

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

---

№4 // 2012

---

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»  
Київ // 2012

[www.vitapol.com.ua](http://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)  
Фіщук 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.А.  
(Москва, Російська Федерація)  
Моїсенко 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 № 5 від 27 грудня 2012 р.

### Засновники

Всеукраїнська громадська організація  
«Асоціація дитячих ендокринологів  
України»  
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

### Видавець 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 28.12.2012 р.  
Формат — 60×84/8  
Папір крейдований  
Друк офсетний  
Ум. друк. арк. — 7,90  
Замовлення № 0412Е  
Тираж — 1000 прим.

### Адреса редакції

01030, м. Київ,  
вул. М. Коцюбинського, 8а

### Телефони редакції

(044) 278-46-69, 465-30-83, 309-69-13

**E-mail:** vitapol@i.com.ua

**Передплатний 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

- 5 Застосування аналогів інсуліну в дітей та підлітків: проблемні питання й можливості досягнення оптимальної компенсації цукрового діабету 1 типу  
**О.А. Будрейко**
- 

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 12 Оцінка ефективності різних способів йодної профілактики у вагітних та новонароджених  
**Н.А. Бєлих, М.Є. Маєнко**
- 
- 18 Роль запалення в формуванні нефропатії у дітей з цукровим діабетом 1 типу  
**Р.Б. Базарбекова, А.К. Досанова**
- 
- 22 Характеристика біоелектричної активності головного мозку у дітей з нейроендокринними розладами  
**Р.Б. Базарбекова, Р.А. Абєдимова**
- 
- 27 Роль спадкових факторів у формуванні ускладненого перебігу ожиріння  
**В.І. Ковальова, О.А. Будрейко**
- 

## СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

- 32 Вроджена гіперплазія кори надпочечників внаслідок дефіциту 21-гідроксилази. Клінічні практичні рекомендації Міжнародного ендокринологічного товариства (Продолжение)  
**Підготувала Н.Б. Зелінська**
- 
- 43 Практичні алгоритми в дитячій ендокринології
- Передчасне пубархе
  - Передчасний розвиток грудей у дівчаток
  - Передчасний розвиток геніталій у хлопчиків
  - Додаток 1. Стадії статевого розвитку дівчаток (за Дж.М. Таннером, 1979)
  - Додаток 2. Стадії статевого розвитку хлопчиків (за Дж.М. Таннером, 1979)
- Підготувала Н.Б. Зелінська**
- 
- 53 Тиреоїдна дисфункція під час вагітності та після пологів  
Практичні клінічні настанови Ендокринологічного товариства  
Частина 1

## ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

---

- 59 Неонатальна прогерія (синдром Відемана–Раутенштрауха): огляд літератури та клінічний випадок  
**Ю.О. Шєрбак, В.О. Галаган, М.А. Циганкова, О.В. Радзиховська**
-

## ІНФОРМАЦІЙНА РОБОТА З ПАЦІЄНТОМ

- 63 Передчасне (раннє) статеве дозрівання  
**Підготувала Н.В. Чорна**
- 

- 65 Гінекомастія  
**Підготувала Н.В. Чорна**
- 

- 67 Анаболічні стероїди та юнаки  
**Підготувала Н.В. Чорна**
- 

## ДО ВІДОМА АВТОРІВ

- 69 Умови публікації в «Українському журналі дитячої ендокринології»

# Застосування аналогів інсуліну в дітей та підлітків: проблемні питання й можливості досягнення оптимальної компенсації цукрового діабету 1 типу



**О.А. Будрейко**

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

В огляді представлено аналіз даних наукових досліджень щодо результатів застосування інсулінових аналогів у комплексному лікуванні цукрового діабету 1 типу в дітей та підлітків. Обговорюється проблема мітогенного потенціалу препаратів інсуліну та шляхи попередження його реалізації в умовах реальної клінічної практики. Обґрунтовано доцільність використання в дітей та підлітків аналогів інсуліну глюлізину і гларгіну для досягнення оптимальної компенсації завдяки їх високій ефективності та достатньому рівню безпеки, що знайшло відображення в міжнародних консенсусах і клінічних настановах (ISPAD та IDF).

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, інсулінотерапія, людські інсуліни, аналоги інсуліну, мітогенний потенціал інсуліну.

Діти, підлітки та пацієнти, що хворіють з дитинства, — особлива група серед хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 типу внаслідок тяжкості гострих ускладнень, раннього розвитку судинних та органних уражень, що зумовлює високий ступінь інвалідизації та часті випадки смерті в молодому віці. Дані численних наукових досліджень свідчать про значні труднощі в підтримці оптимального рівня показників глікемії, глікозильованого гемоглобіну в дітей та підлітків із ЦД 1 типу, попри впровадження високотехнологічних методів лікування хвороби [42, 52].

Абсолютний дефіцит інсуліну в переважній більшості дітей та підлітків із ЦД 1 типу — причина підвищених вимог до технологій інсулінотерапії в цього вікового контингенту хворих. Наразі численними дослідженнями доведено, що найбільш ефективно за ЦД 1 типу застосування двох складових інсулінотерапії як еквівалентів відповідних компонентів фізіологічної секреції інсуліну — прандіаль-

ного та базального. Ця схема модулюється і в застосуванні помпової інсулінотерапії (або *continuous subcutaneous insulin infusion* — CSII) шляхом базального та болусного режимів введення інсуліну короткої дії, і в режимі багатократних щоденних ін'єкцій (так звані *multiple daily injections* — MDI) з використанням двох видів препаратів інсуліну — короткої дії та пролонгованого [12, 16].

Протягом останніх років для замісної інсулінотерапії використовується новий клас препаратів інсуліну — інсулінові аналоги. Швидший початок і сильніший пік дії ультракоротких аналогів інсуліну дає змогу ефективніше нормалізувати рівень глюкози крові після прийому їжі, а відсутність піку дії пролонгованих аналогів робить їх ідеальними для підтримки рівня базальної інсулінемії. Таким чином, за допомогою аналогів інсуліну можна більш ефективно відтворювати фізіологічну концентрацію гормону в крові зі зменшенням побічних реакцій, котрі спостерігаються в разі застосу-

Стаття надійшла до редакції 20 листопада 2012 р.

вання звичайних інсулінових препаратів та обмежують можливості лікаря в досягненні компенсації ЦД [9, 48].

Ці розробки були здійснені світовими лідерами виробництва інсуліну — компаніями Ely Lilly (перший ультракороткий аналог лізпро), NovoNordisk (ультракороткий аналог аспарт і пролонгований безпіковий аналог детемір) та Sanofi-Aventis (ультракороткий аналог глюлізин і пролонгований безпіковий аналог гларгін).

У 2005 р. в Україні з'явився новий аналог інсуліну ультракороткої дії — інсулін глюлізин, у В-ланцюгу якого в положенні В-3 амінокислоту аспарагін замінено на лізин, а у В-29 лізин замінено на глутамінову кислоту. Глюлізин починає діяти через 5–15 хв після ін'єкції, пік концентрації настає через 1–2 год, через 3–4 год він повністю виводиться з організму. Глюлізин — це єдиний з групи аналогів інсулін ультракороткої дії, у формулі діючої речовини якого немає цинку як стабілізатора, що дає змогу зберегти ефект швидкої дії.

Для підтримки постійної концентрації базального рівня інсуліну в крові до 24 год створено аналог інсуліну безпікової дії гларгін, який виробляється за ДНК-рекомбінантною технологією з використанням непатогенного штаму кишкової палички. У результаті модифікацій, здійснених у молекулі людського інсуліну, досягнуті зміни у фармакокінетиці й динаміці інсуліну: додавання двох молекул аргініну до В-ланцюга (В-30) зумовлює зміщення ізоелектричної точки з рН 5,4 до рН 6,7, а заміна однієї молекули аспарагіну в А-ланцюгу (А-21) інсуліну на молекулу гліцину призводить до виникнення стабільного гексамеру, унаслідок чого гларгін має здатність розчинятися у слабкокислому середовищі (рН 4,0). Нейтральний рН підшкірної клітковини сприяє утворенню мікропреципітатів препарату, що зумовлює сповільнену абсорбцію та пролонговану дію.

Застосування сучасних аналогів інсуліну, які «гнучкіші» у використанні, ніж звичайний інсулін, і створюють більш фізіологічний профіль концентрації інсуліну в крові, сприяє досягненню цілей лікування. Це відзначено і в останніх клінічних настановах Міжнародного товариства дитячого та підліткового діабету (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2007 та 2009 pp.) [51, 52]:

- 1) використання ультракоротких аналогів інсуліну дає змогу за невідкладних станів: швидше ліквідувати метаболічні порушення (рівень доказовості Е), вводити інсулін безпосередньо перед прийомом їжі або відразу після нього (рівень доказовості В), більш ефективно знижувати постпрандіальну гіперглікемію (рівень доказовості А, В), знизити ризик відстрочених, зокрема нічних, гіпоглікемій (рівень доказовості А, В);
- 2) базальні аналоги інсуліну показують більш передбачуваний ефект з меншою щоденною варіабельністю порівняно з інсуліном NPH (рівень

доказовості А, В). «Якщо вони доступні, то базальні аналоги інсуліну перевершують традиційні інсуліни тривалої дії» (рівень доказовості Е).  
3) лікування аналогами інсуліну взагалі призводить до зменшення кількості гіпоглікемії (рівень доказовості А).

Ці положення підтверджено численними клінічними дослідженнями вітчизняних і закордонних науковців. У дослідженні динаміки постпрандіальної глікемії на тлі застосування першого ультракороткого аналога лізпро в дітей препубертатного віку продемонстровано її ефективне зниження при введенні як за 15 хв, так і відразу після прийому їжі [31]. Водночас автори показали вірогідне зниження частоти гіпоглікемічних станів протягом місяця в цілому, а також у нічний час [49]. Інші ультракороткі аналоги інсуліну, що з'явилися дещо пізніше (глюлізин) при застосуванні в дітей та підлітків також підтвердили свою ефективність щодо зменшення частоти гіпоглікемічних епізодів та зниження постпрандіальної глікемії, зокрема в разі введення одразу після їжі [19, 30, 69].

Поява на ринку аналогів інсуліну подовженої дії мала важливе значення для вдосконалення інсулінотерапії ЦД 1 типу, передусім через ідеальний безпіковий профіль дії такого препарату як гларгін, що забезпечувало максимальне наближення його до фізіологічного та зменшення частоти гіпоглікемій у хворих дитячого й підліткового віку.

Зниження варіабельності профілю — важлива ознака базальних безпікових аналогів інсуліну, що було продемонстровано в багатьох дослідженнях із застосуванням гларгіну як базального компонента інсулінотерапії в дітей та підлітків [71, 80]. Іспанські дослідники зазначають, що після 6-місячного використання гларгіну у 80 хворих 2–19 років спостерігалось покращення показників глікемії натще (зі 161,0 до 150,0 мг/дл) та HbA<sub>1c</sub> (з 7,63 до 7,14 %) у цілому по групі, у тому числі серед дітей дошкільного віку (з 7,54 до 6,96 %). Автори також відзначили зниження добової потреби в інсуліні з 0,90 до 0,83 ОД/кг/добу на тлі зменшення частоти гіпоглікемічних епізодів з 0,18 до 0,11 на одного пацієнта [27]. У цьому дослідженні, як і в деяких інших, окремо наголошено на відсутності патологічного збільшення маси тіла на тлі використання гларгіну. Цей факт підтверджено американськими діабетологами (Pediatric Diabetes Center, Loma Linda University, California), які оцінювали ефективність застосування гларгіну в 72 дітей та підлітків 1,2–19,6 року із ЦД 1 та 2 типу й не виявили тенденції до надлишкової ваги в досліджуваних незалежно від типу діабету [46].

Таким чином, в останні роки помітно розширилося використання аналогів інсуліну в терапії ЦД 1 типу у хворих дитячого та підліткового віку як в Україні [4], так і за кордоном. Дані щодо цього наведені в публікації дослідників з Hospital for Children and Adolescents (Лейпциг), які проаналізува-

ли особливості інсулінотерапії 37 206 дітей та підлітків у 276 медичних центрах Німеччини та Австрії протягом останніх 12 років і встановили, що у 2007 р. 48,5 % хворих використовували ультракороткі аналоги, 45,8 % — базальні аналоги інсуліну. При цьому зі збільшенням віку хворих частота використання базальних аналогів інсуліну зростала — від 10 % у групі дітей 0—4 років до 61,9 % у групі підлітків 15—19 років, а ультракороткі аналоги інсуліну найчастіше застосовувались у групі дітей 0—4 років (50 %) та підлітків 15—19 років (59,1 %), дещо рідше — у групах 5—9 років (36,8 %) та 10—14 років (45,3 %) [54]. Водночас автори в цілому не спостерігали суттєвого покращення компенсації вуглеводного обміну на тлі використання аналогів інсуліну в дітей, за винятком зниження частоти гіпоглікемій, але наголошували на неоднорідності досліджуваних груп за різними соціальними, ментальними, середовищними та іншими чинниками та відсутності довгострокового спостереження.

Ці дані узгоджуються з результатами інших досліджень, в яких хоч і відзначається зменшення частоти гіпоглікемій, зниження глікемії натще, але не виявлено суттєвого поліпшення показників  $HbA_1$  в разі тривалого застосування аналогів інсуліну, а автори підтверджують у цілому їх задовільну ефективність, що не поступається іншим препаратам інсуліну та певною мірою перевищує їх щодо поліпшення якості життя [67, 79].

Ще в одному аналітичному дослідженні інсулінотерапії 10 682 дітей та підлітків з 271 медичного центру Німеччини відзначено відсутність зниження частоти діабетичного кетоацидозу навіть на тлі використання нових препаратів — аналогів інсуліну протягом 2001—2008 рр. [56].

Труднощі в досягненні компенсації вуглеводного обміну та недостатня ефективність сучасних технологій інсулінотерапії певною мірою може пояснюватись високим рівнем контрінсулінової регуляції в дітей та підлітків. Наразі в більшості дослідників не викликає сумніву факт збільшення секреції гормону росту (соматотропного гормону — СТГ) у хворих на ЦД 1 типу, в основі чого лежить кілька причин; зокрема, гіперпродукцію СТГ при діабеті можна вважати певною компенсаторною реакцією на гіпоінсулінізм та спробою стимуляції  $\beta$ -клітин для посилення секреції інсуліну, адже формально інсулін може розглядатись як один із посередників дії СТГ на периферії разом із соматомединами (J.D. Wilson, 1994) [81]. Відзначається також, що недостатня інсулінізація порталльної системи печінки при ЦД 1 типу зумовлює печінкову резистентність до СТГ та підвищення його рівня, що викликає порушення продукції білків, які зв'язують головний посередник СТГ — інсуліноподібний фактор росту 1 (ІФР-1), та призводить до його зниження [18, 57].

У частині праць підтверджується гіперсекреція СТГ у хворих підлітків [23, 25, 68], причому не ли-

ше в нічний час, а й удень, особливо вранці, коли порушення продукції компонентів системи «СТГ-ІФР-1» мають патогенетичне значення для розвитку «феномену вранішньої зорі» («dawn phenomenon») зі значним неконтрольованим підйомом глікемії, що потребує значних зусиль для його подолання [20, 44].

У подальшому під час дослідження окремих компонентів системи «СТГ-ІФР-1» було встановлено, що найбільшою мірою з «dawn phenomenon» пов'язується не так підвищення СТГ, як зниження ІФР-1, особливо підвищення рівня підтипу 1 протеїну, що зв'язує ІФР-1 (ІФР-1-ЗП1) незалежно від стадії пубертату та рівня метаболічної компенсації в попередній період [28, 58].

Про значення ІФР-1-ЗП1 у розвитку «dawn phenomenon» говориться і в інших повідомленнях науковців, у яких його рівень використовували для оцінки ефективності різних видів інсулінотерапії; зокрема, показано перевагу постійної підшкірної інфузії інсуліну та безпікових аналогів інсуліну (гларгін) порівняно з інсуліном НПХ (нейтральний протамін Хагедорна) для подолання цього феномена, що підтверджено вірогідним зниженням показника ІФР-1-ЗП1 на тлі застосування нових технологій лікування [37, 82].

Певне занепокоєння діабетологів викликали також повідомлення науковців щодо потенційних мітогенних ефектів гларгіну через його підвищену спорідненість до рецепторів ІФР-1, яка була доведена під час експериментальних досліджень P. Kurtzhals та співавт. [59]. Однак у більшості подальших експериментальних робіт ці дані не були підтвержені на клітинах скелетних м'язів, раку молочної залози, остеосаркоми та ін. [24, 62]. У багатьох епідеміологічних дослідженнях (зокрема в багатоцентрових дослідженнях у Швеції, Шотландії та Франції [26, 38, 53]) не було виявлено підвищеного ризику розвитку онкологічних захворювань серед дорослих хворих, що отримували лікування гларгіном протягом не менше 4 років. В узагальнених наукових повідомленнях та метааналізах також не знайдено підтвердження підвищеного онкогенного ризику застосування гларгіну у хворих на ЦД 1 та 2 типу [35, 50, 63]. У публікаціях німецьких дослідників (L.G. Hemkens та співавт.) [47] встановлено навіть нижчу частоту онкозахворювань у дорослих хворих, що отримували лікування гларгіном, але отримані цими авторами дані стали основою дискусії щодо зв'язків між формуванням онкологічної патології та використанням підвищених доз інсуліну у хворих на діабет [36, 63, 76]. Адже відомо, що ризик розвитку злоякісних новоутворень тісно пов'язаний з гіперінсулінемією, інсулінорезистентністю та ЦД 2 типу [41, 66]. При цьому результати наукових досліджень свідчать, що ступінь виявів мітогенних ефектів інсуліну відрізняється залежно від його зв'язування з певними ізоформами інсулінових рецепторів (IR-A

та IR-B), а характер взаємодії аналогів інсуліну з рецепторами IФР-1 (IGF1R) потребує уточнення [60, 74], особливо з огляду на різні властивості гларгіну та його метаболітів у здатності взаємодіяти з гібридними рецепторами інсуліну та IФР-1 у тканинах *in vivo* [70]. Водночас у багатьох публікаціях зазначається, що підвищення мітогенного потенціалу інсуліну гларгін може відтворюватись лише за умови використання його надфізіологічних доз [61, 63].

У хворих на ЦД 1 типу, серед яких переважають діти, підлітки та молодь, проблема ризику онкозахворювань з огляду на наявність первинного інсулінодефіциту менш злободенна і практично не висвітлена в наукових публікаціях. Так, у метааналізі англійських дослідників відзначено досить високий рівень смертності серед хворих на ЦД 1 типу, який, однак, пов'язаний переважно з розвитком гострих і хронічних діабетичних ускладнень, а не з онкологічною патологією [43]. У клінічних умовах у хворих на ЦД 1 типу також не було підтверджено ознак збільшеного мітогенного потенціалу гларгіну, опосередкованою ознакою якого вважається зниження сироваткового рівня IФР-1 за принципом негативного зворотного зв'язку внаслідок підвищення зв'язування екзогенно введеного інсуліну із рецепторами IФР-1 у гіпофізі [7, 77].

Узагальнюючи, слід зазначити, що в науковій літературі останніх років переважна кількість публікацій стосується все ж таки позитивних результатів використання аналогів інсуліну при ЦД 1 типу, зокрема в дітей та підлітків [29, 45, 75].

У ретроспективному аналізі перебігу ЦД 1 типу у шведських дітей виявлено нижчі показники  $HbA_{1c}$  ( $6,3 \pm 1,56$ ) % проти ( $7,1 \pm 1,28$ ) %;  $p < 0,01$ ) та меншу добову дозу інсуліну ( $0,64 \pm 0,23$ ) ОД/кг проти ( $0,86 \pm 0,3$ ) ОД/кг маси тіла;  $p < 0,001$ ) за умови використання гларгіну порівняно з НПХ інсуліном як базального інсуліну протягом року з моменту маніфестації хвороби [73].

У рандомізованому перехресному дослідженні інсуліну гларгіну в поєднанні з ліпро порівняно з комбінацією НПХ-інсуліну з людським інсуліном короткої дії у підлітків з ЦД 1 типу під час інтенсивної інсулінотерапії показано зменшення частоти нічної гіпоглікемії на 43 %, зниження рівня глікемії в першій половині дня при дещо меншій потребі в інсуліні в групі хворих на інсулінових аналогах ( $1,16$  ОД/кг/добу) порівняно з групою, що отримувала людські інсуліни ( $1,26$  ОД/кг/добу), хоч і без суттєвого зниження показників  $HbA_1$  [22, 65]. В інших джерелах, навпаки, відзначається не лише зменшення частоти гіпоглікемічних епізодів, а й позитивний вплив на довготривалу компенсацію вуглеводного обміну (зниження рівня глікозильованого гемоглобіну з 8,8 до 8,3 %, особливо в осіб без надлишкової маси тіла — з 9,0 до 8,3 %). При цьому автори відзначають динаміку співвідношен-

ня болус/базал через зменшення питомої ваги інсуліну короткої дії в добовій дозі препарату [15].

Встановлено високу ефективність використання гларгіну, що практично не відрізнялась від клінічних переваг застосування помпової інсулінотерапії [78]. До того ж стабільний профіль дії гларгіну давав змогу підліткам, хворим на ЦД 1 типу, займатися фізичними вправами без суттєвого обмеження за ступенем фізичної активності з мінімальним ризиком гіпоглікемії [33].

У роботах О.В. Большової та співавт. 2006—2009 рр. наведено дані про ефективність застосування глюлізину та гларгіну в дітей і підлітків віком 4—18 років, у яких після переведення на терапію аналогами інсуліну спостерігалось суттєве поліпшення показників компенсації вуглеводного обміну та зниження частоти гіпоглікемії [2, 3]. У дослідженнях російських авторів отримано подібні результати, а при порівняльній характеристиці використання різних препаратів інсуліну подовженої дії (НПХ-інсулін та аналоги детемір і гларгін) у комбінації з ультракоротким аналогом інсуліну відзначено зниження показника  $HbA_1$  на 0,3—0,5 % та зменшення частоти гіпоглікемії під час застосування базальних інсулінових аналогів, хоч і з тенденцією до підвищення добової дози інсуліну у хворих, що отримували детемір, порівняно з пацієнтами, які отримували гларгін [13].

З огляду на важливу роль гормональної перебування у формуванні пубертатної інсулінорезистентності та погіршення компенсації вуглеводного обміну в підлітків із ЦД 1 типу в багатьох наукових повідомленнях рекомендовано підвищення добової дози екзогенного інсуліну в період статевого дозрівання до 1,5—2,0 ОД/кг маси тіла [10—12]. Однак навіть подібна тактика за умов дотримання відомих принципів дієтотерапії та режиму фізичних навантажень не завжди дає змогу досягнути рекомендованих показників компенсації вуглеводного обміну, але сприяє персистенції в організмі хворого стану гіперінсулінемії та створенню умов для реалізації мітогенного потенціалу будь-якого інсуліну. Тому в дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу, доцільне здійснення раціональної інсулінотерапії з використанням адекватних доз інсуліну залежно від статі та ступеня статевої зрілості хворого, особливостей перебігу діабету та наявності супутньої патології [5, 8]. В окремих випадках у підлітків із ЦД 1 типу ефективність інсулінотерапії може бути підвищена за допомогою інсуліно-сенситайзерів (метформіну,  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти, «Актовегіну») [4, 6].

У проспективному дослідженні ефективності використання гларгіну в поєднанні з глюлізином на базі відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (2002—2010 рр.) продемонстровано поліпшення показників компенсації вуглеводного обміну на тлі меншої продукції антиінсулінових антитіл та

нижчого рівня інсулінемії з використанням помірних добових доз базального інсуліну, що має значення для попередження реалізації мітогенних ефектів інсуліну. Встановлено поліпшення стану мікроциркуляції на тлі застосування інсулінових аналогів порівняно з людськими препаратами інсуліну, зокрема, доведено важливість підтримання стабільної глікемії в нічний час для попередження розвитку мікроциркуляторних розладів, що забезпечувалося насамперед безпиковою дією пролонгованого аналога гларгіну [4].

У частині досліджень наводяться дані щодо засобів підвищення ефективності дії аналогів інсуліну, наприклад, показано перевагу вранішнього введення гларгіну перед вечірнім для досягнення кращих показників компенсації захворювання в дітей та підлітків [55], обґрунтовано доцільність та особливості використання гларгіну в дітей різного віку [32, 40, 72], зокрема молодше 8 років [72], доведено можливість використання сумішей інсулінів короткої дії та гларгіну без зниження їх гіпоглікемізуючої дії [21, 39] та відсутність потреби в додатковому прийомі їжі перед сном [17]. І хоч ці дослідження не завжди достатньо масштабні, але отримані в них дані, безумовно, заслуговують на увагу, а доцільність використання аналогів інсуліну у хворих дитячого та підліткового віку наразі не викликає сумнівів.

