, що блокує конверсію Т в Е) у дозі 10 мг/кг/добу за 2–3 прийоми, за необхідності дозу збільшують з інтервалом у 3–4 тижні — до 40 мг/кг/добу за 4 прийоми.

Лікування **неповних форм ПСР** не здійснюється. У разі виникнення ПА у дітей із ожирінням, метаболічним синдромом лікувальні заходи спрямовані на нормалізацію маси тіла. З огляду на можливість трансформації неповних форм ПСР в ГН-залежний ПСР такі пацієнти потребують ретельного динамічного спостереження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України від 27.04.06 № 354 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». Передчасний статевий розвиток.
2. Buck Louis G.M., Gray L.E. Jr, Marcus M. et al. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs // *Pediatrics*.— 2008.— Suppl. 3.— S. 192—S207.
3. Carel J.C. & Leger J. Clinical practice. Precocious puberty // *New England Journal of Medicine*.— 2008.— Vol. 358.— P. 2366—2377.
4. Disorders of Puberty.— Larsen: Williams Textbook of Endocrinology, 10th Edition, 2003.— P. 1203—1239.
5. Fenton C. et al. Precocious Pseudopuberty. www.emedicine.com.
6. Ghai K., Rosenfield R. Disorders of Pubertal Development: Too Early, Too Much, Too Late or Too Little // *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews*.— 1994.— Vol. 5.— P. 19—35.
7. Gluckman P.D. & Hanson M.A. Evolution, development and timing of puberty // *Trends in Endocrinology and Metabolism*.— 2006.— Vol. 17.— P. 7—12.
8. Haber H.P., Wollmann H.A., Ranke M.B. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty // *Eur. J. Pediatr*.— 1997.— Vol. 156 (1).— P. 78—79.
9. Kaplowitz P. et al. Precocious Puberty. www.emedicine.com.
10. Marshall W.A., Tanner J.M.: Variations in pattern of pubertal changes in girls // *Archives of Disease in Childhood*.— London, June 1969.— Vol. 44 (235).— P. 291—303.
11. Nathan B., Palmert M. Regulation and Disorders of Pubertal Timing // *Endocrinology and Metabolism Clinics*.— 2005.— P. 34.
12. Prete G., Couto-Silva A.C., Trivin C. & Brauner R. Idiopathic central precocious puberty in girls: presentation factors // *BMC Pediatrics*.— 2008.— Vol. 8.— P. 27.
13. Roa J., Aguilar E., Dieguez C., Pinilla L. & Tena-Sempere M. New frontiers in kisspeptin/GPR54 physiology as fundamental gatekeepers of reproductive function // *Frontiers in Neuroendocrinology*.— 2008.— Vol. 29.— P. 48—69.
14. Saenger P. Overview of Precocious Puberty. www.uptodate.com. 2006.
15. Salardi S., Cacciari E., Mainetti B., Mozzanti L., Pirazzoli P. Outcome of premature thelarche: relation to puberty and final height // *Arch. Dis. Child*.— 1998.— Vol. 79.— P. 173—174.
16. Silveria L.F.G., Santos M.A.G. & Brito V.N. Two KISS1 mutations associated with gonadotrophin-dependent precocious puberty (abstract FC2-76) *Hormone Research* 70.— 2008.— Suppl. 2.— P. 20.
17. Tanner J.M. *Growth of Adolescents*.— Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1962.— 212 p.
18. Teilmann G., Parent A.-S., Skakkebaek N.E. & Bourguignon J.P. Precocious puberty in adopted girls // *When Puberty is Precocious. Scientific and Clinical Aspects* In Eds pp. 443—459. Eds. O.H. Pescovitz & E. Walvoord, Totowa, New Jersey Humana Press Inc, 2007.
19. Uwaifo G.I., Sarlis N.J. McCune-Albright Syndrome <http://emedicine.medscape.com>.
20. Volta C., Bernasconi S., Cisternino M. et al. Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls // *J. Endocrinol. Invest*.— 1998.— Vol. 21.— P. 180—183.

Преждевременное половое развитие

Н.Б. Зелинская

В лекции представлена классификация, современные подходы к диагностике и лечению детей с преждевременным половым развитием различного генеза: гонадотропин-зависимого, гонадотропин-независимого, неполных форм.

Ключевые слова: преждевременное половое развитие, диагностика, лечение.

Precocious Puberty

N.B. Zelinska

The lecture presents a classification, modern approaches to diagnostics and treatment of children with different forms of precocious puberty: GH-dependent, GH-independent, incomplete forms.

Key words: Precocious puberty, diagnostics, treatment.

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X.— 2012.— №3.— С. 43—51.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы

Клинические практические рекомендации Международного эндокринологического общества*

Ph.W. Speiser, R. Azziz, L.S. Baskin, L. Ghizzoni, T.W. Hensle, D.P. Merke, H.F.L. Meyer-Bahlburg, W.L. Miller, V.M. Montori, S.E. Oberfield, M. Ritzen, P.C. White**

Резюме

Разработаны клинические рекомендации по лечению врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) вследствие дефицита 21-гидроксилазы

Участники: специальная комиссия по изучению данного вопроса включала руководителя исследования, выбранного Подкомитетом Эндокринологического общества по разработке клинических рекомендаций, 10 практикующих врачей, специализирующихся на лечении ВГКН, методиста и составителя медицинской документации (медицинский писатель). Также проводились дополнительные консультации с экспертами.

Согласованность процесса. Консенсус согласовывался путем систематических обсуждений и дискуссий. Рекомендации были рецензированы Подкомитетом по разработке клинических рекомендаций, группой экспертов комитета, отвечающих на веб-публикации консенсуса. На каждом этапе разработки специальная комиссия по изуче-

нию данного вопроса вносила поправки в соответствии с замечаниями.

Методы разработки доказательных рекомендаций. Подкомитет Эндокринологического общества по разработке клинических рекомендаций считает проблему ВГКН одной из приоритетных направлений, нуждающихся в практических рекомендациях, и поэтому назначил специальную группу для разработки таких доказательных рекомендаций. Рабочая группа следовала подходам, рекомендованным в клинике Мейо, с применением единиц KER (Knowledge and Encounter Research), системы GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для определения уровня доказательности, силы рекомендаций и качества доказательств.

Подробное описание схемы этой классификации было опубликовано в другом источнике [272]. Коротко говоря, в случае настоятельных рекомендаций используют фразу «мы рекомендуем» и цифру 1, а слабых рекомендаций — используют фразу «мы предлагаем» и цифру 2. Кружки, заполненные крестом, определяют качество доказательств; так, ⊕○○○ означает очень низкое качество доказательств; ⊕⊕○○ — низкое качество; ⊕⊕⊕○ — среднее качество и ⊕⊕⊕⊕ — высокое качество. Рабочая группа уверена, что пациенты, которым оказывают медицинскую помощь в соответствии с настоятельными рекомендациями, будут получать, в среднем, больше пользы, чем вреда. Слабые рекомендации требуют более тщательного рассмотрения обстоятельств пациента, значимости и предпочтения, чтобы определить наилучшее направление действий. Рекомендации для

* Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // Clin. Endocrinol. Metab.— 2010, September.— Vol. 95 (9).— P. 4133—4160.

** При поддержке: American Academy of Pediatrics, Androgen Excess and PCOS Society, CARES Foundation, European Society of Endocrinology, European Society for Paediatric Endocrinology, Pediatric Endocrine Society, and the Society of Pediatric Urology.

Учреждения: Cohen Children's Medical Center of New York and Hofstra University School of Medicine; Cedars-Sinai Medical Center; University of California San Francisco; University of Turin; Columbia University; National Institutes of Health Clinical Center and The Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development; New York State Psychiatric Institute/Columbia University and Children's Hospital of New York-Presbyterian and Columbia University College of Physicians & Surgeons; Mayo Clinic; Karolinska Institute; and University of Texas Southwestern Medical Center.

Стаття надійшла до редакції 4 червня 2012 р.

исследований не пользуются градацией, следовательно, заявления о необходимости проведения дополнительных исследований указаны в качестве неклассифицируемых предложений.

С каждой рекомендацией связано описание **Доказательств, Значимости и Предпочтений**, которые эксперты учитывали в принятии рекомендаций (это было явно необходимо), а также **Замечания** — раздел, в котором эксперты выдвигают технические предложения для проверки состояния, дозирования и мониторинга. Эти технические комментарии отражают наилучшие имеющиеся фактические данные, которые применяются в типичных случаях. Часто доказательство исходит от бессистемных наблюдений экспертов и, таким образом, должны рассматриваться предложения.

В данном руководстве систематическому обзору были подвергнуты два ключевых вопроса. Первый касается определения влияния лечения ВГКН на окончательный рост. Для оценки единиц KER изучали электронные базы данных MEDLINE (Pubmed), EMBASE, Кокрановскую библиотеку, ISI Web of Science and Scopus — from inception until September, используя при поиске, как в заголовках, так и в самих текстах сочетание слов ВГКН и глюкокортикоиды. Учитывались исследования, сравнивающие окончательный рост детей с ВГКН — ожидаемый (расчетный от роста родителей) и фактический. Четыре обозревателя, работающих параллельно, рассмотрели потенциальную приемлемость каждой записи, извлеченных данных и оценивали ее качество с помощью шкалы Newcastle-Ottawa. Рецензенты работали независимо на продублированных данных, извлеченных из каждого клинического исследования, с использованием электронных структурированных форм. Для завершения и проверки данных связывались с авторами. Первоначальный литературный поиск охватывал 1088 публикаций, из которых 93 потенциально имели отношение к этому обзору на основе названий и рефератов, а 35 соответствовали полностью. Результаты описаны в разделе 4.0. «Медикаментозное лечение ВГКН у растущих пациентов» и в подробном систематизированном обзорном отчете [131]. Второй обзор был посвящен безопасности и результатам пренатального лечения дексаметазоном как для матери, так и для плода. Порядок проведения анализа был аналогичным описанному выше. Принимали к изучению публикации, посвященные влиянию дексаметазона при раннем начале или длительном применении во время беременности в сравнении с контрольной группой. Из 1083 потенциальных исследований 8 были приняты как достоверные. Результаты приведены в разделе 2.0. «Пренатальное лечение ВГКН» и в подробном систематизированном обзорном отчете [70].

Выводы. Мы рекомендуем проводить тотальный неонатальный скрининг новорожденных на

тяжелый дефицит 21-гидроксилазы с подтверждающими тестами. Мы рекомендуем считать пренатальное лечение ВГКН экспериментальным. Диагностика основана на клинических и гормональных данных; определение генотипа проводится в спорных случаях и при консультации генетика. Доза глюкокортикоидов должна быть минимальной во избежание ятрогенного синдрома Кушинга. Пациентам с классической формой ВГКН рекомендованы препараты минералокортикоидов, а младенцам — дополнительное подсаливание пищи. Мы против постоянного применения в практике экспериментальной терапии, направленной на стимуляцию роста и задержку полового развития; мы предлагаем избегать адреналэктомии. Хирургическое руководство рекомендует проводить раннюю коррекцию гениталий девочкам с тяжелой степенью вирилизации. Операция должна проводиться опытным хирургом. Врачи должны принимать во внимание качество жизни пациента, рекомендовать ему консультации психологов. В период взросления мы рекомендуем проводить контроль возможных осложнений ВГКН. И в конце мы рекомендуем разумный поход к применению медикаментов во время беременности и у пациентов с симптомами неклассической формы ВГКН.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВГКН

ВГКН относится к группе аутосомно-рецессивных расстройств, обусловленных нарушением синтеза кортизола. Частота болезни колеблется от 1 : 10 000 до 1 : 20 000 живых новорожденных [1–4] с более высокой встречаемостью среди отдельных этнических групп, особенно в отдаленных географических регионах (например, у эскимосов Аляски). Наиболее частой является форма ВГКН, вызванная мутацией гена CYP21A2, кодирующего фермент 21-гидроксилазу (P450c21), который участвует в надпочечниковом стероидогенезе [5, 6]. Фермент превращает 17-гидроксипрогестерон (17-ОНП) в 11-деоксикортизол и прогестерон — в деоксикортикостерон (ДОКС), которые являются, соответственно, предшественниками кортизола и альдостерона. Поскольку дефицит этого фермента встречается приблизительно у 95 % всех случаев ВГКН, мы будем обсуждать в руководстве только дефицит 21-гидроксилазы (21-ОН). Блокирование синтеза кортизола приводит к стимуляции кортикотропином коры надпочечников с накоплением предшественников кортизола в цепочке биосинтеза половых гормонов (рисунок). Основным признаком классической или выраженной вирильной формы ВГКН у новорожденных девочек является неопределенное строение наружных половых органов. Если заболевание не распознано или ребенок не получает лечение, и у девочек, и у мальчиков в постнатальном периоде

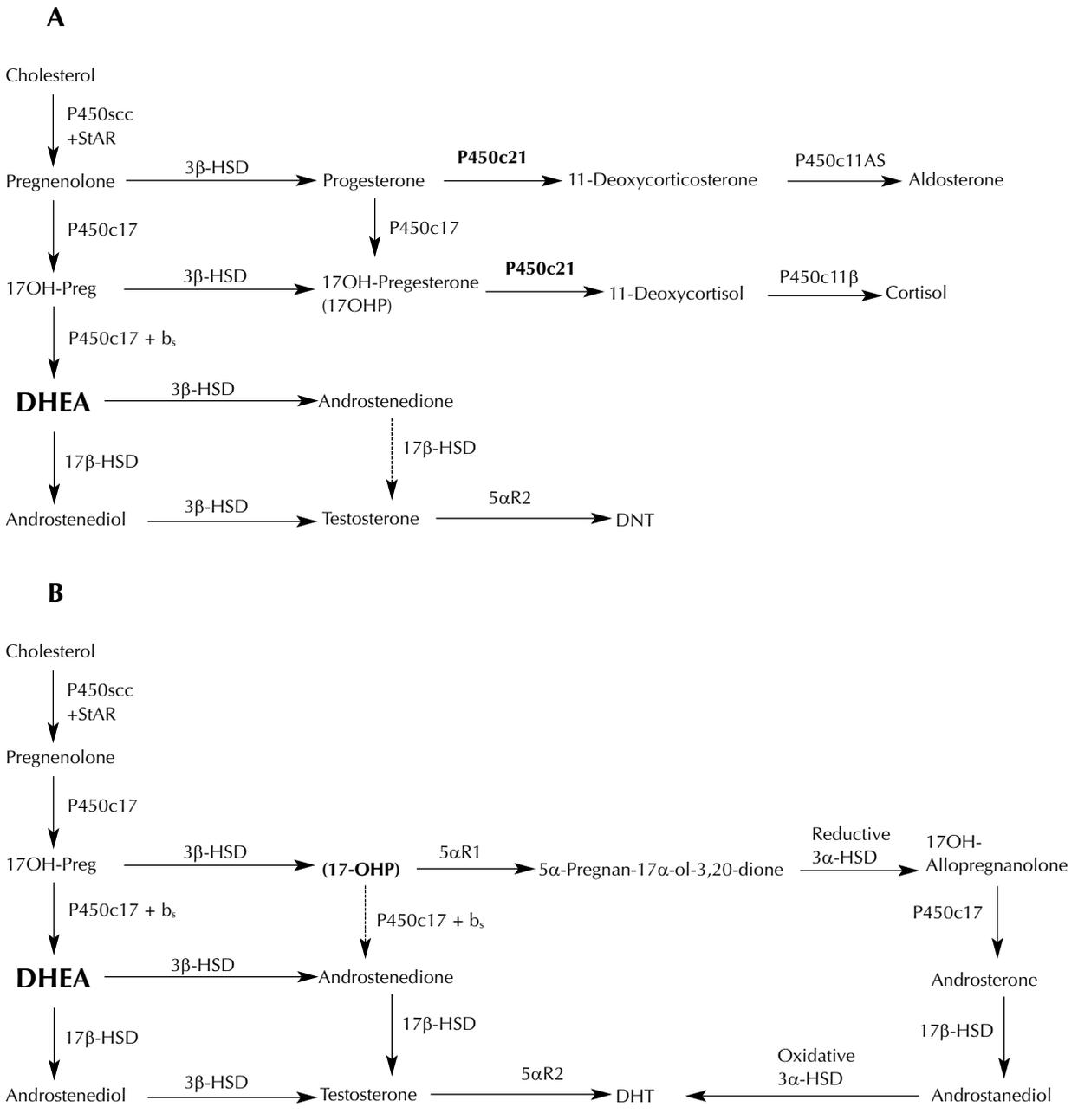


Рисунок. Схема стероидогенеза в надпочечниках

A — Нормальный стероидогенез в надпочечниках плода. Поскольку надпочечники плода имеют низкий уровень 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (3β-HSD), основной стероидогенез происходит в направлении ДГЭА (DHEA) (а оттуда в ДГЭА-сульфат), но небольшое количество стероидов образуется по пути к альдостерону и кортизолу. Надпочечниковая 21-гидроксилаза (P450c21) имеет важное значение для обоих путей. В надпочечниках может образовываться небольшое количество тестостерона с помощью 17β-гидроксистероиддегидрогеназы (17β-HSD).

B — В отсутствие активности 21-гидроксилазы P450c21 три пути ведут к образованию андрогенов. Во-первых, путь от холестерина к ДГЭА остается интактным. Хотя большинство ДГЭА инактивируется в ДГЭА-сульфат, увеличение образования ДГЭА приведет к некоторому преобразованию ДГЭА в тестостерон и дигидротестостерон (ДГТ). Во-вторых, несмотря на минимальное количество 17-OHP, в норме он преобразуется в надпочечниках в андростендион, чрезмерное количество 17-OHP, которое образуется при ВГКН, частично преобразуется в андростендион и тестостерон. В-третьих, возможен обратный путь, зависящий от 5α и 3α укорочения 17-OHP в 17OH-аллопрегнанолон. Этот стероид легко превращается в андростендиол, который затем может быть окислен в ДГТ с помощью фермента 3α-гидроксистероиддегидрогеназы (3α-HSD). Хотя впервые этот путь стероидогенеза был обнаружен у сумчатых, масс-спектрометрическое исследование стероидных метаболитов мочи человека указывает на то, что этот путь может также возникать в надпочечниках человека [7, 8].

наблюдают быстрый рост и раннее половое созревание или, в случае тяжелого дефицита фермента, у новорожденных возникает синдром потери соли и смерть. Около 75 % случаев классической формы ВГКН сопровождается дефицитом альдосте-

рона с синдромом потери соли, задержкой роста и даже возможностью фатальной гиповолемии и шока [9].

В дополнение к так называемым классическим сольтеряющей и простой вирильной формам

ВГКН есть также легкая неклассическая форма (НК) ВГКН, которая может проявляться различной степенью постнатального избытка андрогенов, а иногда протекать бессимптомно [10]. Легкое субклиническое нарушение синтеза кортизола при НК ВГКН в основном не приводит к аддисоническому кризису.

НК ВГКН является преобладающей и встречается с частотой 0,1–0,2 % в общей популяции белого населения и до 1–2 % — среди некоторых групп населения, таких как восточно-европейские евреи Ашкенази [11].

Степень тяжести заболевания связана с вариациями аллелей гена CYP21A2. Пациенты с таким генотипом имеют данные мутации из-за сложности дубликации гена, делеций и перестановок внутри хромосомы 6p21.3 [12]. Известно более 100 мутаций гена CYP21A2 [13], но мутацией, ответственной за развитие сольтерьяющей формы, является делеция и мутация сайта сплайсинга (интрон 2, -13 из акцепторного сайта сплайсинга, C-G замещение), что снижает активность фермента приблизительно в 50 % случаев классической формы ВГКН [14, 15]. Неконсервативное замещение аминокислот в экзоне 4 (Pе172Asn), что сохраняет приблизительно 1–2 % функции фермента, связано с простой классической вирильной формой ВГКН. Точечные мутации в экзоне 7 (Val281Leu), при которых сохранено 20–50 % активности фермента [16], насчитывают 70 % аллелей НК ВГКН [17, 18]. Известно, что в подавляющем большинстве случаев фенотип определяется наименее поврежденным аллелем, клинические проявления у пациентов соответствуют установленному генотипу. Так как многие пациенты являются компаунд-гетерозиготными по двум или более разным мутациям аллелей CYP21A2, может наблюдаться достаточно широкий спектр фенотипов [15].

1.0. НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

Рекомендация 1.1.

Мы рекомендуем ввести скрининг дефицита 21-гидроксилазы во все программы скрининга новорожденных (1 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕), используя двухуровневые протоколы (начальное иммунологическое обследование с дальнейшей оценкой позитивных тестов с помощью жидкостной хроматографии или масс-спектрометрии).

1.1. Доказательная база

Скрининг новорожденных на ВГКН необходимо проводить, поскольку заболевание является распространенным и потенциально фатальным. Ранняя диагностика и лечение могут сократить уровень заболеваемости и смертности. С 2009 г. все 50 штатов США и еще 12 других стран проводят скрининг на ВГКН. Скрининг существенно

сокращает время на диагностику ВГКН у новорожденных [19–22]. Заболеваемость и смертность уменьшаются благодаря ранней диагностике и профилактике тяжелой сольтерьяющей формы. Поскольку не установлена частота ВГКН у внезапно умерших младенцев, то не может быть показателем преимущество проведения скрининга по прямому сравнению частоты смертности детей от ВГКН в популяциях, в которых проводился и не проводился скрининг. Однако ретроспективный анализ внезапной детской смертности в Чехии и Австрии выявил 3 подтвержденных генотипически случая классической ВГКН среди 242 образцов скрининга [23]. Кроме того, мальчики с сольтерьяющей формой ВГКН больше, чем девочки, имеют риск поздней или некорректной диагностики, так как у них нет неопределенного строения гениталий, на которое обращают внимание врачи. Таким образом, относительно небольшое количество живых пациентов мужского пола с сольтерьяющей формой — не прямое доказательство незарегистрированных случаев смерти от криза при сольтерьяющей форме. На самом деле количество женщин больше, чем мужчин, в некоторых [1, 24, 25], но не во всех [26] ретроспективных исследованиях, в которых ВГКН была диагностирована клинически. Напротив, пациенты с сольтерьяющей формой ВГКН, выявленные с помощью программы скрининга, с равной вероятностью могут быть мальчиками [19, 20, 22]. Частота смертности при сольтерьяющей форме ВГКН без скрининга составляет от 4 до 10 % [27, 28].

У детей с ВГКН, выявленной с помощью скрининга, меньше тяжесть гипонатриемии (средний уровень натрия сыворотки — 134 ммоль/л — в случае скрининга и 124 ммоль/л — вне скрининга) [22, 29]. Известны случаи инвалидности в результате кризов при сольтерьяющей форме ВГКН [30], но неизвестно, уменьшает ли скрининг частоту и степень тяжести таких отклонений. Хотя явную пользу от скрининга имеют пациенты мужского пола с сольтерьяющей формой, программа скрининга также заметно сокращает время перед правильным определением пола у девочек с выраженной степенью вирилизации [22, 31]. Более того, у мужчин с простой вирильной формой диагноз может быть вовремя не установлен до появления ускоренного роста и костного созревания в позднем детском возрасте, что в то же время приводит к проблемам с ростом в будущем. Анализ затрат и выгод скрининга на ВГКН обычно предполагает, что неблагоприятным исходом поздней диагностики ВГКН является только смерть, особенно у мужчин, и, таким образом, преимущество лучше всего оценивать количеством лет жизни (количество детей, спасенных с помощью своевременной диагностики, умноженное на ожидаемую продолжительность жизни). На расчет затрат на сохраненный год жизни влияет предполагаемая смертность, а последние оценки варьировались

в широких пределах — от \$20 000 [32] до \$250 000—300 000 [33]. Обычно предполагается, что скрининг для конкретной болезни является экономически эффективным при затратах менее \$50 000 на год жизни [32].

Сложно оценить поток последующих затрат в результате ложноположительных результатов скрининга, которые влекут за собой большое количество времени врачей для оценки и консультирования, а также время медсестер и дополнительных лабораторных тестов, если необходимо проводить пробу с козинтропином (АКТГ). Кроме того, родители детей с положительным результатом скрининга находятся в состоянии психологического дискомфорта в связи с перспективой их детей, имеющих потенциально опасное для жизни хроническое заболевание [34]. Эти проблемы могут быть смягчены путем внедрения новых технологий скрининга с высокой степенью позитивного прогнозирования.

1.1. Важность и приоритетность

Вынося эту рекомендацию, Комитет настоятельно считает, что снижение уровня заболеваемости и смертности от сольтерияющей формы ВГКН является приоритетной задачей. Эта рекомендация имеет меньшее значение во избежание дополнительных расходов программы скрининга и последующей медицинской помощи.

Рекомендация 1.2.

Мы рекомендуем стандартизацию скрининг-тестов первого уровня для соблюдения единой технологии с постоянным набором норм с разбивкой по гестационному возрасту (1 | ⊕⊕⊕⊕).

1.2. Доказательная база

Скрининг-тесты первого уровня

Скрининг первого уровня включает измерение 17-ОНР иммунологическим методом в сухой капле крови на той же фильтровальной бумаге (карточке Гатри), что используется и для других неонатальных скрининговых тестов [2, 3, 4]. Радиоиммуноанализ и твердофазный иммуноферментный анализ (RIA и ELISA) были почти полностью вытеснены [9] (по крайней мере в 45 штатах и в большинстве европейских стран) автоматизированным диссоционно-усиленным лантанидным флюороиммунным анализом с разрешением во времени (DELFLIA) [35].

При интерпретации этих тестов необходимо помнить, что уровень 17-ОНР обычно выше при рождении и уменьшается на протяжении первых дней после рождения. Наоборот, у детей с ВГКН уровень 17-ОНР увеличивается с возрастом. Таким образом, точность диагностики низкая на протяжении первых 2 дней жизни и проблематична, если новорожденных выписывают рано. Кроме того, недоношенные, больные и дети в состоянии стресса

имеют более высокий уровень 17-ОНР, чем доношенные новорожденные, и показывают при скрининге много ложнопозитивных результатов, если используется высокий предел нормы (cutoff). Не существует стандартов для стратификации младенцев, но большинство лабораторий США пользуется верхней границей нормы (cutoff) с поправкой на показатели массы тела при рождении ребенка [9, 36, 37]. Эффективность скрининга новорожденных может быть улучшена, если в оценке показателей учитывать фактический гестационный возраст, а не массу тела при рождении, так как уровень 17-ОНР лучше коррелирует с гестационным возрастом [38]. Действительно, в Нидерландах и Швейцарии использование как критерия гестационного возраста улучшило положительную прогностическую ценность скрининга [29, 39]. Пренатальное лечение кортикостероидами (которое используется для стимуляции формирования легких у плода при риске преждевременных родов) может уменьшить уровень 17-ОНР, но эта терапия производит нестабильный эффект. В таком случае необходимо через несколько дней еще раз провести тест. Наконец, дородовое лечение кортикостероидами (которое используется для улучшения созревания легких у плода с риском преждевременных родов) может снижать уровень 17-ОНР, но на практике наблюдались противоречивые эффекты [40, 41]. Рекомендуется всем таким детям провести ретестирование через несколько дней жизни.

Скрининг-тесты второго уровня

Чтобы получить адекватную чувствительность, обычно устанавливают довольно низкую критическую норму (cutoff) 17-ОНР, так что приблизительно 1 % всех тестов расцениваются как положительные. Несмотря на высокую точность скрининг-тестов и низкую распространенность ВГКН (1 : 10000 новорожденных), только приблизительно 1 из 100 новорожденных с позитивным скрининговым тестом имеет ВГКН. Большей части затрат по проведению дополнительных тестов при позитивных результатах можно было бы избежать при условии более специфического скрининга второго уровня. Для этого предлагаются биохимические и молекулярно-генетические тесты.

Биохимический вторичный скрининг

Ограничения в иммунологическом методе исследования 17-ОНР заключаются в физиологическом увеличении уровня 17-ОНР у недоношенных, больных новорожденных или если младенец находится в критическом состоянии, а также при отсутствии специфичности некоторых антител для 17-ОНР. Иммунологическая специфичность может быть увеличена с помощью экстракции органическим растворителем; этот анализ проводится как вторичный в четырех штатах США.

Тем не менее жидкостная хроматография, следующая за тандемной масс-спектрометрией

(LC-MS/MS), более эффективно решает многие из этих проблем [42, 43], особенно когда измеряется соотношение стероидов. Использование этого метода повысило позитивную прогностическую ценность скрининга в Миннесоте с 0,8 до 7,6 % в течение 3-летнего периода наблюдения [44]. В штате Юта положительная прогностическая ценность увеличилась с 0,4 до 9,3 % при использовании подобной методологии [45]. Измененный протокол tandemной масс-спектрометрии, в котором использовалась сумма показателей 17-ОНР и 21-деоксикортизола, деленная на уровень кортизола, показал положительную прогностическую ценность 100 %, тогда как этот показатель превысил 0,53 при 1609 случаях позитивного первичного скрининга (из 242 500 случаев, скринированных по немецкой программе), протестированных проспективно [46]. Если эти результаты могут быть воспроизведены в других программах, это должно стать методом выбора для подтверждения положительных результатов скрининга. Действительно, если пропускная способность улучшилась, масс-спектрометрия может быть использована в качестве первичного скрининга для ВГКН [47], и проблемные иммунологические анализы можно будет не проводить.

Молекулярно-генетический вторичный скрининг

Мутации CYP21A2 могут быть обнаружены в ДНК, извлеченной из того же сухого пятна крови, которое используется для гормонального обследования. Так как 90 % мутантных аллелей несут 1 из 10 мутаций (делеции или генные конверсии), пациенты без мутаций этого гена вряд ли будут иметь ВГКН. Если хотя бы одна из мутаций обнаружена, пациенту необходимо продолжить обследование. Несколько исследований генотипирования в программах скрининга дали возможность предположить, что это потенциально полезное дополнение к гормональным тестам [48, 49, 50, 51], но масштабных исследований по поводу эффективности этих тестов вторичного скрининга не проводилось. Генотипирование стоит дороже, чем масс-спектрометрия на основе образцов крови. Кроме того, оно ориентировано на один ген, то есть CYP21A2, и не будет полезным для диагностики недостаточности других ферментов, приводящих к ВГКН, как это может быть сделано при помощи масс-спектрометрии.

Рекомендация 1.3.

Мы рекомендуем наблюдать детей с позитивным тестом на ВГКН в соответствии со специфическими региональными протоколами (1 | ⊕⊕○○).

1.3. Примечания

Cutoff значения для скрининг-тестов должны быть получены эмпирическим путем и зависят от лаборатории и метода анализа. Передача информации врачу ребенка или детскому эндокринологу

зависит от наличия таких специалистов. Минимально повышенные уровни 17-ОНР могут служить основанием для проведения вторичного тестирования из того же образца крови, в то время как при умеренно повышенных уровнях 17-ОНР повторение проведения теста может проводиться из образца крови на фильтровальной бумаге. Высокие показатели и признаки развивающегося шока требуют срочной оценки; в таких случаях определяют электролиты сыворотки и уровень 17-ОНР (методом масс-спектрометрии). Если у ребенка манифестируют клинические признаки надпочечниковой недостаточности и/или аномальные показатели электролитов, его необходимо проконсультировать у детского эндокринолога для определения соответствующего дальнейшего обследования и лечения.

Протокол дальнейшего обследования также зависит от местных обстоятельств и возможностей. Хотя золотым стандартом гормональной диагностики ВГКН является тест стимуляции с козинтропином (АКТГ) [52], во многих клиниках может быть сложным его быстрое проведение. Лечение младенцев с положительными результатами скрининга и аномальными показателями электролитов или гемодинамической нестабильностью нельзя откладывать для того, чтобы провести тест стимуляции с козинтропином; у таких детей и так происходит активная стимуляция коры надпочечников, и базальный уровень стероидов будет значительно повышен.

Существующие нормы для тестов рассчитаны для фармакологической дозы козинтропина (АКТГ 1-24) — 0,125–0,25 мг. При проведении теста стимуляции необходимо учитывать, что уровень 17-ОНР может быть повышен в случаях дефицита других ферментов, например, дефицита 11β-гидроксилазы. Более полно дифференцировать различные формы дефицита ферментов, приводящих к ВГКН, может определение уровней 17-ОНР, кортизола, ДОКС, 11-деоксикортизола, 17-ОН-прегненолона, ДГЭА и андростендиона после стимуляции. Определение стероидного профиля с помощью масс-спектрометрии в сыворотке или моче могут заменить тесты стимуляции [53].

2.0. ПРЕНАТАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВГКН

Рекомендации 2.1.—2.2.

2.1. Мы рекомендуем считать пренатальную терапию экспериментальной. Хотя мы не рекомендуем специфических протоколов лечения.

2.2. Мы предлагаем проводить пренатальную терапию в соответствии с протоколами, одобренными медицинскими комиссиями в центрах, которые собирают данные о результатах лечения пациентов для более точного определения факторов риска и эффективности лечения (2 | ⊕⊕○○).

2.1–2.2. Доказательная база

Основные положения

Механизм действия дексаметазона на плод еще полностью не изучен. Тем не менее у плода с ВГКН происходит подавление секреции надпочечниковых андрогенов лечением матери глюкокортикоидами [54, 55, 56]. Лечение направлено на уменьшение вирилизации гениталий девочек, требующей реконструктивной хирургии, а также снятие эмоционального стресса матери, связанного с рождением ребенка с неопределенными гениталиями; пренатальное лечение не исключает необходимости пожизненной заместительной гормональной терапии, нуждающейся в тщательном медицинском мониторинге, или риска сольтерияющего криза, опасного для жизни, в случае прерывания терапии. Был изучен только подход к проведению пренатальной терапии [57, 58], но оптимальная доза и длительность лечения не была установлена. У плода уровень кортизола низкий в раннем гестационном возрасте, увеличивается на протяжении 8–12 недель, когда происходит дифференциация наружных гениталий [59], и составляет около 10 % от его уровня у матери в среднем периоде беременности [60, 61] и потом увеличивается на протяжении 3-го триместра [60, 61]. Вместе с тем прием постоянной дозы дексаметазона может привести к повышению содержания в крови глюкокортикоидов с превышением обычного их физиологического уровня у плода, свойственного для середины беременности, более, чем в 60 раз [62, 63].

ВГКН имеет аутосомно-рецессивный характер наследования: если у женщины уже есть ребенок с ВГКН и она опять забеременела от того же партнера, ее плод имеет один шанс из четырех быть больным ВГКН. Поскольку только через 6 недель после зачатия начинается период, на протяжении которого происходит вирилизация наружных половых органов плода женского пола, то лечение должно начаться, как только женщина узнала, что она беременна. Применяется дексаметазон, поскольку он не инактивируется плацентарной 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой 2-го типа (11 β -HSD2) [64]. Поскольку лечение должно быть начато на 6–7 неделе гестации, то генетическая диагностика с помощью биопсии ворсинок хориона не может быть проведена до 10–12 недель, все беременные с риском ВГКН должны получать лечение даже при риске болезни ребенка в одном из четырех случаев. Хотя только половина из больных плодов будут девочками, лечение является потенциально благотворным только для одного из восьми плодов.

Получение результатов ДНК плода при биопсии ворсинок хориона уменьшает длительность периода между началом лечения и получением результатов генетической диагностики. Информация о носительстве специфических мутаций каждого родителя значительно увеличивает эффек-

тивность и скорость генетической диагностики. Определение пола плода из ДНК Y-хромосомы в материнской крови [65, 66] должно проводиться совместно с пренатальной терапией ВГКН [67, 68]. Когда эта техника станет неизменно точной в раннем гестационном возрасте, раннее определение пола плода может повысить эффективность лечения уже не у одной из восьми больных девочек, а у одной из четырех, и это должно стать обязательным компонентом всех пренатальных протоколов лечения.

Как минимум четыре фактора следует принимать во внимание для определения пренатальной терапии ВГКН: физиологический уровень глюкокортикоидов плода, безопасность матери, безопасность плода и эффективность. Так как антенатальное назначение глюкокортикоидов широко используется с целью воздействия на развитие легких плода, которое происходит в третьем триместре, многие исследования направлены на изучение влияния их кратковременного назначения в больших дозах в позднем гестационном периоде, но это не может считаться соответствующим требованием к пренатальному лечению ВГКН. Было предложено уменьшить дозы дексаметазона на поздних сроках гестации и продолжить дальнейшие исследования [63, 69].

Эффективность

Пренатальное назначение дексаметазона обусловлено уменьшением или устранением вирилизации гениталий у девочек с ВГКН, снижением необходимости в реконструктивных операциях на гениталиях и негативных психологических последствий вирилизации. Также предполагается, что пренатальное назначение дексаметазона может уменьшать гипотетическую андрогенизацию мозга плода женского пола, но такие эффекты сложно оценить, и это не является предметом опубликованных исследований.

Также не много данных по результатам лечения. Из-за методологических ограничений и малой выборки доказательная база влияния на мать и плод пренатального лечения дексаметазоном плода с риском ВГКН немногочисленна и низкого качества [70, 272]. В рамках единичных крупных исследованиях [58] из 532 беременных, носящих плод с ВГКН, пренатальное лечение было начато у 281. Среди 105 плодов с классической формой ВГКН (61 девочек и 44 мальчика) дексаметазон получали на протяжении беременности 49. Из 25 пациентов с плодом женского пола с ВГКН, принимавших дексаметазон до 9-й недели беременности, у 11 новорожденных были нормальные женские гениталии, у 11 – минимальная вирилизация (1–2-я степень по шкале Прадера) и у трех была значительная вирилизация (3-я степень по шкале Прадера); средняя степень вирилизации по шкале Прадера в этой группе составила 1,0. Среди

24 плодов женского пола, лечение которых было начато после 9-й недели, средняя степень вирилизации гениталий по шкале Прадера составила 3,0. У новорожденных, которые не получали лечение пренатально, степень вирилизации оказалась значительной — около 3,75. Терапия первой группы пациенток из 253 беременных, получавших пренатальное лечение [71], была определена как «пренатальная терапия, эффективна в значительном снижении или даже устранении вирилизации у девочек с ВГКН»; также было обозначено, что «доля успешного лечения составила более 80 %». Однако это исследование не заменяет полноценную базу данных для подтверждения результатов лечения, так как не проводилось наблюдения у контрольной группы беременных без лечения. В небольшом, но тщательно проведенном исследовании было показано, что у 3 из 6 плодов женского пола, получавших лечение на протяжении всего внутриутробного периода, не было признаков вирилизации, у двоих была умеренная вирилизация — 2-я степень по шкале Прадера, а у матери, не соблюдавшей режим лечения, родилась девочка с вирилизацией гениталий 2–3-й степени по Прадеру [72]. Таким образом, это доказывает эффективность пренатального лечения, которое уменьшает или даже устраняет вирилизацию гениталий у плодов женского пола с частотой позитивных результатов около 80–85 % случаев.

Безопасность матери

Среди 118 женщин, получавших лечение до конца срока беременности и участвовавших в анкетировании, средняя прибавка массы тела, связанная с беременностью, составила 3,2 кг, что было больше по сравнению с женщинами, не получавшими лечение ($p < 0,005$); у этих женщин также более часто отмечались стрии ($p = 0,01$) и отеки ($p = 0,02$), но не было отмечено увеличения частоты гипертонии или гестационного диабета [58]. Исследование без привлечения контрольной группы показало, что от 9 до 30 % жаловались на легкие желудочные расстройства, набор массы тела, колебания настроения, отеки ног и умеренную артериальную гипертензию, и только у 1,5 % из 253 леченых женщин были серьезные осложнения, включая стрии, выраженную прибавку массы тела, гипертонию, преэклампсию и гестационный диабет [57]. Хорошо контролируемое исследование 44 женщины, получавших пренатальное лечение дексаметазоном (только 6 — на протяжении всей беременности), выявило прибавку массы тела у матерей, получавших лечение в первом триместре, но эта разница отсутствовала к концу беременности. Не было различий в показателях артериального давления, глюкозурии, протеинурии, длительности беременности или веса плаценты. Тем не менее, согласно анкетированию, по сравнению с нелечеными женщинами контрольной груп-

пы беременные, получавшие лечение, сообщали о повышении аппетита ($p < 0,01$), быстром наборе массы тела ($p < 0,02$), отеках ($p = 0,04$), а 30 из 44 женщин сообщили, что не будут продолжать лечение при последующей беременности [72]. В других неконтролируемых отчетах задокументированы кушингоидные проявления у небольшого количества леченых женщин [73]. Таким образом, многочисленные исследования показывают, что пренатальное лечение сопровождается умеренными, но поддающимися коррекции материнскими осложнениями, которые не представляют серьезного для матерей.

Безопасность плода

Большое число отчетов по тератогенным эффектам, особенно в виде расщелины нёба, возникающим на фоне приема больших доз дексаметазона беременными животными [74, 75, 76], а также людьми [77, 78, 79], привело к тому, что Комиссия по вопросам качества еды и медицинских препаратов (FDA) классифицировала дексаметазон как препарат категории В, безопасность которого при беременности не установлена. В США и ЕС назначение дексаметазона для пренатального лечения ВГКН не является протокольным. Не было отмечено тератогенного эффекта при применении больших доз глюкокортикоидов на протяжении беременности; однако эти исследования касались стероидов, которые инактивируются плацентарным 11β -HSD2 и поэтому не вызывают поражения плода [80, 81]. Контролируемое исследование, включавшее 662 детей с челюстно-лицевыми пороками развития и 734 ребенка из группы контроля, показало более высокую частоту расщелины губы (соотношение шансов 4 : 3) или расщелины нёба (соотношение шансов 5 : 3) у детей, чьи матери принимали ГК «в течение четырех месяцев до зачатия» [82]. Многоцентровое контролируемое исследование такой же группы изучало воздействие глюкокортикоидов среди 1141 случаев с расщелиной губы (с расщелиной нёба или без нее), 628 — с расщелиной нёба и 4143 детей контрольной группы и выявило более низкий риск (соотношение шансов 1 : 7; 95 % доверительный интервал 1,1–2,6). Данные подтверждают больший риск проявления нарушения в промежутке 1–8 недель, но количество наблюдений было небольшим (соотношение шансов 7 : 3, 95% доверительный интервал 1,8–29,4) [83].

Поскольку масса тела новорожденного коррелирует с частотой ишемической болезни и гипертонии у взрослых [84, 85], а умеренно сниженные дозы дексаметазона (100 мкг/кг) у крыс снижают массу тела при рождении и повышают артериальное давление [86], возник вопрос об эффективности пренатального лечения ВГК дексаметазоном [87, 88, 89]. Такое лечение в последующем постнатальном периоде изменяет структуру и функцию

почек и вызывает гипертонию у грызунов [90, 91]. Через 1 год после пренатального лечения нечеловекообразных приматов дексаметазоном (120 мкг/кг) было замечено сокращение количества бета-клеток поджелудочной железы, нарушение толерантности к глюкозе, повышение систолического и диастолического артериального давления, снижение постнатального роста, несмотря на нормальную массу тела при рождении [92]. Отчеты наблюдения за детьми, получавшими пренатальное лечение, показывали нормальную массу тела при рождении [56, 57, 71, 72], но более крупные исследования зарегистрировали ее снижение на 0,4–0,6 кг [58]. Колебания этих изменений массы тела при рождении аналогичны или больше, чем те, которые связаны с курением матери [93]. Значение такого снижения остается открытым вопросом для дальнейших исследований.

Неизвестно, необходимы ли глюкокортикоиды для нормального развития человека. Ребенок, родившийся с полной резистентностью к глюкокортикоидов, не имеет дефектов основных органов [94]. Ясно, что большие дозы глюкокортикоидов оказывают негативный эффект на эмбрионы животных [95, 96]. Дексаметазон, назначенный беременным овцам на ранних сроках гестации в тех же дозах, что и для пренатального лечения ВГКН, повышает у плода стероидогенез в надпочечниках и плаценте [97]. Лечение бетаметазоном в среднем и позднем гестационном периоде уменьшает вес мозга [98, 99] и миелинизацию нейронов [100] у плода овец. Большие дозы дексаметазона, назначенные беременной резуз-макаке, также нарушают развитие нейронов гиппокампа плода в позднем сроке [101]. Влияет ли препарат на эмоциональное и когнитивное развитие ребенка, получавшего пренатальное лечение, не известно. Анализ анкетирования детей, принимавших дексаметазон, показал более высокий уровень застенчивости и заторможенности [102]. Анализ анкетирования 174 детей, получавших пренатальное лечение, и 313 детей контрольной группы, не принимавших лечение, не показал разницы между лечеными и нелечеными детьми в соответствии с девятью социальными/развивающими шкалами [103]. Небольшие, но тщательные исследования с использованием стандартного протокола лечения, анкет, стандартных нейропсихологических тестов, назначенных клиницистом-психологом, сравнивали детей, получавших пренатальное лечение, с детьми из контрольной группы такого же возраста и пола. Результаты не показали разницы в интеллектуальном развитии, навыках и долговремен-

ной памяти. Однако у детей без ВГКН, получавших короткое время пренатальную терапию, была хуже вербальная рабочая память, ниже самооценка школьного обучения (оба $p = 0,003$) и повышенный уровень социальной тревожности ($p = 0,026$) [104]. Родители детей, которые получали лечение пренатально, описывали их как более общительных, чем из группы контроля ($p = 0,042$); это не было различия в психопатологии, проблемах поведения или адаптивном функционировании [105]. Систематический обзор и метаанализы этих публикаций не обнаружили значительной разницы в поведении или темпераменте [70], и только единичное небольшое исследование показало умеренный, но измеримый эффект дексаметазона на постнатальную когнитивную функцию [104].

При небольшом количестве потенциальных пациентов с ВГКН, получавших лечение, клиническое исследование пренатальной терапии должно выполняться только в центрах с очень хорошо координированными протоколами лечения в рамках многоцентровых исследований со стандартизированной процедурой регистрации. Такой подход быстрее обеспечит достоверные данные для применения в практике, чем одиночные исследования с нестандартными протоколами и ограниченной статистической ценностью. Центры, которые проводят такое лечение беременным, должны обрабатывать и публиковать результаты своего опыта с акцентом на физических и психологических результатах в детском и подростковом возрасте, различая пациентов, получавших кратковременную и длительную терапию.

2.1–2.2. Важность и приоритетность

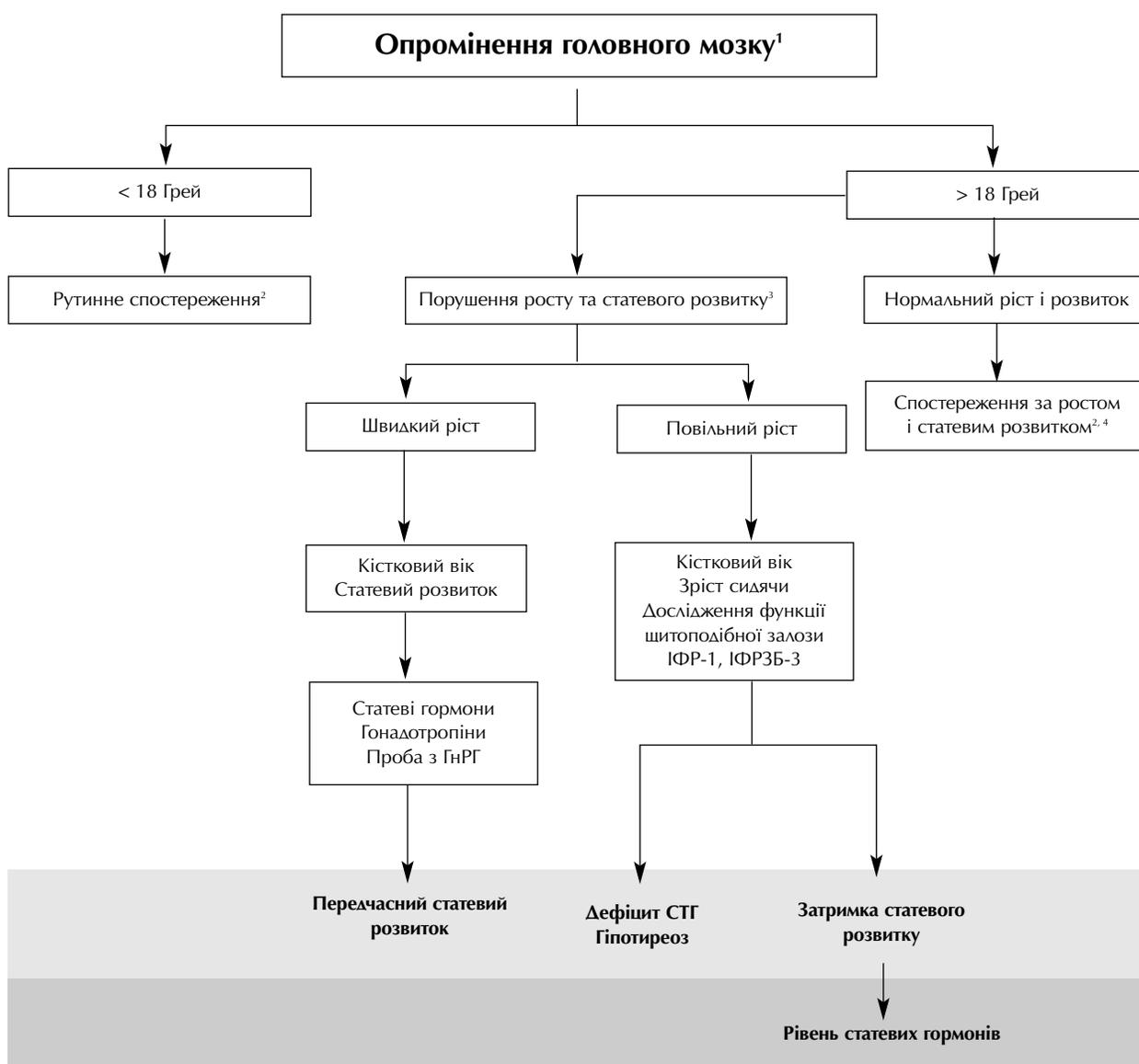
Пренатальное лечение ВГКН остается спорным вопросом с этической точки зрения [62, 87, 89, 106–111]. Эта озабоченность состоит в целесообразности лечения семи плодов мужского пола без ВГКН для лечения одного плода женского пола в контексте недостаточных данных о долгосрочных рисках этой терапии. Пренатальное лечение ВГКН направлено на снижение необходимости оперативной коррекции больше, чем в сохранении жизни или когнитивных функций. Тем не менее Рабочая группа придает большое значение предотвращению излишнего пренатального воздействия дексаметазоном на мать и плод, избеганию потенциального вреда, связанного с этим воздействием, и относительно низкую ценность минимизации эмоциональных расстройств родителей и пациентов вследствие аномального строения гениталий ребенка.