Слід зазначити, що наявні в літературі повідомлення щодо можливостей використання аналогів інсуліну у хворих на ЦД, зокрема в дітей та підлітків, розглядаються передусім в аспекті високої вартості препаратів та недостатнього їх впливу на рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>). Так, у тих же рекомендаціях ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2007 та 2009 рр. указано, що, незважаючи на доведене зниження частоти гіпогліке-

мій у хворих дітей, ефективне зниження постпрандіальної глікемії, меншу варіабельність дії, застосування аналогів інсуліну ультракороткої та пролонгованої безпикової дії все ж не призводило до значущого зниження показника HbA<sub>1c</sub> (рівень доказовості А), тобто до покращення компенсації вуглеводного обміну, що не дає змоги рекомендувати їх для обов'язкового використання в дитячій практиці. Але це відображає той факт, що вартість лікування аналогами інсуліну, як і помпова інсулінотерапія, перевищує вартість інсулінотерапії тваринними й людськими препаратами, а Clinical Practice Consensus Guidelines ISPAD — це рекомендації, що можуть бути застосовані в усьому діабетичному товаристві. Водночас у цьому документі відзначається, що до сьогодні немає рандомізованих керованих досліджень з порівняльним аналізом довготривалого використання традиційних та нових препаратів інсуліну з дотриманням однакового освітнього рівня хворих [51, 52].

Авторитетні дослідники-діабетологи, узагальнюючи досвід використання аналогів інсуліну у спільному консенсусі (Global IDF/ISPAD Guideline for Type 1 diabetes in childhood and adolescence, 2010) [42], не заперечують їх недостатнього внеску в поліпшення компенсації в цілому, але відзначають безумовний позитивний вплив на окремі показники вуглеводного обміну (постпрандіальну глікемію, частоту гіпоглікемічних станів) і, що важливо, підвищення якості життя хворих, акцентуючи увагу передусім на «раціональному» використанні аналогів інсуліну та інших новітніх технологій лікування ЦД [34, 64], особливо з огляду на дані про можливості профілактики розвитку та прогресування діабетичних ускладнень у дітей та підлітків шляхом використання нових технологій інсулінотерапії [1, 14].

## ЛІТЕРАТУРА

1. Болотова Н.В., Харламов С.А., Волчанский Е.И., Емельянова С.А. Роль аналогов инсулина в профилактике макрососудистых осложнений у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1 // Педиатрия.— 2007.— Т. 86, № 1.— С. 63—67.
2. Большова О.В., Самсон О.Я. Застосування аналогів інсуліну короткої та подовженої дії у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу // Проблеми ендокринної патології.— 2007.— № 4.— С. 11—16.
3. Большова О.В., Самсон О.Я., Музь В.А., Вишневецька О.А. Застосування аналогів інсуліну ультракороткої та тривалої дії у порівнянні із традиційними НПХ- та інсулінами короткої дії в базисно-болюсній терапії дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу // Проблеми ендокринної патології.— 2009.— № 2.— С. 5—11.
4. Будрейко О.А. Ефективність інсулінотерапії цукрового діабету 1 типу у дітей та підлітків // Проблеми ендокринної патології.— 2010.— № 2.— С. 15—22.
5. Будрейко О.А., Шляхова Н.В. Вплив різних видів інсулінотерапії на перебіг цукрового діабету у дітей та підлітків // Сучасна педіатрія.— 2009.— № 3 (25).— С. 53—55.
6. Будрейко О.А. Можливість застосування метформіну при цукровому діабеті 1 типу у підлітків // Проблеми сучасної медичної науки та освіти.— 2009.— № 4.— С. 40—42.
7. Будрейко О.А. Оцінка функціонального стану системи СГП-ІФР-1 у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу, з використанням методів радіоімунного аналізу // Український радіологічний журнал.— 2009.— № 3.— С. 380—382.
8. Будрейко О.А. Цукровий діабет 1 типу у дітей і підлітків: особливості перебігу та можливості оптимізації терапії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.14 «Ендокринологія» / О.А. Будрейко.— К., 2011.— 40 с.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Моисеев С.В. Аналоги инсулина // Клиническая фармакология и терапия.— 2005.— 14 (2).— [http://www.voed.ru/insulin\\_analog.htm](http://www.voed.ru/insulin_analog.htm).
10. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей и подростков.— М.: Медицина, 1996.— 240 с.
11. Касаткина Э.П., Сичинава И.Г., Оуду Е.А. Уровень компенсации углеводного обмена у детей и подростков с инсулинзависимым сахарным диабетом в амбулаторных условиях // Тезисы докладов I Российского диабетологического конгресса: 1—3 июля 1998 г.— М., 1998.— С. 155.
12. Петеркова В.А., Кураева Т.А. Современная инсулинотерапия сахарного диабета у детей и подростков // Consilium medicum.— 2007.— Т. 9, № 9.— С. 29—33.
13. Приходина О.А., Сурикова С.В., Гирш Я.В. Использование аналогов базального инсулина в сравнении с традиционными НПХ-инсулином в базально-болюсной терапии у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа // Пробл. эндокринологии.— 2007.— Т. 53, № 6.— С. 11—15.
14. Шарипова М.М. Аналоги инсулина в профилактике осложнений сахарного диабета 1 типа у подростков // Международный медицинский журнал.— 2008.— № 3 (15).— С. 55—59.
15. Alemzadeh R., Berhe T., Wyatt D.T. Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus // Pediatrics.— 2005.— Vol. 115, N 5.— P. 1320—1324.



- adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens // *Diabetes Care.*— 2003.— Vol. 26, N 3.— P. 799—804.
66. Novosyadlyy R., Le Roith D: Hyperinsulinemia and type 2 diabetes: impact on cancer // *Cell. Cycle.*— 2010.— N 9.— P. 1449—1450.
  67. Paivarinta M., Tapanainen P., Veijola R. Basal insulin switch from NPH to glargine in children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.*— 2008.— Vol. 9 (3 Pt 2).— P. 83—90.
  68. Pal B.R., Matthews D.R., Edge J.A. et al. The frequency and amplitude of growth hormone secretory episodes as determined by deconvolution analysis are increased in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus and are unaffected by short-term euglycaemia // *Clin. Endocrinol. (Oxf).*— 1993.— Vol. 38, N 1.— P. 93—100.
  69. Philotheou A., Arslanian S., Blatniczky L. et al. Comparable efficacy and safety of insulin glulisine and insulin lispro when given as part of a Basal-bolus insulin regimen in a 26-week trial in pediatric patients with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.*— 2011.— Vol. 13, N 3.— P. 327—334.
  70. Pierre-Eugene C., Pagesy P., Nguyen T.T. et al. Effect of insulin analogues on insulin/IGF1 hybrid receptors: increased activation by glargine but not by its metabolites M1 and M2//*PLoS One.*— 2012.— Vol. 7, N 7.— e 41992.
  71. Rodriguez Perez C., Lizondo Escuder A., Lopez Garcia M.J. et al. A study of variability in glycaemia in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 on treatment with insulin glargine // *An. Pediatr. (Barc).*— 2008.— Vol. 69, N 5.— P. 426—431.
  72. Rollin G., Punaes M., Geremia C. et al. Use of insulin glargine in type 1 diabetes children with less than eight years old // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*— 2009.— Vol. 53, N 6.— P. 721—725.
  73. Salemyr J., Bang P., Ortvist E. Lower HbA<sub>1c</sub> after 1 year, in children with type 1 diabetes treated with insulin glargine vs. NPH insulin from diagnosis: a retrospective study // *Pediatr. Diabetes.*— 2011.— Vol. 12, N 5.— P. 501—505.
  74. Sciacca L., Cassarino M.F., Genua M. et al. Insulin analogues differently activate insulin receptor isoforms and post-receptor signaling // *Diabetologia.*— 2010.— Vol. 53, N 8.— P. 1743—1753.
  75. Sheldon B., Russell-Jones D., Wright J. Insulin analogues: an example of applied medical science // *Diabetes Obes. Metab.*— 2009.— Vol. 11, N 1.— P. 5—19.
  76. Simon D. Diabetes treatment with insulin glargine and risk of malignancy: methodological pitfalls and ethical issues // *Diabetologia.*— 2010.— Vol. 53, N 1.— P. 204—205.
  77. Slawik M., Schories M., Busse Grawitz A. et al. Treatment with insulin glargine does not suppress serum IGF-1 // *Diabet. Med.*— 2006.— Vol. 23, N 7.— P. 814—817.
  78. Starkman H., Frydman E., Bustami R. Glargine basal-bolus insulin regimen versus insulin pump therapy: comparison of glycemic control // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*— 2011.— Vol. 24, N 5—6.— P. 369—371.
  79. Tan C.Y., Wilson D.M., Buckingham B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.*— 2004.— Vol. 5 (2).— P. 80—86.
  80. White N.H., Chase H.P., Arslanian S., Tamborlane W.V. Comparison of glycemic variability associated with insulin glargine and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily injections for adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 2009.— Vol. 32, N 3.— P. 387—393.
  81. Wilson J.D. Hormones and hormone action // *In Harrison Principles of Internal Medicine.*— Vol. 1—2.— N.Y a. e.: McGraw-Hill, 1994.— P. 1883—1884.
  82. Yagasaki H., Kobayashi K., Saitou T. et al. Nocturnal blood glucose and IGFBP-1 changes in type 1 diabetes: Differences in the dawn phenomenon between insulin regimens // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*— 2010.— Vol. 118, N 3.— P. 195—199.

## **Применение аналогов инсулина у детей и подростков: проблемные вопросы и возможности достижения оптимальной компенсации сахарного диабета 1 типа**

**Е.А. Будрейко**

В обзоре представлен анализ данных научных исследований по результатам применения инсулиновых аналогов в комплексном лечении сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. Обсуждается проблема митогенного потенциала препаратов инсулина и пути предупреждения его реализации в условиях реальной клинической практики. Обоснована целесообразность использования у детей и подростков аналогов инсулина глюлизина и гларгина для достижения оптимальной компенсации углеводного обмена из-за их высокой эффективности и достаточного уровня безопасности, что нашло отражение в международных консенсусах и клинических рекомендациях (ISPAD та IDF).

## **Insulin analogues application in children and adolescents: problem issues and possibilities for achieving the optimal compensation of type 1 diabetes**

**O.A. Budreiko**

The review contains an analysis of the data of numerous scientific studies on the results of insulin analogues application in treatment of type 1 diabetes in children and adolescents. Currently in discussion is the problem of mitogenic potential of insulin products and ways to prevent its implementation in clinical practice. Proven to be expedient is the insulin analogues (Glulisin and Glargine) application in children and adolescents in order to achieve optimal compensation of carbohydrate metabolism due to above mentioned analogues' high efficiency and adequate level of security, confirmed by the regulations of international consensuses and clinical guidelines (ISPAD and IDF). □

# Оцінка ефективності різних способів йодної профілактики у вагітних та новонароджених



Н.А. Бєлих, М.Є. Маєнко

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Йодний дефіцит під час гестації негативно впливає на функцію щитоподібної залози матері та розвиток плода, зумовлює обтяжений перебіг вагітності.

**Мета роботи** — визначити стан йодної забезпеченості вагітних і новонароджених та оцінити ефективність різних способів антенатальної йодної профілактики.

**Матеріали та методи.** Результати неонатального скринінгу на вроджений гіпотиреоз ( $n = 64\ 706$ ); визначення медіани йодурії та об'єму щитоподібної залози ( $n = 1052$ ), рівня тиреотропіну, вільних тироксину та трийодтироніну в сироватці крові вагітних ( $n = 252$ ). Динамічне спостереження за 183 жінками та народженими ними дітьми.

**Результати та обговорення.** Встановлено недостатнє йодне забезпечення матері та плода за частотою неонатальної гіпертиреотропінемії (20,6 %) та медіаною йодурії вагітних (78,0 мкг/л), що призводить до напруженого функціонування гіпофізарно-тиреїдної системи з формуванням гестаційної гіпотироксинемії (30,9 %) і зоба (36,5 %). Продемонстровано негативний вплив порушень функціонального стану гіпофізарно-тиреїдної системи на перебіг перинатального періоду.

**Висновки.** Доведено високу ефективність антенатальної йодної профілактики шляхом застосування препаратів калію йодиду (200 мкг/добу) протягом усієї гестації.

**Ключові слова:** йодний дефіцит, гіпофізарно-тиреїдна система, гестаційна гіпотироксинемія, новонароджений, йодна профілактика.

Йод — основний субстрат для утворення гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), які відіграють надзвичайно важливу роль протягом усього життя людини. На етапі внутрішньоутробного розвитку тиреїдні гормони (ТГ) забезпечують процеси ембріогенезу, розвиток внутрішніх органів, формування та дозрівання центральної нервової системи (ЦНС), реалізацію генотипу у фенотип; після народження дитини підтримують адекватний рівень обмінних процесів, інтелектуальної та фізичної активності, регулюють функціональний стан різних органів і систем, насамперед серцево-судинної, кровотворної, імунної та ін. [2, 3, 6–8, 10].

Йодна недостатність під час гестації зумовлює зростання частоти тиреопатій у вагітної та новонародженого. Захворювання ЩЗ у жінки негативно

впливають на перебіг вагітності, пологів та перинатального періоду (зростає частота гестозів, анемії, фетоплацентарної недостатності, затримки внутрішньоутробного розвитку плода та гіпоксії, ускладнень у пологах) [2, 3, 5]. Недостатнє забезпечення плода йодом призводить до порушення адаптації в ранньому неонатальному періоді та виявляється неонатальною гіпертироїніемією і транзиторним гіпотиреозом, частота якого складає від 1–2 до 8–10 % залежно від тяжкості йододефіциту [5, 10].

Тому у країнах із недостатнім йодним забезпеченням для запобігання негативному впливу браку йоду на стан здоров'я матері та дитини проводять антенатальну профілактику. Для її здійснення ВООЗ рекомендує вживати щоденно 250 мкг

Стаття надійшла до редакції 20 грудня 2012 р.

йоду [9, 10]. З огляду на низький вміст цього мікроелемента в продуктах рослинного і тваринного походження та недостатнє вживання морепродуктів у більшості континентальних країн світу останнім часом у науковій літературі активно дискутується питання про можливі способи додаткового введення йоду в організм вагітних і матерів-годувальниць [3, 4, 10].

**Мета роботи** — визначити стан йодної забезпеченості вагітних і новонароджених та оцінити ефективність різних способів антенатальної йодної профілактики.

### Матеріали та методи

Стан йодного забезпечення вагітних і народжених ними дітей на популяційному рівні оцінювали згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ)/Дитячого фонду Організації Об'єднаних Націй (ЮНІСЕФ) (2007 р.) за даними неонатального скринінгу на вроджений гіпотиреоз ( $n = 64\ 706$ ). Збір крові здійснювався на 3–5-ту добу після народження в доношених немовлят і на 7–14-ту добу в недоношених відповідно до клінічного протоколу діагностики та лікування вродженого гіпотиреозу, затвердженого наказом МОЗ України № 55 від 03.02.2009 р. Рівень тиреотропіну (ТТГ) визначали в сухих плямах крові (імунохемілюмінесцентним методом з використанням стандартних тест-наборів Immulite 1000 Rapid TSN). Підвищення рівня ТТГ  $> 5,0$  мМО/л вважали ознакою неонатальної гіпертиреотропінемії (НГТ) [9].

Для оцінки йодного забезпечення вагітних і визначення чинників, що на нього впливають, проведено анкетування 1052 вагітних за спеціально розробленими опитувальниками та визначення йодурії в разових порціях сечі (метод Sandell Kolthoff) із подальшим розрахунком медіани (Me). Для оцінки поширеності тиреоїдної патології у всіх вагітних визначали об'єм та оцінювали структуру ЩЗ (апаратом Aloka SSD-1400 із лінійним давачем із частотою 7,5 МГц).

Функціональний рівень гіпофізарно-тиреоїдної системи вивчали у 252 вагітних шляхом визначення рівня ТТГ, вільних тироксину та трийодтироніну ( $fT_4$ ,  $fT_3$ ) в сироватці крові імунохемілюмінесцентним методом із використанням стандартних тест-наборів Immulite 1000.

Ефективність антенатальної йодної профілактики оцінювали шляхом динамічного спостереження за 183 вагітними, що дали інформовану згоду на подальшу участь у дослідженні, та народженими ними дітьми з проведенням поглибленого обстеження. Критеріями вилучення слугували наявність захворювань ЩЗ в анамнезі та прийом тироксину під час вагітності. Під час дослідження жінки були розподілені на 3 групи залежно від способу йодної профілактики чи її відсутності: до

I групи ввійшли 46 (25,1 %) вагітних, які протягом усієї гестації отримували препарати із вмістом йоду в дозі 200 мкг на добу; до II групи — 58 (31,7 %) жінок, котрі під час вагітності використовували лише йодовану сіль (ЙС); до III групи — 79 матерів, які відмовилися від йодної профілактики. Оцінку проводили за показниками частоти НГТ, частоти ускладнень вагітності та перинатального періоду, Ме йодурії, рівнем ТТГ,  $fT_4$ ,  $fT_3$ .

Математичну обробку даних здійснювали методом варіаційної статистики за допомогою стандартних засобів Microsoft Excel 2007. При порівнянні двох величин різницю між ними вважали достовірною за досягнутого рівня  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

Здійснення масового неонатального скринінгу на вроджений гіпотиреоз дає змогу без додаткових витрат моніторувати стан йодного забезпечення вагітних і новонароджених як в окремому регіоні, так й у країні в цілому. За рекомендаціями ВООЗ, ЮНІСЕФ та Міжнародної ради з контролю за йододефіцитними захворюваннями (МРКІДЗ) (2007), частота НГТ слугує маркером йодного забезпечення населення поряд з іншими показниками [9, 10]. За адекватного йодного забезпечення населення частота випадків підвищеного вмісту ТТГ у капілярній крові новонародженого ( $> 5,0$  мМО/л) не повинна перевищувати 3,0 %. За легкого йодного дефіциту цей показник складає 3,0–19,9 %, за йододефіциту помірного ступеня — 20,0–39,9 %, за важкого — понад 40,0 % [9].

За результатами скринінгу новонароджених, що народилися в Луганській області протягом 2009–2011 рр. (охоплено 64 706 немовлят — 98,3 % народжених живими), було виявлено 13 випадків вродженого гіпотиреозу. Частота НГТ складала ( $20,6 \pm 0,1$ ) % та свідчила про наявність помірного йодного дефіциту в регіоні.

Медіана йодурії вагітних слугує головним маркером йодного забезпечення цієї популяційної групи, враховуючи, що майже 90 % йоду виводиться із сечею. За сучасними рекомендаціями МРКІДЗ, оптимальний рівень йодурії в період вагітності — діапазон 150–250 мкг/л (ВООЗ, 2007). В обстежених вагітних медіана йодурії складала 78,2 мкг/л (95 % ДІ: 68,45; 87,75) із діапазоном коливань від 17,0 до 510,7 мкг/л: 20-й перцентиль відповідав 32,6 мкг/л, 80-й — 113,1 мкг/л (рисунок). Лише у ( $14,2 \pm 1,1$ ) % (149/1052) вагітних йодурія була в межах фізіологічної гестаційної норми. В абсолютній більшості вагітних ((85,8  $\pm$  1,1) %, 903/1052) показники екскреції йоду із сечею свідчили про недостатнє йодне забезпечення.

Збільшення об'єму ЩЗ, зумовлене надмірною її стимуляцією в умовах йодного дефіциту, виявлено у ((36,5  $\pm$  0,3) %, 407/1052) обстежених, серед-

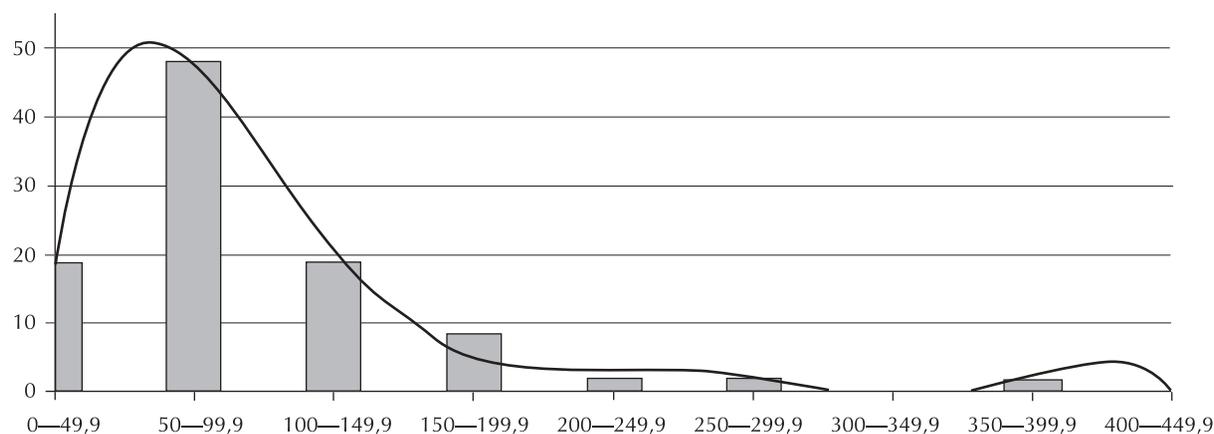


Рисунок. Розподіл значень йодурії вагітних (%)

Таблиця 1  
Показники функціонування гіпофізарно-тиреїдної системи у вагітних

Показники	M ± m (95 % ΔI)	Min	25 П	Me	75 П	Max
ТТГ, мМО/л	1,9 ± 0,8 [1,69; 2,1]	0,6	1,3	1,7	2,2	7,8
fT <sub>3</sub> , пмоль/л	3,4 ± 0,3 [2,1; 3,2]	1,1	1,7	2,7	3,9	7,2
fT <sub>4</sub> , пмоль/л	13,7 ± 0,3 [13,0; 14,3]	6,6	11,2	12,8	15,6	24,2
АТ-ТПО, МО/мл	8,7 ± 1,9 [6,2; 11,1]	2,2	2,5	6,1	6,3	171,9

ній об'єм залози становив ( $16,7 \pm 0,6$ ) см<sup>3</sup> (95 % ДІ: 15,6; 17,8), min = 7,2 см<sup>3</sup>, max = 33,5 см<sup>3</sup>. У переважній більшості випадків ( $(98,7 \pm 0,3)$  %) ехоструктура ЩЗ була однорідною, дрібнозернистою, без будь-яких вогнищевих утворень.

За результатами обстеження функціонування гіпофізарно-тиреїдної системи, проведеного у 252 вагітних, встановлено, що середній рівень ТТГ склав ( $1,9 \pm 0,8$ ) мМО/л із діапазоном коливань від 0,6 до 7,8 мМО/л. У кожній четвертій вагітній ( $62/252$ ,  $(24,6 \pm 3,8)$  %) концентрація ТТГ була в межах мінімальної тиреоїдної дисфункції (від 2,0 до 4,0 мМО/л), субклінічний гіпотиреоз встановлений у ( $8,7 \pm 1,8$ ) % випадків ( $22/252$ ) (табл. 1).

Зниження концентрації fT<sub>4</sub> нижче межі норми встановлено у ( $30,9 \pm 2,9$ ) % вагітних ( $78/252$ ), що свідчить про наявність гестаційної гіпотироксинемії. Низьконормальний вміст fT<sub>4</sub> (нижче 10 перцентилу) мали ще ( $19,4 \pm 2,5$ ) % ( $49/252$ ) обстежених. Проте, як відомо, саме адекватний рівень fT<sub>4</sub> в крові вагітної (навіть за нормальних значень ТТГ та fT<sub>3</sub>) визначає його інтрацеребральний вміст у плода та подальший інтелектуальний розвиток дитини.

Середній показник вмісту fT<sub>3</sub> в обстежених жінок був у межах нормальних значень та складав ( $3,4 \pm 0,3$ ) пмоль/л, проте у ( $10,4 \pm 2,3$ ) % вагітних його концентрація була збільшеною. Зростання співвідношення T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> > 0,28 визначалося у ( $22,4 \pm 3,1$ ) % вагітних, що підтверджує зміни гі-

пофізарно-тиреїдної осі в бік гіпотироксинемії. Саме зростання концентрації fT<sub>3</sub> може сприяти нормалізації рівня ТТГ, що значно ускладнює діагностику доклінічних форм гіпотиреозу у вагітних.

Дефіцит йоду в ґрунті та воді, що існує майже на всій території України, призводить до низького вмісту йоду в продуктах рослинного та тваринного походження. Лише морепродукти мають у своєму складі достатню кількість йоду, яка здатна забезпечити потреби людини в разі постійного їх вживання. Результати анкетування матерів продемонстрували, що, незважаючи на досить широку обізнаність щодо причин йододефіциту, щоденно вживали морську рибу, креветки, морську капусту тощо лише ( $2,1 \pm 0,4$ ) % ( $22/1052$ ) опитаних, ( $8,6 \pm 0,9$ ) % респондентів ( $90/1052$ ) їли їх 3–4 рази на тиждень, ( $36,8 \pm 1,5$ ) % вагітних ( $387/1052$ ) вводили до раціону ці продукти 1–2 рази на тиждень, а ( $39,3 \pm 1,5$ ) % ( $413/1052$ ) – зовсім рідко або не вживали взагалі. Раціон вагітних переважно складався з продуктів рослинного та тваринного походження, що виробляються в місцевих умовах. За орієнтовними дієтичними розрахунками, таке харчування може забезпечити надходження до організму лише 50–70 мкг йоду, що значно нижче рекомендованого нормативу для цього фізіологічного періоду (250 мкг/добу).

Забезпечення людини необхідною кількістю йоду в країнах, де населення постійно не вживає морську рибу та інші морепродукти, здійснюється

Таблиця 2

**Йодне забезпечення та морфофункціональний стан щитоподібної залози вагітних залежно від виду йодної профілактики**

Показник	I група (n = 46)	II група (n = 58)	III група (n = 79)
Медіана йодурії, мкг/л	153,5	89,4*	69,0**
Об'єм щитоподібної залози, см <sup>3</sup>	13,9 ± 2,3	15,5±2,4	16,9 ± 2,5*
ТТГ, мМО/л	1,69 ± 0,13	1,95±0,36	2,23 ± 0,77*
fT <sub>4</sub> , пмоль/л	17,12 ± 0,75	13,78±0,41*	12,87 ± 0,55*
fT <sub>3</sub> , пмоль/л	4,28 ± 0,08	7,54±0,03*	8,96 ± 0,01**
fT <sub>3</sub> /fT <sub>4</sub>	0,25	0,55*	0,69*

Примітка. \* Вірогідність різниці з показником I групи (p < 0,05); \*\* вірогідність різниці з показником II групи (p < 0,05).

шляхом використання ЙС (фортифікація) або за допомогою додаткового прийому йодовмісних лікарських препаратів (сапліментация). Вважається, що збільшувати надходження йоду в організм майбутньої матері необхідно за 3 місяці до настання запланованої вагітності.

Найефективніший та найдешевший спосіб масової профілактики йодного дефіциту серед населення — вживання ЙС. Проте рівень йодування солі розрахований на доросле населення та дітей дошкільного і шкільного віку. При щоденному вживанні приблизно 6 г ЙС в середньому доросла людина отримує 45–65 мкг йоду щоденно [1]. Потреби у йоді, що різко зростають під час гестації, задовольнити лише за рахунок ЙС неможливо, оскільки збільшення вживання цього продукту небезпечно й загрожує зростанням ризику розвитку нефропатії, прееклампсії, багатоводдя, артеріальної гіпертензії, ниркової патології та ін. [2, 3, 5, 10]. Отже, вагітні поряд із матерями-годувальницями та дітьми раннього віку потребують застосування заходів індивідуальної йодної профілактики.

Проведене опитування встановило, що користуються ЙС для приготування їжі в домогосподарствах в середньому (37,5 ± 1,5) % респонденток. Індивідуальну йодну профілактику на етапі прегравідарної підготовки застосовували лише (1,2 ± 0,4) % опитаних вагітних. Постійно протягом усієї вагітності отримували препарати, що містять 200 мкг йоду (монопрепарати калію йодиду), лише (25,6 ± 1,3) % опитаних, ще (14,0 ± 1,0) % (147/1052) отримували їх короткими переривчастими курсами, (17,7 ± 1,2) % вагітних (186/1052) уживали йодовмісні вітамінно-мінеральні комплекси, що містили 100–150 мкг йоду. Не вживали йодовмісних препаратів під час гестації (42,7 ± 1,5) % опитаних (449/1052), найчастіше була відсутня йодна профілактика серед вагітних, які мешкають у сільській місцевості ((56,2 ± 3,6) %). Якщо враховувати, що певну частину йоду (50–70 мкг) жінка отримувала із продуктами харчування, додаткове щоденне вживання 200 мкг калію йодиду теоретично здатне забезпечити потребу організму в цьому мікронутрієнті під час вагітності.

За даними проведеного дослідження, найкраща йодна забезпеченість була в жінок, які отримували щоденно калію йодид (200 мкг/добу): медіана йодурії відповідала гестаційній нормі та складала 153,5 мкг/л (табл. 2).

Вживання виключно ЙС вагітними не було ефективним — медіана йодурії в таких жінок складала 89,4 мкг/л та була вірогідно нижчою за показник у I групі, хоча й перебільшувала медіану йодурії у вагітних III групи (67,0 мкг/л).

За результатами ультразвукового дослідження ЩЗ вагітних визначено, що у групі жінок, які вживали йодовмісні препарати, середній об'єм ЩЗ був вірогідно меншим за показники тих, які не отримували індивідуальної йодної профілактики ((13,9 ± 2,3) проти (15,5 ± 2,4) см<sup>3</sup> в II та (16,9 ± 2,5) см<sup>3</sup> в III групах відповідно).

Враховуючи те, що вагомою складовою перинатальних ускладнень є гестаційна гіпотироксинемія, у вагітних визначали рівень ТТГ, fT<sub>4</sub> і fT<sub>3</sub>, які слугують біохімічними маркерами, рекомендованими для оцінки тиреоїдного статусу.

Отримані дані відображають чітку залежність рівня fT<sub>4</sub> у вагітних від стану йодної забезпеченості: у I групі спостереження, де вагітні отримували препарати калію йодиду, середній показник вмісту fT<sub>4</sub> склав (17,12 ± 0,75) пмоль/л та був вірогідно вищим за показник у жінок II та III груп ((13,78 ± 0,41) і (12,87 ± 0,55) пмоль/л відповідно; p < 0,05).

Незважаючи на те, що середні показники концентрації ТТГ у сироватці жінок усіх трьох груп перебували в межах норми, серед вагітних, які не отримували йодовмісних препаратів, виявлені випадки відносної гіпотироксинемії: у 3 вагітних ((5,2 ± 2,9) %) I групи спостереження та у 12 ((15,2 ± 4,0) %) — III групи. На тлі використання препаратів калію йодиду таких випадків не спостерігалось. Рівень fT<sub>4</sub> був підвищеним у 26 ((44,8 ± 5,5) %) вагітних II групи та у 52 ((65,8 ± 5,5) %) жінок III групи. У 28 ((48,3 ± 6,6) %) вагітних II групи та у 59 ((74,7 ± 4,9) %) III групи спостерігалось поєднання низького рівня fT<sub>4</sub> з нормальним рівнем ТТГ і нормальним або навіть підвищеним рівнем fT<sub>3</sub>, що пояснюється компенсаторною

Таблиця 3

**Концентрація ТТГ у капілярній крові новонароджених**

Показник	I група (n = 46)	II група (n = 58)	III група (n = 79)
Середній показник ТТГ, мМО/л	2,5 ± 0,5	2,9 ± 0,2	3,2 ± 0,4
Частота НГТ, %	13,2 ± 4,9	15,2 ± 4,7	24,1 ± 4,8*

Примітка. \* Вірогідність різниці з показником I групи (p < 0,05).

Таблиця 4

**Вплив йодної профілактики на перебіг перинатального періоду**

Патологія	I група (n = 46)	II група (n = 58)	III група (n = 79)
Ускладнений акушерський анамнез (мертвородження, викидні)	4,3 ± 2,9	10,3 ± 3,9*	8,9±3,2*
Гестоз	4,3 ± 2,9	6,9±3,3	15,2±4,0**
Залізодефіцитна анемія	19,6 ± 5,8	41,4±5,5*	51,2±3,6**
Загроза переривання вагітності	15,2 ± 5,3	36,2±6,3*	32,9±3,3*
Затримка внутрішньоутробного розвитку плода	4,3 ± 2,9	3,4±2,4	6,3±2,7
Фетоплацентарна недостатність	4,3 ± 2,9	6,9±3,3	15,2±4,0**
Передчасні пологи	6,5 ± 3,6	10,3±4,0	7,6±2,9
Ускладнений перебіг пологів	10,8 ± 4,6	15,5±4,7	32,9±3,3**
Синдром дезадаптації плода	15,2 ± 5,3	13,8±4,5	15,2±4,0
Неонатальна жовтяниця	4,3 ± 2,9	15,5±4,7*	15,2±4,0*
Перинатальні ураження нервової системи новонародженого	15,2 ± 5,3	20,7±2,3*	26,6±3,9**

Примітка. \* Вірогідність різниці з показником I групи (p < 0,05); # вірогідність різниці з показником II групи (p < 0,05).

реакцією ЩЗ у відповідь на погіршення її йодного забезпечення.

Проведені розрахунки співвідношення  $fT_3/fT_4$  показали, що використання жінками для йодної профілактики калію йодиду дало змогу підтримувати його на оптимальному рівні у всіх вагітних I групи. Відносна гіпотироксинемія була у 36 ((62,4 ± 6,4) %) вагітних II групи спостереження ( $fT_3/fT_4 = 0,55$ ) та у 68 ((86,2 ± 3,9) %) жінок III групи ( $fT_3/fT_4 = 0,69$ ). На тлі застосування індивідуальної йодної профілактики у вагітних I групи випадків відносної гестаційної гіпотироксинемії не відзначалося.

Рівень ТТГ у немовлят, народжених обстеженими матерями, варіював від 0,1 до 15,1 мМО/л. Жодного випадку вродженого гіпотиреозу в цих дітей встановлено не було, проте у III групі зареєстрований єдиний випадок транзиторного гіпотиреозу (ТТГ = 21,2 мМО/л).

У новонароджених I групи, матері яких отримували препарати калію йодиду під час вагітності, частота НГТ була найменшою та складала (13,2 ± 5,0) % випадків (табл. 3) проти (15,2 ± 4,7) % у II та (24,1 ± 4,8) % у III групах спостереження (p < 0,05).

Результати кореляційного аналізу свідчать про достовірний зворотний зв'язок між рівнем тиреотропіну новонароджених та йодурією вагітних (r = -0,43; p < 0,05).

Стан йодного забезпечення й функціональні зміни гіпофізарно-тиреоїдної системи вагітної та плода, за даними проведеного дослідження, суттєво впливали на перебіг перинатального періоду (табл. 4).

У жінок III групи, які не отримували йодної профілактики, достовірно частіше вагітність перебігала з такими ускладненнями, як гестоз другої половини, анемія, фетоплацентарна недостатність (p < 0,05). Пологи в жінок III групи відбувалися з ускладненнями внаслідок аномалій пологової діяльності втричі частіше, ніж у вагітних, які отримували індивідуальну йодну профілактику, та вдвічі частіше, ніж у жінок, що використовували винятково ЙС (p < 0,05).

У немовлят, народжених матерями III групи, частіше зустрічалися порушення адаптації періоду новонародженості та перинатальні ураження ЦНС у вигляді синдрому підвищеної збудливості, рухових порушень та ін. (p < 0,05).

Загроза переривання вагітності майже з однаковою частотою виникала у вагітних, які вживали лише ЙС як профілактичний засіб – 21 ((36,2 ± 6,3) %) та не проводили йодної профілактики взагалі – 26 ((32,9 ± 3,3) %) порівняно з її частотою серед жінок, що використовували препарати калію йодиду протягом усієї вагітності – 7 ((15,2 ± 5,3) %; p < 0,05).

У дітей, народжених матерями II та III груп, частіше спостерігалася пролонгована неонатальна гі-

пербілірубінемія: 9 ((15,5 ± 4,7) %) та 12 ((15,2 ± 5,3) %) випадків відповідно порівняно із новонародженими I групи — 2 випадки ((4,3 ± 2,9) %).

### Висновки

1. Йодне забезпечення вагітних недостатнє (медіана йодурії 78,2 мкг/л), що призводить до напруженого функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи зі зростанням частоти зоба під час гестації (36,5 %), формуванням відносної гестаційної гіпо-

тироксинемії, розвитком неонатальної гіпертиреотропінемії (20,6 %) та зумовлює ускладнений перебіг перинатального періоду.

2. Використання жінками під час вагітності засобів індивідуальної йодної профілактики сприяє зменшенню негативного впливу йодного дефіциту на організм матері та дитини.

3. Найбільш ефективне використання препаратів калію йодиду у фізіологічних профілактичних дозуваннях (200 мкг/добу) на тлі раціонального харчування.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Маменко М.Є. Нераціональне харчування як передумова формування дефіциту йоду і заліза у дітей // Перинатологія і педіатрія.— 2008.— № 3 (35).— С. 86—90.
2. Паньків В.І. Йодний дефіцит і вагітність: стан проблеми та шляхи її вирішення // Здоров'я України.— 2008.— № 5 (14).— С. 27—34.
3. Трошина Е.А. Профілактика захворювань, пов'язаних з дефіцитом йода в групах високого ризику їх розвитку: сучасні підходи // Педіатрическая фармакологія.— 2010.— Т. 7, № 3.— С. 46—50.
4. Andersson M., de Benoist B., Rogers L. Epidemiology of iodine deficiency: Salt iodisation and iodine status // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010.— Vol. 24.— P. 1—11.
5. Delange F. Optimal Iodine Nutrition during Pregnancy, Lactation and the Neonatal Period // Int. J. Endocrinol. Metab.— 2007.— Vol. 2.— P. 1—12.
6. Leung A.M., Pearce E.N., Braverman L.E. Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.— 2011.— Vol. 40 (4).— P. 765—777.
7. Raymond J. LaFranchi S.H. Fetal and neonatal thyroid function: review and summary of significant new findings // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.— 2010.— N 17 (1).— P. 1—7.
8. Ristic-Medic R., Piskackova Z., Hooper L. et al. Methods of assessment of iodine status in humans: a systematic review 1—5 // Am. J. Clin. Nutr.— 2009.— Vol. 89.— P. 2052—2069.
9. WHO. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination: a guide for programmer managers, 3rd ed. / WHO.— Geneva, 2007.— P. 1—98.
10. Zimmermann M.B. Iodine deficiency // Endocr. Rev.— 2009.— Vol. 30 (4).— P. 376—408.

## Оценка эффективности разных методов йодной профилактики у беременных и новорожденных

Н.А. Бєлих, М.Є. Маменко

Йодный дефицит во время гестации отрицательно влияет на функцию щитовидной железы матери и развитие плода, обуславливает отягощенное течение беременности.

**Цель работы** — определить состояние йодной обеспеченности беременных и новорожденных и оценить эффективность различных способов антенатальной йодной профилактики.

**Материалы и методы.** Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз (n = 64 706), определение медианы йодурии и объема щитовидной железы (n = 1052), уровня тиреотропина, свободных тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови беременных (n = 252). Динамическое наблюдение за 183 женщинами и рожденными ними детьми.

**Результаты и обсуждение.** Установлено недостаточное йодное обеспечение матери и плода по частоте неонатальной гипертиреотропинемии (20,6 %) и медианы йодурии беременных (78,0 мкг/л), что приводит к напряженному функционированию гипотиреоидной системы с формированием гестационной гипотироксинемии (30,9 %) и зоба (36,5 %). Продемонстрировано негативное влияние нарушений функционального состояния гипотиреоидной системы на течение перинатального периода.

**Выводы.** Доказана высокая эффективность антенатальной йодной профилактики путем приема препаратов калия йодида (200 мкг/сут) в течение всей гестации.

**Ключевые слова:** йодный дефицит, гипотиреоидная система, гестационная гипотироксинемия, новорожденный, йодная профилактика.

## Efficiency of different methods of iodine prophylaxis in pregnant and infants

N.A. Belykh, M.Ye. Mamenko

Iodine deficiency in gestation affects the thyroid function of mother and fetus, causes burdened pregnancy.

The objective is to determine the iodine status of pregnant women and newborns; to evaluate the efficiency of different methods of antenatal iodine prophylaxis.

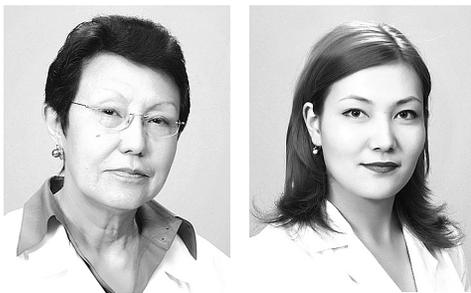
**Materials and methods.** The results of neonatal screening for congenital hypothyroidism (n = 64 706), the definition of median urinary iodine and thyroid volume (n = 1052), TSH, fT<sub>4</sub>, fT<sub>3</sub> in pregnant women (n = 252) are presented. Efficiency of antenatal iodine prophylaxis was evaluated in 183 mothers and their infants.

**Results and discussion.** Insufficient iodine supplementation of pregnant women and newborns was found out: the neonatal hyperthyrotropinemia rate — 20.6 %; the median of urinary iodine concentration in pregnant women — 78.0 mg/l. Iodine deficiency causes dysfunction of pituitary-thyroid system: high gestational hypothyroxinemia rate (30.9 %) and high goiter rate in pregnant women (36.5 %). The negative impact of pituitary-thyroid system dysfunction in the perinatal period was demonstrated.

**Conclusions.** Is iodine prophylaxis by potassium iodide drugs (200 mg/day) during gestation prevents thyroid dysfunction in pregnant woman and fetus.

**Key words:** iodine deficiency, pituitary-thyroid system, gestational hypothyroxinemia, newborn, iodine prophylactics.

# Роль воспаления в формировании нефропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа



**Р.Б. Базарбекова, А.К. Досанова**

Алматинский государственный институт  
усовершенствования врачей,  
Алматы, Республика Казахстан

Диабетическая нефропатия является одним из наиболее серьезных осложнений сахарного диабета, имеющим неуклонно прогрессирующий характер течения. Выживаемость пациентов с данной патологией очень низкая. Возможно, что одной из причин этого является недостаточная изученность механизмов ее формирования.

**Цель работы** — уточнение роли воспаления в формировании диабетической нефропатии у детей при сахарном диабете 1 типа.

**Материалы и методы.** Нами было обследовано 50 детей в возрасте от 3 до 15 лет, страдающих сахарным диабетом 1 типа. В исследование не были включены пациенты в стадии декомпенсации диабета, а также дети, имевшие IV и V стадии диабетической нефропатии и инфекционно-воспалительные заболевания почек. Обследование детей включало определение скорости клубочковой фильтрации, функционального почечного резерва и микроальбуминурии, что позволило подтвердить у 34 из них наличие начальных стадий диабетической нефропатии (I—III по С.Е. Mogensen). I стадия имела место у 6, II — у 25, III — у 3 детей. Оставшиеся 16 детей составили контрольную группу. Кроме того, у всех наблюдавшихся пациентов изучали содержание в крови ИЛ-1β, ФНО-α и С-реактивного белка.

**Результаты и обсуждение.** В работе представлены данные, указывающие на роль воспаления в развитии диабетической нефропатии у детей. Показано, что поражение почек при сахарном диабете 1 типа сопровождается повышением содержания в крови уровней ИЛ-1β и ФНО-α, концентрация которых нарастает по мере прогрессирования нефропатии и увеличения продолжительности заболевания.

**Выводы.** Начальные стадии диабетической нефропатии характеризуются повышением в крови концентрации провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1β и фактора некроза опухолей-α. Концентрация провоспалительных цитокинов нарастает по мере прогрессирования нефропатии и увеличения продолжительности диабета. Полученные данные не исключают возможного участия названных цитокинов в формировании нефропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, дети, нефропатия.

Диабетическая нефропатия (ДН) — одно из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета (СД), ведущее к прогрессирующему снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развитию хронической почечной недостаточности. Терминальная стадия почечной недостаточности является одной из основных причин смертности больных СД 1 типа [3].

По современным представлениям, в развитии ДН имеют значение генетическая предрасположенность, а также гемодинамические и метаболи-

ческие факторы. В диагностике ранних стадий ДН сегодня придается значение определению СКФ, функционального почечного резерва (ФПР), динамическому исследованию микроальбуминурии (МАУ) [2, 9].

В лечении ДН используется комплексный подход, включающий применение диетических мероприятий, ингибиторов АПФ, а также препаратов гепаран-сульфата [8]. Однако выживаемость пациентов с ДН остается по-прежнему низкой. Возможно, одной из причин этого является недостаточный ар-

Статья надійшла до редакції 18 грудня 2012 р.

Базарбекова Римма Базарбеківна, д. мед. н., проф., зав. кафедри ендокринології  
050060, Республіка Казахстан, м. Алмати, житловий комплекс Ботанічний сад, 7, кв. 7  
Тел. 7-777-210-88-22. E-mail: rimma.bazarbekova@gmail.com

сенал средств, используемых при лечении данного состояния, что, безусловно, связано с недостаточной изученностью механизмов формирования ДН.

В литературе имеются сведения о возможном участии воспаления в развитии ДН [1, 2]. Еще в 1991 г. G. Hasegawa и соавт. [10] в своих экспериментах показали, что в клубочках животных с СД и при инкубации мезангиальных клеток в среде с высокой концентрацией глюкозы повышается клеточный уровень цитокинов — интерлейкина-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ). Результаты эксперимента позволили высказать предположение о вероятной роли цитокинов в развитии ДН.

Ввиду того, что ДН сопровождается значительным разрушением стенок капилляров клубочков, мы также полагаем, что воспаление играет не последнюю роль в формировании ДН при СД 1 типа.

**Цель исследования** — уточнение роли воспаления в формировании диабетической нефропатии у детей при сахарном диабете 1 типа.

## Материалы и методы

Работа проводилась на клинической базе кафедры эндокринологии Алматинского государственного института усовершенствования врачей — в эндокринологическом отделении детской клинической больницы № 2 г. Алматы. Было обследовано 50 детей в возрасте 3–15 лет, страдающих СД 1 типа, пребывавших в состоянии компенсации и субкомпенсации, не имевших каких-либо клинико-лабораторных проявлений ДН IV и V стадий (по С.Е. Mogensen), а также инфекционно-воспалительного поражения почек. Всем им было назначено обследование, включавшее определение СКФ, ФПР, МАУ, что позволило подтвердить у 34 из них наличие начальных стадий ДН (I–III по С.Е. Mogensen). I стадия имела место у 6, II — у 25, III — у 3 детей. Оставшиеся 16 детей составили контрольную группу.

У всех наблюдавшихся пациентов изучалось содержание в крови ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и С-реактивного белка (СРБ). Исследования проводили в лаборатории генетики с биохимической и иммунологической диагностикой Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней.

Статистический анализ проводили при помощи определения средних значений (M), стандартных отклонений (SD) и средней квадратичной ошибки (m). При проведении межгрупповых сравнений применяли t-критерий Стьюдента. Статистически значимым считали различия при  $p < 0,01$ .

## Результаты и обсуждение

Следует отметить, что названные маркеры воспаления обнаруживались у всех обследованных детей с СД 1 типа — как с ДН, так и без нее. Так, средний уровень ИЛ-1 $\beta$  составил ( $21,78 \pm 2,54$ ) пг/мл, ФНО- $\alpha$  — ( $17,67 \pm 2,54$ ) пг/мл, СРБ —

Таблица 1

**Средние значения маркеров воспаления в крови у детей с СД 1 типа (с ДН и без нее), M  $\pm$  m**

Обследованные больные	n	ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	ФНО- $\alpha$ , пг/мл	СРБ, мг/дл
СД 1 типа с ДН	34	$26,05 \pm 3,0$	$21,76 \pm 3,24$	$0,42 \pm 0,03$
СД 1 типа без ДН	16	$12,68 \pm 3,89$	$8,96 \pm 4,0$	$0,45 \pm 0,05$
Всего	50	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p > 0,05$

Таблица 2

**Средние значения маркеров воспаления в крови у детей с СД 1 типа в зависимости от стадии ДН, M  $\pm$  m**

Стадии ДН	n	ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	ФНО- $\alpha$ , пг/мл	СРБ, мг/дл
I	6	$12,4 \pm 4,38$	$14,77 \pm 6,27$	$0,40 \pm 0,09$
II	25	$25,68 \pm 3,07$	$22,65 \pm 4,15$	$0,43 \pm 0,04$
III	3	$56,5 \pm 7,69$	$28,4 \pm 6,0$	$0,3 \pm 0,08$
p		$p_{1-2} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$

( $0,43 \pm 0,005$ ) мг/дл. Однако средние значения ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  у детей с ДН были значительно выше, чем в группе детей без таковой (табл. 1). В частности, уровень ИЛ-1 $\beta$  в крови у детей, имевших диабетическое поражение почек, оказался в 2,05 раза выше, чем в контрольной группе (данные достоверны). Еще более значимой оказалась разница в содержании в крови детей обеих групп ФНО- $\alpha$ : показатель в основной группе превышал таковой у детей контрольной группы в 2,4 раза ( $p < 0,01$ ). Что касается показателей СРБ, то его уровень был примерно одинаковым у всех обследованных независимо от наличия или отсутствия ДН и не превышал нормативных значений (см. табл. 1).