Список литературы находится в редакции, а также по адресу <http://www.endo-society.org/guidelines/upload/FINAL-Standalone-CAH-Guideline.pdf>

Подготовила Н.Б. Зелинская

Практичні алгоритми в дитячій ендокринології

Опромінення головного мозку



Стаття надійшла до редакції 25 серпня 2012 р.

Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., зав. відділу дитячої та підліткової ендокринології
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13а. Тел. (044) 272-30-39

Примітки

- 1 – зокрема краніоспінальна вісь (череп і хребет).
- 2 – ретельний контроль росту й розвитку в підлітковому віці кожних 6 міс.
- 3 – чим вища біологічна ефективна доза на гіпоталамічну ділянку, тим вища вірогідність розладів у осі ГнРГ – гонадотропіни – гонади з розвитком як передчасного, особливо у разі опромінення в ранньому віці, так і затриманого статевого дозрівання. Існує ієрархія чутливості окремих компо-

нентів до впливу опромінення: СТГ > ТТГ > АКТГ > гонадотропіни. Обов'язкове тривале спостереження.

4 – слід звернути увагу на відповідні віку швидкість росту і стадію статевого розвитку. Імовірний прискорений ріст унаслідок впливу лише статевих гормонів. Іноді може розвиватися субклінічна недостатність АКТГ. Доцільним може бути протокольне обстеження при наближенні до дорослішання.

Скорочення:

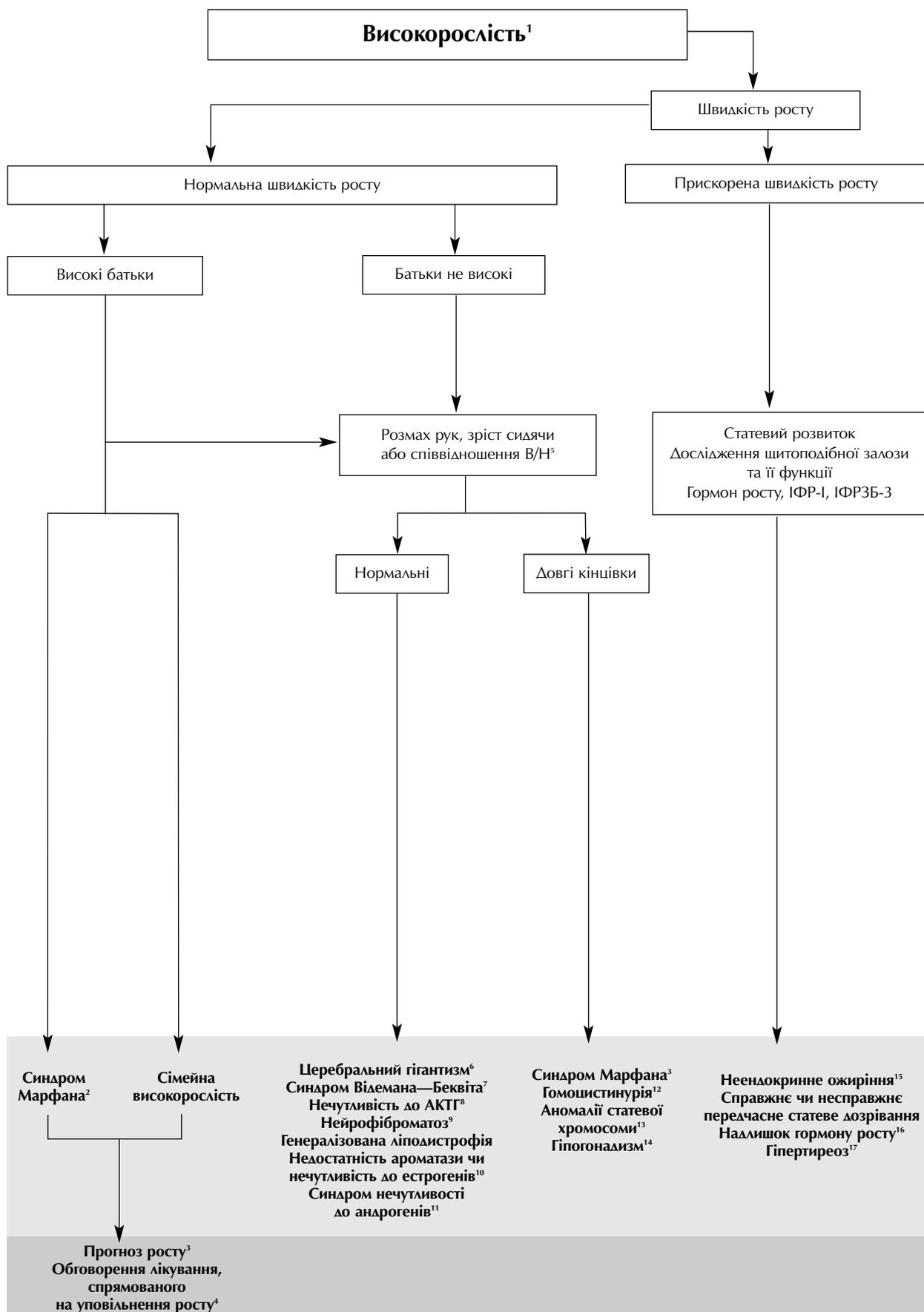
СТГ – соматотропний гормон

ГнРГ – гонадотропін-релізинг-гормон

ІФР-1 – інсуліноподібний фактор росту-1

ІФРЗБ-3 – білок-3, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту

Високорослість



Примітки

1 — діти й підлітки зі зростом, що перевищує середній для відповідного віку на 2–3 SD, вважаються високими.

2 — враження про довгі кінцівки підсилюється недостатньою м'язовою масою та арахнодактилією. Синдром Марфана, зумовлений дефіцитом фібрину, має автосомно-домінантне спадкування (потрібне обстеження батьків) і проявляється також аномаліями очей і серця, що вимагає постійного спостереження кардіологом.

3 — таблиці Бейлі—Пінно (Bailey—Pinneau) — кращий спосіб розрахувати зріст у дорослому віці у високорослих дітей.

4 — рішення про лікування, що спрямоване на зниження росту, має бути прийняте хворим та/або його батьками. Лікар повинен надати їм медичну інформацію щодо позитивних наслідків і можливих ризиків для фізичного і психічного розвитку за двох варіантів подальшого розвитку: збереження високорослості або лікування високими дозами статевих гормонів для прискореного закриття зон росту зі швидким розвитком вторинних статевих ознак. Слід зважити, що ефективність лікування хлопчиків андрогенами сумнівна, тоді як ефективність лікування дівчаток естрогенами і прогестинами хороша за умови, якщо лікування триває до повного закриття всіх зон росту.

5 — розмах рук у нормі не повинен перевищувати зросту дитини + 5 см. Для оцінки зросту сидячи і співвідношення довжини верхньої та нижньої половин тіла (вище і нижче симфіза) необхідно використовувати відповідні номограми. У більшості дуже високих нормальних осіб — довгі нижні кінцівки.

6 — прискорене зростання відзначається при церебральному гігантизмі — синдромі Сотоса (Soto's syndrome) лише протягом перших 2 років життя з нормальною швидкістю росту в подальшому й нормальним остаточним зростом. Риси обличчя часто акромегалоїдні, а ступінь відставання розумового розвитку може бути різним. Синдром Сотоса зумовлений гаплонедостатністю NSD1 (ген домену ядерних рецепторів, що містить білок 1).

7 — синдром Відемана—Беквіта (Beckwith—Wiedemann) становить собою наслідок надмірної експресії ІФР-2 через мутацію в хромосомі 11p15.5 і маніфестує великими розмірами новонародженого, органомегалією, омфалоцеле, гіперінсулінемічною гіпоглікемією.

8 — у хворих з ізольованою глюкокортикоїдною недостатністю внаслідок інактивуючих мутацій

рецептора АКТГ відзначається високорослість у дитячому віці й кістковий вік, що випереджає паспортний.

9 — нейрофіброматоз може супроводжуватися нез'ясованою високорослістю з гліомою зорового нерва й гігантизмом за відсутності аденоми гіпофіза. Гігантизм може виникнути вже на першому році життя.

10 — у хворих з недостатністю ароматази або дефектами гена рецептора естрогенів суттєво загальмоване кісткове дозрівання і процес росту триває аж до 3-го десятиліття життя.

11 — синдром нечутливості до андрогенів — зчеплений з Х-хромосомою рецесивний розлад, зумовлений мутацією в гені рецептора до андрогенів.

12 — гомоцистинурія може бути діагностована простим дослідженням сечі з нітропрусидом.

13 — в осіб із синдромом Клайнфельтера (зустрічається з частотою 1 : 500!) чи з варіантами каріотипу ХУУ або ХХУУ, високорослість може відмічатися навіть до пубертату, а протягом пубертату формуються непропорційно довгі кінцівки. Кількість Х-хромосом корелює зі зростом.

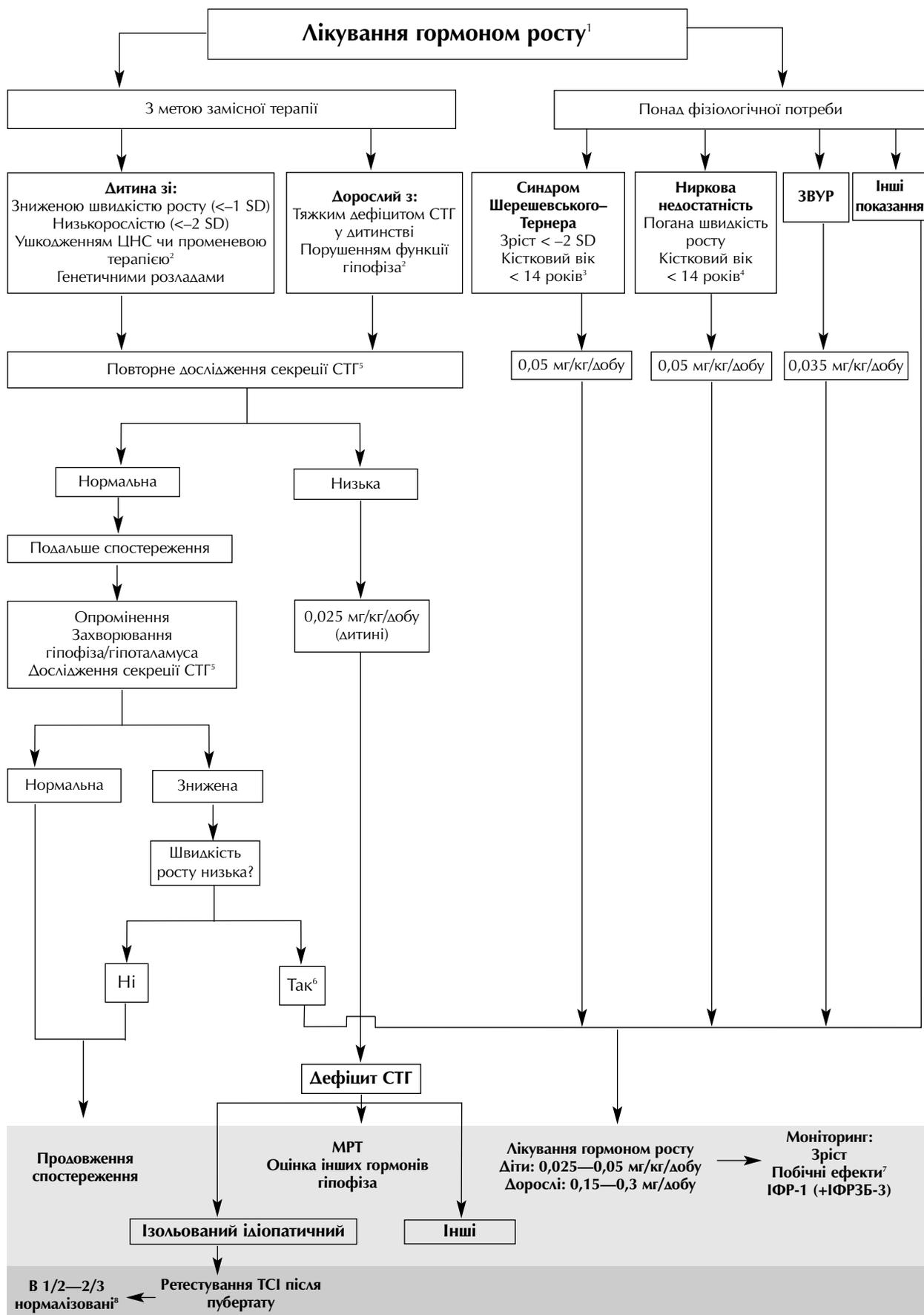
14 — євнухoidний габітус відмічається при гіпогонадізмі.

15 — неендокринне ожиріння виявляється збільшеною швидкістю росту, кістковим віком, що випереджає паспортний, раннім статевим дозріванням, нормальним зростом у дорослому віці.

16 — гігантизм унаслідок надлишку гормону росту (СТГ), що виникає до закриття епіфізів, зустрічається рідко. Він може бути зумовлений аденомою гіпофіза, що продукує СТГ (виявляється під час МРТ), або ектопічною секрецією СТГ-релізинг-гормону карциномою підшлункової залози (виявляється під час КТ). Надлишок СТГ може спостерігатися при синдромі МакК'юна—Олбрайта (McCune—Albright) і при синдромі МЕН-1 типу. Пригнічення СТГ не відбувається під час проведення проби з навантаженням глюкозою або тиротропним релізинг-гормоном. Профіль дослідження концентрації СТГ з 20-хвилинними інтервалами протягом принаймні 8 год виявляє відсутність повернення рівня СТГ до найнижчого рівня < 2 мкг/л. Встановленню діагнозу допомагають підвищені рівні ІФР-1/ІФРЗБ-3.

17 — прискорене зростання відзначається в нелікованих тривалий час хворих з гіпертиреозом. У них виявляють випередження кісткового віку порівняно з паспортним.

Лікування гормоном росту



Обстеження

Основа первинного обстеження перед лікуванням гормоном росту — ретельний анамнез і об'єктивне обстеження.

Анамнез

- Анамнез народження й подальшого зростання.
- Сімейний анамнез росту й розвитку.
- Анамнез травм, операцій або опромінення ЦНС.
- Підтвердження наявності системних захворювань.
- Характеристика харчування.
- Прийом лікарських засобів, що впливають на зростання, таких як глюкокортикоїди.
- Генетичні захворювання.

Клінічне обстеження

- Будь-які прояви системних захворювань і розладів харчування.

Примітки

1 — доведені показання до лікування препаратами СТГ: діти зі значною низькорослістю внаслідок неадекватної секреції СТГ; дорослі з дефіцитом СТГ і, як наслідок, порушеннями структури тіла, енергетичного обміну, сили й метаболізму; діти із синдромом Шерешевського—Тернера й низьким зростом, із хронічною нирковою недостатністю та низькою швидкістю росту, із затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР). Рекомендовані дози СТГ різняться залежно від патологічних станів.

2 — дослідження соматотропної функції гіпофіза із застосуванням одного або кількох стандартизованих методів проводять дітям з вираженою низькорослістю і/або уповільненою швидкістю росту (зріст < -2,5 SD для відповідної статі та віку, швидкістю росту < -1 SD для віку і статі) і/або за наявності в анамнезі пошкодження чи променевої терапії ЦНС або дорослим з анамнезом недостатності СТГ в дитинстві чи з набутим захворюванням гіпофіза або гіпоталамуса. Корисними скринінговими методами оцінки секреції СТГ є визначення ІФР-1 та/або ІФРЗБ-3. Якщо секреція СТГ знижена (див. нижче примітку 5), встановлюється діагноз соматотропної недостатності, потім необхідно виконати візуалізаційні дослідження головного мозку й оцінити секрецію інших гормонів гіпофіза, і лише після цього починати лікування СТГ.

3 — хворим із синдромом Шерешевського—Тернера (див. відповідний алгоритм) і низькорослістю, з відкритими епіфізами (зонами росту) може бути призначено лікування СТГ без необхідності дослідження секреції СТГ.

4 — дітям з уповільненням темпів росту внаслідок хронічної ниркової недостатності або ЗВУР також може бути призначено лікування препаратами СТГ без необхідності дослідження його секреції.

5 — до початку обстеження з приводу дефіциту СТГ важливо провести діагностику гіпотиреозу (первинного або вторинного) і почати його адек-

- Аномалії, що свідчать про хромосомні хвороби.
- Співвідношення довжин верхньої і нижньої половини тіла (або зріст сидячи), розмах рук.

Лабораторні дослідження

- Т4, ТТГ, азот сечовини або креатинін, ШОЕ, CO₂, розгорнутий загальний аналіз крові, інші — за показаннями.
- Кістковий вік.
- ІФР-1, ІФРЗБ-3, білок, що зв'язує СТГ (СТГЗБ), базальний рівень СТГ.
- Провокаційні (або ендогенна секреція СТГ).
- Хромосомне дослідження в осіб жіночої або чоловічої статі з наявністю аномалій.
- Генетичні мутації (Pit-1, ...).

ватне лікування, і лише після досягнення компенсації здійснювати обстеження СТГ. Інформативні скринінгові тести для виявлення недостатньої секреції СТГ у дитячому віці — рівні ІФР-1 і ІФРЗБ-3. Показники ІФР-1 > -1 SD для відповідного віку і статі дають змогу виключити дефіцит СТГ, а величини ІФР-1 і ІФРЗБ-3 < -2 SD переконливо свідчать про порушення секреції чи дії СТГ. Однак, крім дефіциту СТГ, для зниження рівня ІФР-1 існує багато інших причин, таких як розлади харчування та хронічні захворювання. Рівні ІФР-1 і ІФРЗБ-3 менш інформативні в діагностиці недостатності СТГ у дорослих. Дослідження СТГ з провокацією в дітей може бути виконане із застосуванням різних стандартних протоколів. Пікова величина СТГ при двох дослідженнях із провокацією, що виявилася нижче 10 мкг/л, при дослідженні СТГ із застосуванням поліклональних RIA (або еквівалентно низькі величини при застосуванні двостадійних аналізів СТГ) свідчить про дефіцит СТГ у дитини. Для того, щоб відрізнити конституційну затримку зросту і статевого дозрівання від дефіциту СТГ, може знадобитися дослідження статевих гормонів. Для дослідження СТГ у дорослих рекомендований провокаційний тест з інсуліновою гіпоглікемією, і діагностичним вважається рівень СТГ після проби нижче, ніж 3 мкг/л.

6 — у випадку, якщо в дитини рівень секреції СТГ не відповідає діагнозу класичної недостатності СТГ, але наявна виражена низькорослість і стійко низька швидкість росту для відповідного віку, може бути доцільним пробне лікування СТГ, особливо за наявності в анамнезі згадки про захворювання гіпоталамо-гіпофізарної системи або опромінення черепа.

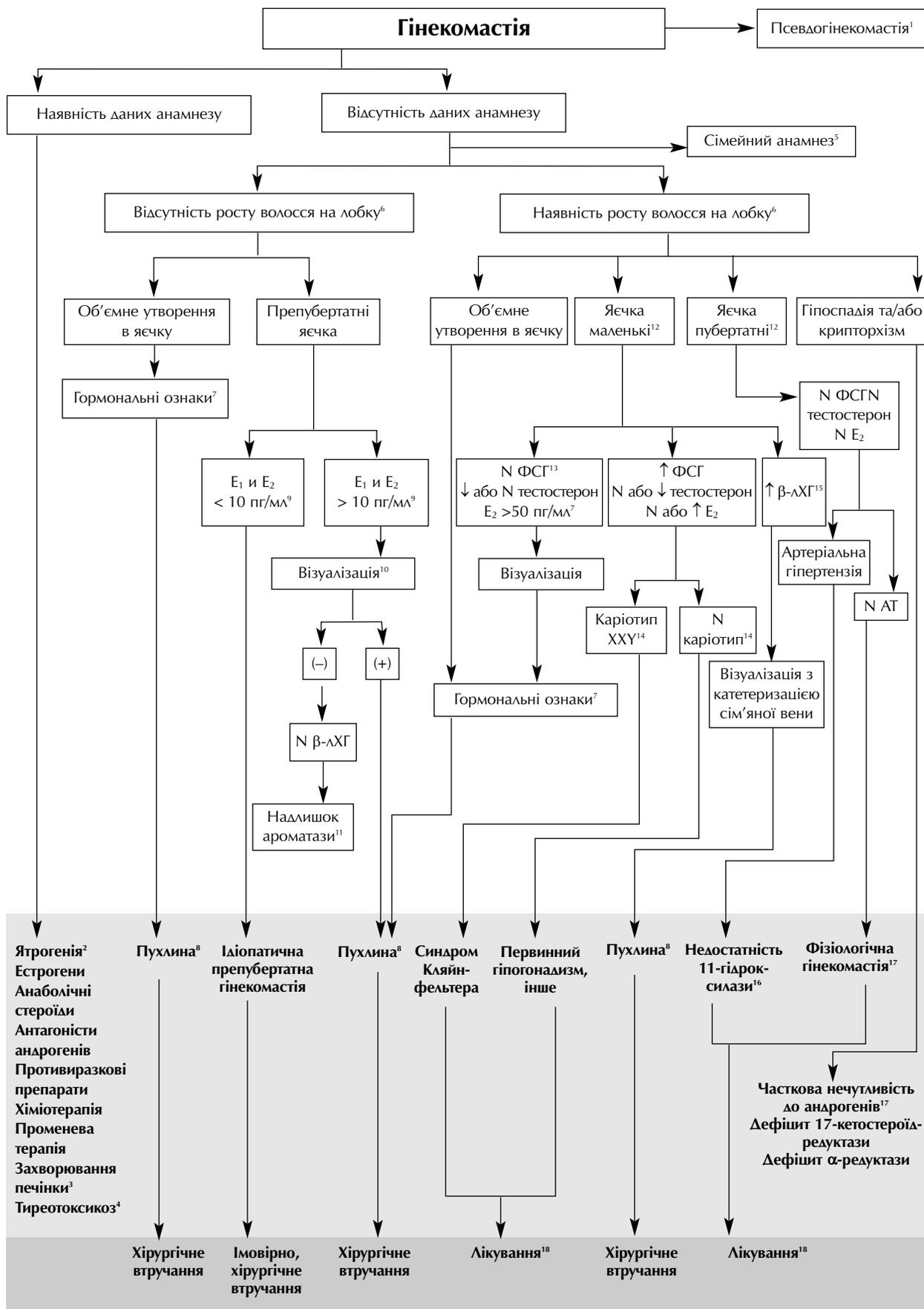
7 — протягом лікування СТГ несприятливі явища відзначалися менш ніж у 1% хворих у вигляді доброякісної гострої внутрішньочерепної гіпертензії і хвороби Legg—Calve—Perthes. У хворих, що скаржаться на головний біль або біль у но-

зі й кульгавість, необхідне відповідне обстеження для виявлення названих несприятливих явищ. Доза СТГ може бути підбраною таким чином, щоб добитися відповідного ростового ефекту за підтримки рівня ІФР-1 або індексу вільного ІФР-1 (співвідношення ІФР-1/ІФРСБ-3) на верхній межі вікового діапазону норми.

8 – після досягнення прийнятного росту завдяки лікуванню СТГ хворому із соматотропною недостат-

ністю необхідно вирішити питання щодо доцільності подальшого замісного лікування препаратами СТГ у дорослому віці. У хворих з ізольованими та ідіопатичними формами дефіциту СТГ важливо повторно провести тест стимуляції з інсуліном (ТСІ) після відміни лікування на кілька тижнів, оскільки у 1/2–2/3 пацієнтів спостерігається нормалізація відповіді СТГ на дослідження толерантності до інсуліну.

Гінекомастія



Примітки

1 — ожиріння може викликати виражене збільшення грудей, які при цьому не містять істинної тканини молочних залоз («адипомастія»). Ультразвукове дослідження дає змогу розрізнити сумнівну і справжню тканину молочної залози. На відміну від справжньої несправжня гінекомастія не супроводжується болочістю або підвищеною чутливістю. Однак утворення естрогену під час ароматизації його попередників у жировій тканині може викликати супутню справжню гінекомастію. Ступінь гінекомастії корелює з індексом маси тіла. Іншими причинами несправжньої гінекомастії можуть бути мастит (характеризується надзвичайною чутливістю) або пухлина молочної залози (про яку можуть свідчити кров'янисті виділення чи щільна і/або нерівномірна консистенція грудей).

2 — основними причинами гінекомастії можуть бути надлишок естрогенів, дефіцит андрогенів, дисбаланс між андрогенами й естрогенами. Естрогени можуть потрапляти через шкіру (наприклад, вплив лосьйону для тіла під час статевих контактів), при прийомі всередину (фітоестрогени) або під час інгаляції (вдихання марихуани). Анаболічні стероїди, в тому числі тестостерон, також можуть спричинити розвиток гінекомастії. До антагоністів андрогенів, здатних викликати гіпогонадизм, належать, зокрема, спіронолактон, кетоконазол, омепразол. Променева терапія й радіоміметичні засоби, такі як циклофосфамід, які викликають гіпогонадизм, можуть спровокувати й розвиток гінекомастії.

3 — хронічні захворювання печінки супроводжуються зниженим кліренсом естрогенів, підвищеною концентрацією SHBG (білка, що зв'язує статеві гормони) і зниженим вмістом вільного тестостерону.

4 — тиреотоксикоз супроводжується підвищеною екстраглюндлярною активністю ароматази, підвищеною концентрацією SHBG, зниженим вмістом вільного тестостерону, підвищеним співвідношенням естрогенів до тестостерону.

5 — сімейний анамнез іноді допомагає виявленню одного з перерахованих нижче сімейних захворювань. Позитивний сімейний анамнез часто дає змогу встановити, що гінекомастія є фізіологічною пубертатною — найчастішою причиною збільшення грудей.

6 — гінекомастія без наявності волосся на лобку свідчить тільки про естрогенну активність, тоді як наявність волосся на лобку засвідчує активність андрогенів.

7 — фемінізуючі розлади слід визначати за характером секреції гормонів з урахуванням проміжних продуктів стероїдогенезу (наприклад, прогестерону, 17 — ОНР, $\Delta 4$, ДГЕА). Це дає змогу раннього виявлення рецидиву пухлини після її виявлення й видалення.

8 — фемінізуючі пухлини можуть походити з яєчок (пухлини з клітин Лейдіга, Сертолі, зародкових клітин) або надниркових залоз. Гіперпигментація губ чи сімейний анамнез раку товстого кишечника свідчать про синдром Peutz—Jeghers, при якому фемінізація зумовлена пухлинами яєчок із клітин Сертолі, часто двобічними. Фемінізуючі пухлини яєчок можуть бути однобічними, і в таких випадках друге яєчко має маленький розмір. Фемінізуючі пухлини надниркових залоз часто супроводжуються підвищеним утворенням 17-кетостероїдів, помірною вірилізацією та маленькими яєчками.

9 — показники E_1 і E_2 можна перевести в одиниці СІ (пмоль), помноживши їх на коефіцієнт 3,72.

10 — метод вибору для візуалізації надниркових залоз — КТ, а під час дослідження яєчок — ультразвукографія або МРТ.

11 — синдром надлишку ароматази (сімейний надлишок ароматизації) — автосомно-домінантний розлад, зумовлений стимулювальною мутацією гена ароматази. Він характеризується гінекомастією, бурхливим передчасним пубертатним ростом стрибком, прискореним дозріванням кісток, низьким кінцевим зростом у дорослому віці, непропорційним підвищенням рівня естрогенів у сироватці за нормальних рівнів андрогенів. Показана мастектомія.

12 — яєчка зазвичай ростуть протягом статевого дозрівання, випереджаючи появу волосся на лобку; при зміні цього порядку яєчка невідповідно маленькі. Іноді відмічається помірна асиметрія яєчок на початку періоду статевого дозрівання, проте виражена асиметрія свідчить про наявність об'ємного процесу.

13 — нормальні рівні ФСТ не виключають його недостатності. Для перерахунку в одиниці СІ (нмоль) показники необхідно помножити на 0,0347.

14 — показано дослідження каріотипу для диференціювання синдрому Клайнфельтера від інших причин первинного гіпогонадизму, таких як орхіт.

15 — пухлини, що секретують ЛХГ, можуть брати початок з пухлин зародкових клітин яєчок або позастатевих залоз, дизгерміном статевих залоз чи ЦНС або гепатобластоми, що секретують ЛХГ. Пухлини, які походять із яєчок, можуть бути настільки дрібними, що можуть бути виявлені лише за допомогою катетеризації сім'яної вени.

16 — повідомлялося, що ВГНЗ внаслідок недостатності 11 β -гидроксилази може проявлятися гінекомастією.

17 — гінекомастія спостерігається в більшості хлопчиків у період статевого дозрівання і слугує найчастішою причиною підліткової гінекомастії. У типових випадках вона легко виражена і скороминуща, її тривалість не перевищує 3 років. Іноді підліткова гінекомастія досягає пропорцій, що виявляються в нормі тільки в осіб жіночої статі в се-

редньо-підлітковому періоді («макромастія»). У таких випадках вона буває стійкою.

18 — лікування гінекомастії. Вирішальне значення має пластична операція через періареолярний розріз, виконувана досвідченим пластичним хірургом. Ефективного стандартного медикаментозного лікування не існує. Антиестрогени та інгібітори ароматази можуть мати обмежену дію. Повідомлялося про ефективність крему дигідротестостерону, але досвід його застосування недостатній. Замісна терапія тестостероном показана при стійкій гіпоандрогенії, але вона може поглиблювати гінекомастію.

19 — клінічний фенотип гінекомастії, гіпоспадії та/або крипторхізму подібний синдрому часткової нечутливості до андрогенів, дефіциту 17-кетостероїд-редуктази та дефіциту 5 α -редуктази. Показане визначення в плазмі проміжних продуктів стероїдогенезу. Співвідношення вмісту в сечі метаболітів андростендіону й тестостерону допомагає в постановці діагнозу недостатності 5 α -редуктази. У разі недостатності 17-кетостероїд-редуктази підвищені рівні андростендіону. Однак остаточне диференціювання цих станів визначається результатами аналізу мутацій.

Скорочення:

E₁ — естрон

E₂ — естрадіол

β -лХГ — β -субодиниця людського хоріонічного гонадотропіну

SHBG — білок, що зв'язує статеві гормони

17-ОНР — 17-гідроксипрогестерон

Δ 4 — андростендіон

ДГЕА-С — дигідроепіандростерону сульфат

ВГНЗ — вроджена гіперплазія надниркових залоз

лХГ — людський хоріонічний гонадотропін

*Підготувала Н.Б. Зелінська за матеріалами книги
R.L. Hintz та M. Ritzen «Practical algorithms in Pediatric Endocrinology»*

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X.— 2012.— №3.— С. 62—65.

Маски нецукрового діабету в дітей: клінічні випадки



О.О. Фішук¹, І.О. Тромпінська²,
К.С. Біляєва³, С.О. Огороднік²

¹ Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

² Вінницький обласний клінічний ендокринологічний диспансер

³ Вінницька обласна клінічна дитяча лікарня

У статті наведено два клінічних випадки основних типів нецукрового діабету в дітей. Особлива увага приділяється диференційній діагностиці й лікуванню центральної та нефрогенної форм нецукрового діабету.

Ключові слова: нецукровий діабет, діти, центральна та нефрогенна форми.

Нецукровий діабет (НЦД) — рідкісне захворювання (1–3 випадки на 100 000 населення), що характеризується порушенням водного обміну, основними ознаками якого є значна поліурія та спрага, гіпернатріємія (з проявами у вигляді слабкості, сонливості, втрати свідомості, судомів), гіперосмолярність плазми, гіпоосмолярність сечі, низька питома вага сечі (< 1010), а також втрата маси тіла, головний біль, емоційна нестабільність.

Гіпотонічна поліурія може бути зумовлена: дефіцитом антидіуретичного гормону (АДГ) (центральний НЦД), резистентністю нирок до АДГ (нефрогенний НЦД), надмірним споживанням води (психогенна полідипсія). Базові лабораторні симптоми трьох різновидів водної поліурії — низька питома вага й осмолярність сечі — ідентичні. Діагноз НЦД базується на характерних ознаках захворювання, даних лабораторного обстеження, рентгенологічного дослідження черепа, МРТ або КТ головного мозку. Серед лабораторних методів діагностичне значення мають проба за Зимницьким (властива гіпоізостенурія, ніктурія), осмолярність сечі, осмолярність плазми, електроліти крові, креатинін, сечовина крові, оральний тест толерантності глюкози (ОТТГ). У стаціонарі проводять пробу із сухоїдінням з обов'язковим під час її виконання постійним контролем маси тіла пацієнта й питомої ваги сечі, пробу з десмопресином. Також визначається рівень АДГ. Враховують висновки консуль-

тацій суміжних спеціалістів: невролога, окуліста, нейрохірурга, нефролога. Лікування призначається залежно від причини захворювання.

З огляду на зазначене наводимо два клінічних випадки полідипсії та гіпотонічної поліурії, які потребували проведення точної диференційної діагностики.

Клінічний випадок 1

Хворий І., 4 роки 9 міс, госпіталізований до ендокринологічного відділення Вінницького обласного клінічного ендокринологічного диспансеру зі скаргами на спрагу, поліурію (до 5 л на добу), надлишкову масу тіла (додав за останній місяць 2 кг), подразливість, сухість шкіри, погіршення сну.

Зі слів матері, така клініка з'явилася протягом останнього місяця без будь-якої причини.

Хлопчик народився доношеним, від першої вагітності, пологи фізіологічні, з ускладненнями (кефалогематома, обвиття пуповиною). Маса тіла при народженні — 3650 г, довжина тіла — 52 см.

Дані об'єктивного обстеження. Стан хворого задовільний. Зріст 115 см (+ 1,2 SD), маса тіла 25 кг (ІМТ 19,2 кг/м², що > 97 перцентилів для віку і статі). Шкіра чиста, звичайного кольору, суха на дотик. Периферичні лімфовузли пальпаторно не змінені. Щитоподібна залоза не збільшена. АТ 95/70 мм рт. ст., пульс 80/хв, задовільних властивостей. Межі серця не змінені. Тони серця — ясні,

Стаття надійшла до редакції 30 вересня 2012 р.

Фішук Оксана Олексіївна, к. мед. н., доц. кафедри ендокринології
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
E-mail: ofishchuk@yandex.ru

чисті, ритмічні, шум не вислуховується. Над легеньми — везикулярне дихання, перкуторно — ясний легеневий звук. Живіт м'який при пальпації, без болю, печінка на рівні краю реберної дуги. Синдром Пастернацького — негативний з обох боків. Периферичні набряки відсутні. При госпіталізації пацієнт консультований окулістом та неврологом, які на момент огляду відповідної патології не виявили.

Дані лабораторного та інструментальних обстежень. Загальний аналіз крові: Hb — 132 г/л, ер. $4,32 \times 10$, лейкоцитарна формула в межах норми, ШОЕ 17 мм/год. Загальний аналіз сечі: питома вага 1004 (норма — 1015–1025), білок, глюкоза не виявлені, лейкоцити 1–2 в п/з, еритроцити не виявлені. Біохімічний аналіз крові: сечовина 2,6 ммоль/л (норма — 2,5–6,43), креатинін 0,045 ммоль/л (норма 0,035–0,124), холестерин 4,8 ммоль/л (норма до 5,2), тригліцериди 0,64 ммоль/л (норма — 0,5–1,67), АлАТ — 8,0 МО/л, АСТ — 19 МО/л (норма до 34); фосфор неорганічний — 1,35 ммоль/л (норма 1,3–2,26), калій — 3,66 ммоль/л (норма — 3,5–5,3), натрій — 149 ммоль/л (норма 135–148), Са⁺⁺ — 1,2 ммоль/л (норма — 1,13–1,31). ОТГГ: натще 3,3 ммоль/л, через 2 год — 5,7 ммоль/л. Осмолярність крові: 311 мОсм/кг (норма < 295), осмолярність сечі: 66,6 мОсм/кг (норма > 300). *Гормональні обстеження:* ТТГ — 1,55 мкМОД/мл (норма 0,34–5,6), вТ4 — 0,9 нг/дл (норма 0,5–1,24), АДГ < 1 мг/л (норма 2–8).

ЕКГ: ритм синусний, регулярний, ЧСС 80/хв. ЕКГ — без патологічних змін. УЗД щитоподібної залози, органів черевної порожнини та нирок — без патологічних відхилень. МРТ головного мозку: вогнищевих змін гіпофіза не виявлено. Рентген черепа: контури турецького сідла рівні, чіткі, розміри 8 × 8 мм, вхід відкритий. Рентген кистей рук: кістковий вік відповідає 4 рокам.

Аналіз сечі за Зимницьким (при надходженні): добовий діурез 3,15 л, денний — 1,25 л, нічний — 1,9 л (питома вага від 1001 до 1005). Проба із сухоїдінням не проводилася (протипоказана дітям віком до 5 років). *Діагноз:* НЦД центральний, посттравматичний, уперше виявлений; ожиріння (ІМТ 19,2; > 97 перцентилів) аліментарно-конституційне, прогресуючий перебіг. *Лікування:* десмопресин («Уропрес») по 1 краплі в ніс двічі на добу, під контролем діурезу та проби за Зимницьким.

На тлі проведеного лікування протягом 3 днів зникли спрага, поліурія. Аналіз сечі за Зимницьким: добовий діурез — 1,15 л, денний — 0,85 л, нічний — 0,3 л (питома вага 1006–1012). Осмолярність крові стала 168 мОсм/кг (норма < 295), осмолярність сечі — 432 мОсм/кг (норма > 300).

Клінічний випадок 2

Хворий К., 18 років, уперше звернувся по допомогу до ендокринолога у віці 11 років зі скаргами на виражену спрагу понад 3 л, поліурію (понад 5 л

сечі на добу) з переважанням ніктурії, втомлюваність, затримку статевого розвитку, надлишкову масу тіла (збільшення на 6 кг за останній рік), періодичний головний біль. З анамнезу життя хворого відомо, що хлопчик народився від першої вагітності, перших нормальних пологів у терміні 38–39 тиж гестації, маса тіла при народженні — 3400 г, довжина тіла — 52 см. Був на грудному вигодовуванні до 1 року. Дитина росла й розвивалася без особливостей. Хронічних захворювань та оперативних втручань не було. Щеплена згідно з календарем щеплень. Алергологічний та сімейний анамнез не обтяжені. У віці 10 років переніс черепно-мозкову травму, після чого, зі слів матері, почав більше пити рідини та збільшилася частота сечовиділень. Тоді хлопчика було госпіталізовано в стаціонарне відділення, де проведено відповідне обстеження. Зріст становив 157,4 см, маса тіла — 71,4 кг, ІМТ — 28,8 кг/м² (що > 97 перцентилів для віку і статі). Статевий розвиток відповідав статі та віку. Проба за Зимницьким — гіпоізостенурія, ніктурія — питома вага сечі від 1001 до 1002, діурез 7,7 л (нічний — 4,1 л). Електроліти крові: калій — 4,3 (норма 3,5–5,3 ммоль/л), натрій — 152 ммоль/л (норма 135–148), холестерин — 5,3 ммоль/л (норма до 5,2), креатинін — 0,062 ммоль/л (норма 0,035–0,124). Рівень вазопресину — 5,2 нг/л (норма від 2 до 8). ОТГГ: натще 3,0 ммоль/л, через 2 год — 3,0 ммоль/л. Проба з хоріонічним гонадотропіном — позитивна. УЗД нирок та надниркових залоз без особливостей. Рентгенографія черепа: турецьке сідло з чіткими контурами, розмірами 7 × 5 мм. Кістковий вік відповідав 12 рокам.

Після обстеження хворому встановлено діагноз: інсіпідарний синдром; ожиріння (ІМТ 28,8; > 97 перцентилів) аліментарно-конституційне, прогресуючий перебіг.

З метою уточнення діагнозу хворого скеровано до Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка. Проведено додаткове обстеження: МРТ головного мозку: одинична ділянка в правій гемісфері мозку з більшою вірогідністю внаслідок нейроінфекції. Асиметрія бокових шлуночків. Електроенцефалографія: подразнення стовбурово-діенцефальних структур. Ехоенцефалографія: легкі ознаки розширення шлуночкових систем мозку. Встановлено діагноз нефрогенного НЦД, з метою лікування призначено гіпотіазид у дозі 100 мг на добу, який хворий приймав протягом 5 років.

У віці 18 років хворий повторно надходить на стаціонарне лікування у відділення ендокринології із зазначеними скаргами. Відмічає різну кількість сечі в різні дні на однаковій дозі гіпотіазиду. Під час огляду стан хворого задовільний, гіперстенічної будови, надмірного живлення. Зріст — 178 см, маса тіла — 108 кг, ІМТ — 34,8 кг/м². Шкіра блідо-рожева, помірної вологості. На передній черевній стінці рожеві стрії. Щитоподібна залоза та периферичні лімфатичні вузли пальпаторно не

Таблиця 1

Результати аналізу сечі за Зимницьким хворого К. на пробі з гіпотіазидом

Номер порції	Без лікування			Проба з гіпотіазидом 100 мг	
	Години	Питома вага	Об'єм сечі (л)	Питома вага	Об'єм сечі (л)
1	6—9	1005	1,05	немає сечі	
2	9—12	1006	2,0	1005	0,45
3	12—15	1005	2,5	немає сечі	
4	15—18	1003	1,7	1003	0,2
5	18—21	1005	1,0	1003	0,45
6	21—24	1005	2,75	немає сечі	
7	24—3	1004	0,9	немає сечі	
8	3—6	1003	3,2	1005	0,25
Денний діурез: 9,95 л				Денний діурез: 1,1 л	
Нічний діурез: 5,45 л				Нічний діурез: 0,25 л	
Загальний діурез: 15,4 л				Загальний діурез: 1,35 л	

змінені. З боку серцево-судинної, легеневої систем змін не виявлено. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Периферичні набряки відсутні. Статевий розвиток відповідає віку та статі.

При надходженні пацієнт оглянутий фахівцями. Діагноз невролога: дисциркуляторна енцефалопатія I ст., змішаного генезу (дисметаболічна, посттравматична); синдром вегетативної дисфункції, церебралістичний синдром. Діагноз окуліста: далековорість середнього ступеня OS, рефракційна амбліопія середнього ступеня; OS. Діагноз нефролога: хронічна хвороба нирок I ст.; тубулоінтерстиціальний нефрит (медикаментозний).

Дані лабораторного та інструментальних обстежень. Загальний аналіз крові — без особливостей. У загальному аналізі сечі питома вага 1005, реакція сечі кисла, білка не виявлено, епітелій плоский поодинокий у п/з, лейкоцити 1—2 у п/з, солі оксалату в незначній кількості. Аналіз сечі за Нечипоренком: лейкоцити 800 в 1 мл, еритроцити 100 в 1 мл.

Біохімічний аналіз крові: креатинін 0,071 ммоль/л (норма 0,035—0,124), холестерин 5,5 ммоль/л (норма < 5,2), тригліцериди 0,91 ммоль/л (норма 0,5—1,67), сечовина 3,82, повторно 1,49 ммоль/л (норма 2,5—6,43), АлАТ 18 МО/л (норма 4—36), АСТ 26 МО/л (норма 5—34), Ca⁺⁺ 1,20 ммоль/л (норма 1,13—1,31), калій 4,22 ммоль/л (норма 3,5—5,3), натрій 148,2 ммоль/л (норма 135—148), рН крові 7,45 од (норма 7,35—7,45). ОТТГ: натщесерце — 4,6 ммоль/л; через 2 год — 4,7 ммоль/л. АДГ — 3,5 мг/л (норма 2—8).

УЗД органів черевної порожнини та нирок: печінка не збільшена, тканина ізоехогенна. Внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені. Стінки жовчних проток не ущільнені. Загальний жовчний проток не розширений. Жовчний міхур розтягнутий. Стінка жовчного міхура гіперехогенна, не потовщена. Жовчний міхур конкрементів не містить. Підшлункова залоза візуалізується добре, не потовщена, тканина її ізоехогенна. Селезінка не збільшена. Нир-

ки розміщені типово, розміри не змінені. Чашково-мисковий комплекс обох нирок ущільнений, містить поодинокі ехо-позитивні включення 1—2 мм. Збірна система обох нирок помірно розширена.

УЗД калитки: обидва яєчка візуалізуються в калитці, нормальних розмірів (праве 42 × 28 мм, ліве 42 × 27 мм), дещо неоднорідні за ехоструктурою. Додатки обох яєчок — візуалізуються їх незмінені голівки по 13 мм (норма).

УЗД: щитоподібна залоза розташована в типовому місці, не збільшена, капсула не ущільнена. Додаткові утворення в ділянці залози не визначаються. Тканина залози ізоехогенна, ехоструктура неоднорідна за рахунок мілких гіперехогенних ділянок. Об'єм залози за методом Bgunn: права частка — 7,6 см³, ліва частка — 7,0 см³.

РРГ нирок: уведено 39 КБк J-131-гіпуран. Променева навантаження 0,0098 МЗв. Висновок: з обох боків заокруглені верхівки нирок.

ЕКГ: ритм синусний, регулярний. ЧСС 98/хв. Синусна тахікардія. ЕКГ без особливих змін.

При надходженні (без лікування): осмолярність сечі — 168 мОсм/кг (норма > 300), осмолярність крові — 313,2 мОсм/кг (норма < 295). Проведено пробу з гіпотіазидом (табл. 1).

Хворому проведено пробу із сухоїдінням, яка тривала з 9.00 до 15.00, а також пробу з десмопресином у дозі 10 мг/добу (табл. 2). Методика проби відповідає протоколам надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» від 27.04.2006 № 254. Лабораторні дослідження охоплювали визначення осмолярності рівня натрію та азоту сечовини в сироватці крові, осмолярності сечі й питомої ваги сечі. На тлі проведення проби із сухоїдінням діурез без істотних змін, осмолярність сечі склала 243 мОсм/кг, що не перевищує осмолярності сироватки крові — 305 мОсм/кг. Після введення десмопресину осмолярність сечі збільшилася менше ніж на 45 % — 238 мОсм/кг, що свідчить про нефрогенну природу НІЦД.

Таблиця 2

Результати аналізу сечі за Зимницьким хворого К. на пробах із сухоїдінням та з десмопресином

Номер порції	Проба із сухоїдінням			На тлі десмопресину 10 мг	
	Години	Питома вага	Об'єм сечі (л)	Питома вага	Об'єм сечі (л)
1	9—11	1001	0,25	1001	0,25
2	11—13	1001	0,2	1001	0,4
3	13—15	1004	0,2	1004	0,25
4	15—17	1002	0,2	1002	0,2
1	17—20	немає сечі		немає сечі	
2	20—22	1002	0,75	1002	0,75
3	22—24	1002	1,0	1002	1,0
4	24—2	1002	1,2	немає сечі	
5	2—4	1001	1,0	немає сечі	
6	4—6	1001	2,0	1001	2,0
7	6—8	м/с	1,25	м/с	1,25
Денний діурез: 1,6 л				Денний діурез: 1,85 л	
Нічний діурез: 6,45 л				Нічний діурез: 4,25 л	
Загальний діурез: 8,05 л				Загальний діурез: 6,1 л	

Після обстеження хворому виставлено діагноз: НЦД, нефрогенна форма; гіпоталамічний синдром, нейроендокринна форма; ожиріння (ІМТ 34,8 кг/м², > 97 перцентилів) змішаного генезу (гіпоталамічне та аліментарно-конституційне), прогресуючий перебіг; вторинна артеріальна гіпертензія; вторинна дисметаболична кардіопатія; серцева недостатність 0 ст.; дисциркуляторна енцефалопатія І ст., змішаного генезу (дисметаболична, посттравматична); синдром вегетативної дисфункції, церебрастенічний синдром; хронічна хвороба нирок І ст.; тубулоінтерстиціальний нефрит (медикаментозний); амбліопія лівого ока.

Хворому рекомендовано терапію гіпотіазидом 100 мг на добу. На тлі лікування хворого пацієнта

зменшилися спрага, поліурія. Аналіз сечі за Зимницьким: добовий діурез 2,8 л, денний діурез 1,6 л, нічний діурез 1,2 л (питома вага 1005—1012). Осмолярність крові стала 305,6 мОсм/кг (< 295), осмолярність сечі — 330 мОсм/кг (норма > 300).