Анализ значений маркеров воспаления в крови детей с СД 1 типа в зависимости от стадии ДН показал, что по мере прогрессирования заболевания наблюдается нарастание уровня ИЛ-1 $\beta$  (различия достоверны). Так, если содержание ИЛ-1 $\beta$  в крови у детей со II стадией ДН было выше, чем у пациентов с I стадией, в 2,07 раза, то у детей с III стадией — в 4,5 раза, а по сравнению с детьми, имеющими II стадию ДН, — в 2,2 раза. Что касается ФНО- $\alpha$ , то значимого нарастания его содержания в крови по мере прогрессирования поражения почек у детей, больных СД 1 типа, мы не отметили. Не исключено, что такие результаты обусловлены малочисленностью двух из трех сравниваемых групп. Не было достоверных различий и в динамике уровня СРБ в крови по мере ухудшения состояния почек (табл. 2).

Исследование показало, что уровень ИЛ-1 $\beta$  прогрессивно нарастает у детей с ДН и по мере увеличения продолжительности диабета. Так, если у детей с длительностью диабета 3–5 лет уровень ИЛ-1 $\beta$  в крови был выше, чем у детей с продолжи-

Таблиця 3  
Средние значения маркеров воспаления в крови у детей с ДН в зависимости от длительности СД 1 типа, М ± m

Длительность СД 1 типа	ИЛ-1β, пг/мл	ФНО-α, пг/мл	СРБ, мг/дл
0—2 года	12,4 ± 4,38	14,77 ± 6,27	0,4 ± 0,09
3—5 лет	20,08 ± 2,58	23,54 ± 5,42	0,42 ± 0,05
5—10 лет	43,4 ± 5,46	19,82 ± 2,74	0,46 ± 0,02
> 10 лет	56,5 ± 7,69	28,4 ± 6,0	0,34 ± 0,15
p	p <sub>1-2</sub> < 0,05	p <sub>1-2</sub> < 0,05	p <sub>1-2</sub> < 0,05
	p <sub>2-3</sub> < 0,01	p <sub>2-3</sub> < 0,01	p <sub>2-3</sub> < 0,05
	p <sub>3-4</sub> < 0,05	p <sub>3-4</sub> < 0,05	p <sub>3-4</sub> < 0,05
	p <sub>1-4</sub> < 0,01	p <sub>1-4</sub> < 0,05	p <sub>1-4</sub> < 0,05

тельностью заболевания 0—2 года, в 1,7 раза, то при дальнейшем увеличении сроков болезни разница становится еще более заметной. Показатель возрастает в 3,5 раза у детей, больных СД 1 типа в течение 5—10 лет, и у пациентов с длительностью болезни более 10 лет (табл. 3).

Аналогичные тенденции замечены и в отношении ФНО-α, значения которого, хотя и не достоверно, также нарастают по мере увеличения продолжительности диабета (см. табл. 3).

Зависимости уровня СРБ в крови от продолжительности болезни замечено не было (см. табл. 3).

Таким образом, проведенное исследование показало, что начальные стадии ДН (I—III) у детей при СД 1 типа характеризуются нарастанием в крови содержания двух провоспалительных цитокинов — ИЛ-1β и ФНО-α.

Полученные данные свидетельствуют о том, что формирование и прогрессирование специфического поражения почек при СД 1 типа тесно связано с хроническим низкоинтенсивным воспалением в почках. В основе этого воспаления лежат нарушенные взаимодействия между резидентными клетками почек (эндотелиальными, эпителиальными и мезангиальными), внеклеточным матриксом и мигрирующими в почки мононуклеарами (прежде всего моноцитами/макрофагами) [7].

Известно, что моноциты и макрофаги способны секретировать хемокины, факторы роста и цитокины, которые в свою очередь приводят к активации роста гладкомышечных клеток и фибробластов [4].

На фибробластах и эндотелиальных клетках, а также на мезангиальных клетках могут экспрессироваться и рецепторы к ИЛ-1 и ФНО. Выработка этих цитокинов мононуклеарами в составе инфильтрата наблюдается в том случае, когда имеет место сильное повреждение клубочков, интерстиция периваскулярной зоны. Пролiferирующие эпителиальные клетки капсулы клубочка также способны продуцировать *in situ* ИЛ-1 и ФНО. Повреждение интерстициального пространства происходит за счет диффузии этих медиаторов через капсулу клубочка [5].

Под влиянием ИЛ-1 эндотелиальные клетки усиливают синтез и экспрессию на мембране молекул адгезии клеток, активируют синтез простаглиндов, увеличивают трансцитоз и выход из кровотока в ткани лейкоцитов *per diapedesis*. В ответ на действие ИЛ-1 начинают пролиферировать фибробласты, формируя по окончании воспаления фиброзную (рубцовую) ткань [6]. Стимулируя пролиферацию фибробластов, ИЛ-1 увеличивает продукцию ими простагландинов, ростовых факторов и ряда цитокинов, включая колониестимулирующие факторы, интерлейкины и интерферон. Под влиянием ИЛ-1 клетки соединительной ткани увеличивают синтез одновременно коллагена и коллагеназы, а также других ферментов, включая нейтральные протеазы и металлопротеазы. Крупные повреждения тканей либо генерализация воспаления вследствие неадекватного функционирования местных защитных механизмов ведут к появлению ИЛ-1 в циркуляции, его системному действию, связанному с активацией острофазового ответа на уровне организма и стимуляцией функций различных органов и систем, необходимых для обеспечения защитных реакций. Системное действие ИЛ-1 заключается в активации нейроэндокринной системы, перестройке иммунопоэза, иммуностимуляции, изменении синтеза острофазовых белков в печени и числа циркулирующих лейкоцитов, стимуляции костномозгового кроветворения.

Функциональными синергистами ИЛ-1 являются ИЛ-6 и ФНО-α, хотя они обладают некоторыми функциональными различиями. Синтез всех цитокинов в очаге воспаления активируют главным образом оседлые макрофаги. Для реализации действия каждого из цитокинов клетки-мишени выставляют на плазматическую мембрану рецепторы, которые обладают высокой специфичностью при связывании индивидуальных лигандов — первичных медиаторов воспаления. Именно действие ИЛ как синергистов функционально объединяет многие, казалось бы, разрозненные иммунокомпетентные клетки. В этом и состоит биологическая роль системы ИЛ. Цитокины определяют функциональную кооперацию клеток при реализации ими, в частности, биологической реакции воспаления; при этом кооперация клеток может быть как позитивной, так и негативной. Синтез и инактивация ИЛ-1 происходят очень быстро, именно ИЛ определяют степень и продолжительность отдельных этапов реакции воспаления, действуя порой в течение очень коротких интервалов времени. ИЛ имеют чрезвычайно короткий полупериод жизни и активны в очень низких концентрациях. Некоторые цитокины действуют не только в форме циркулирующих молекул, но и при ассоциации с плазматической мембраной клеток [6].

Анализ полученных нами результатов в свете представленных литературных данных не исключает возможную роль цитокинов в повреждении клубочков при ДН.

**Выводы**

1. Начальные стадии диабетической нефропатии характеризуются повышением в крови концентрации провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 $\beta$  и фактора некроза опухолей- $\alpha$ .

2. Концентрация провоспалительных цитокинов нарастает по мере прогрессирования нефропатии и увеличения продолжительности диабета.

3. Полученные данные не исключают возможного участия названных цитокинов в формировании нефропатии при сахарном диабете 1 типа у детей.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Иммуновоспалительные механизмы в формировании диабетической нефропатии // Пробл. эндокринологии.— 2007.— № 53 (2).— С. 34—40.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия.— М: Универсум Паблишинг, 2000.— 240 с.
3. Иванникова Е.В., Викулова О.К. Нефропатия почечного трансплантата у пациента с сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет.— 2012.— № 1.— С. 87—93.
4. Кособян Е.П., Ярек-Мартынова И.Р., Ясаманова А.Н. и др. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии цереброваскулярного поражения у пациентов с сахарным диабетом // Сахарный диабет.— 2012.— № 1.— С. 42—48.
5. Симбирцева А.С. Биология семейства интерлейкина-1 // Иммунология.— 1998.— № 3.— С. 9—15.
6. Фрейдлин И.С. Ключевая позиция макрофагов и цитокиновой сети // Иммунология.— 1995.— № 3.— С. 44—47.
7. Хасанова Ю.В., Нелаева А.А., Галкина А.Б., Медведева И.В. Роль коагуляции и воспаления в развитии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет.— 2012.— № 1.— С. 31—34.
8. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: перспективы лечения // Тер. архив.— 1998.— № (70) 6.— С. 70—73.
9. Fioretto P., Caramori M.L., Mauer M. The kidney in diabetes: dynamic pathways of injury and repair // Diabetologia.— 2008.— Vol. 51.— P. 1347—1355.
10. Hasegawa G., Nakano K., Sawada M. Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy // Diabetes.— 1991.— Vol. 40.— P. 1007—1012.

**Роль запалення у формуванні нефропатії в дітей із цукровим діабетом 1 типу****Р.Б. Базарбекова, А.К. Досанова**

Діабетична нефропатія — одне з найсерйозніших ускладнень цукрового діабету, перебіг якого характеризується неухильним прогресуванням. Вживаність пацієнтів із цією патологією дуже низька. Можливо, одна з причин цього — недостатня вивченість механізмів її формування.

**Мета роботи** — уточнення ролі запалення у формуванні діабетичної нефропатії в дітей із цукровим діабетом 1 типу.

**Матеріали та методи.** Нами було обстежено 50 дітей віком від 3 до 15 років, що страждають на цукровий діабет 1 типу. У дослідження не залучали пацієнтів у стадії декомпенсації діабету, а також дітей, що мали IV і V стадії діабетичної нефропатії та інфекційно-запальні захворювання нирок. Обстеження дітей включало визначення швидкості клубочкової фільтрації, функціонального ниркового резерву і мікроальбумінурії, що дало змогу підтвердити у 34 з них наявність початкових стадій діабетичної нефропатії (I—III за С.Е. Могенсен). I стадія спостерігалася в 6, II — у 25, III — у 3 дітей. Решта 16 дітей склали контрольну групу. Крім того, у всіх обстежуваних пацієнтів вивчали вміст у крові ІЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  і С-реактивного білка.

**Результати та обговорення.** У роботі представлено дані, що вказують на роль запалення в розвитку діабетичної нефропатії в дітей. Показано, що ураження нирок на тлі цукрового діабету 1 типу супроводжується підвищенням вмісту в крові рівнів ІЛ-1 $\beta$  і ФНО- $\alpha$ , концентрація яких нарастає в міру прогресування нефропатії і збільшення тривалості захворювання.

**Висновки.** Початкові стадії діабетичної нефропатії характеризуються підвищенням у крові концентрації прозапальних цитокінів — інтерлейкіну-1 $\beta$  і фактора некрозу пухлин- $\alpha$ . Концентрація прозапальних цитокінів нарастає в міру прогресування нефропатії і збільшення тривалості діабету. Отримані дані не виключають можливої участі названих цитокінів у формуванні нефропатії в дітей із цукровим діабетом 1 типу.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, діти, нефропатія.

**Role of inflammation in nephropathy formation in children with diabetes mellitus type 1****R.B. Bazarbekova, A.K. Dossanova**

The diabetic nephropathy is one of the most serious complication of the diabetes, having steadily progressing character of a current. Survival of patients with this pathology the very low. It is possible that one of the reasons of it is insufficient study of mechanisms of its formation.

**Work purpose:** elaboration of a role of an inflammation in formation of a diabetic nephropathy at diabetes of 1 type at children.

**Materials and methods.** We investigated 50 children aged from 3 till 15 years having diabetes of 1 type. In investigation weren't included patients in stages of a decompensation of diabetes, and children who had IV and the V stage of a diabetic nephropathy and infectious diseases of kidneys. Inspection of children included determination of speed of a glomerular filtration, a functional kidney reserve and a mikroalbuminuriya that allowed to confirm at 34 of them existence of initial stages of DN (I—III on C.E. Mogensen). The I-st stage took place at 6, II-nd — at 25, III-rd — at 3 children. The remained 16 children were the control group. Besides, at all observed patients the content of IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  and C-reactive protein in blood was studied.

**Results and discussion.** In work are submitted data indicating to role of inflammations in development of a diabetic nephropathy in children. It is shown that defeat of kidneys at diabetes of 1 type is accompanied by increase of the content in blood of the IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  levels which concentration increases in process of progressing of a nephropathy and increase in duration of a disease.

**Conclusions.** Initial stages of a diabetic nephropathy are characterized by increase in blood of concentration pro-inflammatory cytokines — interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor  $\alpha$ . Cconcentration of proinflammatory cytokines in blood increased in process of progressing of a nephropathy and in duration of  $\alpha$  a diabetes. The obtained data don't exclude possible participation called cytokines in nephropathy formation at diabetes of 1 type at children.

**Key words:** diabetes mellitus type 1, children, nephropathy.

# Характеристика биоэлектрической активности головного мозга у детей с нейроэндокринными расстройствами



Р.Б. Базарбекова<sup>1</sup>, Р.А. Абедимова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Алматинский государственный институт усовершенствования врачей, Алматы, Республика Казахстан

<sup>2</sup> Региональный диагностический центр, Алматы, Республика Казахстан

Использование электроэнцефалографии дает возможность оценить степень зрелости мозга.

**Цель исследования** — изучение функционального состояния мозга у детей с нейроэндокринными расстройствами (НЭР).

**Материалы и методы.** Объектом исследования было 65 детей с НЭР. Всем детям проведена электроэнцефалография.

**Результаты и обсуждение.** У большинства детей с НЭР (73,8 %) обнаружены изменения биоэлектрической активности мозга в виде нарушения организации основного ритма, патологических реакций на функциональные пробы, свидетельствующие о наличии функциональной незрелости у детей с НЭР.

**Выводы.** У детей с НЭР нередко наблюдаются изменения биоэлектрической активности мозга в виде нарушения организации основного ритма.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные расстройства, электроэнцефалография, дети.

Нейроэндокринные расстройства (НЭР) — довольно распространенные состояния в детском возрасте. Клинически НЭР могут проявляться гипоталамическим синдромом с обменными нарушениями, расстройством синтеза половых гормонов в виде преждевременного полового развития или его задержки, отставанием в росте и др. [4].

Известно, что в человеческом организме выработку большинства гормонов регулирует гипоталамо-гипофизарная система. В гипоталамусе осуществляется синтез и секреция либеринов и статинов, которые либо стимулируют, либо подавляют выработку тропных гормонов гипофиза. Но гипоталамус является подкорковым образованием, а его деятельность регулируется другими отделами головного мозга. В частности, гормональная активность гипоталамуса контролируется нейротрансмиттерами, вырабатываемыми как в коре и других отделах головного мозга, так и в самом гипоталамусе. В то же время только зрелый головной мозг может осуществлять контроль над гипо-

таламусом и другими подкорковыми образованиями [2, 4, 7].

К моменту рождения головной мозг ребенка еще недостаточно дифференцирован и продолжает свое формирование довольно длительное время после рождения, что проявляется в налаживании ассоциативных связей между его различными отделами [6].

Формирование ассоциативных связей или, другими словами, созревание мозга можно отчетливо проследить с помощью электрофизиологических методов исследования, в частности электроэнцефалографии (ЭЭГ) [3, 5, 6].

**Цель исследования** — изучение функционального состояния головного мозга у детей с нейроэндокринными расстройствами.

## Материалы и методы

Объект исследования — 65 детей с НЭР, среди которых мальчиков было 28 (43,1 %), девочек — 37

Стаття надійшла до редакції 12 вересня 2012 р.

Базарбекова Римма Базарбеківна, д. мед. н., проф., зав. кафедри ендокринології 050060, Республіка Казахстан, м. Алмати, житловий комплекс Ботанічний сад, 7, кв. 3  
Тел. 7-777-210-88-22. E-mail: rimma.bazarbekova@gmail.com

(56,9 %). Возраст детей варьировал от 4 до 15 лет, средний возраст составил  $(11,9 \pm 2,4)$  года. Нозологическая структура представлена в виде гипоталамического синдрома с обменными нарушениями, истинного преждевременного полового развития (ППР), задержки полового развития (таблица).

Анализ течения перинатального периода обследованных детей показал, что матери большинства детей — 57 (87,7 %) — имели неблагоприятное течение беременности и родов.

Органических поражений головного мозга в виде черепно-мозговых травм, перенесенных нейроинфекций, опухолей у обследованных детей не наблюдалось.

Независимо от формы НЭР у большинства детей — 52 ((80,0  $\pm$  4,96) %) — наблюдалась церебральная симптоматика в виде головных болей, утомляемости, метеотропности, непереносимости транспорта.

Неврологический статус характеризовался рассеянной неврологической симптоматикой в виде мышечной дистонии, анизорефлексии, незначительной микроочаговой симптоматики со стороны черепно-мозговых нервов. Умственное развитие всех детей соответствовало возрасту. Дети школьного возраста хорошо усваивали школьную программу.

Всем детям проведена ЭЭГ. Рутинная запись ЭЭГ проводилась на 32-канальном аппарате Nicolet (США), электроды накладывались по международной системе Джаспер 10–20, использовался биполярный монтаж. Выполняли функциональные пробы: ритмическую фотостимуляцию, «открытие и закрытие глаз», гипервентиляцию в течение 3 мин [3, 5].

Анализировали основную активность: частоту альфа-ритма, его амплитуду, пространственное распределение и реакции на функциональные пробы. При этом мы опирались на данные O. Eeg Olofsson и I. Peterson (1971), согласно которым частота альфа-ритма в 3 года должна составлять 8 Гц, 9 лет — 9 Гц, 15 лет — 10 Гц [1, 9].

Для интерпретации нарушений ЭЭГ использовалась международная классификация заключений ЭЭГ Н.О. Luders (2000) [8].

## Результаты и обсуждение

Только у 18 ((27,7  $\pm$  5,55)%) детей с НЭР ЭЭГ была без отклонений от нормы, у остальных 48 ((73,8  $\pm$  5,45) %) наблюдались нарушения основной активности, что выражалось в отставании частотных характеристик альфа-ритма от возрастного критерия на 0,5–1 Гц, дизритмии — сочетания основного ритма с волнами тета- и дельта-диапазона.

При гипервентиляции (ГВ) у 23 ((35,4  $\pm$  5,93) %) пациентов выявлялось диффузное замедление в виде билатерально синхронных высокоамплитудных тета- и дельта-колебаний. Подобная «массивная» реакция на ГВ является нормальным явлением

Таблица

Распределение детей с НЭР по нозологиям

Нозология	n	p $\pm$ m
Гипоталамический синдром	38	58,46 $\pm$ 6,11
Преждевременное половое развитие	17	26,15 $\pm$ 5,45
Задержка полового развития	10	15,38 $\pm$ 4,47

у детей и подростков, но при этом в норме восстановление фоновой активности происходит в течение минуты после ГВ. Сохраняющееся диффузное замедление в виде гиперсинхронной медленноволновой активности более минуты после прекращения ГВ, как правило, является признаком патологии [3].

Кроме того, у 5 ((7,7  $\pm$  3,30) %) детей, не страдавших эпилептическими приступами, но имевших синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), наличие которого объясняют незрелостью ЦНС, обнаруживалась региональная эпилептиформная активность в виде острых колебаний в лобных отделах.

Таким образом, у детей с НЭР выявлены изменения биоэлектрической активности мозга в виде нарушения организации основного ритма, патологических реакций на функциональные пробы и региональной эпилептиформной активности, свидетельствующие о функциональной незрелости головного мозга.

Известно, что одной из причин нарушения формирования головного мозга у детей является антенатальная гипоксия, которая нередко наблюдается при патологии беременности и родов. Гипоксия, в частности, может привести к задержке вращающихся холинергических и серотонинергических волокон в гиппокамп и кору головного мозга, появлению дегенерации серотонинергических аксонов с нарушением формирования ассоциативных связей между различными отделами головного мозга, т. е. его функциональной незрелости [6].

В силу известных физиологических особенностей (близкое соседство с ликворной системой, богатство кровоснабжения, высокая проницаемость сосудов) гипоталамус отличается особенно высокой чувствительностью к действию повреждающих факторов, приводя к появлению различных клинических синдромов, в первую очередь нейроэндокринных расстройств. Обнаруженная функциональная незрелость биоэлектрической активности головного мозга у детей с НЭР подтверждает наличие недостаточного контроля обмена веществ со стороны ЦНС.

## Выводы

1. У детей с нейроэндокринными расстройствами нередко наблюдаются нарушения биоэлектрической активности головного мозга.

2. Нарушения биоэлектрической активности головного мозга проявляются нарушением организации основного ритма электроэнцефалографии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Т.А., Павленко В.Б. Возрастные изменения электроэнцефалограммы и вызванных потенциалов у детей // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия биология, химия.— 2010.— Том 23 (62), № 3.— С. 3—14.
2. Базарбекова Р.Б., Хайруллин Б.И., Арстанбекова А.Е. и др. Истинное преждевременное половое развитие: диагностика, лечение: Методические рекомендации.— Астана, 2007.— 20 с.
3. Благосклонова Н.К., Новикова Л.А. Детская клиническая электроэнцефалография.— М.: Медицина, 1994.— 204 с.
4. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика.— М.: Медицинское информационное агентство, 2000.— 752 с.
5. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия: Атлас электроклинической диагностики.— М.: Альварес Паблишинг, 2004.— 440 с.
6. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных.— СПб: Питер, 2000.— 224 с.
7. Петеркова В.А., Семичева Т.В., Горельшев С.К., Лозовая Ю.В. Преждевременное половое развитие: клиника, диагностика, лечение: Посobie для врачей.— М., 2004.— 40 с.
8. Luders H.O., Noachtar S. Atlas and classification of electroencephalography. — Philadelphia: W.B. Saunders Company.— 2000.— 208 p.
9. Petersen I., Eeg-Olofsson O. The development of the EEG in normal children from the age of 1 to 15 years: non-paroxysmal activity // Neuropædiatrie.— 1971.— Vol. 2.— P. 247—304.

## Характеристика біоелектричної активності головного мозку в дітей з нейроендокринними розладами

Р.Б. Базарбекова, Р.А. Абедимова

Використання електроенцефалографії дає можливість оцінити ступінь зрілості мозку.

**Мета дослідження** — вивчення функціонального стану мозку у дітей з нейроендокринними розладами (НЕР).

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження було 65 дітей з НЕР. Усім дітям проведено електроенцефалографію.

**Результати та обговорення.** У більшості дітей з НЕР (73,8 %) виявлені зміни біоелектричної активності мозку у вигляді порушення організації основного ритму, патологічних реакцій на функціональні проби, що свідчать про наявність функціональної незрілості у дітей з НЕР.

**Висновки.** У дітей з НЕР нерідко спостерігаються зміни біоелектричної активності мозку у вигляді порушення організації основного ритму.

**Ключові слова:** нейроендокринні розлади, електроенцефалографія, діти.

## Characteristics of bioelectrical activity of brain in children with neuroendocrine disorders

R.B. Bazarbekova, R.A. Abedymova

The use of EEG allows us to estimate the degree of maturity of the brain.

**The aim** of the study was to investigate the functional state of the brain in children with neuroendocrine disorders (NED).

**Materials and methods.** The object of the study was 65 children with NER. All children performed electroencephalography.

**Results and discussion.** Most children with NED (73.8 %) detected changes in the bioelectric activity of the brain in the form of the organization of the basic rhythm disorders, pathological reactions to functional tests, indicating the presence of functional immaturity of children with NED.

**Conclusions.** In children with NED frequently observed changes in the bioelectric activity of the brain in the form of the organization of the basic rhythm disorders.

**Key words:** neuroendocrine disorders, electroencephalography, children.

# Роль спадкових факторів у формуванні ускладненого перебігу ожиріння



**В.І. Ковальова, О.А. Будрейко**

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

Через значну поширеність ожиріння існує необхідність дослідити частоту порушень органів і систем залежно від наявності інсулінорезистентності. Виняткової актуальності та перспективності набуває виявлення спадкової схильності до формування інсулінорезистентності, а також її діагностика на ранніх стадіях, коли профілактичні заходи можуть бути найуспішнішими.