Висновки

Різні патогенетичні форми нецукрового діабету неможливо диференціювати лише за даними клінічних проявів. Враховуючи те, що лікування поліурії відрізняється залежно від її причини, вчасна діагностика та призначення патогенетичного лікування різних форм нецукрового діабету необхідні для поліпшення якості життя хворого.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дедов І.І., Петеркова В.А. Детская эндокринология.— М.: УНИВЕРСУМ Паблішинг, 2006.— 131 с.
2. Наказ МОЗ України від 27.04.06 № 254 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія».—http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060427_254.html.
3. Строев Ю.І., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков.— СПб: Элби-СПб, 2004.— 241 с.
4. Шабалов Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков.— М.: Медпрес-информ, 2003.— 188 с.

Маски несахарного діабета у дітей: клінічні випадки

О.А. Фишук, И.А. Тромпинская, К.С. Биляева, С.А. Огородник

В статье представлены два клинических случая основных типов несахарного диабета. Особое внимание уделено дифференциальной диагностике, а также лечению центральной и нефрогенной форм несахарного диабета у детей.

Ключевые слова: несахарный диабет, дети, центральная и нефрогенная формы.

Masks of diabetes insipidus in children: clinical cases

O.O. Fishuk, I.O. Trompinski, K.S. Bilaeva, S.O. Ogorodnik

The article presents two clinical cases of the main types of diabetes insipidus. The special attention is given to differential diagnostics and treatment of central and nephrogenic forms of diabetes insipidus in children.

Key words: diabetes insipidus, children, central and nephrogenic forms.

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X.— 2012.— №3.— С. 66—69.

Вроджений гіпопаратиреоз як складова синдрому Ді-Джорджі: клінічний випадок



К.С. Біляєва¹, О.О. Фішук²,
І.О. Тромпінська³

¹ Вінницька обласна клінічна дитяча лікарня

² Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

³ Вінницький обласний клінічний ендокринологічний диспансер

Наведено клінічний випадок встановлення діагнозу в дитини, народженої на 32 тиж гестації з множинними вадами розвитку серцево-судинної системи, дизгенезією паращитоподібних залоз і тимуса та множинними стигмами дизембріогенезу. Під час генетичного обстеження виявлено мікрodelecію на довгому плечі 22 хромосоми — синдром Ді-Джорджі.

Ключові слова: синдром Ді-Джорджі, вроджений гіпопаратиреоз, вроджені вади розвитку, гіпокальціємія.

Синдром Ді-Джорджі (вело-кардіо-фаціальний синдром) — спадкова генетична патологія, яка виникає як результат ембріопатії з ураженням III—IV парафарингеальних зябрових кишень між 6 та 10 тиж гестації, що призводить до агенезії чи дисгенезії паращитоподібної залози та тимуса, а також до аномалій розвитку серцево-судинної системи та обличчя. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Генетично становить собою мікрodelecію довгого плеча 22 хромосоми (22q11.2). Частіше хворіють дівчата. Поширеність синдрому Ді-Джорджі — 1 на 20 000 живих новонароджених.

Клінічно захворювання проявляється відразу після народження дитини: спостерігаються гіпокальціємічні судоми, тетанія, множинні вроджені вади розвитку серцево-судинної системи (тетрада Фалло, дефекти перегородок та магістральних судин) та обличчя (мікрогнатія, гіпертелоризм, дисплазія вушних раковин та ін.).

Аплазія або гіпоплазія тимуса зумовлює імунодефіцитні стани, які мають високу фенотипову мінливість від тяжких форм з імунодефіцитом до більш легких, що викликають лише часткові імунні дефекти. Імунодефіцит проявляється переважно рецидивними вірусними та грибковими інфек-

ціями. Незважаючи на те, що уражується тимус (аплазія або гіпоплазія), лише у 20 % випадків спостерігається значне зниження кількості Т-лімфоцитів, несумісне із життям. Діти із синдромом Ді-Джорджі часто відстають у фізичному та розумовому розвитку.

Лабораторно відмічається гіпокальціємія, гіперфосфатемія, зниження концентрації паратгормону в крові. Рентгенографія органів грудної клітки демонструє відсутність тіні тимуса на рентгенограмі. Точнішу діагностичну інформацію можна отримати при ультразвуковому дослідженні органа або проведенні КТ середостіння. УЗД паращитоподібних залоз виявляє їх відсутність або зменшення в розмірах.

Лікування симптоматичне й полягає в корекції кальцієво-фосфорного обміну, вад серцево-судинної системи. Для запобігання розвитку гіпокальціємічних судом рекомендовано прийом препаратів кальцію та активних форм вітаміну D у вікових дозах.

Клінічний випадок

Хвора В., 9 міс; мати звернулася по допомогу у Вінницьку обласну дитячу клінічну лікарню

Стаття надійшла до редакції 30 липня 2012 р.

Біляєва Катерина Сергіївна, дитячий ендокринолог Вінницької обласної дитячої лікарні
21000, м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 108
E-mail: ekaterina.bilyaeva@gmail.com

(ВОДКЛ) зі скаргами на погане збільшення маси тіла дитини (550 г за останніх 3 міс), млявість, знижений апетит, задишку, а також затримку фізичного розвитку (дитина не сидить, погано утримує голову). З анамнезу відомо, що дівчинка народилася від другої вагітності (перша вагітність — самовільний викидень на 6 тиж гестації), що перебігала на тлі загрози переривання, токсикозу першої половини вагітності, багатоводдя, гіпоксії плода за даними УЗД, перших передчасних стрімких пологів на 32 тиж гестації. Маса тіла при народженні 1700 г, зріст — 40 см. Оцінка за шкалою Апгар — 6—8 балів.

На наступну добу після народження в дитини спостерігалися напади судом, які супроводжувалися зниженими показниками рівня кальцію в крові. При подальшому обстеженні дитини було виявлено множинні вроджені вади розвитку: вроджена вада серцево-судинної системи — подвійне відходження магістральних артерій від правого шлуночка, підаортальний дефект міжшлуночкової перегородки, відкрите овальне вікно (за даними ЕхоКГ: ліві відділи серця збільшені, дилатація стовбура легеневої артерії, велика відкрита артеріальна протока, відкрите овальне вікно, висока легенева гіпертензія), а також вроджена вада розвитку сечостатевої системи — гідронефроз правої нирки та атрезія лівого носового ходу.

У зв'язку з погіршенням загального стану за рахунок вродженої вади серця, прогресування легеневої гіпертензії дитину було транспортовано до Київського міського центру серця, де у віці 3 міс проведено оперативне закриття відкритої аортальної протоки та звуження легеневої артерії. Післяопераційний діагноз: подвійне відходження магістральних артерій від правого шлуночка, підаортальний дефект міжшлуночкової перегородки. Відкрите овальне вікно, стан після перев'язки відкритої артеріальної протоки та звуження легеневої артерії.

Дитина з народження перебувала на штучному вигодовуванні, за перше півріччя життя додала 2500 г, за наступних 3 міс — ще 550 г. Щеплення не проводились. Алергійний анамнез не обтяжений. Спадковість не обтяжена.

При клінічному обстеженні загальний стан дитини визначено як тяжкий. Хвора зниженого харчування, спостерігаються множинні стигми дизембріогенезу: гіпертелоризм очей, пікант, диспластичні вушні раковини, готичне піднебіння, сідлоподібний ніс (рис. 1, 2). Маса тіла — 5 кг, зріст — 62 см (−3 SDS), ІМТ — 13,0 кг/м² (≤ 3 перцентилів для відповідного віку та статі). Шкіра бліда, відмічається періоральний, періорбітальний ціаноз, який посилюється під час годування. Велике тім'ячко 0,5 × 1 см, на рівні кісток черепа. Тонус м'язів знижений. Сухожилкові рефлексії S = D, ослаблені. Голову утримує погано. Самостійно не сидить. Зів не гіперемований, без наша-



Рис. 1. Хвора В. Синдром Ді-Джорджі. Стигми дизембріогенезу: гіпертелоризм, епікант, диспластичні вушні раковини, широке перенісся, сідлоподібний ніс



Рис. 2. Хвора В. Синдром Ді-Джорджі. Деформація вушної раковини

рувань. Дихання ритмічне, 38 дихань за хвилину. Над легеньми перкуторно ясний легеневий звук, аускультативно везикулярне дихання. Тони серця ритмічні, глибокий систолічний шум у II—III міжре-

бер'ї зліва. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка, селезінка в межах норми. Фізіологічні випорожнення без особливостей. Статеві органи сформовані за жіночим типом.

Результати лабораторних обстежень. *Загальний аналіз крові:* Нb 101 г/л, еритроцити 3,07 г/л, лейкоцити 8,8 г/л, ШОЕ 9 мм/год. Загальний аналіз сечі: колір с/ж, прозорість повна, питома вага 1011, лейкоцити од. у п/з, плоский епітелій од. у п/з. Глюкоза натще — 4,3 ммоль/л. Електроліти: калій 4,0 ммоль/л (норма 3,6–5,0), натрій 144 ммоль/л (норма 137–145), хлор — 196 ммоль/л (норма 96–107), кальцій загальний 1,89 ммоль/л (норма 2,1–2,55), кальцій іонізований 0,82 ммоль/л (норма 1,13–1,32), фосфор 1,62 ммоль/л (норма 0,81–1,45).

Гормональні обстеження: ТТГ крові 4,0 мкМо/мл (норма 1,36–8,8), вТ4 1,64 нг/дл (норма 1,1–2,0), вТ3 2,4 пг/мл (норма 1,5–6,4), паратгормон — 5,01 пг/мл (норма 15–68,3), АКТГ — 19,3 пг/мл (норма 7–28), IgA — 0,4 г/л (норма 0,1–0,96), IgM — 0,9 г/л (норма 0,25–1,2), IgG — 7,3 г/л (норма 3,5–11,8), IgE — 48 МО/мл (норма до 15), Т-лімфоцити — $0,9 \times 10^9$ /л (норма 0,82–8,2), В-лімфоцити — $3,4 \times 10^9$ /л (норма 0,09–3,21).

Інструментальні дослідження: ЕхоКГ — ліві відділи серця збільшені, дилатація стовбура легеневої артерії, велика відкрита артеріальна протока, відкрите овальне вікно, висока легенева гіпертензія. УЗД: щитоподібна залоза розташована в типовому місці, не збільшена, капсула не ущільнена, ехоструктура однорідна; права частка 0,8 см³; ліва частка 0,6 см³; прищитоподібні залози не візуалізуються. Рентгенографія ОГК: тінь тимуса не простежується.

Генетичне обстеження: дослідження каріотипу fish-методом — 46 XX, ish del (22) (q 11.2) — синдром мікрodelції 22q 11,2 (синдром Ді-Джорджи).

За результатами скарг, клінічних проявів, даних анамнезу, об'єктивних та додаткових методів обстеження встановлено клінічний діагноз: Вроджена спадкова патологія: синдром Ді-Джорджи (вроджений гіпаратиреоз); вроджена вада серця (подвійне відходження магістральних артерій від правого шлуночка, підаортальний дефект міжшлуночнової перегородки, відкрите овальне вікно, стан після перев'язки відкритої артеріальної протоки та звуження легеневої артерії); гідронефроз правої нирки; атрезія лівого носового ходу. Затримка фізичного та психомоторного розвитку. Залізодофіцитна анемія I ступеня.

З метою корекції показників кальцієво-фосфорного обміну та запобігання виникненню гіпокальціємічних судом призначено альфакальцидол під контролем показників вмісту у крові кальцію, фосфору, ПТГ у динаміці. Для корекції кардіоваскулярних порушень призначено метаболічну терапію (дігосин, «Верошпірон», «Аспаркам»).

Висновки

Описаний випадок діагностики вродженого гіпаратиреозу у складі синдрому Ді-Джорджи підтверджує необхідність всебічного обстеження дітей із множинними вродженими вадами розвитку, перевірки гормональних показників та проведення медико-генетичного консультування для своєчасної діагностики й лікування проявів захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология.— М.: «Универсум публицинг», 2006.— С. 291—302.
2. Baker K.D., Skuse D.H. Adolescents and young adults with 22q11 deletion syndrome: psychopathology in an at-risk group // Br. J. Psychiatry.— 2005.— Vol. 186.— P. 115—120.
3. Botto L.D., May K., Fernhoff P.M. et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population // Pediatrics.— 2006.— Vol. 112.— P. 101—107.
4. Jawad A.F., McDonald-McGinn D.M., Zackai E., Sullivan K.E. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) // J. Pediatr.— 2009.— Vol. 139.— P. 715—723.
5. Ming J.E., McDonald-McGinn D.M., Megerian T.E. et al. Skeletal anomalies and deformities in patients with deletions of 22q11 // Am. J. Med. Genet.— 2007.— Vol. 72.— P. 210—215.
6. Zacharin M. Practical Paediatric Endocrinology. Disorders of mineral and bone metabolism.— 2011.— P. 135—138.

Врожденный гипопаратиреоз как составляющая синдрома Ди-Джорджи: клинический случай

Е.С. Беяева, О.А. Фишук, И.А. Тромпинская

Описан клинический случай постановки диагноза у ребенка, рожденного на 32 нед гестации со множественными пороками развития сердечно-сосудистой системы, дисгенезией параситовидных желез и тимуса и множественными стигмами дизэмбриогенеза. Диагностирован врожденный гипопаратиреоз в составе синдрома Ди-Джорджи. При генетическом обследовании выявлена микрodelция на длинном плече 22 хромосомы.

Ключевые слова: синдром Ди-Джорджи, врожденный гипопаратиреоз, врожденные пороки развития, гипокальциемия.

Congenital hypoparathyroidism as a part of the DiGeorge's syndrome: clinical case

K.S. Bilyaeva, O.O. Fishchuk, I.O. Trompiska

The article provides a clinical case of a child born at 32 weeks' gestation with the multiple defects of the cardiovascular system, dysgenesis of parathyroid glands and thymus and also with multiple stigmas of disembryogenesis. The congenital hypoparathyroidism as a part of the DiGeorge's syndrome was diagnosed. The genetic examination revealed a microdeletion on the long arm of 22 chromosome.

Key words: DiGeorge's syndrome, congenital hypoparathyroidism, congenital malformations, hypocalcemia.

Профілактика йодного дефіциту у дітей грудного віку



Н.А. Бєлих

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

У статті представлено новітні підходи до профілактики йодного дефіциту в дітей грудного віку на основі аналізу сучасної літератури. Розглянуто можливості оптимального вибору профілактичних заходів.

Ключові слова: йодний дефіцит, діти грудного віку, мати-годувальниця, грудне вигодовування.

Йодний дефіцит — актуальна проблема для багатьох країн світу. За недостатнього надходження йоду на будь-якому етапі онтогенезу людини формуються йододефіцитні захворювання (ЙДЗ, Iodine Deficiency Disorders, IDD). Цим терміном Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила спектр патологічних станів, що розвиваються в популяції внаслідок йодного дефіциту, виникненню якого можна повністю запобігти за умов адекватного споживання йоду [13].

За даними ВООЗ, на сьогодні ЙДЗ актуальні більше ніж у 140 країнах світу, в тому числі й в Україні. На територіях із недостатнім вмістом йоду в ґрунті та продуктах харчування живе понад 2 млрд людей, з них 740 млн мають ендемічний зоб, 43 млн страждають на розумову відсталість унаслідок дефіциту йоду [13–16].

Найбільш тяжкі та незворотні порушення виникають у результаті недостатнього надходження мікронутрієнту на етапі внутрішньоутробного розвитку та раннього дитинства. Саме тому вагітні, матері-годувальниці та діти, особливо перших 2-х років життя, належать до груп максимального ризику розвитку ЙДЗ [4, 5, 7, 13–16].

Йод, як відомо, слугує основним субстратом для утворення гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), які визначають активність перебігу практично всіх метаболічних процесів в організмі. Ти-

реїдні гормони (ТТ) відіграють важливу роль у життєдіяльності людини будь-якого віку, особливо в період внутрішньоутробного та раннього після натального життя. На антенатальному етапі під контролем ТТ здійснюються процеси ембріогенезу, розвиток внутрішніх органів, формування та дозрівання центральної нервової системи (ЦНС), реалізація генотипу у фенотип. Винятково важливе значення гормони ЩЗ мають для закладки основних церебральних структур у ранні строки гестації. Дефіцит ТТ на будь-якому етапі ембріогенезу зумовлює дегенеративні зміни головного мозку, що різко погіршують когнітивні та моторні функції майбутньої дитини. Проте й після народження значення ТТ у розвитку головного мозку та становленні пізнавальних функцій дитини не зменшується — навпаки, гормони ЩЗ виконують дуже важливу функцію в процесах подальшого диференціювання нейронів, росту аксонів і дендритів, формуванні синапсів, гліогенезі, дозріванні гіпокампу та мозочка (протягом усього першого року життя), а також стимулюють мієліногенез і мієлінізацію паростків нейронів (протягом перших 2-х років життя) [1, 4, 5]. Крім того, підвищуючи рівень обмінних процесів у головному мозку, посилюючи енергетичний обмін і пресорний катехоломіновий ефект, ТТ стимулюють функціональну активність ЦНС, інтелектуальну працездатність

Стаття надійшла до редакції 26 вересня 2012 р.

людини, здатність до навчання. Тому зниження рівня ТГ у цей час негативно впливає на інтелектуальні здібності дитини [4].

У дитячому віці ще одним із важливих впливів ТГ є анаболічний ефект. Гормони ЩЗ стимулюють утворення енергії та підвищують потребу тканин у кисні, у фізіологічних дозах стимулюють синтез білка та сприяють процесам росту, підсилюють ліполіз, підвищують метаболізм вуглеводів. На відміну від інших анаболічних гормонів ТГ не лише і не стільки контролюють лінійний зріст, скільки регулюють процеси диференціювання тканин [4, 6, 16].

Новонароджені вкрай чутливі до йодного дефіциту. Саме в цей віковий період потреба в йоді та ТГ максимальна. Причина особливої чутливості немовлят до несприятливих ефектів йодного дефіциту полягає в поєднанні низького вмісту йоду в ЩЗ дітей і дуже високого рівня його інтратиреоїдного обміну. Добова потреба в йоді доношеного новонародженого складає 15 мкг/кг та зменшується майже вдвічі на кінець 1-го року життя (у дорослого ця величина дорівнює 2 мкг/кг). Тому навіть легкий йодний дефіцит на першому році життя здатний негативно впливати на тиреоїдний гормоногенез дитини та її психомоторний розвиток [5, 9–11, 14, 16].

Брак йоду протягом антенатального періоду, крім негативного впливу на розвиток плода, зумовлює обтяження процесів ранньої неонатальної адаптації новонародженого. Це може виявлятися як пролонгованою неонатальною жовтяницею, так і розладами з боку центральної та вегетативної нервової системи (руховими порушеннями, міотонією тощо). Адекватне йодне забезпечення дитини протягом перших тижнів життя сприяє становленню та дозріванню її гіпофізарно-тиреоїдної функції та значно полегшує адаптацію дитини до позаматкового існування [1, 6].

Єдиних рекомендацій щодо вживання йоду дітьми в ранньому віці на сьогодні у світі не існує. ВООЗ зазначає, що діти віком 0–5 років потребують щоденного надходження 90 мкг йоду на добу, в той час як фахівці Інституту медицини (Institute of Medicine (IOM), США) рекомендують більшу дозу (110–130 мкг/добу). У деяких країнах існують свої затверджені нормативи щодо добового споживання мікроелемента протягом першого року життя, які коливаються від 35 до 130 мкг на добу (табл. 1). На другому році життя рекомендована норма вживання йоду складає 70–90 мкг/добу [4, 7, 11, 15, 16].

Норма вживання йоду матерями-годувальницями приблизно відповідає гестаційній, але значно перебільшує потребу для невагітних жінок. Сучасні рекомендації щодо споживання йоду жінками під час лактації також варіюють у різних країнах від 160 мкг на добу в деяких державах Європи до 290 мкг/добу у США (табл. 2) [4, 7, 15].

Проте, незважаючи на такі розбіжності в рекомендаціях щодо споживання йоду, верхня безпечна

Таблиця 1

Рекомендована норма вживання йоду дітьми віком до 3-х років у різних країнах світу

Рекомендації країн	Вік	Потреба в йоді (мкг/добу)
Німеччина, Австрія	< 4 міс	40
	4–12 міс	80
	1–4 роки	100
Швейцарія	< 4 міс	50
	4–12 міс	50
	1–4 роки	90
США (IOM)	0–6 міс	110
	7–12 міс	130
	EAR/RDA	1–3 роки
Деякі країни Європи	6–12 міс	50
	1–3 роки	70
Великобританія	0–3 міс	50
	4–12 міс	60
	1–3 роки	70
Скандинавські країни	< 6 міс	—
	6–11 міс	50
	12–23 міс	70
Франція	0–6 міс	40
	7–12 міс	50
Бельгія	0–1 рік	90
Іспанія	0–1 рік	35

Таблиця 2

Рекомендована норма вживання йоду жінками під час лактації в різних країнах світу

Країни	Потреба в йоді (мкг/добу)
Німеччина, Австрія	260
Швейцарія	200
США (IOM)	290
Країни Європи	160
Скандинавські країни	200

межа його споживання в різних вікових групах досить висока та, за даними ВООЗ, складає 150 мкг/кг/добу для дітей першого півріччя життя, 140 мкг/кг/добу – у віці 7–12 міс, 50 мкг/кг/добу – для дітей 1–6 років і старших, а для матерів-годувальниць – 40 мкг/кг/добу (за даними IOM, США, – 1100 мкг/добу) [5, 16].

Синтез достатньої кількості ТГ та формування депо йоду у ЩЗ новонародженого можливе лише за надходження 15 мкг йоду на кілограм маси на добу, а в недоношених дітей – 30 мкг/кг. Дитина, яка перебуває лише на грудному вигодовуванні протягом першого півріччя життя, у нормі щоденно отримує близько (854 ± 118) мл молока, з якого всмоктується 95 % йоду, що міститься в цьому продукті [4, 16]. За висновком провідних експертів ВООЗ із питань йодного дефіциту, мати під час лактації втрачає в середньому 75–200 мкг/добу йоду залежно від продукції грудного молока, об'єм якого може коливатися від 0,6 до 1,1 л на добу [16].

Таблиця 3

Рекомендації щодо йодної профілактики у вагітних, матерів-годувальниць і дітей у регіонах, де < 90 % домогосподарств використовують йодовану сіль у харчуванні, та медіана йодурії в дітей препубертатного віку > 100 мкг/л (ВНО, 2007)

Популяційна група	Рекомендації
Жінки репродуктивного віку	Один раз на рік 400 мг йоду у вигляді йодованої олії АБО щоденне споживання препаратів калію йодиду в дозі 150 мкг/добу
Жінки під час вагітності та лактації	Один раз на рік 400 мг у вигляді йодованої олії АБО щоденне споживання препаратів калію йодиду в дозі 250 мкг/добу. Йодна саплементация не рекомендується у випадку, якщо жінка вже отримала олійний розчин йоду протягом вагітності або впродовж 3-х міс до запліднення
Діти віком від 0 до 6 міс	Одноразове вживання 100 мг йоду у вигляді йодованої олії АБО щоденне споживання препаратів калію йодиду (90 мкг/добу). Йодна дотация проводиться у випадках, якщо мати не отримувала саплементацию із застосуванням олійного розчину йоду під час вагітності або дитина не отримує грудного вигодовування
Діти віком від 7 до 12 міс	Одноразове вживання 200 мг йоду у вигляді йодованої олії у 7-місячному віці АБО щоденне вживання препаратів калію йодиду (90 мкг/добу)

Згідно з рекомендаціями ВООЗ щодо адекватного споживання йоду дитиною на першому році життя (90 мкг/добу) материнське молоко має містити мінімум 111 мкг/л йоду [13, 14].

Вміст йоду в грудному молоці визначали багато іноземних дослідників, які довели, що цей показник варіює в різних країнах та залежить винятково від йодної забезпеченості жінки під час вагітності та лактації [2, 4, 9, 10]. У країнах із достатнім йодним забезпеченням концентрація йоду в грудному молоці коливається від 78 мкг/л у Швейцарії до 892 мкг/л у Кореї; у країнах із легким та помірним йодним дефіцитом показник перебуває в межах від 43 мкг/л у Італії до 150 мкг/л у деяких регіонах Німеччини. Найнижчі показники — у країнах із високим рівнем йодного дефіциту: Конго — 15 мкг/л, Ефіопія — 5–64 мкг/л, Марокко — 38 мкг/л [4, 10].

За даними R. Semba і F. Delange (2001), які узагальнили дослідження, проведені з 1926 до 1999 рр., концентрація йоду в молозиві в жінок, які мешкали в йододефіцитних регіонах, складала лише 9–32 мкг/л, а в матерів із зобом — 13–18 мкг/л [12]. Водночас у країнах, де була ефективно запроваджена програма вживання йодованої солі, концентрація йоду в молозиві жінок була значно вищою (90–150 мкг/л). Опублікований F. Azizi і P. Smyth (2009) огляд також свідчить про високу ефективність впливу йодної профілактики на вміст йоду в молозиві та перехідному грудному молоці (117–155 мкг/л) [2]. За даними цих досліджень, найнижчий показник визначався в Новій Зеландії — країні з йододефіцитом (22 мкг/л), найвищий — у Китаї, де йодне забезпечення населення адекватне (163 мкг/л). У країнах, які зараховані ВООЗ до територій із нормальним йодним забезпеченням (Швейцарія, Німеччина, Іспанія, США, Іран, Австралія та Китай), концентрація йоду в молозиві та перехідному грудному молоці коливалася від 43 до 163 мкг/л, а у країнах із йодним дефіцитом (Бельгія, Данія) показник був у межах 78–168 мкг/л [15].

Проте концентрація йоду в грудному молоці залежить не лише від уживання матір'ю йодовмісних продуктів, а й від куріння. Так, P. Laurberg (2004) у своїх дослідженнях довів, що в жінок-годувальниць, які курять, концентрація йоду в молоці була майже вдвічі меншою, ніж у тих матерів, котрі не мають цієї шкідливої звички (26,0 проти 53,8 мкг/л відповідно). Це зумовлено негативним впливом тіоціанідів, що утворюються при курінні, на процес засвоєння йоду та прискоренням його екскреції [8].

Основне джерело надходження йоду в організм — продукти харчування, тому, безумовно, раціональне харчування матерів під час вагітності та лактації слугує запорукою адекватного забезпечення плода та дитини необхідними нутрієнтами. Проте мати-годувальниця, яка мешкає в умовах навіть легкого браку йоду та не отримує його додатково, не здатна забезпечити цим мікроелементом дитину в адекватній кількості. Тому для дітей, котрі перебувають на винятково грудному вигодовуванні, це питання в більшості країн вирішується шляхом саплементції.

У країнах, де ліквідовано йододефіцит і понад 90 % населення вживають йодовану сіль протягом тривалого часу, ВООЗ не рекомендує додатково призначати препарати йоду матерям-годувальницям та дітям, а пропонує забезпечувати повноцінне харчування з уживанням багатих на йод продуктів [13–15]. Проте в країнах із йодним дефіцитом навіть легкого ступеня рекомендується додаткове вживання препаратів калію йодиду або олійного розчину йоду в групах ризику щодо розвитку ЙДЗ (табл. 3) [13, 16].

Застосування великих («ударних») доз йодованої олії рекомендують у віддалених від цивілізації регіонах (гірських районах, пустелях та ін.), де відсутні транспортні комунікації та регулярне постачання йодованої солі [13]. Олійний розчин йоду виготовляють шляхом етерифікації ненасичених жирних кислот рослинної олії. Такі розчини мо-

Таблиця 4

Рекомендації щодо йодної профілактики в дітей грудного віку залежно від виду вигодовування (мкг/добу)

Вік дитини	Грудне вигодовування		Штучне вигодовування	
	Мати отримує 250 мкг йоду на добу	Мати не отримує препаратів йоду	Вміст йоду в молочній суміші 100 мкг/1 літр	Харчування не збагачене йодом
0—6 міс	—	90	—	90
6—12 міс	—	100—130	25—50	100—130

жуть вживатися *per os* або ін'єкційним способом (накопичуючись у жировій тканині, олійний розчин йоду засвоюється протягом тривалого часу). Проте пероральне застосування таких форм йоду — більш поширений і простіший у використанні спосіб. Звичайні дози йодованої олії складають 200—400 мг йоду на рік, і найчастіше такий спосіб йодної профілактики (ЙП) застосовується у країнах, що розвиваються, серед жінок репродуктивного віку, вагітних та дітей. Його недолік — нерівномірне в часі надходження йоду в організм та необхідність прямого контакту фахівців із пацієнтом, що збільшує витрати на проведення профілактичних заходів [13, 16].

У переважній більшості країн для ЙП серед груп ризику щодо розвитку ІДЗ застосовуються препарати калію йодиду в рекомендованих дозуваннях [16].

Загальнонаціональне дослідження вживання населенням мікронутрієнтів, проведене у 2002 р. Інститутом ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка, Інститутом медицини праці НАМН України спільно з дитячим Фондом ООН (ЮНІСЕФ), довело, що Україна є територією з помірним та легким ступенем йодного дефіциту, а частота застосування йодованої солі в домогосподарствах не перевищує 30 %. Проте у країні ще й сьогодні на законодавчому рівні не вирішена проблема обов'язкового загального йодування солі, хоча вже зроблено певні позитивні кроки в напрямі подолання йодного дефіциту. Завдяки спільним зусиллям науковців, медичних працівників та громадськості спільним наказом МОЗ та НАМН України (№ 500/71 від 11.08.2011 р.) затверджено заходи щодо виконання Загальнодержавної програми «Національний план дій щодо реалізації Конвенції ООН про права дитини» на період до 2016 року. Окремі пункти цього документа стосуються профілактики йодного дефіциту серед найбільш уразливих груп населення.

Таким чином, сумнівів щодо доцільності заходів ЙП у дітей першого року життя та матерів-годувальниць на сьогодні немає, проте необхідно пам'ятати, що в регіоні навіть легкого йододефіциту забезпечити адекватною кількістю йоду дитину грудного віку лише за рахунок уживання матер'ю йодованої солі неможливо.

У другому півріччі життя дитині вже вводиться пригодовування, а вживання грудного молока

зменшується. Сучасні протоколи з догляду та харчування дітей не рекомендують підсолювати їжу дітям протягом першого року життя. Це зумовлено тим, що кількість йоду в йодованій солі відповідає потребам дорослої людини, яка споживає від 4 до 10 г солі на добу. У дітей раннього віку потреба в натрії в кілька разів нижча, ніж у дорослих (вона повністю покривається за рахунок мікроелемента, що міститься в продуктах, які отримує дитина), а потреба в йоді лише дещо менша, ніж у дітей старшого віку та дорослих (90 мкг/добу). У зв'язку з цим за умов досолювання страв пригодовування відбудеться перевантаження організму дитини натрієм, а отримана кількість йоду буде недостатньою для відновлення дефіциту мікронутрієнту. Тому для профілактики йодного дефіциту в дітей грудного віку заходи масової ЙП не застосовуються.

ЙП у дітей першого року життя, які перебувають на грудному вигодовуванні, може здійснюватися шляхом призначення препаратів калію йодиду (наприклад «Йодомарину 200») матері щоденно протягом усієї лактації (лактаційна ЙП) на тлі вживання йодованої солі. Якщо мати-годувальниця не отримує ЙП або дитина отримує суміш без відповідного вмісту йоду, необхідно застосовувати індивідуальну ЙП — роздібнити препарат калію йодиду (наприклад, 1 табл. «Йодомарину 100») і дати його безпосередньо дитині *per os*, після розчинення у грудному молоці або в рідині для пиття (табл. 4). Препарат не має смаку та запаху.

Якщо жінка під час лактації отримує вітамінно-мінеральні комплекси (ВМК), то слід враховувати вміст йоду в цих препаратах. За відсутності йоду у складі вітамінно-мінеральних комплексів слід застосовувати рекомендовану профілактичну дозу калію йодиду (250 мкг/добу), а в разі наявності у препараті 100—150 мкг йоду слід рекомендувати матері додатково вживати щоденно 100—150 мкг калію йодиду.

На сьогодні вже доведено, що застосування лактаційної ЙП має не лише позитивний вплив на стан гіпофізарно-тиреоїдної системи дитини та його когнітивні функції, а й значно знижує ризик розвитку ІДЗ у матері-годувальниці і сприяє збільшенню кількості грудного молока та тривалій лактації.

У разі штучного вигодовування доцільно використовувати замітники грудного молока, збагачені йодом (групова ЙП). Оптимальним є вміст йоду в

молочній суміші для доношених дітей — до 100 мкг/л, для недоношених — до 200 мкг на 1 літр готового продукту [13, 16]. Нині це доступно для населення, адже всі дитячі молочні суміші як вітчизняного, так і закордонного виробництва збагачені йодом (від 40 до 100 мкг на 1 л готового продукту). При використанні заміників грудного молока з недостатнім вмістом йоду (до 90 мкг/1 л) додаткове введення йоду в раціон дитини проводиться індивідуально залежно від вмісту мікроелемента в суміші та його спожитої кількості так, щоб дитина отримала вікову норму йоду. Це стосується й профілактики йододефіциту у другому півріччі життя, коли обсяг спожитої суміші поступово зменшується за рахунок розширення раціону дитини.

Отже, достатнє надходження йоду в організм — невідмінна умова нормального розвитку дитини. Враховуючи епідеміологічну ситуацію в Україні щодо йодного дефіциту та спираючись на офіційні рекомендації ВООЗ і Міжнародної ради з контролю за ЙДЗ, застосування ЙП вважаємо обґрунтованим і доцільним, особливо у групах ризику.

Вживання йодованої солі як засобу масової ЙП ефективне для широких верств населення, окрім вагітних, матерів-годувальниць та дітей раннього віку, коли фізіологічна потреба організму в цьому мікронутрієнті значно збільшується. Для цих категорій доцільно застосовувати індивідуальну (вживання калію йодиду) або групову (збагачені йодом заміники грудного молока) ЙП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Трошина Е.А., Абдулхаїрова Ф.М., Сеникієва А.В., Мельніченко Г.А. Профілактика дефіциту йоду у вагітних і годуючих жінок // *Consilium medicum*.— Vol. 11, N 6.— С. 83—86.
2. Azizi F., Smyth P. Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition // *Clin. Endocrinol.*— 2009.— Vol. 70 (5).— P. 803—809.
3. Becker D.V., Braverman L.E., Delange F. et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation— United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association // *Thyroid*.— 2006.— Vol. 16 (10).— P. 949—951.
4. Delange F. Optimal Iodine Nutrition during Pregnancy, Lactation and the Neonatal Period // *Int. J. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 2.— P. 1—12.
5. FAO, WHO. Iodine // Vitamin and mineral requirements in human nutrition.— Geneva: World Health Organization, 2004.— P. 303—317.
6. Fiengold S.B., Brawn R.S. Neonatal Thyroid Function // *NeoReviews*.— 2010.— Vol. 11, N 11.— P. 640—645.
7. Institute of Medicine, Academy of Sciences, USA. Dietary reference intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc.— Washington: National Academy Press, 2001.— P. 258—289.
8. Laurberg P., Nohr S.B., Pedersen K.M. et al. Iodine Nutrition in Breast-Fed Infants Is Impaired by Maternal Smoking // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2004.— Vol. 89.— P. 181—187.
9. Leung A., Pearce E.N., Braverman L.E. Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*— 2011.— Vol. 40 (4).— P. 765—777.
10. Mulrine H.M., Skeaff S.A., Ferguson E.L. et al. Breast-milk iodine concentration declines over the first 6 mo postpartum in iodine-deficient women // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2010.— Vol. 92 (4).— P. 849—856.
11. Opinion of the Scientific Committee on Food on the revision of reference values for nutrition labeling.— Brussels, Belgium, 2003.— 17 p.
12. Semba R.D., Delange F. Iodine in human milk: perspectives for infant health // *Nutr Rev.*— 2001.— Vol. 59 (8).— P. 269—278.
13. WHO. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd ed. // WHO.— Geneva, 2007.— P. 1—98.
14. WHO/UNICEF/USAID. Indicators for assessing infant and young child feeding practices. Part I: Definitions. WHO.— Geneva, 2008.— P. 3—4.
15. WHO. Secretariat on behalf of the participants to the consultation Andersson M., De Benoist B., Delange F., Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutrition*.— 2007.— Vol. 10 (12A).— P. 1606—1611.
16. Zimmermann M.B. Iodine deficiency // *Endocr. Rev.*— 2009.— Vol. 30 (4).— P. 376—408.

Профілактика йодного дефіциту у дітей грудного віку

Н.А. Бєлїх

В статтю представлені сучасні підходи к профілактиці йодного дефіциту у дітей грудного віку на основі аналізу літературних даних. Розглянуті можливості оптимального вибору профілактичних заходів.

Ключові слова: йодний дефіцит, діти грудного віку, годуюча мати, грудне годуюння.

Prevention of iodine deficiency in infants

N.A. Belykh

The article presents modern approaches to prevention of the iodine deficiency in infants based on the literature analysis. The possibilities of an optimum choice of preventive measures are considered.

Key words: iodine deficiency, infants, feeding mother, chest feeding. □

Використання інсулінових pomp у лікуванні цукрового діабету 1 типу у дітей та підлітків*

О. Кордоноурі, Р. Хартманн, Т. Данн

Bult Diabetes Centre for Children and Adolescents,
Ганновер, Німеччина

Останніми десятиріччями поширюється використання інсулінових pomp в лікуванні цукрового діабету (ЦД) 1 типу у дітей та підлітків. Частими причинами зміни типу інсулінотерапії з багаторазових щоденних ін'єкцій інсуліну на помпову інсулінотерапію (ПІТ) є часті і (або) важкі гіпоглікемії, феномен «вранішньої зорі», незадовільний глікемічний контроль, бажання мати більш «гнучкий» спосіб життя, голкофобія. У дітей найменшого та дошкільного віку застосування ПІТ часто розпочинається від моменту встановлення діагнозу ЦД. ПІТ дає змогу встановлювати індивідуальний режим надходження базального інсуліну, а також болюсного, залежно від спожитої їжі, використовуючи різні типи болюсів. Поглиблене та інтенсивне навчання батьків основам і особливостям застосування ПІТ необхідне для розуміння і правильного застосування помпових дозаторів. Зростання доказів, що були отримані в результаті багатоцентрових досліджень, а також в результаті метааналізів рандомізованих контрольованих досліджень у педіатричних пацієнтів, демонструє, що пацієнти на ПІТ здатні досягти кращої компенсації ЦД, одночасно зі зменшенням частоти гіпоглікемії, порівняно з тими пацієнтами, що використовують багаторазові щоденні ін'єкції.

Ключові слова: помпова інсулінотерапія (ПІТ), болюсні та базальні режими, діти, підлітки.

Відомо, наскільки важливий постійний глікемічний контроль для хворих на цукровий діабет 1 типу для забезпечення мінімального ризику появи мікро- і макросудинних ускладнень. Сьогодні основний метод уведення інсуліну як у дорослих, так і в дітей — підшкірні його ін'єкції.

Протягом останніх 10 років у багатьох країнах проводяться клінічні дослідження з використання методу безперервного підшкірного введення інсуліну за допомогою інсулінових pomp для лікування цукрового діабету. У Німеччині кількість дітей, які користуються помпами, із 2000 року збільшилася вдвічі. Теоретично помпи забезпечують найбільш фізіологічне надходження інсуліну завдяки можливості вводити більш точну його кількість, а також поєднувати безперервне добове введення базального інсуліну з уведенням болюсів. А практично — помпи дають відносну свободу від суворо розпланованого режиму харчування й максимальну точність уведення необхідної в цей момент кількості інсуліну. Уперше дослідження було проведено в США на дорослих хворих на цукровий діабет

для вивчення якості контролю хвороби та запобігання ускладнень. Е.А. Boland [4] відзначав у дорослих пацієнтів, які користувалися помпами, не лише значне покращення глікемічного контролю протягом року, а й зменшення кількості випадків гіпоглікемії.

Нині в пацієнтів з діабетом досить часто спостерігаються випадки прихованої гіпоглікемії, феномену «ранкової зорі», незадовільний рівень глікемічного контролю, що є основними показаннями для переходу на використання інсулінових pomp для поліпшення якості життя й усунення страху перед голкою [6, 31]. Спочатку помпи використовувалися тільки дорослими пацієнтами, проте останнім часом усе більша кількість дітей уводять інсулін за допомогою інсулінової помпи. У немовлят і дітей дошкільного віку помпи використовують з моменту діагностування діабету, оскільки це забезпечує не лише більш гнучкий графік життя, а й менш болючу процедуру введення інсуліну, а також можливість точнішого введення його малих доз [2]. У нашому центрі близько 60 % дітей лікуються за допомогою pomp, з них 70 % — це діти віком до 6 років.

* Diabetes Research and Clinical Practice.— 2011.— Vol. 93.— P. S118—S124.

Клінічне використання інсулінових pomp

Методика використання pomp відрізняється в різних клініках і ґрунтується більшою мірою на емпіричному досвіді, ніж на принципах доказової медицини [1, 9, 13]. Кілька досліджень показали, що доза базального інсуліну залежить від віку пацієнта й відрізняється від норм дорослих [7, 16, 20]. Дорослі мають вищу потребу в базальному інсуліні через наявність феноменів «ранкової зорі» та «вечірньої зорі», тимчасом як дітям більша кількість базального інсуліну (необхідного для нейтралізації печінкового гліконеогенезу) потрібна в другій половині дня. Проте немає узгодженої думки з приводу кількості базального інсуліну в дітей і дорослих при використанні інсулінових pomp. Доза базального інсуліну відповідає кількості не харчового інсуліну, а того інсуліну, який залежить від глікогенезу в печінці. На практиці правильна базальна доза визначається за умови, що кожний прийом їжі має супроводжуватися введенням харчових болосів інсуліну, водночас обмеження в їжі не повинні призводити до гіпоглікемії. Базальна доза інсуліну для конкретного періоду часу визначається за допомогою регулярних визначень глікемії на тлі голодування. Процедура такого тестування наведена в таблиці. Відповідно до концепції нашого центру доза базального інсуліну не повинна перевищувати 30–40 % загальної добової дози, у той час як потреба в харчовому інсуліні становить 50–60 % загальної дози. Користувач інсулінової помпи має можливість коректувати базальну дозу, наприклад, збільшити або зменшити її на кілька годин, урахувавши власні фізіологічні потреби в інсуліні в різний час протягом доби.

При застосуванні помпи потреба в харчовому інсуліні покривається за рахунок введення болосу. Харчові болоси залежать від прийому вуглеводів, потреби в інсуліні на їжу в певний час доби, рівня глюкози в крові й фізичної активності. Зазвичай потреба в харчовому інсуліні більша вранці, надалі, ближче до вечора, знижується. Пацієнтам необхідно знати свою потребу в інсуліні на їжу в різний час доби (вуглеводний коефіцієнт), щоб уводити адекватну дозу інсуліну. Інсулінові помпи можуть надавати точні дані щодо використаної кількості інсуліну за допомогою розділу в меню помпи «Історія болосів». У багатьох інсулінових помпах ці дані можна завантажити в комп'ютер і представити у вигляді графіка з метою аналізу кількості споживаних вуглеводів, витрат інсуліну, рівня глюкози тощо. Багато сучасних pomp мають функцію болос-калькулятора, яка чітко розраховує необхідну в певний момент кількість інсуліну, враховуючи кількість вуглеводів, що планується вжити, рівень глюкози крові, а також кількість активного інсуліну, котрий був уведений для корекції рівня глюкози крові протягом останніх 2–6 год і ще «працює».

Таблиця

Процедура тесту голодування для перевірки правильності розрахунку базальної дози інсуліну при застосуванні pomp

Тривалість тесту — 6:00
Початок тесту — 2 (3) год після прийому їжі
Склад їжі під час останнього прийому — вуглеводи не більше 40 г
Рівень глюкози перед початком тесту — менше 10 ммоль/л
Вимірювання глюкози протягом тесту — щогодини
Умови тесту — немає фізичної активності, рідина й невелика кількість бобових
Переривання тесту — у разі гіпоглікемії, рівня глюкози менше 3 ммоль/л або гіперглікемії з кетонурією чи кетонемією

Кожен користувач помпи може експериментувати з основними трьома способами введення болосу інсуліну, щоб визначити найкращий варіант для певного прийому їжі. Вибір болосу залежить від тривалості вживання їжі та від її виду (має значення швидкість усмоктування й засвоєння цієї їжі). Правильний спосіб введення болосного інсуліну забезпечує кращий контроль над рівнем глюкози в крові та максимально наближується до фізіологічних потреб.

Типи болосів:

Стандартний, або нормальний, болос — одномоментне введення всієї дози інсуліну. Він найбільш наближений до ін'єкції шприцом. **Квадратний болос** — повільне, «розтягнуте» на певний проміжок часу введення інсуліну. **Подвійний болос, або болос подвійної хвилі** — комбінація нормального одномоментного болосу і квадратного болосу. Ця форма забезпечує введення певної початкової дози інсуліну й потім розподіляє залишкову кількість інсуліну на певний час.

М.А. O'Connell [28] визначив, що кращий постпрандіальний глікемічний профіль та попередження розвитку гіпоглікемії забезпечується за умови використання саме квадратного болосу (50 % пацієнтів використовували стандартний, або нормальний, болос і 50 % — болос тривалої дії на 2 год) для їжі з низьким глікемічним індексом порівняно зі стандартним (нормальним одномоментним) болосом. Для висококалорійної їжі, яка містить вуглеводи, білки й багата на жири (довго всмоктуються й повільно засвоюються), застосування подвійного болосу (комбінація нормального та квадратного болосів) вважається найефективнішим [5]. Саме такого висновку дійшов Н.Р. Chase, який проаналізував 6-годинний постпрандіальний рівень глюкози крові у 9 пацієнтів. У своєму дослідженні він використовував 4 різні комбінації введення інсуліну: 1 —

стандартний, або нормальний, одномоментний болюс за 10 хв до їжі; 2 — два окремі нормальні болюси по 50 % від загальної дози з проміжком у 90 хв; 3 — квадратний болюс тривалістю 2 год; 4 — подвійний болюс (70 % — нормальний болюс, 30 % — квадратний болюс тривалістю понад 2 год). Найкращий постпрандіальний глікемічний профіль забезпечила 4-та комбінація — болюс подвійної хвили.

У нещодавній публікації Е. Pankowska і співавт. [30] повідомляли про зниження рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у пацієнтів, що використовують болюс подвійної хвили або квадратний болюс принаймні один раз на день порівняно з пацієнтами, які застосовують лише нормальний одномоментний болюс.

Вибір інсуліну та катетерів при використанні помп

Більшість дітей користуються аналогами інсуліну короткої дії [6, 37], у разі помпової інсулінотерапії 91 % користувачів застосовували аналоги інсуліну короткої дії. У Німеччині використовуються всі три аналоги: аспартам («НовоРапід»), лізпро («Хумалог»), глутілін («Епайдра»). Їх перевага — швидке зниження рівня глюкози в крові. Крім того, батьки мають можливість вводити інсулін після прийому їжі у зв'язку з непередбачуваним споживанням їжі дітьми, і при цьому ризик гіпоглікемії не збільшується, незважаючи на часті болюси. Аналоги інсуліну швидкої дії представлені тільки в концентрації 100 Од (100 Од в 1 мл). Якщо базальна швидкість інсуліну (Од/год) досить низька, 0,025 Од/год або 0,05 Од/год, це може призвести до закупорки катетера внаслідок високої концентрації інсуліну в цьому об'ємі. У новонароджених і малюків, у яких дуже низька базальна швидкість введення інсуліну, така закупорка може відбутися за кілька годин. Для запобігання цій проблемі необхідно збільшити об'єм, для чого інсулін розбавляють розчином, що не містить інсуліну. Була досліджена стабільність суміші інсуліну аспарт («НовоРапід») і розведеного нейтрального протаміну Хагедорна (NPH), у результаті отримали розчини з кінцевою концентрацією інсуліну 10 Од (10 Од в 1 мл) і 50 Од (50 Од в 1 мл). Обидва розчини інсуліну вводилися при температурі 37 °С за допомогою інсулінової помпи. Обидві суміші зберегли свої біологічні властивості більше ніж на 97 % після 7 днів. Закупорки катетера не спостерігалося [19].

Катетери, що знімаються «на місці» (трубочка катетера від'єднується від канюлі, яка залишається на тілі), частіше використовують діти та дорослі під час фізичної активності. Також має значення довжина канюлі. У дітей менший підшкірно-жировий шар, тому довжина канюлі в них має бути 6–8 мм. Тefлонові канюлі частіше використовують у дітей, які бояться вводити голку. Але закупорка катетера рідше відбувається при викорис-

танні сталевих голки, хоча з цього приводу спеціальні дослідження не проводилися. Будь-які катетери рекомендується міняти кожних 2–3 дні.

Вивчення звітів, отриманих з пам'яті помпи, для корекції інсулінотерапії

Найновіша опція інсулінових помп — можливість зберігати в пам'яті помпи протягом 90 днів усі дані про введені болюси, використання болюс-калькулятора, заправку (заповнення) інфузійної системи, зміни показників глюкози крові. Дослідження з використання цієї функції інсулінових помп продемонстрували взаємозв'язок між кількістю болюсів, уведених за добу, і рівнем HbA_{1c} [6, 7].

Кожна маніпуляція, здійснена інсуліновою помпою, її точний час і всі дози інсуліну записуються в пам'ять помпи. Це дає змогу пацієнтові самому проводити моніторинг коливань рівня глюкози й керувати лікуванням. Дані цих звітів автоматично передаються на комп'ютер, до якого підключається помпа, і надалі їх вивчає лікар. З одного боку, приватна інформація може стати відкритою (що можливо при телемедицині), з другого боку, виникає питання про збереження даних. Тільки довірливі стосунки між лікарем і пацієнтом можуть вирішити цю проблему. За умови правильного використання цієї функції сучасні методи інсулінотерапії удосконалюються в найближчому майбутньому.