**Матеріали та методи.** У статті наведено результати клініко-генеалогічного аналізу, який було проведено в 37 сім'ях дітей та підлітків з ожирінням. Збір генеалогічного матеріалу проводився за П. Харпером. Для визначення фенотипічної кореляції батьки — діти та внеску генетичної компоненти й чинників зовнішнього середовища в розвиток ожиріння в дітей та підлітків використовували показник спадковості  $h^2$ .

**Результати та обговорення.** Визначено роль спадкових факторів у формуванні ускладненого перебігу ожиріння. Оцінено вплив різних чинників на стан здоров'я хворих дітей. Встановлено, що внесок генетичної компоненти в розвиток ожиріння склав 46 %. На частку факторів зовнішнього середовища припало 54 %.

**Висновки.** Доведено необхідність дослідження мультифакторіальних захворювань, що виникають у різні періоди онтогенезу і призводять до передчасної інвалідності та смерті хворих.

**Ключові слова:** клініко-генеалогічний аналіз, мультифакторіальні захворювання, ожиріння, діти.

За даними ВООЗ, сьогодні на ожиріння страждає близько 1 млрд (16 %) населення світу, а 2,01 млрд (30 %) має надлишкову масу тіла (НМТ). Крім того, за результатами останніх європейських популяційних досліджень, частота НМТ серед дітей раннього віку становить 22,6 %. Статистичні дані, отримані в Україні, свідчать про те, що майже 1000 нових випадків ожиріння фіксуються щорічно в дітей до 14 років життя [13]. Значущості проблемі надає той факт, що вже в дитячому віці ожиріння пов'язане з підвищеним ризиком формування численних метаболічних і серцево-судинних ускладнень, таких як інсулінорезистентність (ІР), дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет 2 типу, асоціюється з підвищеним рівнем летальності в дорослому житті [14]. Таке інтенсивне збільшення кількості хворих на ожиріння дітей необхідно розглядати в першу чергу у

зв'язку з біологічними причинами, а також способом життя, демографічними, соціально-культурними причинами [5].

Показано, що пертурбації у критичні періоди пренатального розвитку можуть мати довгострокові наслідки для регуляції харчової поведінки та маси тіла. Відомо, що чутливість до інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози в організмі здорової людини залежить від концентрації адипонектину, що циркулює у крові [9]. Ген адипонектину ADIPOQ розташований у локусі 3q27 та експресується в адипозній нектин, володіє протизапальною та антисклеротичною дією, регулює  $\beta$ -окиснення жирних кислот, підтримує рівень глюкози у скелетних м'язах та печінці [2].

В експерименті було показано, що адипонектин зменшує ІР, стимулюючи фосфорилування тирозину рецептора інсуліну. У м'язовій тканині цей гормон зменшує інтраміоцелюлярне накопичення

Стаття надійшла до редакції 20 листопада 2012 р.

ліпідів та покращує чутливість м'язової тканини до інсуліну [3]. Зв'язок між поліморфізмами гена ADIPOQ і ожирінням, інсуліновою резистентністю, цукровим діабетом вивчали різні автори [7, 8].

За деякими даними [6], мутації в гені PPAR $\alpha$  спричиняють ожиріння, резистентність до інсуліну та цукровий діабет. Ще раніше було показано, що деякі мутації в мітохондріальній ДНК призводять до розвитку певного підтипу діабету, який успадковується по материнській лінії.

Згідно з літературними даними [10], адипонектиновий статус організму особливо важливий при високому глікемічному індексі харчів, що характерно для сучасних умов життя. Адаптація до цього фактора, можливо, відбувається за рахунок удосконалення механізмів утилізації вуглеводів. Адаптація популяції до середовища, яка характеризується високим глікемічним індексом харчів, певно, відбувається ще в пренатальний період шляхом елімінації гомозиготних фенотипів. Зиготи, ембріони та плоди, які пройшли через сито відбору, мають вирізнятися високим рівнем гетерозиготності за геном адипонектину. Гетерозиготи за генетично активними алелями, як відомо, володіють різноманітнішим набором функціонально значущих продуктів.

Відомо, що порушення чутливості до інсуліну виявляється зниженням інсулінстимульованого засвоєння глюкози у скелетних м'язах, порушенням гальмівної дії інсуліну на продукцію глюкози в печінці, послаблення здатності інсуліну пригнічувати ліполіз у жировій тканині. Розвиток IP зумовлений генетичними чинниками, надлишком енергетичних субстратів унаслідок переїдання, малорухливого способу життя, а також старіння [11].

За літературними даними [15], IP може слугувати чинником ризику розвитку імунозумовленої деструкції  $\beta$ -клітини. Є також дані про те, що зниження чутливості тканин до інсуліну не лише відіграє важливу роль у розвитку цукрового діабету, а й може бути патогенетичним фактором цілої низки захворювань та порушень, таких як атеросклероз, артеріальна гіпертензія, атерогенна дісліпопротеїнемія, порушення згортання й фібринолітичних властивостей крові [12].

Деякі дослідження показали [16], що стимуляція TLR-4 (toll-like receptor 4) та TLR-2 (toll-like receptor) рецепторів призводить в інсулінчутливих тканинах до порушення внутрішньоклітинного сигнального ланцюга інсуліну, тобто до IP. Слід зазначити, що при переїданні активація TLR-4 адипоцитів та гепатоцитів насиченими жирними кислотами веде до непередбаченого еволюцією стану, коли енергетичні субстрати, які виділяються, залишаються невикористаними і, як наслідок, накопичуються в жирових та печінкових клітинах. Безумовно, генетичні чинники також сприяють трансформації фізіологічної IP у патологічну. Неможливість змінити останнє робить актуальними рекомендації уникати надлишку використання з

харчами калорій та вести фізично активний спосіб життя.

У профілактиці захворювань полігенної природи загальноприйняті умови — своєчасне виявлення осіб з високою спадковою схильністю та попередження захворювання шляхом цілеспрямованих профілактичних заходів (дієта, зміна способу життя). Загальним для всіх захворювань з генетичною компонентою є наявність уражених родичів [1].

Отже, через значну поширеність ожиріння виникла необхідність дослідити частоту порушень органів і систем залежно від наявності IP. Виняткової актуальності та перспективності набуває виявлення спадкової схильності до формування IP, а також її діагностика на ранніх стадіях, коли профілактичні заходи можуть бути найуспішнішими.

### Матеріали та методи

Збір генеалогічного матеріалу проводився за П. Харпером [16]. Клініко-генеалогічний аналіз виконано в 37 сім'ях дітей та підлітків з ожирінням. Отримані дані оброблено методами варіаційної статистики. Кореляцію між батьками та дітьми оцінювали як кореляцію якісних ознак у зв'язаних вибірках за таблицею спряженості «2 × 2» [17].

$$x^2 = \frac{(ad - bc)^2 N}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)};$$

$$r = \sqrt{\frac{x^2}{N}}$$

де  $r$  — коефіцієнт спряженості.

Для розкладу загальної фенотипічної дисперсії на чинники зовнішнього середовища (E) та генетичну (G) компоненту використовували показник спадковості

$$(h^2 = G = 2r_{or}; E = 1 - G_{tot}),$$

де  $r_{or}$  — коефіцієнт кореляції батьки — діти за ознаками, що вивчаються.

### Результати та обговорення

Клініко-генеалогічний аналіз, проведений у сім'ях дітей з ожирінням на тлі IP, дав змогу встановити, що у 97,3 % обстежених наявна спадкова схильність до основних неінфекційних захворювань. Аналіз родоводів показав, що в родичів першого ступеня спорідненості (87 осіб) патологія серцево-судинної системи спостерігалась у 16,67 %, патологія ендокринної системи і травного каналу — у 21,84 та 14,94 % випадків відповідно. НМТ та ожиріння зустрічались у 16,09 %. Порушення з боку репродуктивної системи та гінекологічні захворювання становили 4,60 та 3,45 % відповідно. Патологію опорно-рухового апарату реєстрували у 4,60 % випадків. Частота захворювань нервової та сечовивідної систем склала 10,34 та 2,30 % відповідно.

Таблиця

**Показники мультифакторіальної патології серед родичів трьох ступенів спорідненості дітей, хворих на ожиріння, % (M ± m)**

Патологія, що зустрічалась у родовах родичів—пробандів	I ступінь спорідненості (n = 87)	II ступінь спорідненості (n = 207)	III ступінь спорідненості (n = 148)
Патологія серцево-судинної системи	16,67 ± 3,90	31,88 ± 3,24*	21,62 ± 3,38
Патологія кишково-шлункового тракту	14,94 ± 3,82	8,21 ± 1,91**	4,05 ± 1,62**
Ендокринна патологія	21,84 ± 4,43	15,94 ± 2,54**	8,11 ± 2,24**
Порушення репродуктивної системи	4,60 ± 2,25	0,48 ± 0,48**	0,00 ± 0,00**
Гінекологічні захворювання	3,45 ± 1,96	0,48 ± 0,48*	4,05 ± 1,63
Захворювання нервової системи	10,34 ± 3,26	3,86 ± 1,36*	0,68 ± 0,68*
Злоякісні новоутворення	0,00 ± 0,00	0,48 ± 0,48**	8,78 ± 1,97
Патологія сечовивідної системи	2,30 ± 1,61	3,86 ± 1,34	0,00 ± 0,00**
Патологія дихальної системи	1,15 ± 1,15	2,42 ± 1,07	3,38 ± 1,26
Патологія опорно-рухового апарату	4,60 ± 2,25	4,83 ± 1,49	3,38 ± 1,45

Примітка. \* p < 0,01; \*\* p < 0,001 — вірогідність відмінностей за t-критерієм при порівнянні родичів I ступеня спорідненості з родичами II та III ступеня спорідненості.

Серед родичів другого ступеня спорідненості (207 осіб) патологія серцево-судинної системи була у 31,88 % випадків. Також аналіз родоводів дав змогу встановити, що ендокринні захворювання зустрічалися у 15,94 % випадків. НМТ та ожиріння становили 11,11 %. Частота захворювань травного каналу становила 8,21 % випадків, гінекологічні захворювання — 0,48 %. Патологія опорно-рухового апарату спостерігалась у 4,83 % випадків. Частота захворювань нервової, дихальної та сечовивідної систем складала 3,86, 2,42 та 3,86 % відповідно.

У родичів третього ступеня спорідненості (148 осіб) патологія серцево-судинної системи спостерігалась у 21,62 %. Захворювання ендокринної, дихальної систем і травного каналу були у 8,11, 3,38 та 4,05 % відповідно. Частота захворювань опорно-рухового апарату та нервової системи становила 3,38 і 0,68 % випадків відповідно. Гінекологічні захворювання реєстрували у 4,05 %. Злоякісні новоутворення були у 8,78 % родичів.

Аналіз захворюваності, пов'язаної із серцево-судинною системою, у родичів трьох ступенів спорідненості показав, що значуще частіше ці хвороби реєструвалися серед родичів першого та другого ступеня спорідненості порівняно з родичами третього ступеня спорідненості (таблиця).

Зіставивши частоту хвороб шлунково-кишково-го тракту в родичів першого ступеня спорідненості з аналогічною в родичів другого і третього ступеня спорідненості, встановили, що достеменно переважала перша (14,94 та 4,05 % відповідно; p < 0,001). Аналогічна тенденція спостерігалась і щодо ендокринної патології (21,84 та 8,11 %; p < 0,001). Порушення з боку репродуктивної системи достовірно частіше реєструвалися в родичів першого ступеня спорідненості порівняно з родичами другого та третього ступеня спорідненості (p < 0,001). Хвороби нервової системи достеменно переважали в ро-

дичів першого ступеня спорідненості порівняно з родичами третього ступеня спорідненості (10,34 та 0,68 % відповідно; p < 0,01). Гінекологічні захворювання визначалися лише в родичів першого і третього ступеня спорідненості (3,45 та 4,05 % відповідно), але значущих відмінностей між ними не було. Злоякісні новоутворення реєструвалися лише в родичів третього ступеня спорідненості. Патологія сечовивідної системи вірогідно частіше відмічалась у родичів першого ступеня спорідненості порівняно з родичами третього ступеня спорідненості (2,30 та 0,00 % відповідно; p < 0,001). Проте вона не мала суттєвих відмінностей від такої в родичів другого ступеня спорідненості.

Слід зазначити, що хвороби опорно-рухового апарату в сім'ях пробандів реєструвалися у 4,60 % родичів першого ступеня спорідненості, у 4,83 % родичів другого ступеня спорідненості та у 3,38 % родичів третього ступеня спорідненості, але їх частота не мала суттєвих відмінностей.

Для оцінки впливу різних чинників ризику на стан здоров'я дітей та їх фізичний розвиток ми вивчали стан здоров'я батька та матері, особливості їх професійної діяльності, акушерсько-гінекологічний анамнез, особливості перебігу вагітності, пологів, дані про стан дитини в період новонародженості, її фізичний розвиток та перенесені захворювання впродовж усього дитинства. Під час аналізу перинатального анамнезу встановлено, що фізіологічний перебіг вагітності був у 22,22 % випадків. Загроза переривання вагітності спостерігалась в 61,11 %, ускладнення вагітності гестозом першої та другої половини — у 25,0 і 22,22 % відповідно. Фізіологічний перебіг пологів відзначався у 61,11 % випадків, передчасні пологи склали 16,67 %. Медикаментозна стимуляція в пологах використовувалась в 11,11 % випадків, оперативна допомога породіллям — у 27,78 %. На грудному вигодовуванні перебувало 22,22 %, на змішаному — 33,33 % пробандів.

Під час складання родоводів сімей пробандів з досліджуваною патологією виявлено, що найчастіше у хворих дітей реєструвалася вітряна віспа (41,03 %), друге місце посідала корова рожева висипка (12,82 %), третє — епідемічний паротит (5,13 %). Скарлатина (2,56 %) і кір (2,56 %) відмічалися з однаковою частотою.

Слід зазначити, що хронічний психоемоційний стрес у дітей та підлітків може виникати внаслідок впливу несприятливих чинників мікросоціального середовища, а саме — виховання в неповній сім'ї. Серед обстежених дітей та підлітків у неповних сім'ях виховувалось 38,88 %, що в 1,7 разу перевищує частоту неповних сімей порівняно з харківською популяцією.

Обчислення фенотипічної кореляції батьки — діти дало змогу визначити величину показника спадковості  $h^2$ , значення якого для ендокринної патології, зокрема для ожиріння, дорівнювало 0,46. Проведений аналіз дав змогу встановити вплив чинника спадковості на динаміку патологічної ураженості дітей, хворих на ожиріння. Згідно з наведеними даними величина вкладу генетичної компоненти в розвиток ожиріння склала 46 %. На частку факторів зовнішнього середовища припадає 54 %.

З огляду на зазначене варто наголосити, що сучасна медицина дає змогу «відкоригувати» фенотипічні вияви деяких захворювань. Тому є сенс досліджувати мультифакторіальні захворювання, що виникають у різні періоди онтогенезу і призводять до передчасної інвалідності та смерті хворих.

## Висновки

1. Клініко-генеалогічний аналіз, проведений серед хворих дітей, дав змогу визначити, що 97,3 % обстежених мають схильність до мультифакторіальної патології.

2. Унаслідок обчислення фенотипічної кореляції батьки — діти встановлено, що величина вкладу генетичної компоненти в розвиток ожиріння у пробандів склала 46 %, на частку факторів зовнішнього середовища припало 54 %.

3. Показано, що найпоширенішим ускладненням гестаційного періоду в матерів дітей з ожирінням була загроза переривання вагітності, яка спостерігалась у 61,11 % випадків.

4. Встановлено, що на грудному вигодуванні перебувало 22,22 % пробандів, на змішаному — 33,33 %.

## ЛІТЕРАТУРА

- Атраментова Л.А., Барбул О.П. Возраст манифестации сахарного диабета, регрессионный анализ // Проблемы эндокринной патологии.— 2010.— № 1.— С. 33—37.
- Атраментова Л.А., Караченцев Ю.И., Горшунская М.Ю. и др. Однонуклеотидные полиморфизмы +45T/G и +276G/T гена ADIPOQ у больных сахарным диабетом 2 типа и здоровых людей // Факторы экспериментальной эволюции организмов. 36. науч. прачь.— 2011.— Т. 11.— С. 456—460.
- Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и др. Уровень адипонектина у пациентов с абдоминальным ожирением — носителей различных генотипов гена адипонектина // Вестник Санкт-Петербургского университета.— 2009.— Вып. 4.— С. 36—38.
- Беневоленская Л.И., Бржесовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней.— М.: Медицина, 1988.— 238 с.
- Величко В.І. Нові методичні підходи в діагностиці ожиріння в дітей // Клінічна педіатрія.— 2012.— № 2.— С. 67—70.
- Воронько О.Е., Бодоев Н.В., Арчаков А.И. Использование SNP-маркеров для оценки индивидуальной генетической предрасположенности к сахарному диабету типа 1 и 2 // Биомедицинская химия.— 2007.— Т. 53, вып. 4.— С. 373—384.
- Горшунская М.Ю. Однонуклеотидный полиморфизм +45T > G гена адипонектина та функціональний патерн інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу // Проблемы эндокринной патологии.— 2011.— № 3.— С. 83—94.
- Давыдов А.А., Баранова Л.Ю. Особенности гисто- и ультраструктурной организации миокарда и стенки сосудов у больных сахарным диабетом типа 2 // Проблемы эндокринологии.— 2005.— Т. 51, № 3.— С. 33—38.
- Караченцев Ю.І. та ін. Поліморфізм гена, кодуєчого адипонектин (+276 G > T ADIPOQ), та експресія інсулінорезистентного стану у хворих на цукровий діабет 2 типу // Проблемы эндокринной патологии.— 2011.— № 2.— С. 68—78.
- Караченцев Ю.И., Горшунская М.Ю., Атраментова Л.А. и др. Гетерозиготность по SNP +276 G > T гена адипонектина как потенциальный предиктор устойчивости к сахарному диабету 2 типа // Актуальные проблемы акушерства і гінекології, клінічної та медичної генетики.— 2010.— № 3.— С. 195—199.
- Никонова Т.В. Сахарный диабет 1-го типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммунологические и гормонально-метаболические аспекты // Международный эндокринологический журнал.— 2011.— № 7.— С. 24—32.
- Танянский Д.А., Фирова Э.М., Шатилова Л.В., Денисенко А.Д. Роль адипокинов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности // Проблемы эндокринологии.— 2009.— № 3.— С. 13—16.
- Ткачук Н.І., Тимчук Є.В. Діагностичні маркери надмірної маси тіла та ожиріння у дітей раннього віку // Перинатология и педиатрия.— 2012.— № 49.— С. 64—66.
- Чайченко Т.В. Роль інсулінорезистентності в ремоделюванні міокарда лівого шлуночка серця та особливостях його функції у підлітків із надлишковою вагою та ожирінням // Проблеми безперервної медичної освіти та науки.— 2012.— № 2.— С. 39—45.
- Шварц В.Я., Бад Колберг. Воспаление жировой ткани (часть 5). Взаимосвязь с физиологической инсулинорезистентностью // Проблемы эндокринологии.— 2011.— № 6.— С. 64—70.
- Харлер П. Практическое медико-генетическое консультирование.— М.: Медицина, 1989.— 302 с.
- Suganami T. et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappa B pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages // Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.— 2007.— Vol. 27.— P. 84—91.

## Роль наследственных факторов в формировании осложненного течения ожирения

В.И. Ковалева, Е.А. Будрейко

Из-за значительной распространенности ожирения существует необходимость исследовать частоту нарушений органов и систем в зависимости от наличия инсулинорезистентности. Исключительную актуальность и перспективность приобретает выявление наследственной предрасположенности к формированию инсулинорезистентности, а также ее диагностика на ранних стадиях, когда профилактические меры могут быть наиболее успешными.

**Матеріали і методи.** В статтю приведені результати клініко-генеалогічного аналізу, проведеного в сім'ях дітей і підлітків з ожирінням. Збір генеалогічного матеріалу проводився по П. Харперу. Для визначення фенотипічної кореляції батьки — діти і внеску генетичної і середовищної компоненти в розвиток ожиріння нами використовувався показник спадковості  $h^2$ .

**Результати і обговорення.** Визначено роль спадкових факторів в формуванні ускладненого перебігу ожиріння. Дана оцінка впливу різних факторів на стан здоров'я хворих дітей. Встановлено, що внесок генетичної компоненти в розвиток ожиріння склав 46 %. На частку середовищної компоненти пришлося 54 %.

**Висновки.** Доведено необхідність дослідження мультифакторіальних захворювань, які виникають в різні періоди онтогенезу і призводять до преждевременної інвалідизації і смерті хворих.

**Ключові слова:** клініко-генеалогічний аналіз, мультифакторіальні захворювання, ожиріння, діти.

## Role of hereditary factors in the formation of complicated obesity

V.I. Kovalyova, O.A. Budreiko

Because of a high prevalence of obesity there is a need to investigate the organs and systems violations frequency depending on the presence of insulin resistance. The detection of hereditary predisposition to the formation of insulin resistance and its diagnosis in the early stages are of exceptional significance and availability since preventive measures can be most successful.

**Materials and methods.** The article presents with the results of clinical and genealogical test in families of children and adolescents with obesity. Collection of genealogic samples was carried out according to P. Harper. For the definition of parents-children phenotypic correlation and the input of genetic or environmental components into the development of obesity we employed the  $h^2$  heritability index.

**Results and discussion.** In our study we defined the role of hereditary factors in the formation of complicated obesity. The impact of various factors on the health state of affected children was also estimated, and it was established that contribution of the genetic component in the development of obesity was 46 %. The share of environmental components accounted to 54 %.

**Conclusions.** The necessity of the subsequent examination of multifactorial diseases that occur in different periods of ontogeny and cause premature disability and death has been proved by our study.

**Key words:** clinic-genealogic test, multifactorial diseases, obesity, children.

# Врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы

## Клинические практические рекомендации Международного эндокринологического общества\*

(Продолжение)\*\*

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\*\*\*

### 3.0. ДИАГНОСТИКА КЛАССИЧЕСКОЙ И НЕКЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ВГКН ПОСЛЕ ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННОСТИ

#### Рекомендации

**3.1.** Мы рекомендуем пациентам с клиническими проявлениями ВГКН проводить исследование уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) рано утром (1 | ⊕⊕○○).

**3.2.** Мы рекомендуем определять полный надпочечниковый профиль после теста стимуляции с козинтропином (синтетическим производным АКТГ) для дифференцирования дефицита 21-гидроксилазы (21-ОН) от дефицита других ферментов и для диагностики пограничных случаев (1 | ⊕⊕○○).

**3.3.** Мы предлагаем проводить исследование генотипа только тогда, когда результаты надпочечникового профиля после теста стимуляции с ко-

зинтропином неоднозначны или с целью медико-генетического консультирования (2 | ⊕○○○).

#### 3.1—3.3. Доказательная база

Диагноз дефицита 21-ОН основывается на измерении 17-ОНР, субстрата основного фермента, и исключении дефицитов 11-гидроксилазы и P450-оксидоредуктазы, при которых уровень 17-ОНР также может быть повышенным. Простой диагностический алгоритм показан на рисунке.

Референтные нормы для гормональной диагностики указаны в ссылках [115, 218, 219, 273]. Следует отметить, что у больных с НК ВГКН показатели 17-ОНР при случайном измерении могут быть нормальными; следовательно, с целью скрининга 17-ОНР должен быть измерен рано утром (до 08 : 00). Нормативные показатели гормонов могут отличаться в разных лабораториях. Классическая ВГКН вследствие дефицита 21-ОН проявляется в виде как сольтеряющей, так и простой вирильной форм.

Обычно повышен уровень и других стероидов: 21-деоксикортизола, андростендиона и тестостерона. Увеличенная активность ренина плазмы (АРП) и сниженное соотношение альдостерона к АРП указывает на нарушение синтеза альдостерона, что по окончании периода новорожденности может быть использовано для дифференциальной диагностики сольтеряющей и простой вирильной форм ВГКН [112].

\* 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.

\*\* Початок у № 3, 2012, с. 43—51.

\*\*\* За підтримки: 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.

Установи: 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.