Глікемічний контроль у дітей, які використовують інсулінову помпу

Дослідження рівня HbA_{1c} у дітей із безперервним підшкірним введенням інсуліну продемонструвало нижчий його рівень, ніж у дітей зі щоденними ін'єкціями інсуліну [6, 8]. Так, середній рівень HbA_{1c} у 1041 пацієнта, який був на помповій інсулінотерапії, складав $(8,0 \pm 1,3)$ % із нижчими показниками в дошкільнят $((7,5 \pm 0,9)$ %) і підлітків $((7,7 \pm 1,0)$ %), ніж у дорослих $((8,3 \pm 1,4)$ %). Для порівняння, середній рівень HbA_{1c} у дітей і дорослих, які отримували щоденні підшкірні ін'єкції інсуліну, становив $(8,6 \pm 1,6)$ % (2780 пацієнтів — у 1995 р.) і $(8,7 \pm 1,7)$ % (2101 пацієнтів — у 1998 р.). Наведені дані демонструють, що безперервне підшкірне введення інсуліну покращує глікемічний контроль і знижує рівень HbA_{1c} у дітей без ризику гіпоглікемії [6, 8].

У багатоцентровому дослідженні (868 дітей із цукровим діабетом) В.І. Jakisch показав [17], що безперервне підшкірне введення інсуліну — безпечна форма інтенсивної інсулінової терапії, що має такий само глікемічний ефект, як й ін'єкції інсуліну, але меншу частоту гіпоглікемії і діабетичного кетоацидозу, що може знизити потребу в добовій кількості інсуліну протягом наступних 3 років. Також у цьому дослідженні було відзначено

швидке зниження рівня HbA_{1c} у періоді від першого місяця до одного року від початку використання інсулінової помпи [17, 22].

Існують дані, що переведення дитини на безперервне підшкірне введення інсуліну показує сприятливу дію на глікемічний контроль і показники глікемії. Так, позитивні результати можуть виявлятися вже протягом першого року використання помпи в дітей віком до 12 років [22]. При цьому необхідний адекватний контроль з боку батьків.

У дослідженнях R. Nimгі було показано, що в пацієнтів з попередньо високим рівнем HbA_{1c} ($\geq 10,0\%$) після початку помпової терапії спостерігалось значне зниження рівня HbA_{1c} ($-1,7\%$), хоча діти, які мали до використання інсулінової помпи близький до нормального рівень HbA_{1c} ($\leq 7,0\%$), не відзначали такого результату [27]. Дослідження демонструє, що в пацієнтів із добрим глікемічним контролем, котрі отримують щоденні ін'єкції інсуліну, також зменшується ризик гіпоглікемій. Проте в пацієнтів з поганим глікемічним контролем на щоденних ін'єкціях застосування помпи може сприяти поліпшенню цільових показників рівня глікемії. Дослідження, що тривало протягом року й охоплювало 222 пацієнта зі щоденними ін'єкціями інсуліну (щонайменше 4 ін'єкції на добу, 39,7% від загальної групи) і 329 пацієнтів з безперервним підшкірним введенням інсуліну (58,9% від загальної групи), визначило середній рівень HbA_{1c} у хворих обох груп (рисунок). Ми вважаємо, що обидві форми введення інсуліну допоможуть пацієнту знайти прийнятний для нього спосіб інсулінотерапії.

Крім клінічних досліджень, є також дані метааналізів, що містять результати обстеження дітей на помповій інсулінотерапії [18, 25, 29, 33]. Дві форми введення інсуліну порівнювали за двома крите-

ріями: ефективністю глікемічного контролю й частотою гіпоглікемій. Завдяки використанню аналогів інсуліну короткої та тривалої дії схеми щоденного ін'єкційного введення інсуліну змінилися [25, 29, 33]. Під час обстеження дітей E. Pankowska зазначила, що безперервне підшкірне введення інсуліну ефективніше для поліпшення глікемічного контролю й дає змогу зменшити денну потребу в інсуліні [29]. В останньому Кокранівському огляді в розділі про метаболічні й ендокринні захворювання, що охоплює 23 рандомізовані дослідження (976 пацієнтів), ідеться про статистично достовірну різницю в рівнях HbA_{1c} на користь використання помпової інсулінотерапії та зниження в цих пацієнтів частоти гіпоглікемій [25]. J. Pickup і A.J. Suttен у своєму дослідженні також продемонстрували значне зниження частоти гіпоглікемій у пацієнтів при безперервному введенні інсуліну порівняно з його традиційним введенням за допомогою шприців [33]. Цікавий той факт, що значне зниження частоти гіпоглікемій було доведено у хворих із більшою тривалістю діабету, а рівень HbA_{1c} суттєвіше знижувався в пацієнтів, у яких показник був максимальним до початку дослідження.

Рівень життя у хворих на помповій інсулінотерапії

Застосування інсулінових pomp позитивно впливає на життя не лише пацієнтів, а й людей, які за ними доглядають. У них з'являється можливість тривалого сну без перерви на ін'єкції, свобода від суворо розпланованого режиму харчування, забезпечується більш точна відповідність між кількістю харчового інсуліну і складом їжі, якісніший моніторинг глюкози, значно рідше проводиться прокол пальців ланцетом, і, відповідно, він менш болючий. R. Lin-

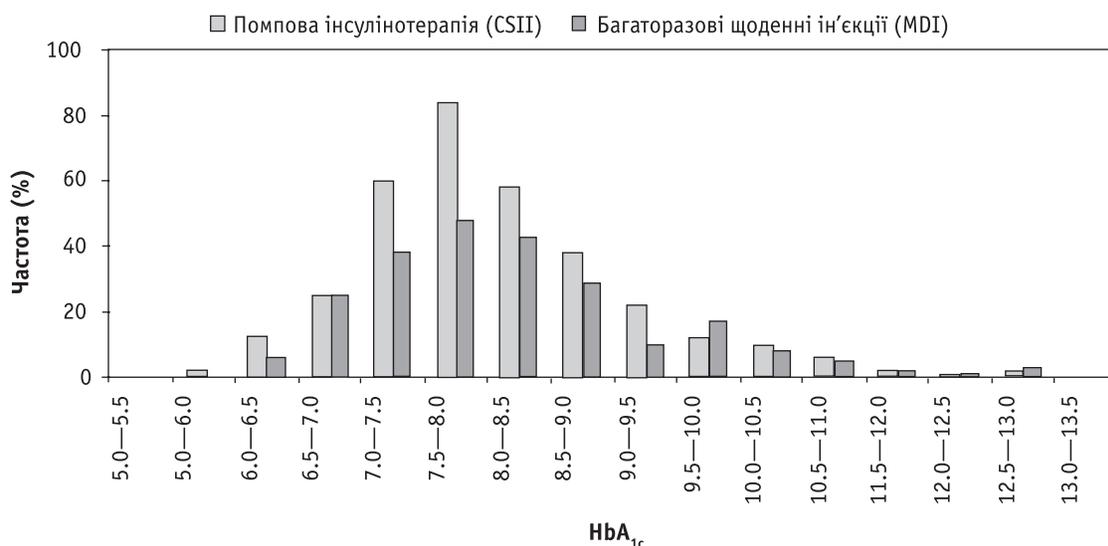


Рисунок. Порівняння середніх рівнів HbA_{1c} у пацієнтів ($n = 222$) із застосуванням щоденних ін'єкцій інсуліну і в пацієнтів ($n = 329$) на інсулінових помпах (дані центру з лікування діабету, Ганновер, Німеччина)

keschova провела оцінку якості життя, використовуючи спеціальне анкетування пацієнтів з діабетом, і виявила, що рівень життя значно поліпшився у хворих, які почали використовувати інсулінові помпи [24]. У нещодавньому опублікованому дослідженні, де брали участь діти (32 пацієнти), доктор S. Knight зі співавт. довели не лише покращення рівня глікемічного контролю, настрою та поведінки, а й поліпшення деяких складних когнітивних навичок після початку використання помпової інсулінотерапії [21].

Висновки

Останнім часом з'явилася можливість комбінування інсулінової терапії за допомогою помп із системою постійного моніторингу глюкози в одному приладі (інсулінові помпи Paradigm Veo® Insulin Pump та системи безперервного моніторингу глюкози Medtronic MiniMed Inc, Northridge, CA). Система постійного моніторингу глюкози дає змогу вимірювати дані рівня глюкози кожні 5 хв та інформувати пацієнта про зміни рівня глюкози. Переваги цієї комбінації було показано в кіль-

кох дослідженнях [12], але поки що достатньої доказової бази немає. Утім, успішне лікування за допомогою інсулінових помп, зниження HbA_{1c} менше 7 % найчастіше можливо саме в разі використання системи постійного моніторингу глюкози крові. Схожі результати були отримані в ході досліджень, що виконувались Організацією з проведення клінічних досліджень дитячого діабету [35, 36]. Отримані дані продемонстрували, що в пацієнтів, які в інсулінових помпах часто використовували безперервний моніторинг глюкози, зменшилися коливання рівня глюкози, збереглася більша кількість залишкових β-клітин після 12 міс застосування інсулінової помпи [23]. Нині необхідно проводити більше клінічних досліджень із цього питання.

Протягом останнього часу все більше пацієнтів із цукровим діабетом використовують інсулінові помпи. При цьому все популярнішим серед них стає комбінована система використання помп і постійного моніторингу глюкози, що є важливим кроком у розробці замкнутої системи лікування цукрового діабету.

Статтю надано компанії «Мед Ек Сервіс»

ЛІТЕРАТУРА

- Ahern J.A.H., Boland E.A., Doane R. et al. Insulin pump therapy in pediatric patients: a therapeutic alternative to safely lower HbA_{1c} levels across all age groups // *Pediatr. Diabetes.*— 2002.— Vol. 3.— P. 10—15.
- Berghaeuser M.A., Kapellen T., Heidtmann B. et al. German working group for insulin pump treatment in paediatric patients. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria // *Pediatr. Diabetes.*— 2008.— Vol. 9.— P. 590—595.
- Bharucha T., Brown J., McDonnell C. et al. Neonatal diabetes mellitus: insulin pump as an alternative management strategy // *J. Paediatr. Child Health.*— 2005.— Vol. 41.— P. 522—526.
- Boland E.A., Grey M., Oesterle A. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 1999.— Vol. 22.— P. 1779—1784.
- Chase H.P., Saib S.Z., MacKenzie T. et al. Post-prandial glucose excursions following four methods of bolus insulin administration in subjects with type 1 diabetes // *Diabet. Med.*— 2002.— Vol. 19.— P. 317—321.
- Danne T., Battelino T., Jarosz-Chobot P. et al. PedPump Study Group. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries // *Diabetologia.*— 2008.— Vol. 51.— P. 1594—1601.
- Danne T., Battelino T., Kordonouri O. et al. A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 countries // *Pediatr. Diabetes.*— 2005.— Vol. 6.— P. 193—198.
- Danne T., Mortensen H.B., Hougaard P. et al. Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. Persistent differences among centers over 3 years in glycaemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidore Study Group // *Diabetes Care.*— 2001.— Vol. 24.— P. 1342—1347.
- Danne T., von Schutz W., Lange K. et al. Current practice of insulin pump therapy in children and adolescents.— the Hannover recipe // *Pediatr. Diabetes.*— 2006.— Vol. 7 (suppl. 4).— P. 25—31.
- DCCT Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial // *J. Pediatr.*— 1994.— Vol. 125.— P. 177—188.
- DCCT Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.*— 1993.— Vol. 329.— P. 977—986.
- Halvorson M., Carpenter S., Kaiserman K., Kaufman F.R. A Pilot trial in pediatric patients with the sensor-augmented pump: combining real-time continuous glucose monitoring with the insulin pump // *J. Pediatr.*— 2007.— Vol. 150.— P. 103—105.
- Hanas R. Selection for and initiation of continuous subcutaneous insulin infusion // *Horm. Res.*— 2002.— Vol. 57 (suppl. 1).— P. 101—104.
- Hirsch I.B., Abelson J., Bode B.W. et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study // *Diabetes Technol. Ther.*— 2008.— Vol. 10.— P. 377—383.
- Holder M., Ludwig-Seibold C., Lilienthal E., Ziegler R., Heidtmann B., Holl R.W. für die DPV-Wiss Initiative (2007) Trends in der Insulinpumpentherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes von 1995—2006: Daten der DPV-Initiative // *Diabetologie.*— Vol. 2.— P. 169—174.
- Holterhus P.M., Odendahl R., Oesingmann S. et al. Classification of distinct baseline insulin infusion patterns in children and adolescents with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion therapy // *Diabetes Care.*— 2007.— Vol. 30.— P. 568—573.
- Akisch B.I., Wagner V.M., Heidtmann B. et al. German / Austrian DPV Initiative and Working Group for Paediatric Pump Therapy. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) in paediatric Type 1 diabetes: a multicentre matched-pair cohort analysis over 3 years // *Diabet. Med.*— 2008.— Vol. 25.— P. 80—85.
- Jeitler K., Horvath K., Berghold A. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // *Diabetologia.*— 2008.— Vol. 51.— P. 941—951.
- Jorgensen D., Solbeck H., Harboe E. Dilution of Novolog (insulin aspart 100 U/ml) with NPH medium for small dose use in continuous subcutaneous insulin infusion does not affect in-vitro stability // *Diabetes.*— 2005.— Vol. 54 (suppl. 1).— A102 (abstract).
- Klinkert C., Bachran R., Heidtmann B., Grabert M., Holl R.W. for the DPV-Initiative. Age-specific characteristics of the basal insulin-rate for pediatric patients on CSII // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*— 2008.— Vol. 116.— P. 118—122.
- Knight S., Northam E., Donath S. et al. Improvements in cognition, mood and behaviour following commencement of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in children with type 1 diabetes mellitus: a pilot study // *Diabetologia.*— 2009.— Vol. 52.— P. 193—198.
- Kordonouri O., Hartmann R., Lauterborn R. et al. Age-specific advantages of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) as compared with multiple daily injections (MDI) in pediatric patients: one year follow-up com-

- parison by matched-pair analysis // *Diabetes Care*.— 2006.— Vol. 29.— P. 133—134.
23. Kordonouri O., Pankowska E., Rami R. et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes.— results of the pediatric ONSET study after 12 months of treatment // *Diabetologia*.— 2010.— Vol. 53.— P. 2487—2495.
 24. Linkeschova R., Raoul M., Bott U. et al. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years // *Diabet. Med.*— 2002.— Vol. 19.— P. 746—751.
 25. Misso M.L., Egberts K.J., Page M. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2010.— Vol. 1.— CD005103.
 26. Mortensen H.B., Robertson K.J., Aanstoot H.J. et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes // *Diabet. Med.*— 1998.— Vol. 15.— P. 752—759.
 27. Nimri R., Weitrob N., Benzaquen H. et al. Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study // *Pediatrics*.— 2006.— Vol. 117.— P. 2126—2131.
 28. O'Connell M.A., Gilbertson H.R., Donath S.M., Cameron F.J. Optimizing postprandial glycaemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy // *Diabetes Care*.— 2008.— Vol. 31.— P. 1491—1495.
 29. Pankowska E., Blasik M., Dziechciarz P. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials // *Pediatr. Diabetes*.— 2009.— Vol. 10.— P. 52—58.
 30. Pankowska E., Szybowska A., Lipka M. et al. Application of novel dual wave meal bolus and its impact on glycated hemoglobin A1c level in children with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes*.— 2009.— Vol. 10.— P. 298—303.
 31. Phillip M., Battelino T., Rodriguez H. et al. European Society for Paediatric Endocrinology; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*.— 2007.— Vol. 30.— P. 1653—1662.
 32. Pickup J., Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes // *Diabetes Care*.— 2002.— Vol. 25.— P. 593—598.
 33. Pickup J., Sutton A.J. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion // *Diabet. Medicine*.— 2008.— Vol. 25.— P. 765—774.
 34. Prince C.T., Becker D.J., Costacou T. et al. Changes in glycaemic control and risk of coronary artery disease in type 1 diabetes mellitus: findings from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC) // *Diabetologia*.— 2007.— Vol. 50.— P. 2280—2288.
 35. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359.— P. 1464—1476.
 36. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes // *Diabetes Care*.— 2009.— Vol. 32.— P. 1947—1953.
 37. Tubiana-Rufi N., Coutant R., Bloch J. et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study // *Horm. Res.*— 2004.— Vol. 62.— P. 265—271.
 38. Weissberg-Benchell J., Antisdel-Lomaglio J., Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis // *Diabetes Care*.— 2003.— Vol. 26.— P. 1079—1087.

Использование инсулиновых помп в лечении сахарного диабета 1 типа у детей и подростков

О. Кордоноури, Р. Хартманн, Т. Данн

Последние десятилетия распространяется использование инсулиновых помп в лечении сахарного диабета (СД) 1 типа у детей и подростков. Частыми причинами изменения типа инсулинотерапии с многократных ежедневных инъекций инсулина на помповую инсулинотерапию (ПИТ) становятся частые и (или) тяжелые гипогликемии, феномен «утренней зари», неудовлетворительный гликемический контроль, желание иметь более «гибкий» образ жизни, иглокофобия. У детей младшего и дошкольного возраста применение ПИТ часто начинается с момента установления диагноза СД. ПИТ позволяет устанавливать индивидуальный режим поступления базального, а также болюсного инсулина в зависимости от принимаемой пищи, используя различные типы болюсов. Углубленное и интенсивное обучение родителей основам и особенностям применения ПИТ необходимо для понимания и правильного применения помповых дозаторов. Увеличение количества доказательств, полученных в результате многоцентровых исследований, а также метаанализа рандомизированных контролируемых исследований у педиатрических пациентов, демонстрирует, что пациенты с ПИТ способны достичь лучшей компенсации СД одновременно со снижением частоты гипогликемий в сравнении с теми пациентами, которые используют многократные ежедневные инъекции.

Ключевые слова: насосная инсулинотерапия, болюсные и базальные режимы, дети, подростки.

Treatment of type 1 diabetes of children and adolescents using insulin pumps

O. Kordonouri, R. Hartmann, T. Danne

In the last decades, we are experiencing an increasing use of insulin pumps for the treatment of type 1 diabetes in children and adolescents. The most frequent reasons for switching from insulin injection schemes to pump therapy are frequent and/or severe hypoglycaemia, dawn phenomenon, poor glycaemic control, wish for more flexibility in daily life, and needle phobia. In toddlers and preschoolers, pumps are frequently introduced from the onset of type 1 diabetes. Pumps offer the possibility of adjusting basal insulin rates individually on an age-dependent manner as well as of optimizing meal-related insulin requirements according to the meal composition by using three different kinds of boluses. Structured and intensive education of patients and their families on basics and specific requirements of insulin pump therapy is essential in order to get them familiar with the devices and their features. There is increasing evidence both from multicentre cross-sectional studies as well as from meta-analyses of randomized clinical trials in paediatric populations showing that patients with pump therapy can achieve a more favourable metabolic control accompanied with less hypoglycaemic events than those with multiple daily injections.

Key words: CSII, Bolus management, Basal rates, Children Adolescents. □

Інформаційний бюлетень для хворих

Дефіцит гормону росту в дітей

ЩО ТАКЕ ДЕФІЦИТ ГОРМОНУ РОСТУ?

Недостатність гормону росту — це рідкісне захворювання, при якому в організмі не виробляється достатньої кількості гормону росту. Гормон росту продукується гіпофізом — маленькою залозою, що розміщена близько до основи мозку.

У дітей гормон росту має основне значення для нормального росту, сили м'язів і кісток, розподілу жиру в організмі. Він також допомагає контролювати рівень глюкози (цукру) та ліпідів (жирів) у організмі. Без достатньої кількості гормону росту швидкість росту надзвичайно знижена і в майбутньому зріст дитини буде залишатися низьким порівняно з однолітками тієї ж статі.

Батькам важливо знати, що існує багато причин повільного росту й низькорослості дітей. Інколи уповільнення росту — нормальне й тимчасове явище, наприклад, перед початком періоду статевого дозрівання. Дитячий ендокринолог або сімейний лікар може допомогти з'ясувати, чому дитина повільно росте.

ЧИ ВІДОМО ВАМ?

Більшість дітей із дефіцитом гормону росту (ДГР) виростають менше ніж на 5 см на рік.

ЩО СПРИЧИНЯЄ ДГР?

Деякі діти народжуються з ДГР, в інших він розвивається після народження внаслідок ушкодження головного мозку, пухлини або променевої терапії голови. Бувають випадки, коли лікарі не можуть з'ясувати причини захворювання.

ЯКІ ОЗНАКИ ДГР?

- повільний ріст у немовлят, дітей дошкільного віку або підлітків;
- обличчя, що виглядає значно молодшим порівняно з однолітками;
- пухке тіло, маленькі руки та стопи, погано розвинуті м'язи;



- низький рівень глюкози у крові (у немовлят та дітей дошкільного віку з тяжким ДГР);
- маленький розмір пеніса (у немовлят чоловічої статі з тяжким ДГР);
- затримка статевого дозрівання.

ЯК ДІАГНОСТУЮТЬ ДГР?

Лікар знайомиться з медичною історією вашої дитини, аналізує графіки росту, швидкість росту, шукає ознаки ДГР та інших патологічних станів, що впливають на зріст. Лікар може провести тести, які допоможуть з'ясувати причину повільного росту:

- рентген кисті руки для визначення росту кісток (кісткового віку) та потенціалу росту;
- аналіз крові та інші лабораторні тести для того, щоб виявити інші патологічні стани, які впливають на зріст.

Специфічні тести для діагностики ДГР включають:

- **Визначення рівня в крові інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1)** — гормону, що відображає рівень гормону росту.

Стаття надійшла до редакції 25 липня 2012 р.

- **Тести стимуляції гормону росту.** Дитина отримує препарати, що стимулюють виділення гіпофізом гормону росту. Надалі, якщо кількість гормону росту в крові не підвищується до певного рівня, це вказує на те, що гіпофіз не в змозі забезпечити його необхідну кількість.
- **Магнітно-резонансна томографія (МРТ).** МРТ голови виконують для пошуку ушкодження гіпофізу, захворювань чи пухлин головного мозку.

ЯК ЛІКУВАТИ ДИТИНУ З ДГР?

Діти отримують щоденні ін'єкції синтетичного (синтезованого) людського гормону росту, який призначається лікарем. Препарат вводять під шкіру в домашніх умовах, перед сном. Зазвичай моніторинг росту кожних 3–6 місяців здійснює дитячий ендокринолог, який за необхідності проводить зміну дози препарату.

Найкращі результати лікування спостерігаються у разі ранньої діагностики і початку лікування. За такої умови зріст дітей може збільшуватися на 10 см протягом першого року лікування. Деякі діти ростуть повільніше, але швидше, ніж узагалі без лікування. Лікування може тривати до підліткового віку, а в деяких випадках і в дорослому віці.

Побічні ефекти лікування гормоном росту:

Легкі та помірні побічні ефекти, що досить поширені:

- головний біль;
- біль у м'язах або суглобах;
- незначне зниження функції щитоподібної залози;
- набряки рук або ніг;
- викривлення хребта (сколіоз);
- розвиток залозистої тканини в ділянці грудей у хлопців.

Рідкісні, проте серйозні побічні ефекти:

- сильний головний біль з порушенням зору;
- вивихи кульшового суглоба;
- запалення підшлункової залози (панкреатит).

Для більшості дітей користь від прийому препарату переважає ризику.

ЯК ВИ МОЖЕТЕ ДОПОМОГТИ ДИТИНІ З ДГР?

Ви можете допомогти вашій дитині, виконуючи такі дії:

- консультиватися з лікарем, якщо у вас є питання стосовно лікування;
- ретельно дотримувати рекомендацій під час лікування гормоном росту або іншими препаратами, призначеними вашій дитині;
- повідомляти всіх дитячих лікарів, до яких ви звертаєтесь, про те, що ваша дитина отримує лікування гормоном росту;
- вчасно проходити планове обстеження;
- Ваша дитина повинна отримати психологічну підтримку, якщо ви помітили в неї ознаки депресії або негативної самооцінки через низький зріст.

ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ

- Яким має бути нормальний зріст моєї дитини у даному віці?
- Чому моя дитина росте повільно?
- Чи необхідне лікування моєї дитини з приводу ДГР?
- Якщо так, то як і коли я можу робити ін'єкції?
- Чи потрібно нам спостерігатись у дитячого ендокринолога?

Інформаційний бюлетень для хворих

Гормон росту: ВЖИВАННЯ ТА ЗЛОВЖИВАННЯ

ЩО ТАКЕ ГОРМОН РОСТУ?

Людський гормон росту (ГР) — це речовина, що контролює зріст людини. Гормон допомагає дитині рости (це називається лінійним ростом), збільшувати масу м'язів та зменшувати в тілі масу жиру.