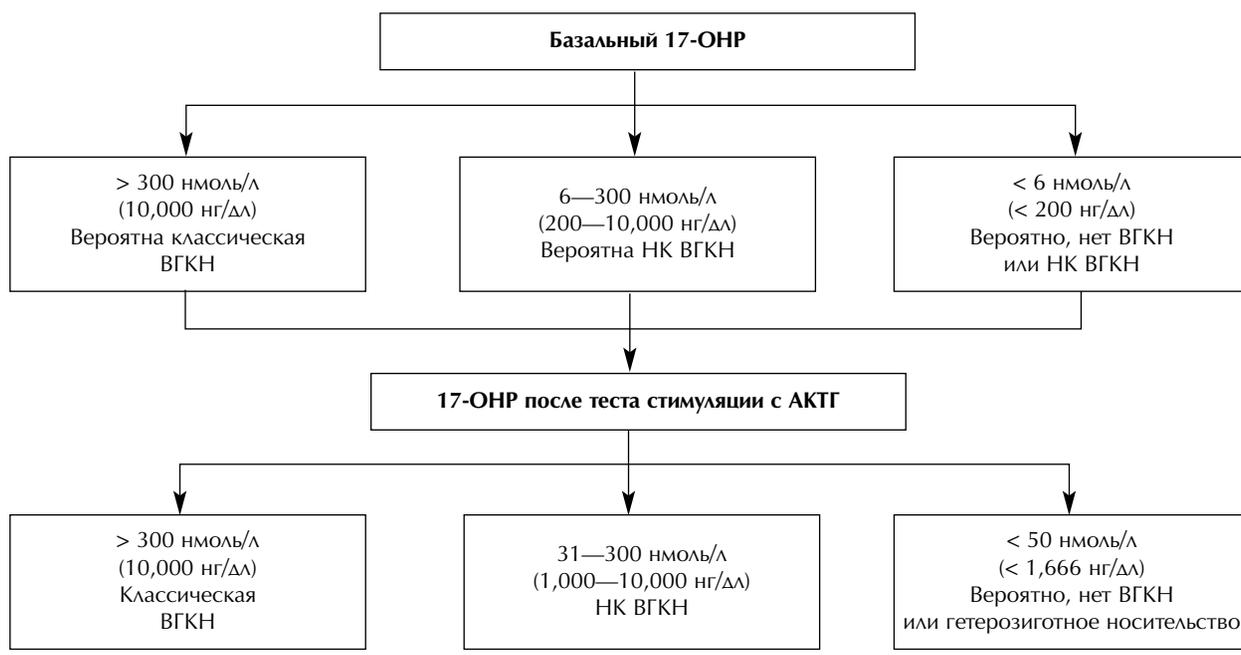


Рисунок. Диагностика ВГКН после периода новорожденности

Тяжесть гормональных отклонений обусловлена степенью ферментного дефицита, который зависит от генотипа. Генетическое тестирование не позволяет точно диагностировать сольтеряющую форму, она может быть установлена только после тщательной клинической оценки состояния. Например, генотипирование может указывать на мутацию IVS2, которая встречается при синдроме потери соли и без него [15, 113, 114]. У пациентов, являющихся гетерозиготными носителями по двум различным мутациям CYP21A2, фенотип, как правило, сходен с легкой мутацией. У гетерозиготных особей после стимуляции АКТГ умеренно повышается уровень 17-ОН, но он превышает уровень у пациентов без ВГКН [115]. Ряд других анализов может использоваться в качестве маркеров гетерозиготности [116, 117], но генотипирование является наилучшим методом для выявления гетерозигот.

#### 4.0. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВГКН У ПОДРАСТАЮЩИХ ПАЦИЕНТОВ

##### Рекомендации

##### Глюкокортикоиды

**4.1.** Мы рекомендуем для растущих пациентов с классической формой ВГКН поддерживающую терапию проводить гидрокортизоном в таблетках (1 | ⊕⊕⊕⊕).

**4.2.** Мы не рекомендуем у растущих пациентов употреблять гидрокортизон в виде суспензии, а также постоянно применять сильнодействующие пролонгированные глюкокортикоиды (ГК) (1 | ⊕⊕⊕⊕).

**4.3.** Мы рекомендуем контролировать появление у пациентов как симптомов передозировки

ГК, так и признаков недостаточного подавления андрогенов (1 | ⊕⊕⊕⊕).

##### Минералокортикоиды

**4.4.** Мы рекомендуем, чтобы все новорожденные пациенты и грудные дети с классической формой ВГКН получали лечение флудрокортизоном и добавлением в пищу хлорида натрия (1 | ⊕⊕⊕⊕).

##### 4.1—4.4. Доказательная база

Целью терапии является подавление чрезмерной секреции андрогенов путем замещения недостающих гормонов. Адекватное лечение ГК предотвращает надпочечниковый криз и вирилизацию, обеспечивает нормальный рост и развитие. Выбор тактики ведения пациентов с классической ВГКН является сложной проблемой вследствие необходимости поддержания равновесия между гиперандрогенией и гиперкортицизмом. Так, недостаточное лечение несет в себе риск надпочечникового криза и приводит к гиперпродукции надпочечниковых андрогенов с ускорением костного созревания и сокращением ростового потенциала; передозировка ГК может подавлять рост, повышать артериальное давление, а также вызвать ятрогенный синдром Кушинга.

При начале терапии для снижения значительно повышенных уровней гормонов надпочечников у детей грудного возраста назначаемые дозы ГК могут превышать рекомендуемые, но важно быстро снижать их дозы при достижении целевого уровня стероидов. Для младенцев необходим частый пересмотр лечебной дозы. Попытки полностью нормализовать уровень 17-ОНР обычно приводят к

Таблиця 1

**Поддерживающая терапия ВГКН у растущих пациентов**

Препарат	Суммарная доза	Суточное распределение
ГК: гидрокортизон в табл.	10—15 мг/м <sup>2</sup> в сутки	3 раза в сутки
МК: флудрокортизон в табл.	0,05—0,2 мг/сутки	1—2 раза в сутки
Восполнение NaCl	У новорожденных — 1—2 г/сутки (17—34 мэкв/сутки)	Распределено на несколько кормлений

Примечание. Дозы и схемы представлены в качестве примера и не должны рассматриваться как ограничительные при выборе лечения для конкретного пациента.

передозировке лечения. В детстве предпочтительным ГК является гидрокортизон, поскольку его короткий период полураспада сводит к минимуму свойственные более мощным препаратам ГК длительного действия побочные эффекты, особенно в виде подавления роста [118]. Результаты одного исследования показали, что рост-супрессивный эффект преднизолона почти в 15 раз, а дексаметазона — в 70—80 раз [120] более выражен, чем у гидрокортизона [119].

Суспензии и таблетки гидрокортизона не являются биоэквивалентными, поэтому гидрокортизон в суспензии для перорального применения может оказаться неэффективным для лечения ВГКН у детей [121] из-за неравномерного распределения препарата в жидкости. Хороший контроль может быть достигнут путем перорального введения измельченных таблеток гидрокортизона, смешанных непосредственно перед приемом с небольшим количеством жидкости. Нет достаточных данных, чтобы рекомендовать более высокую дозу утром или вечером [122]. При дозах, превышающих 20 мг/м<sup>2</sup> в сутки у детей и 15—17 мг/м<sup>2</sup> в сутки у подростков, происходит задержка роста по оценкам стандартных отклонений (SD) и сокращение конечного взрослого роста по SD [123—127].

В табл. 1 приведены рекомендации по дозировке и суточному распределению препаратов. Таким образом, хотя преднизолон и дексаметазон более эффективно подавляют андрогены надпочечников у пациентов с ВГКН, эти более мощные препараты, с большей вероятностью, препятствуют росту детей и не могут быть рекомендованы для регулярного приема.

В период полового созревания, несмотря на адекватную заместительную терапию и комплаентность, возможна декомпенсация заболевания из-за увеличения клиренса кортизола [128]. Конечный рост взрослых пациентов с ВГКН отрицательно коррелирует с дозой ГК, принимаемой в раннем пубертате; пациенты, получавшие в раннем пубертатном периоде дозу гидрокортизона менее 20 мг/м<sup>2</sup> в сутки, значительно выше тех, кто получал более высокие его дозы. Поэтому молодых пациентов в период полового созревания важно лечить как можно более низкими дозами ГК [118].

При окончании линейного роста или близко к этому периоду могут с успехом применяться дли-

Таблиця 2

**Поддерживающая терапия пациентов с законченным ростом**

Тип длительно действующих ГК	Предполагаемая доза (мг/сут)	Суточная доза
Гидрокортизон	15—25	2—3
Преднизон	5—7,5	2
Преднизолон <sup>a</sup>	4—6	2
Дексаметазон <sup>a</sup>	0,25—0,5	1
Флудрокортизон	0,05—0,2	1

Примечание. <sup>a</sup> Форма выпуска в виде суспензии или раствора может позволить лучше титровать дозы этих препаратов.

тельно действующие ГК (табл. 2), хотя предпочтительней все же остается гидрокортизон. Преднизолон в форме суспензии или дексаметазон в растворе могут применяться для более точного титрования дозы, чем в таблетках.

Младенцы с сольтеряющей формой дефицита 21-ОН нуждаются, кроме ГК, в дополнительном назначении минералокортикоидов (МК), а также в добавлении к пище натрия хлорида (соли). Для нормально растущих младенцев потребность в натрии составляет около 1 ммоль/кг в сутки, это количество в норме содержится в материнском молоке. Однако для детей с сольтеряющей формой ВГКН содержание натрия в грудном молоке или в детских молочных смесях (формулах) является недостаточным, и необходимо дополнительное назначение натрия хлорида [129].

Хотя дефект биосинтеза альдостерона клинически очевиден только при сольтеряющей форме, субклинический дефицит альдостерона существует при всех формах недостаточности 21-ОН [112, 130, 275] и может быть точнее выявлен при исследовании соотношения альдостерона к АРП. Оно уменьшается с нарастанием фенотипической тяжести болезни, ясно демонстрируя спектр потери соли при различных формах дефицита 21-ОН [112]. Следовательно, всем пациентам с повышенными показателями АРП или соотношения альдостерона к АРП показана терапия флудрокортизоном и адекватное восполнение натрия с пищей. Поддержание адекватного содержания натрия хлорида снижает уровни вазопрессина и АКТГ, что способствует снижению доз ГК и приводит к улучшению показателей физического развития ребенка [108, 123, 131].

Чувствительность к МК может изменяться с течением времени, и ее восстановление было описано у некоторых пациентов с сольтеряющей формой ВГКН, наиболее вероятно, вследствие дополнительного внепочечного 21-гидроксилирования [132, 133]. Таким образом, необходимость продолжения лечения МК должна периодически пересматриваться на основании артериального давления, АРП и соотношения альдостерона к АРП. Особенно важно мониторирование артериального давления у детей, которые зачастую вначале получали лечение большими дозами МК в связи с незрелостью почечных канальцев в реабсорбции натрия.

#### 4.1–4.4. Важность и приоритетность

Предлагаемый выбор ГК ставит выше значимость снижения их негативного воздействия на подрастающих детей, чем удобство и комплаенс.

#### Рекомендации Стрессовые дозы

4.5. Мы рекомендуем пациентам с ВГКН увеличивать дозу ГК при фебрильной температуре ( $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ), гастроэнтерите с дегидратацией, операциях под общей анестезией и больших травмах (1 | ⊕⊕○○).

4.6. Мы не рекомендуем увеличивать дозы ГК при психических и эмоциональных стрессах, незначительных заболеваниях и перед физическими упражнениями (1 | ⊕○○○).

4.7. Мы не рекомендуем применять стрессовые дозы ГК пациентам с неклассической формой ВГКН (НК ВГКН), пока функция их надпочечников субоптимальна или ятрогенно подавлена (1 | ⊕○○○).

4.8. Мы полагаем, что пациентам, которые нуждаются в лечении, следует всегда иметь при себе медицинскую информацию о том, что у них есть недостаточность надпочечников (2 | ⊕○○○).

#### 4.5–4.8. Доказательная база

Пациенты с тяжелыми формами дефицита 21-ОН не в состоянии обеспечить достаточную секрецию кортизола в ответ на стрессовые ситуации, такие как лихорадочные заболевания, гастроэнтериты с обезвоживанием, хирургические вмешательства или травмы, и, следовательно, требуют увеличения дозы ГК во время таких эпизодов (табл. 3). В случае применения фармакологических доз ГК нет необходимости в МК, так как ГК могут активировать рецепторы МК. Возврат к поддерживающим дозам препаратов проводится после достижения стабильного состояния больного. Пациенты должны избегать голодания во время острых заболеваний; маленьким детям необходимо добавлять глюкозу и электролиты в связи с риском развития гипогликемии и дисбаланса электролитов.

Таблица 3

#### Ориентировочная стрессовая доза ГК

Возраст пациента	Начальная парентеральная доза ГК
Новорожденные и дошкольники	25 мг
Школьники	50 мг
Взрослые	100 мг

Примечание. Последовательные дозы гидрокортизона вводят внутривенно три–четыре раза в день в поддерживающей дозе, разделенной на каждые 6 часов.

Физические упражнения и психологические стрессы (например, тревога и экзамены) [134] не требует увеличения доз ГК [135].

#### Рекомендации

#### Контроль лечения у подрастающих детей

4.9. Мы рекомендуем контролировать лечение путем регулярного измерения уровня гормонов (1 | ⊕○○○).

4.10. Мы не рекомендуем полностью подавлять эндогенную секрецию надпочечниковых стероидов для того, чтобы избежать побочного эффекта в виде их передозировки (1 | ⊕○○○).

4.11. Мы предлагаем проводить регулярный мониторинг роста, массы тела, общего физического развития, после 2-х лет жизни ежегодно проверять костный возраст (2 | ⊕○○○).

#### 4.9–4.11. Доказательная база

Мониторинг лечения ВГКН является сложным. Нормальный рост и скорость роста являются важными показателями у детей. Замедленный или ускоренный рост, признаки вирилизации, а также задержка или преждевременное созревание костей обычно происходят после длительного недостаточного или чрезмерного лечения. Лабораторные данные должны указывать на необходимость коррекции дозы, прежде чем произойдут изменения роста и физического развития. 17-ОНР, андростендион и тестостерон являются лучшими показателями адекватности лечения ГК. Измерения гормонов могут выполняться в крови, слюне [136, 137], моче [138] или в образцах крови на высушенной фильтровальной бумаге [139, 140]. Необходимо использовать анализы с достаточной чувствительностью, такие как иммунологические, после экстракции и хроматографии или тандемной масс-спектрометрии с использованием соответствующих референтных данных [42, 141]. Нормальный уровень 17-ОНР и других гормонов не является целью лечения, но может указывать на вероятность передозировки. Измерение уровня АКГГ не информативно для диагностики ВГКН и оценки терапии больных. Во время лечения пациентов с ВГКН при регулярном измерении уровня гормонов допустимым является незначительное их повышение, и коррекцию дозы следует проводить с

учетом общей клинической картины, а не только на основе одного измерения 17-ОНР.

## 5.0. ЛЕЧЕНИЕ НК ВГКН

### Рекомендации

**5.1.** Мы предлагаем лечить детей с НК ВГКН в случаях неадекватно раннего начала и быстрого прогрессирования пубархе или костного созревания, а также подростков с прогрессирующей вирилизацией (2 | ⊕⊕○○).

**5.2.** Мы не рекомендуем лечить пациентов с бессимптомным течением НК ВГКН (1 | ⊕⊕○○).

**5.3.** Мы полагаем, что у пациентов с НК ВГКН, ранее получавших лечение, терапия может быть прекращена в случае исчезновения симптомов (2 | ⊕⊕○○).

### 5.1–5.3. Доказательная база

Наши бессистемные клинические наблюдения показывают, что дети с неадекватно ранним началом роста волос на теле и появлением запаха пота должны получать лечение только тогда, когда костное созревание достаточно ускорено, с риском негативного влияния на рост. При наличии преждевременного пубархе без опережения костного возраста от лечения можно воздержаться при условии тщательного наблюдения. У подростков с нерегулярными менструациями и акне симптомы, как правило, обратимы на протяжении 3-х месяцев лечения ГК, в то время как устранение гирсутизма при монотерапии ГК является более сложной задачей. Как и при других гиперандрогенных расстройствах, лечение гирсутизма может быть более успешным в случае добавления оральных контрацептивов и/или антиандрогенов [142, 143].

## 6.0. ОСЛОЖНЕНИЯ ВГКН

### Рекомендации

**6.1.** Мы рекомендуем проводить тщательный контроль всех пациентов, получающих лечение ГК, для выявления ятрогенного синдрома Кушинга (1 | ⊕⊕○○).

**6.2.** Мы предлагаем не проводить рутинную оценку минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у детей (2 | ⊕○○○).

**6.3.** Мы предлагаем проводить УЗИ надпочечников тем пациентам, которые имеют атипичные клинические или биохимические параметры (2 | ⊕○○○).

### 6.1–6.3 Доказательная база

Длительное лечение стероидными гормонами может уменьшать МПКТ. Тем не менее у детей и подростков с ВГКН, получающих стандартную терапию ГК (10–20 мг/м<sup>2</sup>), нет никаких доказательств снижения МПКТ по данным оценки

двойной рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy x-ray absorptiometry) независимо от длительности лечения, типа применяемых ГК и уровней 17-ОНР или андрогенов [144–147]. Необходимо проведение исследований с длительным наблюдением за МПКТ, начиная с детства до взрослого возраста. В настоящее время в стандартное лечение для сохранения костей здоровыми включают витамин D и кальций в возрастных дозировках, а также силовые упражнения.

Образования в надпочечниках встречаются у 1–4 % здоровых мужчин и женщин [148]. Их встречаемость при вскрытии увеличивается с возрастом, с 0,2 % у молодых взрослых и до 7 % у пациентов старше 70 лет [149]. Высокая распространенность доброкачественных образований надпочечников отмечалась при проведении компьютерной томографии у взрослых с ВГКН, особенно среди тех, кто получал недостаточную дозу ГК [150]. Описаны редкие случаи карциномы надпочечников у взрослых [151] и только у двух детей с ВГКН [152, 153]. Существует недостаточно данных, чтобы рекомендовать рутинный скрининг на опухоли надпочечников. Если у пациента без известного диагноза ВГКН обнаружена инсиденталома надпочечника, должны быть исключены различные формы ВГКН с помощью соответствующего обследования [152].

Распространенность опухолей яичек из фрагментов ткани надпочечников<sup>1</sup> у мальчиков с классической ВГКН в возрасте 2–18 лет колеблется в пределах 21–28 % [154–156]; подобные исследования у мужчин с НК ВГКН не проводились. Эти так называемые опухоли яичек из фрагментов надпочечников являются доброкачественными, часто связаны с субоптимальной терапией и обычно уменьшаются в размерах после улучшения лечения ГК [157]. Опухолевые образования яичек у мальчиков с классической ВГКН, как правило, двусторонние, меньше 2 см в диаметре и, следовательно, не пальпируются, но обнаруживаются с помощью УЗИ [154–156].

Нерегулярный менструальный цикл является характерной чертой неадекватной терапии классической формы ВГКН [158, 159]. Тем не менее в контролируемом исследовании, в которое вошло 62 взрослые женщины с ВГКН [160], не было выявлено никакого различия в частоте случаев нерегулярного менструального цикла между пациентками с ВГКН и женщинами группы контроля. Не-

<sup>1</sup> Опухоли яичек из фрагментов ткани надпочечников являются доброкачественными кортикотропин-зависимыми повреждениями, которые часто возникают у мужчин с врожденной гиперплазией коры надпочечников и нередко протекают бессимптомно. Тщательное микроскопическое исследование позволяет предположить, что фрагменты ткани надпочечников в яичках присутствуют у всех пациентов мужского пола с ВГКН. Разные авторы сообщают о выявлении патологии с помощью УЗИ с частотой от 24 до 94 %. Возникновение таких изменений объясняется тем, что в условиях характерного для ВГКН постоянно повышенного уровня АКТГ не происходит инволюции aberrантных клеток коры надпочечников, которые во внутриутробном периоде мигрируют в ткани гонад (Примечание переводчика).

регулярность менструального цикла является одним из типичных признаков НК ВГКН [161, 162]. Синдром поликистоза яичников с функциональной яичниковой гиперандрогенией может быть причиной нерегулярных менструаций у женщин с хорошо контролируемым ВГКН [163, 164]; гиперандрогения и нерегулярные менструации у таких пациенток являются показанием для дополнительной терапии оральными контрацептивами второго или третьего поколения. Исследования, проведенные в США на ограниченном числе подростков с ВГКН, показали преобладание поликистоза яичников у этих пациенток в сравнении с общей популяцией [165, 166]. При обследовании популяции женщин с гиперандрогенией, гирсутизмом или пациенток из репродуктивных клиник частота НК ВГКН составила 2–4 % [167–169].

Дети с ВГКН имеют более высокий индекс массы тела, чем в группе контроля, по причине большей массы жировой ткани [170]. Исследования у детей показали, что около половины из них имеют избыточный вес и 16–25 % страдают ожирением [170–172]. Гипертензия более распространена у детей с классической ВГКН, чем в общей популяции, а уровень систолического артериального давления связан с индексом массы тела независимо от терапии ГК или МК [173, 174]. В небольшой группе детей допубертатного возраста с классической ВГКН уровни лептина и инсулина в сыворотке крови были значительно выше, чем у здоровых сверстников. В то время как умеренная резистентность к инсулину может быть обнаружена у нелеченых пациентов с НК ВГКН [274], то нарушение толерантности к глюкозе является редкостью. Оральный тест толерантности к глюкозе был нормальным у девяти из 10 девочек в возрасте 8–20 лет с классической ВГКН [165]. Противоречивые данные были получены по уровню триглицеридов: в одном исследовании отмечены более высокие их показатели в группе пациентов препубертатного возраста, получающих лечение ГК, по сравнению с возрастной группой контроля [175], другое же указывало на липидный профиль у детей с ВГКН, аналогичный группе контроля [176]. Эти различия, вероятно, обусловлены небольшой выборкой в обоих исследованиях.

В связи с повышенным содержанием жира в организме и потенциальными метаболическими последствиями этого мы предполагаем, что для предупреждения возможных нарушений необходимо рано начинать коррекцию образа жизни.

## 7.0. ФЕМИНИЗИРУЮЩАЯ ХИРУРГИЯ

### Рекомендация

**7.1.** Мы полагаем, что женщинам с выраженной вирилизацией (выше 3-й стадии по Прадеру) следует проводить реконструкцию клитора и про-

межности в младенчестве опытным хирургом в центре, где есть опытные детские эндокринологи, психиатры и социальные работники (2 | ⊕⊕○○).

### 7.1. Доказательная база

О целях и функциональных исходах феминизирующей хирургии см. раздел 10.0. *Психическое здоровье*. Не проводилось рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оптимальному возрасту и лучшим методам феминизирующей хирургии. Результаты должны оцениваться во взрослом возрасте, обычно в 20 лет или старше, после первой операции, но за это время методы несколько раз могли изменяться.

Время для проведения вагинопластики обсуждается, однако мы полагаем, что у пациенток с низким уровнем сращения влагалища полное восстановление влагалища, реконструкция промежности и клиторопластика (при необходимости) должны проводиться одновременно в раннем возрасте. Для лиц с более высоким уровнем сращения влагалища сроки коррекции менее определены. Считается, что преимуществом задержки хирургической реконструкции является риск стеноза влагалища и уменьшение необходимости для последующего его расширения. У детей с тяжелой вирилизацией, когда необходима клиторопластика, преимущество ранней полной реконструкции состоит в том, что кожа фаллоса также может быть использована для реконструкции влагалища и дает хирургу больше пластических возможностей. В неонатальном периоде сохраняющееся воздействие плацентарных эстрогенов приводит к большей эластичности ткани влагалища, способствуя успешной реконструкции влагалища [177].

Если операция отсрочена, вагинопластика и/или клиторопластика могут быть выполнены в подростковом возрасте. Отсутствует систематическая долгосрочная оценка ранней и поздней хирургической коррекции, при которых могут возникнуть серьезные послеоперационные осложнения, например, уретро-вагинальные свищи и стеноз влагалища. Отсутствуют данные по сравнению психосексуального здоровья девочек и женщин, которые подверглись ранней или поздней хирургической коррекции. Родители должны быть информированы о сроках, рисках и преимуществах операции, они должны быть проинформированы, что отсрочка операции является вариантом выбора. Обсуждается долгосрочный прогноз для сексуальной и репродуктивной функции. Сегодня не существует доказательств того, что лучше сохраняет сексуальную функцию — раннее или позднее проведение операции.

### 7.1. Важность и приоритетность

Полагают, что стремление к ранней хирургической коррекции имеет значение для уменьшения беспокойства родителей и облегчения принятия

факта вродженої аномалії у ребенка, недопущення стигматизації дівочки з маскулінізацією статевих органів і для предупредження психологічних травм від необхідності проведення хірургічної корекції геніталій в підлітковому віці. Передбачуваним значенням пізньої хірургічної корекції є самостійність рішення пацієнта в стосунку операції, яка може порушити статеву функцію.

### 7.1. Примечания

Для проведення реконструктивної хірургії геніталій необхідний досвід хірургічний, ендокринний, анестезіологічний, а також досвід по догляду і психосоціальної підтримці, які можна знайти тільки в центрах, що проводять такі процедури регулярно.

### Рекомендация

**7.2.** Ми пропонуємо проводити нейроваскулярну щадячу кліторопластику і вагінопластику, використовуючи повну або часткову уrogenітальну мобілізацію (2 | ⊕○○○).

### 7.2. Доказательная база

А. Рефа, який проаналізував загальну кількість проведених уrogenітальних пластик, відзначає значительний прогрес в хірургічному лікуванні ВГКН [178]. Основним методом передбачає мобілізацію на 360° всього уrogenітального синуса, який потім приводить до промежності. При частковій мобілізації уrogenітального синуса можна уникнути розрізу вище уретри під лобковою кісткою, зони з багатонанервациєю, в якій розташована мускулатура сфінктера, необхідна для утримання сечі. Післяопераційними ризиками залишаються недержание сечі і вагінальний стеноз, що вимагає розширення або повторної операції, що не відзначали ні А. Рефа [179], ні R.C. Rink [180–182]. Для підтвердження цих висновків необхідно тривале спостереження. Ця рекомендація ґрунтується на поганих результатах інших видів вагінопластики [147, 183], в тому числі селективної вагінопластики при важкій ВГКН і розділення компонентів уретри і влагалища, а також в відповідності з консенсусом по дефіциту 21-гідроксилази Дитячого ендокринологічного товариства (відомого як Товариство дитячих ендокринологів Лоусона Уілкінса – Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society) і Європейського товариства дитячих ендокринологів [107].

### Рекомендация

**7.3.** Ми пропонуємо продовжувати дослідження по віддалених результатах раннього хірургічного втручання.

### 7.3. Доказательная база

Відміння від інших важких вроджених аномалій мочеполової системи (екстрофії мочевого бульбика, синдрому сливового живота, клапана задньої уретри) частота аномалій уrogenітального синуса, пов'язаних з ВГКН, не зменшилася. Таким чином, існує постійна потреба отримувати науково обґрунтовані рекомендації для хірургічного лікування ВГКН. Обґрунтованим є проведення метааналізу і систематичного огляду хірургічного лікування ВГКН за 5 років.

### 7.3. Важность и приоритетность

Більшість опитаних жінок з ВГКН вибирає проведення фемінізуючої хірургії геніталій до підліткового віку [184, 185]. Робоча група зафіксувала перевагу більшості пацієнток і велике значення результатів ранньої повної корекції, проведеної хірургом з досвідом як повної, так і часткової уrogenітальної мобілізації, наприклад, зменшення потреби в розширенні в підлітковому або дорослому віці і підтримки нормальної чутливості промежності і клітора.

### 7.3. Примечания

Часто буває важким прийняти рішення про те, коли виконувати операцію. Дитячий ендокринолог, хірург, соціальний працівник і психолог повинні складати команду, щоб обговорити з родиною різні варіанти і продовжувати надавати підтримку. Група підтримки пацієнта і батьків також може бути залучена як допоміжна сім'я, щоб урахувати досвід тих, хто недавно прийняв подібне рішення.

## 8.0. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ВИДЫ ТЕРАПИИ

### Экспериментальная терапия для улучшения роста детей

#### Рекомендации

**8.1.1.** Ми пропонуємо, що дітям з ВГКН, у яких прогноз кінцевого росту  $\leq -2,25$  SD, можна проводити експериментальне лікування в спеціально контролюваних клінічних дослідженнях (2 | ⊕○○○).

**8.1.2.** Ми не рекомендуємо використання експериментальних методів лікування поза офіційно затверджених клінічних досліджень (1 | ⊕○○○).

**8.1.3.** Ми пропонуємо проводити подальші рандомізовані і ретельно контролювані дослідження з метою визначення впливу використання стимуляторів росту на кінцевий ріст дорослих пацієнтів з ВГКН (2 | ⊕○○○).

### 8.1.1–8.1.3. Доказательная база

Целью многих новых методов лечения является нормализация роста и развития у детей с ВГКН. Невысокий рост многих взрослых пациентов с ВГКН может быть обусловлен гиперкортицизмом, гиперандрогенией либо и тем, и другим. Ретроспективные исследования показывают, что конечный рост взрослых пациентов, получавших лечение, относительно не зависит от уровня андрогенов надпочечников у леченых пациентов [186–188]. В исследовании, включавшем 341 пациента с классической ВГКН, у 124 был определен конечный взрослый рост. Мужчины и женщины были на 10 и 8 см соответственно ниже прогнозируемого роста [189]. Метаанализ данных из 18 центров по всему миру показал, что средний рост взрослых больных с классической ВГКН был на 1,37 SD (10 см) ниже среднего, а у взрослых пациентов с диагнозом, установленным в возрасте до 1 года, конечный рост был несколько выше (0,54 SD) [190]. По данным несистематических обзоров, у пациентов, которым диагноз был поставлен поздно или получавших ГК в дозах, превышающих 15 мг/м<sup>2</sup> в сутки, рост был ниже [191, 192]. Передозировка ГК в период младенчества [126, 193] или лечение ГК длительного действия с высокой активностью может также снижать рост [118]. Пубертатный скачок роста менее выражен у подростков с ВГКН [118]. Несмотря на эти проблемы, рост, приближающийся к целевому, регистрировали у пациентов, строго соблюдавших прием препаратов три раза в день и проводивших контроль лечения каждые 3 месяца [118, 194, 195]. Таким образом, адекватное лечение и тщательный контроль в течение первых 2-х лет жизни и в период полового созревания играют важную роль в оптимизации роста.

Согласно этим клиническим рекомендациям были подготовлены систематический обзор и метаанализ конечного роста пациентов с классической ВГКН, диагностированной в возрасте до 5 лет [131]. Из 1016 опубликованных отчетов только 35 соответствовали критериям для включения в анализ. Это были все обсервационные исследования с методологическими ограничениями и доказательствами очень низкого качества. У большинства пациентов диагноз был установлен до периода неонатального скрининга, менее половины сообщили, что средний возраст постановки диагноза был до 1 года, и большинство из них не смогло предоставить подробную информацию о дозах ГК. Собранные данные свидетельствуют об отклонении взрослого роста на  $-1,05$  SD. Анализ подгрупп показал, что дополнительное назначение МК ассоциировалось с увеличением конечного роста. Возраст на момент постановки диагноза, пол, вид или доза стероидов, а также возраст начала полового созревания существенно не влиял на рост взрослого человека; однако анализ этих подгрупп был неубедительным.

У пациентов с НК ВГКН также может быть изменен конечный рост, но дефицит роста у них менее выражен, чем при классической ВГКН. Однако есть ограниченные доказательства того, что начало лечения ГК до полового созревания может улучшить конечный взрослый рост [187, 196]. Кроме того, существуют ограниченные исследования по оценке препаратов, улучшающих рост у детей с классической ВГКН.

В перекрестном исследовании, включавшем 12 детей [197], были изучены схемы лечения из четырех препаратов, влияющие на снижение темпов роста, набор массы тела и созревание костей: антиандрогена флутамида, ингибитора ароматазы тестостерона, сниженной дозы гидрокортизона (8 мг/м<sup>2</sup> в сутки) и флудрокортизона — по сравнению с обычным лечением, включавшим гидрокортизон и флудрокортизон. В двухлетнем рандомизированном параллельном исследовании, включавшем 28 детей, было показано, что у пациентов, получавших экспериментальное лечение схемой четырех препаратов, были нормальные линейный рост и костное созревание, несмотря на повышенный уровень андрогенов надпочечников [198]. Нет данных о долгосрочной безопасности лечения синтетическими антиандрогенами, необходимо тщательно контролировать биохимические показатели крови и функцию печени.

1–2-летнее нерандомизированное исследование детей с ВГКН показало улучшение темпов роста и роста в сигмальных отклонениях по отношению к костному возрасту при использовании лечения только СТГ ( $n = 12$ ) или при его комбинации с агонистом ГнРГ ( $n = 8$ ;  $p < 0,0001$ ) [199]. Комбинированное лечение СТГ и ГнРГ было назначено 14 отобраным пациентам, у которых ожидаемый рост был более чем на 1 SD ниже целевого роста. У пациентов, получавших этот режим в сочетании с обычной терапией в течение примерно четырех лет, улучшился конечный взрослый рост ( $+1,1$  SD) [200]. Взрослый рост пациентов, получавших лечение в этом комбинированном режиме в течение примерно 4 лет, был больше, чем взрослый рост пациентов контрольной группы с ВГКН, получавших только традиционную терапию ( $-0,4$  SD против  $-1,4$  SD;  $p = 0,01$ ). Лечение ГнРГ повышает конечный взрослый рост детей с ВГКН, у которых развивается центральное преждевременное половое созревание [201]. Нет рандомизированных исследований по изучению влияния лечения только ГнРГ на взрослый рост детей с ВГКН и нормальным своевременным пубертатом.

Необходимы хорошо разработанные крупные рандомизированные контролируемые исследования для изучения влияния экспериментальных препаратов на улучшение взрослого роста детей с ВГКН. В настоящее время недостаточно доказательств обоснования рекомендаций по примене-

нию блокаторов половых гормонов, гормона роста или ГнРГ у детей с ВГКН вне клинических исследований, утвержденных контрольным Советом. Нормальный рост взрослого с ВГКН может быть достигнут в случае разумного использования стандартной терапии ГК и МК, а применение препаратов, повышающих рост, не рекомендуется для лиц, текущий или ожидаемый рост которых превышает  $-2,25$  SD.

*См. ссылки на ресурсы для клинических исследований при ВГКН в Приложении 1.*

## Адреналэктомия

### Рекомендация

**8.2.** Мы полагаем, что двусторонняя адреналэктомия может проводиться только в отдельных случаях неэффективного медикаментозного лечения, особенно в редких случаях бесплодия у взрослых женщин с ВГКН. Риск несоответствия должен быть оценен до операции (2 | ⊕○○○).

### 8.2. Доказательная база

Двусторонняя адреналэктомия при ВГКН является спорной. Двусторонняя адреналэктомия снижает риск вирилизации у женщин и позволяет проводить лечение более низкими дозами ГК. Возражения против адреналэктомии основаны на хирургическом риске, возможном повышении риска надпочечникового криза в связи с потерей остаточной защитной функции надпочечников, а также возможных потерях гормонов, которые оказывают благоприятное воздействие, таких как адреналин и ДГЕА.

J.J. Van Wyk и E.M. Ritzen [202] сообщили о наблюдении за 18 пациентами с ВГКН (14 — с сольтергяющей формой, 2 — с простой вирильной, 1 — с неклассической и 2 — с дефицитом 11-гидроксилазы) из 11 центров, которым была выполнена двусторонняя адреналэктомия (13 — лапароскопически и 5 — открытым доступом). Троице детям (в возрасте 1–8 лет) была проведена профилактическая адреналэктомия как часть протокола исследования, а 15 пациентов сложно подавались традиционной терапией. В течение примерно последующих 5 лет у 5 пациентов был один или несколько надпочечниковых кризов и у 2 молодых пациентов были эпизоды тяжелых гипогликемий во время интеркуррентных заболеваний. Все пациенты отметили субъективное улучшение после операции, в том числе необходимость менее частого контроля, потерю веса и уменьшение признаков и симптомов избытка андрогенов. У 8 пациентов после операции и последующего снижения дозы ГК повысился уровень предшественников стероидогенеза, предположительно по причине активации остаточной ткани надпочечников, что потребовало увеличения дозы ГК. Тем не менее до-

зы ГК после адреналэктомии были ниже, чем до операции.

Пять взрослых пациенток (в возрасте 21–37 лет) с сольтергяющей формой ВГКН, которые подверглись двусторонней адреналэктомии, наблюдались в среднем на протяжении 4,2 года [203]. Две пациентки, которым выполнена адреналэктомия в связи с бесплодием, забеременели в течение двух лет. Трём пациенткам адреналэктомия была проведена из-за невозможности подавления гиперандрогении и прогрессирования ожирения. Потеря веса была достигнута, однако у всех трёх пациенток в течение периода наблюдения отмечали пигментацию и надпочечниковые кризы.

Двум женщинам (в возрасте 22 и 28 лет) с классической сольтергяющей формой ВГКН и трудно подавляемой гиперандрогенией, с аменореей, гирсутизмом и угревой сыпью была выполнена двусторонняя адреналэктомия методом лапароскопии [204]. У обеих пациенток впоследствии снизилась масса тела, восстановились регулярные менструации, и у одной наступила успешная беременность через 3 года после операции. У одной пациентки зафиксированы слегка повышенные показатели предшественников надпочечниковых стероидов, вероятно, из-за остаточной ткани надпочечников.

Пациенты с предшествующим неадекватным соблюдением лечения являются плохими кандидатами на адреналэктомию, поскольку в послеоперационном периоде некомплаентность адреналэктомированных пациентов может оказаться фатальной.

Если желательна фертильность и адреналэктомия не является вариантом выбора, гиперандрогения может быть откорректирована с помощью стимуляции яичников кломифеном или ГнРГ.

### 8.2. Примечания

Эта рекомендация требует хирурга, имеющего опыт в проведении двусторонней адреналэктомии. Постоянно существующий риск надпочечникового криза должен быть внимательно оценен, прежде чем рассматривать этот вариант.

## Физиологическое замещение кортизола

### Рекомендация

**8.3.** Мы предлагаем разрабатывать новые методы лечения, которые минимизируют ежедневное применение ГК и помогут достичь физиологического замещения кортизола.

### 8.3. Доказательная база

Существующая терапия ГК является нефизиологической и может привести к неблагоприятным результатам. Нормальная секреция гормонов коры надпочечников имеет циркадный ритм с низким уровнем с наступлением сна, повышением его меж-

ду 02.00 и 04.00 ч, достижением своего пика ранним утром примерно в 08.00 и дальнейшим снижением в течение дня [205, 206]. Программируемая инфузия ГК обеспечивает их поступление в циркадном ритме у пациентов с плохо контролируемым ВГКН и приводит к почти нормальным показателям АКТГ и 17-ОНР [207, 208]. В настоящее время разрабатываются пероральные формы ГК с модифицированным высвобождением [209]. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального физиологического замещения кортизола с целью улучшения долгосрочных клинических результатов.

## Дефицит эпинефрина

### Рекомендация

**8.4.** Мы предлагаем проводить дополнительные исследования, касающиеся дефицита адреналина при стрессах.

#### 8.4. Доказательная база

У пациентов с классической ВГКН есть недостаточность мозгового вещества надпочечников, поскольку ГК играют существенную роль в его развитии и регуляции [198, 210]. Сочетание дефицита кортизола и адреналина приводит к расстройству регуляции глюкозы, инсулина и лептина, что было отмечено во время кратковременных интенсивных упражнений [211, 212] и длительных упражнений умеренной интенсивности [213]. Клиническое значение дефицита адреналина не полностью известно, но вероятно, он играет важную роль в риске развития гипогликемии при лихорадочных заболеваниях, особенно у маленьких детей. Хроническая гипофункция мозгового вещества надпочечников также может играть роль в развитии инсулинорезистентности [214]. Заместительная терапия адреналином или его дополнение не были изучены.

## Доклинические исследования

### Рекомендация

**8.5.** Мы предлагаем продолжать исследования, касающиеся новых методов лечения.

#### 8.5. Доказательная база

Применение антагонистов кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) было исследовано на животных моделях с целью потенциального исполь-

зования при психических расстройствах [215]. Предполагают, что при ВГКН повышена секреция гипоталамического КРГ. Антагонисты КРГ могут позволить использовать более низкие дозы заместительной терапии ГК при лечении ВГКН [216]. Антагонисты АКТГ могут производить сходный эффект. Препараты, блокирующие на определенных этапах стероидогенез, могут также нормализовать выработку андрогенов надпочечников без сверхфизиологических доз ГК.

Генная терапия временно восстанавливает стероидогенез в надпочечниках у мышей с дефицитом 21-ОН [217]. Существует возможность нормализовать регуляцию кортизола у пациентов с ВГКН; потенциальным лечением может быть изменение клеток, которые станут производить кортизол. Возможность исправить генетические мутации, вызывающие ВГКН, с помощью применения генной терапии собственными стволовыми клетками человека теоретически может вылечить ВГКН без необходимости иммуно-супрессивной терапии. Тем не менее, в свете текущих практических препятствий для генной терапии, рисков, связанных с вирусными векторами генной терапии, необходимостью высоких уровней экспрессии активности фермента в коре надпочечников, а также наличие эффективной медикаментозной терапии этого заболевания генная терапия вряд ли будет реалистичным вариантом для этого заболевания на протяжении последующих десятилетий.

## Дальнейшие исследования

### Рекомендация

**8.6.** Мы предлагаем проводить дальнейшее исследование альтернативных подходов к лечению касательно роста, метаболических, репродуктивных и нервно-психиатрических проблем.

#### 8.6. Доказательная база

Современная терапия ГК больных с ВГКН не является оптимальной, поскольку для подавления андрогенов надпочечников часто необходимо применять их сверхфизиологические дозы. Избыток ГК повышает риск развития у пациентов ятрогенного синдрома Кушинга, а более низкие дозы ГК приводят к недостаточному лечению избытка андрогена. Таким образом, частью будущих исследований должно стать изучение сопутствующих состояний, связанных с гиперкортицизмом и гиперандрогенией.

*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*

## Приложение 1

### **Ресурсы по неонатальному скринингу ВГКН**

<http://www.acmg.net/resources/policies/ACT/condition-analyte-links.htm>

<http://genes-r-us.uthscsa.edu/index.htm>

### **Ресурсы для клинических исследований при ВГКН**

<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=congenital+adrenal+hyperplasia>

### **Ресурсы для пациентов и членов семьи**

[http://www.caresfoundation.org/productcart/pc/overview\\_cah.html](http://www.caresfoundation.org/productcart/pc/overview_cah.html)

[http://www.rch.org.au/cah\\_book/index.cfm?doc\\_id=1375](http://www.rch.org.au/cah_book/index.cfm?doc_id=1375)

<http://www.aboutkidshealth.ca/HowTheBodyWorks/Congenital-Adrenal-Hyperplasia-CAH.aspx?articleID=6851&categoryID=XS-nh4>

**Пособие для родителей** – [www.dsdguidelines.org](http://www.dsdguidelines.org)

## Сокращения:

11 $\beta$ -HSD2 – 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа 2-го типа

17-ОНП – 17-гидроксипрогестерон

21-ОН – 21-гидроксилаза

ВГКН – врожденная гиперплазия коры надпочечников

ГК – глюкокортикоиды

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ДГЕА – дигидроэпиандростерон

МК – минералокортикоиды

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

НК ВГКН – неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников

НПР – нарушение полового развития

СТГ – гормон роста

SD – стандартное отклонение

SHBG – белок, связывающий половые гормоны

## Определение уровня доказательности, силы рекомендаций:

- в случае настоятельных рекомендаций используют фразу «мы рекомендуем» и цифру 1,
- при слабых рекомендациях используют фразу «мы предлагаем» и цифру 2.

## Определение качества доказательств:

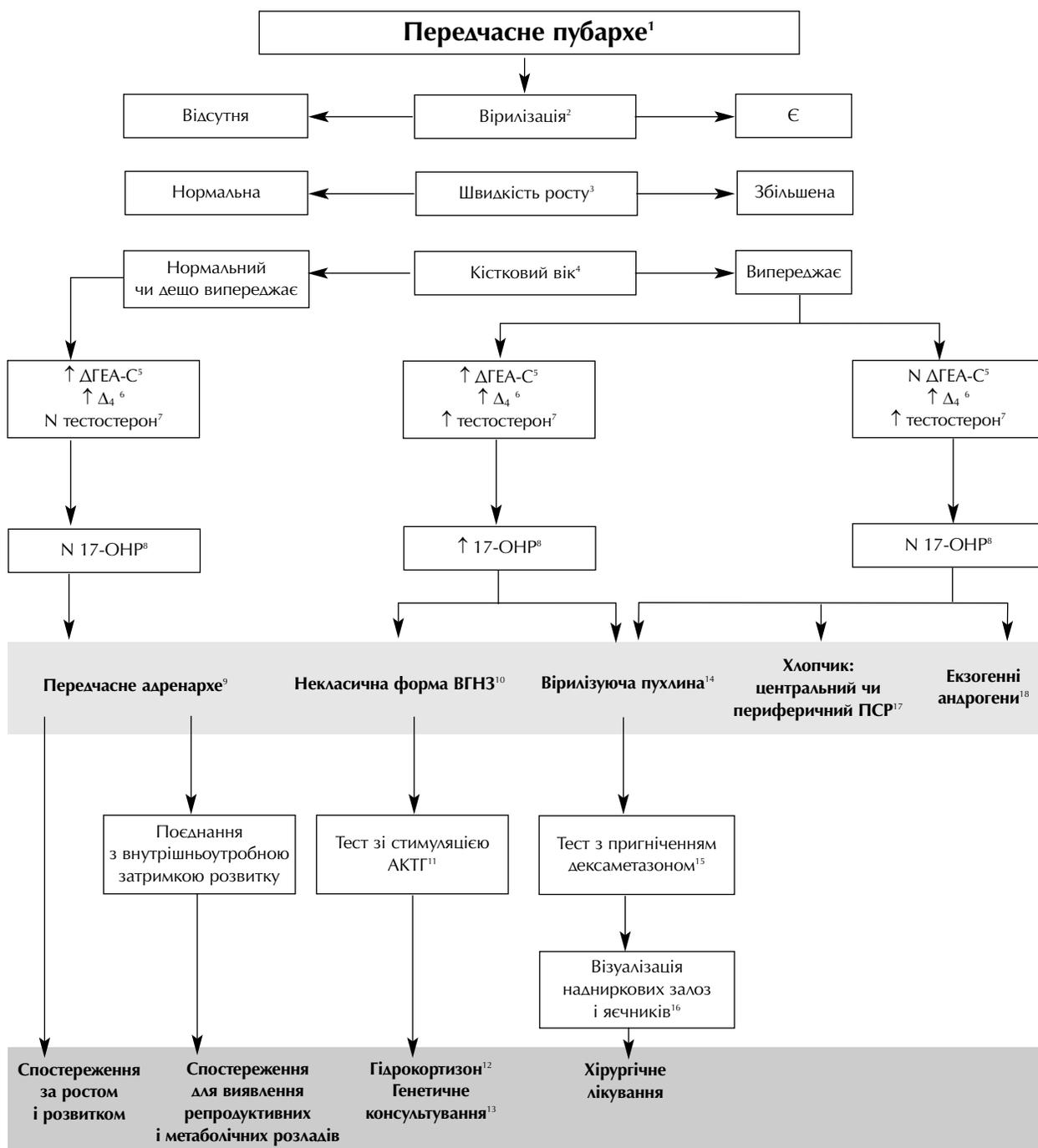
- ⊕○○○ – означает очень низкое качество доказательств;
- ⊕⊕○○ – низкое качество доказательств;
- ⊕⊕⊕○ – среднее качество доказательств;
- ⊕⊕⊕⊕ – высокое качество доказательств.

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X.— 2012.— №4.— С. 43—52.

# Практичні алгоритми в дитячій ендокринології

## Передчасне пубархе



Стаття надійшла до редакції 26 листопада 2012 р.

Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., зав. відділу дитячої та підліткової ендокринології  
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13а. Тел. (044) 253-66-28

## Примітки

1 — передчасне пубархе визначають як появу волосся на лобку до хронологічного віку 8 років у дівчаток і 9 років — у хлопчиків. Ріст волосся в пахвових западинах може бути ізольованим або одночасним з ростом волосся на лобку. Такий ріст волосся відрізняється від гіпертрихозу, який характеризується ростом волосся по всьому тілу й характерний переважно для деяких етнічних груп або внаслідок лікування деякими препаратами, такими як фенітоїни.

2 — вірилізація охоплює будь-які з таких ознак: гіпертрофія клітора в дівчаток; зміни розміру, текстури, пігментації калитки і збільшення розмірів статевого члена у хлопчиків. Ці зміни часто супроводжуються появою мікрокомедонів і змінами запаху тіла в осіб обох статей.

3 — слід накреслити криву динаміки росту, скориставшись ретроспективними чи проспективними даними зі шкільної або медичної карт. Швидкість росту має бути обчислена в сантиметрах за рік. Про прискорення росту свідчить зміна перцентильного коридору росту і швидкості росту, які перевищують 90-й перцентиль (6,5–8 см/рік у віці від 5 до 8 років). Якщо попередні дані про зростання недоступні, необхідне спостереження з періодичністю 3–6 міс.

4 — кістковий вік вимірюється на підставі рентгенівського знімка лівого передпліччя та кисті. Мають бути оцінені епіфізи променевої та ліктьової кісток, п'ясткових кісток, фаланг і порівняні зі стандартами, найчастіше — за атласом Грьоліха і Пайля (Greulich and Pyle). Наприклад, у дитини віком 7 років поняття «випередження кісткового віку від паспортного на 2 стандартних відхилення» означає випередження кісткового віку на 2 роки порівняно із хронологічним (паспортним).