У дорослих та дітей ГР бере участь у контролі обміну речовин — процесі, під час якого клітини перетворюють їжу на енергію та утворюють інші речовини, потрібні організму.

Якщо в дітей або дорослих надто велика чи надто мала кількість ГР, у них виникають проблеми зі здоров'ям. ДГР, а також деякі інші патологічні стани лікуються за допомогою синтетичного (генно-інженерного) ГР. Інколи ГР використовується нелегально в немедичних цілях.

ЧИ ВІДОМО ВАМ?

Зловживання ГР призводить до появи болю у м'язах та серйозних проблем зі здоров'ям.

ЯК ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ ЛІКУВАННЯ ГР?

Для призначення ГР існують певні медичні показання, які враховують доцільність і безпеку такого лікування. ГР застосовується лише у формі ін'єкцій, його можна придбати тільки за рецептом лікаря. Дозування ГР для кожної дитини визначає дитячий ендокринолог залежно від причини низькорослості, маси тіла дитини та інших чинників. В Україні всі діти, у яких виявлено дефіцит гормону росту (гіпофізарний нанізм) отримують лікування безкоштовно. Синтетичний ГР безпечний та ефективний за умов правильного його використання.

У дітей ГР призначають для лікування:

- Дефіциту ГР
- Патологічних станів, що супроводжуються низькорослістю (недостатнім для віку зростом), таких як хронічні захворювання нирок,

деякі генетичні синдроми — такі як синдроми Шерешевського—Тернера, Прадера—Віллі, Рассела—Сільвера тощо.

У дорослих ГР призначають для лікування:

- Дефіциту ГР
- М'язового виснаження (втрати маси м'язів) при ВІЛ.
- Синдрому вкороченої тонкої кишки.

Якщо Вас турбує проблема дефіциту ГР чи у Вас, чи у членів Вашої родини, проконсультуйтеся із лікарем.

ЧИ МОЖНА ЗАСТОСОВУВАТИ ГР ЗДОРОВИМ ДОРΟΣЛИМ ЛЮДЬМ?

Результати застосування ГР здоровими людьми досить суперечливі. Деякі нетривалі дослідження показали, що в людей похилого віку на тлі лікування ГР збільшувалась витривалість і сила, з підвищенням м'язової і зниженням жирової маси. Проте інші дослідження не підтвердили подібних позитивних змін під час лікування ГР. Необхідні додаткові дослідження, щоб повністю зрозуміти переваги та ризики використання ГР у здорових дорослих.

Крім використання ГР в наукових дослідженнях, використання ГР не за прямим призначенням вважається незаконним у більшості країн світу. Дорослі можуть досягти поліпшення здоров'я, складу тіла, сили й витривалості завдяки здоровому харчуванню та регулярним фізичним вправам.

ЩО ТАКЕ ЗЛОВЖИВАННЯ ГР?

Інколи люди використовують ГР нелегально, щоб призупинити або повернути назад ефекти старіння чи для поліпшення спортивних результатів. Деякі спортсмени вважають, що прийом лише ГР не допоможе досягненню бажаних результатів, тому вони використовують його разом з анаболічними

Стаття надійшла до редакції 25 липня 2012 р.

ми стероїдами з метою нарощування м'язової маси, збільшення сили і зменшення жиру тіла.

Інколи спортсмени для збільшення м'язових ефектів ГР використовують також інсулін, що є небезпечною практикою, оскільки він знижує рівень глюкози в крові.

ЯКІ ФАКТОРИ РИЗИКУ ПРИ ЗЛОВЖИВАННІ ГР?

Зловживання ГР здоровими людьми може мати побічні ефекти. Серед поширених побічних ефектів нетривалого вживання препарату визначають: біль у м'язах та суглобах, накопичення рідини, набряки суглобів. За недотримання правил ін'єкцій (використання загальної голки) існує ризик зараження ВІЛ, СНІДом або гепатитом. Уживання великих доз ГР протягом тривалого часу сприяє виникненню хвороб серця.

Незаконно придбаний ГР може містити невідомі та потенційно шкідливі речовини. Наприклад, якщо люди приймають ГР, отриманий із тканин людини, є ризик розвитку фатальних пошкод-

жень головного мозку — хвороба Крейцфельда—Якоба, що схожа на коров'ячий сказ.

ПРОДАЖ ГР БЕЗ РЕЦЕПТА

Деякі фармакологічні компанії продають пігулки з ГР або речовиною, яка сприяє секреції ГР, стверджуючи, що це засіб проти старіння. Проте не було доведено, що ці речовини сприяють збільшенню виробництва в організмі ГР або борються зі старінням, збільшують м'язову силу чи мають інший позитивний вплив. ГР у таблетках не виказує жодного ефекту, оскільки він потрапляє до шлунка та інактивується (втрачає свою дію) під час процесу травлення.

ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ

1. Чи є медичні показання в мене чи в моєї дитини лікуватися ГР?
2. Які переваги та ризики лікування ГР?
3. Які ознаки передозування ГР?
4. Чи потрібна мені консультація ендокринолога?

Інформаційний бюлетень для хворих

Синдром Шерешевського—Тернера

ЩО ТАКЕ СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСЬКОГО—ТЕРНЕРА?

Синдром Шерешевського—Тернера (СШТ) — це генетичне захворювання, яке виникає у плода жіночої статі з відсутністю або структурними дефектами статевої хромосоми (X-хромосоми). Хромосоми містять гени, що програмують розвиток та функціонування організму. Звичайна людина має 46 хромосом, у тому числі 2 статеві хромосоми, які визначають стать. У нормі жінки мають дві X-хромосоми.

СШТ виникає приблизно в 1 з 2000 новонароджених дівчаток у всьому світі. Зміна структури X-хромосоми або її відсутність — випадковість, тому будь-яка дівчинка може народитися із СШТ.

ЧИ ВІДОМО ВАМ?

За умов ранньої діагностики та лікування СШТ можна забезпечити нормальний зріст і розвиток дівчат.

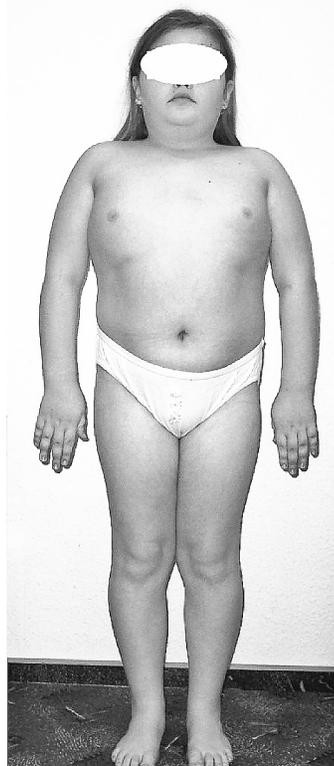
ЯКІ КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ СШТ?

Ознаки синдрому можуть варіювати у різних пацієнтів, тому захворювання часто не діагностують вчасно і воно може бути виявлене лише коли дівчинка досягає статевої зрілості або навіть пізніше. Зазвичай такі дівчатка звертаються до гінеколога зі скаргами на затримку статевого розвитку, відсутність менструацій. Це обумовлено тим, що внаслідок дефектів X-хромосоми яєчники не продукують жіночих статевих гормонів та яйцеклітин. Загальними ознаками СШТ є низький зріст (без лікування середній зріст дорослої хворої становить 145 см) та затримка статевого розвитку. У дорослому віці жінки з синдромом Шерешевського—Тернера не можуть завагітніти без медичної допомоги. Іншими клінічними ознаками СШТ є:

Інші клінічні ознаки СШТ:

Шия та голова:

- антимонолоїдний розріз очей, опущені повіки;
- низько посажені вуха;
- маленька нижня щелепа;



- низька лінія росту волосся на потилиці;
- широка і коротка шия, іноді з надлишком шкіри, яка з'єднує шию з ключицями (так звана «шия сфінкса»).

Тулуб:

- широка грудна клітка;
- сколіоз.

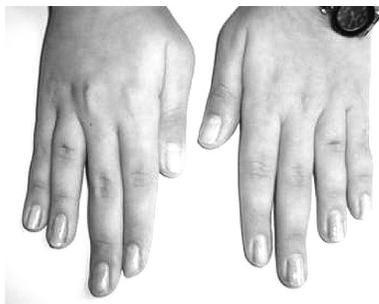


Стаття надійшла до редакції 25 липня 2012 р.

Руки й ноги:

- викривлення зовні рук в ділянці ліктьових суглобів більше, ніж в зазвичай;
- надмірно випуклі та вузькі кінчики нігтів;
- вкорочення 4-го та/або 5-го пальців рук;
- набряклість рук і/або стоп.

Також дівчата із СШТ мають велику кількість родимок на шкірі.



ЯКІ ЩЕ ПРОБЛЕМИ ЗІ ЗДОРОВ'ЯМ МОЖУТЬ ВИНИКАТИ РАЗОМ ІЗ СШТ?

Дівчата та жінки із СШТ можуть мати вроджені вади серця та нирок, підвищений артеріальний тиск, хронічні або повторні інфекції середнього вуха, зниження слуху, цукровий діабет, зниження функції щитоподібної залози, розлади кишечника, невербальні проблеми з навчанням (наприклад, труднощі з математикою). Інші медичні проблеми: надлишкова маса тіла, стоматологічна патологія (тонка емаль і зменшення дентину), остеопороз (крихкість кісток).

Проблеми, пов'язані із фізичним станом, розладами здоров'я, безпліддя можуть бути причиною низької самооцінки, тривожності або депресії в дівчат та жінок

ЯК ДІАГНОСТУЮТЬ СШТ?

Враховуючи клінічні ознаки, лікар може запідозрити СШТ, але єдиним надійним способом діагностувати хворобу є дослідження каріотипу. Під час аналізу зразок крові досліджують під мікроскопом з метою виявлення відсутніх чи змінених хромосом.

ЯКЕ ЛІКУВАННЯ СШТ?

Оскільки СШТ — це генетичне захворювання, для нього не існує певного лікування. Але деякі його симптоми в кожному конкретному випадку можуть підлягати лікуванню. І хоча це захворювання на все життя, його терапію можна з успіхом контролювати. Для цього існують два варіанти:

- **Лікування затримки зросту препаратами гормону росту.** З метою збільшення зросту дівчата отримують ін'єкції синтезованого (генно-інженерного) ГР. Лікування може починатися в дошкільному або молодшому шкільному віці, якщо СШТ діагностовано раніше. Вважають, що розпочинати лікування слід з моменту діагностики СШТ.
- **Замісна гормональна терапія.** Більшість дівчат із СШТ потребують замісної терапії естрогенами — для забезпечення нормальних фізіологічних змін, що зазвичай відбуваються в період статевого дозрівання, — менструацій та росту грудей. Естрогени випускають у різних формах: пластир, гель, спрей, пігулки та ін'єкції. Після початку менструацій для забезпечення регулярних менструальних циклів до лікування додають препарати прогестерону. Гормональна терапія зазвичай триває до менопаузи (приблизно до 50 років).

ЯКЩО У ВАШОЇ ДОЧКИ СШТ, ВАШІ ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ

1. Які варіанти її лікування?
2. Які переваги та недоліки кожного з них?
3. Який у неї може бути зріст в дорослому віці без лікування гормоном росту?
4. За якими особливостями розвитку дитини я маю спостерігати?
5. Які фахівці повинні брати участь у допомозі дитині?
6. Чи необхідно консультиватися з дитячим ендокринологом?



Конгрес Міжнародного товариства дитячого та підліткового діабету (ISPAD)

10–13 жовтня 2012 р., Стамбул (Туреччина)

Погожими осінніми днями 10–13 жовтня 2012 р. лікарі з усіх куточків планети зібрались у старовинному місті Стамбулі (Туреччина) на 38-й щорічний конгрес Міжнародного товариства дитячого та підліткового діабету (ISPAD), щоб обговорити різноманітні питання діагностики й лікування цукрового діабету (ЦД) в дітей та підлітків. Знаковим стало місце проведення конгресу, адже Стамбул — єдине місто у світі, яке розташоване на двох континентах і об'єднує Європу та Азію, Схід і Захід, іслам і християнство.

У межах пленарних засідань розглядалися фундаментальні питання епідеміології, етіології, патогенезу, генетики, фармакології ЦД і психологічної підтримки хворих дітей.

Так, F. Dotta з колегами показали, що низка вірусів (зокрема ентеровіруси) можуть брати участь у патогенезі розвитку ЦД 1 типу, хоча ця роль визначається генотипом людини, серотипом вірусу, терміном інфікування та особливостями автоімунної відповіді. Водночас, коли автоімунне ушкодження бета-клітини може бути спричинене діабетогенними ентеровірусами, певний регуляторний механізм здатний зупинити клітинну деструкцію і, відповідно, припинити автоімунну реакцію (L. Sarmiento).

А. Ваї і група дослідників вивчили значну поширеність ентеровірусних інфекцій перед маніфестацією ЦД 1 типу, сімейні випадки інфекції, розвиток ЦД 1 типу в інфікованих сіблінгів, що, на думку дослідників, надає наявності ентеровірусу в крові значення новітнього біомаркера цього типу ЦД. Хоча це й не виключає шкідливої дії інших токсичних агентів, як-то хімічні речовини або віруси, відмінні від ентеровірусів.

Доктор М. Аткинсон у доповіді відмітив значне збільшення захворюваності на діабет серед дітей віком від 1 до 5 років, припускаючи, що однією з імовірних причин цього слугує зміна імунорегуля-

ції в дитинстві. Ключовим було й залишається питання «На яких екологічних передумовах базується ризик для розвитку ЦД?» Виходячи з гіпотези, що імунна регуляція в дитинстві розвивається на основі симбіотичних зв'язків особи та її кишкової мікрофлори, М. Аткинсон з колегами запропонували концепцію, згідно з якою зміна кишкової мікрофлори слугує передумовою початку ЦД в дитинстві. Досліди на мишах навели дослідників на думку, що мікробне середовище, зокрема інтестинальна бактеріальна флора, може відігравати роль у модуляції автоімунного патогенезу ЦД 1 типу.

Кілька доповідей (L. Laffel та S. Arslanian) стосувалися великого дослідження TODAY (Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth), що проводилось у США впродовж 2004–2009 рр. і в межах якого спостерігали 699 дітей із ЦД 2 типу протягом від 2 до 6 років (більш повну інформацію щодо результатів дослідження викладено на офіційному сайті дослідження: www.today.bcs.gwu.edu). Порівнювали ефективність трьох схем лікування дітей: лише метформіном; метформіном з розіглітазоном; метформіном та зміною стилю життя, спрямованою на втрату надлишку маси тіла шляхом здорового харчування та фізичної активності. Також оцінювали зміни функції бета-клітин підшлункової залози та чутливості до інсуліну за даними глюкозотолерантного тесту. Було встановлено, що більш раннє медикаментозне лікування ще до значної втрати бета-клітинами своєї функції може бути успішним у лікуванні дітей із діабетом 2 типу.

К. Hanssen показав, що у виникненні хронічних ускладнень ЦД 1 типу беруть участь 5 взаємопов'язаних патологічних механізмів (сорбітоловий, гексозаміновий шляхи, протеїнкіназа-С, оксидативний стрес, кінцеві продукти гліколізування). Сьогодні ідентифіковано певні біомаркери, які відіграють важливу роль у формуванні діабетичної

ретинопатії (MG-H1) та інших мікросудинних ускладнень (Glucosepane).

Відомий дослідник у галузі генетики діабету професор Ендрю Геттерслі та його команда (генетики, педіатр і медсестра) з вивчення моногенного діабету з Exeter monogenic diabetes clinical team and laboratory (Великобританія) був нагороджений призом ISPAD (ISPAD Prize Innovation in Paediatric Diabetes Care) за інновації в галузі допомоги дітям, хворим на ЦД. Дослідники ідентифікували 8 різних генетичних причин, які призводять до неонатального діабету, і довели, що лікування двох найчастіших його типів здійснюється не інсуліном, а препаратами сульфанілсечовини. Було запроваджено безкоштовну молекулярну діагностику для пацієнтів з усього світу, у яких діабет діагностовано в перших 6–9 місяців життя. Уже 1050 осіб із 76 країн скористалися цим сервісом. На сьогодні визначено 18 генів, які викликають неонатальний діабет. На сайті www.diabetesgenes.org надається інформація щодо порядку проведення цього тестування та способів відправки зразків, а також протоколи з неонатального діабету.

J. Hosking з колегами (Великобританія) за результатами 10-річного дослідження із залученням 327 дітей віком 5–15 років дійшли висновку, що глікований гемоглобін не може слугувати діагностичним показником порушення толерантності до вуглеводів у дітей через низьку чутливість і специфічність.

W. Fendler і група дослідників навели статистику моногенного ЦД у Польщі. Згідно з їхніми даними, частота цього типу діабету серед польських дітей складає 4,2–4,6 на 100 000 або 5 % серед усього дитячого діабету.

I.M. Sorensen з колегами (Норвегія) досліджували ймовірний вплив прийому антибактеріальних препаратів у ранньому дитинстві на ризик виникнення в майбутньому ЦД 1 типу. Під спостереженням протягом 6 років перебувало 277 пацієнтів. Наприкінці дослідження автори не змогли довести вплив курсової антибактеріальної терапії в ранньому дитинстві на ризик виникнення ЦД 1 типу.

У зв'язку зі все більшим поширенням практики використання помпової інсулінотерапії для лікування дітей в Україні особливо зацікавлення викликають підходи до цієї проблеми у світі. Педіатри, ендокринологи, діабетологи з різних куточків планети – з Австралії (T. Jones), США (R.H. Slover, B.A. Buckingham, C. Garg), Канади (C. Michaud, L. Geoffroy), Великобританії (H. Ambulkar, C. Ahmed, A. Gupta), Франції (J. Amsellem-Jager, C. Perdereau, K. Dieckmann), Польщі (L. Groele, M. Lipka) та Росії (I. Rybkina, E. Pronina), ґрунтуючись на результатах 10–12-річних досліджень, одноставно відзначають більшу ефективність помпової інсулінотерапії порівняно з методом багаторазових ін'єкцій інсуліну. Це підтверджується зниженням рівня HbA_{1c}, зменшенням кількості гі-

поглікемій, особливо нічних, частоти ДКА, а також випадків невідкладної госпіталізації.

Після спостереження за 50 дітьми із ЦД, що маніфестував до 2-річного віку, які перебували на помповій терапії, L. Groele та M. Lipka (Польща) навели результати своїх напрацювань щодо використання помп у дітей віком до двох років із вперше діагностованим ЦД і дійшли висновку про безпечність та ефективність використання цього методу як у новонароджених, так і в старших дітей. Дослідники показали, що метод дає змогу досягти нормального психомоторного розвитку та гарного метаболічного контролю, а також що помпова інсулінотерапія є методом вибору для вперше виявленого ЦД 1 типу в дітей такого віку.

J.A. Cropper та M. Ford-Adams із Великобританії розглядали питання використання помпової інсулінотерапії з постійним моніторингом глюкози в дітей та підлітків із сімей з низьким соціально-економічним рівнем життя. Відмічено поліпшення клінічного стану дітей, показників глікованого гемоглобіну та соціальної адаптації.

G. Mounia і M. Naseer навели результати лікування дитини з інсулінорезистентністю за допомогою помпової інсулінотерапії. Попередньо не вдавалося досягти компенсації глікемії при базально-болусному режимі введення інсуліну (добова доза складала понад 2 ОД/кг), а також внутрішньом'язовому введенні (понад 4 ОД/кг за добу). Після переведення на помпову інсулінотерапію вдалося досягти компенсації глікемії на дозі інсуліну 1,5 ОД/кг/добу. Водночас U. Kashihara, K. Kimura, H. Inada з Японії завважили такий негативний аспект помпової інсулінотерапії як збільшення маси тіла, що відбувається в разі недотримання правил харчування.

P. Agrawal, J.B. Welsh і F.R. Kaufman репрезентували результати використання нового сенсора низької глікемії (LGS) інсулінової помпи Medtronic Veo (Minimed Medtronic, США), який у разі досягнення певного критичного показника глікемії припиняє введення інсуліну на 2 години. Проведене дослідження показало покращення якості життя дітей і підлітків із ЦД при використанні сенсора LGS.

Дослідження T. Lappenschaag з Національного діабетичного центру Нідерландів щодо впливу знань та навичок з підрахунку вуглеводного харчового навантаження та глікемічного індексу продуктів, які використовуються в харчуванні дітей із ЦД, показали, що незалежно від способу введення інсуліну кращий глікемічний контроль спостерігається в групі дітей, що адекватно використовували знання з питань дієтичного харчування.

Було також відзначено помітне зниження рівня глікованого гемоглобіну у випадку використання під час інсулінотерапії автоматичного калькулятора болусів, що наявний у деяких моделях портативних глюкометрів (наприклад, Accu-Chek Aviva

Expert (Roche Diagnostics); FreeStyle InsuLinx Blood Glucose Meter (Abbott)).

А. Scaramuzza з педіатричної клініки Луїджі Сакко (Мілан, Італія) доповів про результати дослідження ендотеліальної дисфункції в дітей і підлітків, хворих на ЦД 1 типу, і дійшов висновку, згідно з яким вона розвивається в 33 % дітей із тривалістю діабету понад 9 років. Разом із тим добрий метаболічний контроль (за умови $HbA_{1c} < 7,5\%$) і регулярна фізична активність (не менше 4 годин на тиждень) може відігравати захисну роль і протистояти розвитку цих порушень.

Ж. Brand-Miller присвятив доповідь особливостям харчування дітей із ЦД. Зокрема, він зазначив, що всі сучасні методичні вказівки з харчування хворих із ЦД 1 типу рекомендують проводити підрахунок кількості вуглеводів. Проте такі рекомендації не ґрунтуються на високоякісних метааналізах, які б демонстрували ефективність впливу цього підрахунку на зміну рівня глікованого гемоглобіну. Сумнівним дослідник вважає й теоретичне обґрунтування підрахунку вуглеводів, тому що їх однакова кількість в одержаній порції їжі може викликати післяпрандіальну глікемію, яка істотно відрізнятиметься залежно від виду продуктів. Інструментом, що міг би нівелювати цю різницю, могла б бути оцінка глікемічного індексу продуктів. Порівняно зі стандартною дієтою, яка рекомендує прийом продуктів із високим вмістом клітковини, вживання продуктів із низьким глікемічним індексом може поліпшити контроль за масою тіла, зменшити ризики виникнення кардіоваскулярних подій та кількість медикаментів у пацієнтів з діабетом 2 типу із над-

лишковою масою тіла. Це підтверджує раціональність оцінки глікемічного навантаження (кількість вуглеводів \times глікемічний індекс/100) замість підрахунку кількості вуглеводів для можливості визначення інсулінового болюсу. В Інтернеті існує база даних глікемічних індексів для понад 2000 продуктів, яка розташована за адресою: www.glycemicindex.com.

Проводилась оцінка ведення реєстрів і державних програм з діабету. R. Holl із колегами (Німеччина) зауважили, що їх упровадження значно збільшило питому вагу використання інтенсифікованої інсулінотерапії, довело використання в дітей інсулінових помп до 38 %, підвищило частоту визначення глікемії в середньому до 5 разів за добу. Проте велике значення мають правильне планування та методи.

М. Roop, Н. Kaur, J. Cusumano, Т. Wong (Австралія) виявили залежність між браком вітаміну D і раннім розвитком ретинопатії в дітей та підлітків, хворих на ЦД, а також гендерну залежність виникнення мікрораскулярних ускладнень у пре- й пубертатному віці з більшим ризиком хронічних ускладнень у дівчат (P.Z. Bennites-Aguirre, С. McLennan, Н.G. Cass).

На конференції також розглядалося багато питань, що виникають під час навчання пацієнтів самоконтролю, проблеми психологічного стану дітей із ЦД, шляхи попередження та лікування діабетичних ускладнень та ін. З кожним роком збільшується кількість дітей і підлітків, хворих на ЦД, поліпшуються можливості діагностики захворювання, починаючи від неонатального періоду, впроваджуються нові методи лікування тощо, тож дуже важливим є обмін інформацією між практичними лікарями та науковцями.

Підготували

Ю.С. Єрін

Львівський обласний ендокринологічний диспансер

Н.В. Чорна

Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня

ПЕРЕДПЛАТА — 2013

Шановні читачі!

«Український журнал дитячої ендокринології» можна передплатити в усіх відділеннях Укрпошти

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС — 68182

Вартість передплати на рік становить 103,04 грн

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 виврені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкреслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові і надрядкові літери та цифри.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Статті, що містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і вміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають містити такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, 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 розміщено статтю.

Посилання на монографію: прізвища та ініціали авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок.

Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформлюються аналогічно.

УСІ СТАТТІ, що надійшли в редакцію, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповіді на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертаються.

Не приймаються до друку вже опубліковані статті чи надіслані в інші видання.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Статті надсилати на адресу: 01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а. E-mail: vitapol@i.com.ua