5 — ДГЕА-С — сульфатована форма ДГЕА,  $\Delta^5$  андроген, який за нормальних умов має переважно надниркове походження. Рівень циркулюючого ДГЕА-С низький у дітей віком від 0,5 до 6 років (за більшістю методик < 30 мкг/дл). Надалі внаслідок адренархе він починає поступово підвищуватися до 16-річного віку, коли його рівень перевищує 80 мкг/дл (у середньому 120 мкг/дл; верхня межа в дівчаток — 250 мкг/дл і в хлопчиків — 400 мкг/дл). Таке підвищення відповідає появі адренархе (100 нмоль/л = 3,9 мкг/дл).

6 — андростендіон сироватки є  $\Delta^4$  андрогеном змішаного походження — надниркового й гонадного. Він виробляється переважно наднирковими залозами (на етапі адренархе) до періоду статевого дозрівання (гонадархе), після чого приблизно 2/3 його виробляється гонадами. Циркулюючий рівень низький у дітей віком від 0,5 до 6 років. Нормальний рівень у дітей віком від 6 до 9 років обох статей повинен бути нижчим за 75 нг/дл — за більшістю методик, що засновані на препаративній хроматографії (1 нмоль/л = 28,7 нг/дл).

7 — тестостерон — це  $\Delta^4$  андроген змішаного походження: надниркового й гонадного. Він виробля-

ється переважно наднирковими залозами (на етапі адренархе) до періоду статевого дозрівання (гонадархе), після чого в дівчаток приблизно половина його виробляється яєчниками, у хлопчиків 95 % виробляється яєчками. У віці від 0,5 до 9 років в осіб обох статей циркулюючий рівень має бути нижчим за 30 нг/дл (1 нмоль/л = 28,9 нг/дл).

8 — 17-ОНР — це субстрат 21-гідроксилази на етапі біосинтезу кортизолу. Для стероїду характерні нормальні циркадні зміни з піковим рівнем приблизно о 8.00 ранку. Цей час найкращий для вимірювання рівня 17-ОНР. В осіб препубертатного віку його концентрація в сироватці має бути нижчою за 120 нг/дл (1 нмоль/л = 33 нг/дл).

9 — передчасне адренархе визначається за показниками ДГЕА-С і, меншою мірою, андростендіону, що відповідають діапазону, характерному для раннього пубертату, з нормальними рівнями тестостерону та 17-ОНР. Це доброякісний стан, що не вимагає будь-якого втручання. Необхідне періодичне спостереження, тому що в деяких із цих дівчаток, особливо в тих, у кого рівень ДГЕА-С перевищує 10 мкг/дл, а рівень андростендіону перевищує 75 нг/дл, у подальшому розвивається синдром полікістозу яєчників. Є деякі свідчення того, що в осіб із затримкою внутрішньоутробного розвитку передчасне адренархе може бути частиною цілої низки порушень, що відзначаються впродовж життя й охоплюють яєчникову гіперандрогенію, знижену чутливість до інсуліну, метаболічний синдром.

10 — неklasична форма ВГКН — пізній вияв легкого дефіциту надниркових ферментів, що залучені до біосинтезу стероїдів. Найчастіше зустрічається ферментна недостатність із дефіцитом 21-гідроксилази (21-ОНД). Некласична форма ВГКН — другий після передчасного адренархе найчастіший діагноз у хворих з передчасним ростом волосся на лобку (пубархе).

11 — тест стимуляції з АКТГ: внутрішньовенно вводиться 0,1 мг тетракозактиду короткої дії (о 8:00 ранку натще), забір крові проводиться до і через 60 хв після ін'єкції для вимірювання рівня кортизолу і 17-ОНР. У здорових осіб піковий рівень 17-ОНР не повинен перевищувати 650 нг/дл. Для встановлення діагнозу неklasичної форми ВГКН необхідно, щоб цей рівень перевищував 1200 нг/дл.

12 — замісна терапія гідрокортизоном має проводитись у добовій дозі 10–20 мг/м<sup>2</sup>, що розподіляється на 3–4 введення, із застосуванням найменшої ефективної дози, яка забезпечує нормальний рівень 17-ОНР у сироватці, адекватні швидкість росту й кісткового дозрівання.

13 — у разі неklasичної форми ВГКН, яка є автосомно-рецесивним захворюванням, необхідне генетичне консультування. За можливості може бути корисним молекулярно-біологічне дослідження гена 21-ОНД.

14 — у типових випадках пухлини надниркових залоз призводять до підвищення рівня ДГЕА-С, то-

ді як пухлини яєчників — до зростання показників  $\Delta^4$  і меншою мірою, ніж 17-ОНР.

15 — тест пригнічення дексаметазоном: прийом дексаметазону в дозі 20 мкг/кг кожні 6 годин протягом 2 днів (мала проба) і дослідження рівнів кортизолу та андрогенів. Відсутність пригнічення рівнів андрогенів у сироватці свідчить про ненадниркове походження автономної пухлини.

16 — візуалізація надниркових залоз і яєчників легко може бути виконана із застосуванням ультрасонографії. Однак ця методика характеризуєть-

ся низькою чутливістю, зокрема щодо пухлин надниркових залоз, і тому, якщо під час ехографії не було виявлено аномалій, а ступінь підозри причини вірилізації високий, необхідне виконання КТ або МРТ.

17 — обговорення ПСР у хлопчиків — див. відповідний алгоритм.

18 — екзогенні андрогени — рідкісна причина вірилізації. Застосування анаболічних стероїдів також може спричинити передчасний ріст волосся на лобку.

### Скорочення:

ГнРГ — гонадотропін-релізінг-гормон (гонадоліберин)

ПСР — передчасний статевий розвиток

лХГ — людський хоріонічний гонадотропін

СТГ — соматотропний гормон

ІФР-1 — інсуліноподібний фактор росту-1 (соматомедин-С)

ВГНЗ — вроджена гіперплазія надниркових залоз

ДГЕА-С — дегідроепіандростерону сульфат

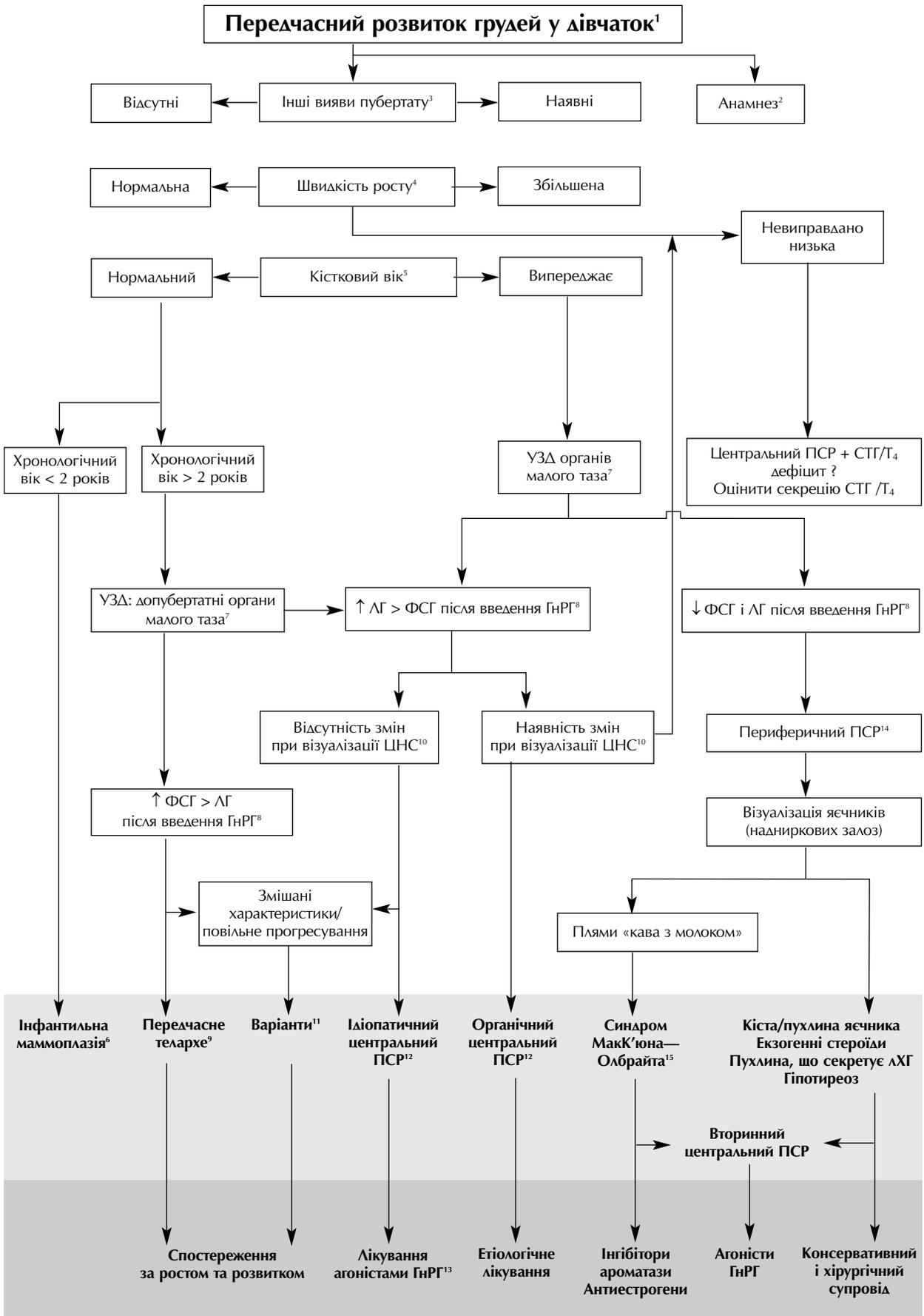
$\Delta^4$  — андростендіон

$\beta$ -ХГ —  $\beta$ -субодиниця хоріонічного гонадотропіну

17-ОНР — 17-гідроксипрогестерон

21-ОНД — дефіцит 21-гідроксилази

# Передчасний розвиток грудей у дівчаток



### Примітки

1 — передчасний розвиток грудей — розвиток тканини молочних залоз у дівчинки до хронологічного віку 8 років. У різних умовах навколишнього середовища та етнічних групах можуть бути застосовані інші вікові межі, тому слід брати до уваги місцеві стандарти і клінічний досвід. У розвинених країнах зменшення середнього віку настання пубертату завершилося, але нижні вікові межі можуть знижуватися й далі. Причиною цього може бути епідемія ожиріння, а також інші ендокринні порушення. Темп розвитку — важлива інформація, яка може бути отримана протягом 3–6-місячного спостереження. Цей темп зазвичай низький і відповідає нормальному пубертатному на ранніх варіантах фізіологічного розвитку. На протигагу цьому швидке проходження стадій статевого дозрівання може бути в пацієток із патологічним, органічним чи ідіопатичним передчасним статевим розвитком (ПСР). Характеристику стадій статевого розвитку за Таннером — див. Додаток 1.

2 — надзвичайно важливе значення має анамнез, який може свідчити про органічне ураження ЦНС. У деяких країнах міграція при міжнародному усиновленні визначена як причина ПСР.

3 — супутніми виявами ПСР можуть бути ріст волосся на лобку й під пахвами, набухання слизової вульви, вагінальні виділення або кровотечі. Статеве оволосіння спочатку часто відсутнє.

4 — під дією естрогенів відбувається ранній пубертатний ростовий стрибок. Він може бути розрахований ретроспективно (за наявності даних зі шкільної або медичної картки) або проспективно. Підвищення швидкості росту має бути > 90-го перцентилу (7–8 см на рік у віці від 5 до 9 років). Якщо швидкість росту виявляється несподівано низькою, тоді як інші ознаки свідчать про підвищення активності естрогенів, можлива недостатність соматотропного гормону (СТГ) у поєднанні із центральним ПСР, зокрема за наявності певної органічної причини. У таких випадках у разі препубертатного рівня ІФР-1 може бути доцільним дослідження СТГ зі стимуляційними тестами (див. алгоритм лікування гормоном росту). Подібним чином необхідно виключити гіпотиреоз, оскільки він може зумовлювати ПСР і низьку швидкість росту.

5 — кістковий вік (трактування рентгенівського знімка лівого зап'ястка і кисті відповідно до прийнятих стандартів, що рекомендовані Greulich і Pyle), який випереджає хронологічний (паспортний) вік щонайменше на 2 SD (1–2 роки, залежно від віку). Якщо секреція естрогенів підвищена ще невеликий проміжок часу, кістковий вік може спочатку не дуже випереджати паспортний.

6 — маммоплазія раннього дитячого віку — мінуща форма передчасного телархе, яка може виникнути в періоді новонародженості. Спостереження повинно охоплювати оцінку розвитку грудей і швидкості росту кожних 3–6 місяців, а також кісткового

дозрівання кожних 1–2 роки. За підозри на стійкий естрогенний ефект необхідне ультразвукове дослідження органів малого таза. У разі препубертатних показників необхідності в подальшому ендокринологічному дослідженні немає, але необхідне подальше спостереження. Однак цей стан іноді може бути початком маніфестації справжнього ПСР.

7 — ультразвукове дослідження органів малого таза — неінвазивний метод оцінки морфології та розмірів яєчників і матки. Яєчники дитини препубертатного віку в нормі можуть мати кілька фолікулів або «мікрокіст» діаметром до 4 мм. Обсяг матки в препубертатному віці повинен бути  $\leq 2$  мл (довжина  $\leq 4$  см). Додаткова інформація може бути отримана за допомогою доплерівського дослідження резистентності судин матки. Ранні препубертатні стадії супроводжуються зниженим індексом пульсації. Ультразвукове дослідження органів малого таза є більш доцільним, ніж мазок з піхви (альтернативний, але інвазивний метод оцінки естрогенізації жіночих статевих шляхів). Вимірювання рівня естрадіолу плазми ненадійне у разі чутливості, якщо чутливість використовуваного методу < 10 пг/л, а під час інтерпретації результатів необхідно брати до уваги циклічні коливання гормону. У деяких пацієток на дуже ранніх етапах статевого дозрівання УЗД органів малого таза може не виявляти ознак дії естрогенів, тоді як визначення гонадотропнів засвідчить наявність центрального ПСР.

8 — секреція гонадотропнів (ФСГ і ЛГ) може бути оцінена різними способами. Класичний спосіб оцінки полягає у вимірюванні концентрації гонадотропнів у плазмі до, через 20 хв і через 60 хв після одноразового введення ГнРГ у дозі 1 мкг/кг (максимально 100 мкг). У разі передчасного телархе переважає секреторна відповідь ФСГ, тоді як відповідь ЛГ низька. На протигагу цьому відповідь ЛГ з характерним пубертатним підвищенням указує на центральний ПСР, а низька відповідь і ФСГ, і ЛГ наявна при периферичному ПСР. Деякі автори пропонували застосування вимірювання гонадотропіну в сечі як зручний і надійний показник. Критичним питанням є доступність нормативних показників для інтерпретації отриманих з лабораторії даних.

9 — передчасне телархе — це стан, що зазвичай припиняється самостійно, однак може бути початковим виявом центрального ПСР і вимагає клінічного спостереження за ростом і розвитком у період статевого дозрівання.

10 — візуалізаційні дослідження ЦНС необхідні в разі виявлення секреції гонадотропнів, що властива періоду статевого дозрівання і свідчить про дозрівання гіпоталамо-гіпофізарної системи. Хоча оптимальна візуалізація цієї ділянки досягається за допомогою МРТ, виконання КТ також інформативне.

11 — діагноз ідіопатичного центрального ПСР (або повного, справжнього ПСР) встановлюється, якщо анамнез, клінічне обстеження, візуалізація ЦНС не виявили ніякої можливої етіології або ме-

ханізму його виникнення. У дівчаток ідіопатичний центральний ПСР відзначається приблизно в 4–5 разів частіше, ніж органічний центральний ПСР, який буває зумовлений такими причинами, як, наприклад, пухлини ЦНС.

12 — визнано існування певного спектра проміжних станів між передчасним телархе та ідіопатичним центральним ПСР, що, крім розвитку грудей, мають ознаки часткової передчасної естрогенізації. До таких станів зараховують повільне прогресування варіантів центрального ПСР і розгорнуті форми ПСР, що почалися на межі пубертату, за яких зазвичай не потрібне лікування, хоча необхідне спостереження.

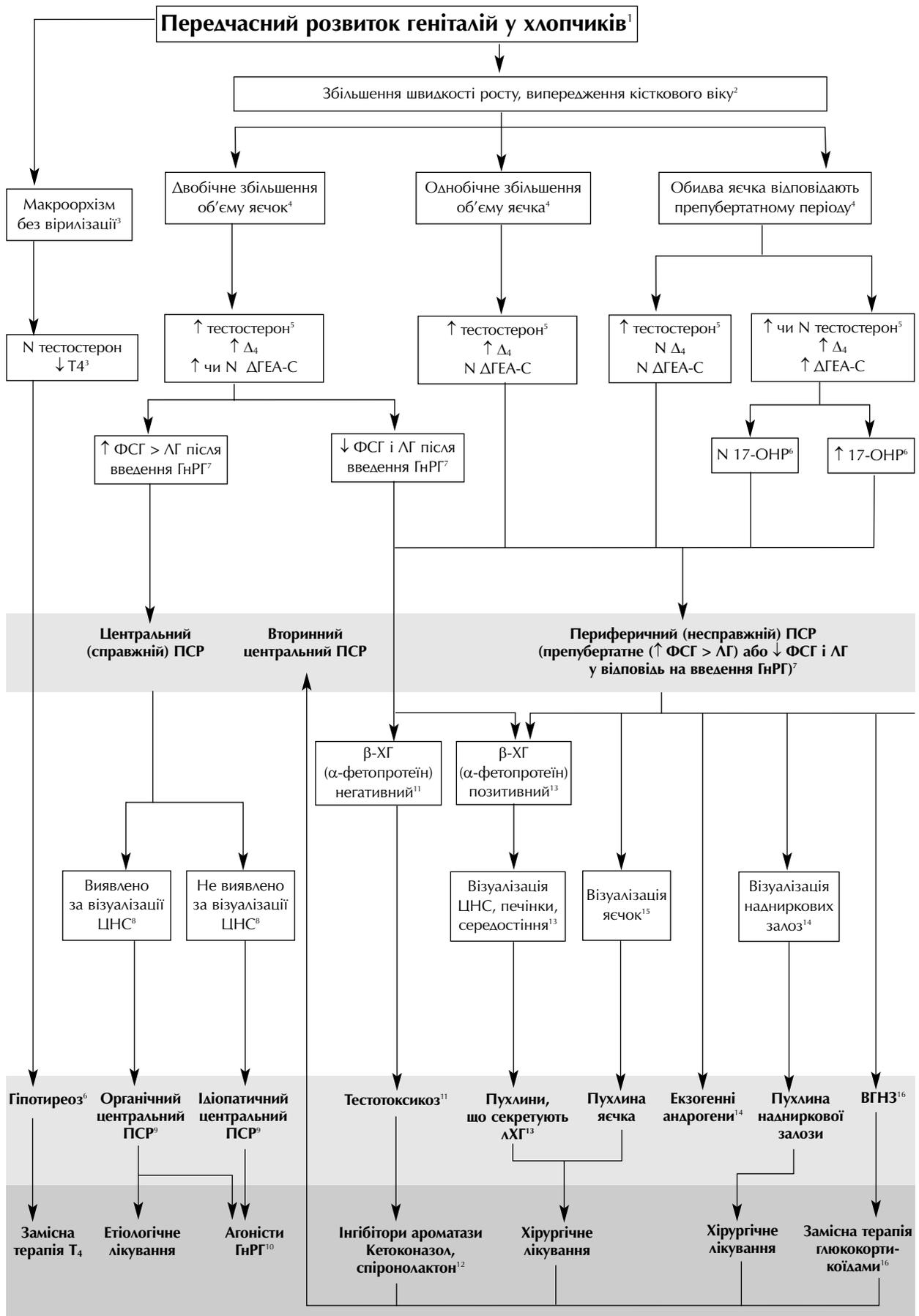
13 — основне лікування центрального ПСР полягає у введенні препаратів-агоністів ГнРГ, зокрема пролонгованої дії, внутрішньом'язово раз на 28 днів (у дозі 3,75 мг) або раз на 3 місяці (у дозі 11,25 мг). Сприятливий вплив на кінцевий дорослий зріст обмежений, якщо ПСР почався після 6 років, крім того, проблемними залишаються психосоціальні аспекти. Ципротерон або медроксипрогестерон виказують менш специфічні та більш несприятливі ефекти (подібно до глюкокортикоїдів). Їх застосування може бути доцільним у випадках, коли кінцевий зріст у дорослому віці не має значення, натомість бажане гальмування статевого

дозрівання й менструацій, наприклад, за тяжкого відставання розумового розвитку.

14 — у розвитку периферичного ПСР відіграють роль естрогени яєчникового, надниркового чи екзогенного походження. Справжній ПСР рідко буває зумовленим внутрішньочерепними пухлинами з гермінативних клітин, що виробляють людський хоріонічний гонадотропін (ЛХГ). Рідкісна форма периферичного ПСР може бути пов'язана з тяжким ювенільним гіпотиреозом і усувається на тлі замінної терапії тироксином. Передчасне гіпоталамічне дозрівання внаслідок периферичного ПСР може спричинити вторинний центральний ПСР. Початкова візуалізація яєчників може бути здійснена за допомогою УЗД органів малого таза, тоді як для надійної візуалізації надниркових залоз зазвичай необхідна КТ або МРТ.

15 — синдром МакК'юна—Олбрайта виникає внаслідок тканинно-специфічної авто-активуючої мутації в сигнальній системі G-білка (складна мутація, що виявляється лише в клітинах уражених тканин). Синдром виявляється характерними плямами на шкірі «кава з молоком» і диспластичними ураженнями довгих кісток. Плями «кава з молоком» відзначаються також при нейрофіброматозі, який може поєднуватися з центральним ПСР і пухлинами надниркових залоз.

# Передчасний розвиток геніталій у хлопчиків



### Примітки

1 — передчасний статевий розвиток у хлопчика характеризується збільшенням довжини статевого члена раніше хронологічного віку 9 років. У різних умовах навколишнього середовища та етнічних групах можуть бути застосовані інші вікові критерії; слід брати до уваги місцеві стандарти. У хлопчика в препубертатному періоді у віці 4–9 років довжина випрямленого статевого члена складає в середньому 6 см (нормальні межі 4–8 см). Зазвичай відзначаються й інші вияви дії андрогенів, такі як ріст волосся на лобку і зміни розмірів, структури, пігментації мошонки. Заслужує на увагу те, що передчасне статеве дозрівання зустрічається у хлопчиків набагато рідше, ніж у дівчаток. Характеристику стадій статевого розвитку за Таннером — див. Додаток 2.

2 — збільшення швидкості росту — означає, що вона перевищує 6,5–7,5 см за рік у віці 5–9 років. Випередження кісткового віку — означає, що кістковий вік випереджає паспортний (хронологічний) на 2 стандартних відхилення, що залежно від віку становить 1–2 роки. Якщо підвищена секреція андрогенів виникла нещодавно, то ці ефекти можуть бути не вираженими.

3 — макроорхізм без вірилізації може бути результатом тяжкого гіпотиреозу, коли істотно підвищена секреція ТТГ може стимулювати рецептори ФСГ. Цей рідкісний стан є зворотним за умови замісної терапії тироксином. Ще одне, стан, який може супроводжуватися макроорхізмом у поєднанні з відставанням розумового розвитку, — синдром ламкої (фрагільної) X-хромосоми.

4 — обсяг яєчка, виміряний за допомогою орхідометра Прадера (див. додаток 2), у хлопчика в препубертатному періоді в нормі не перевищує 3 мл (розмір по найбільшій осі < 2,5 см). За умови фізіологічного порядку змін у ході статевого дозрівання збільшення обсягу яєчок зазвичай передують зростанню статевого члена.

5 — вимірювання концентрації тестостерону слід проводити в пробі крові, що отримана рано вранці, оскільки в періоді пубертату саме в цей час відзначається збільшення його концентрації внаслідок підвищеної секреції гонадотропіну. Нормальна концентрація у препубертатному віці становить < 1 нмоль/л (1 нмоль/л = 28,9 нг/дл).

6 — концентрацію 17-гідроксипрогестерону (17-ОНП) слід вимірювати також рано-вранці, оскільки в цей час відзначається пік його концентрації циркадних коливань. Нормальна концентрація не перевищує 2 нмоль/л (1 нмоль/л = 33,0 нг/дл).

7 — обговорення секреції гонадотропіну представлено в поясненнях до алгоритму «Передчасний розвиток грудей у дівчинки».

8 — хоча оптимальна візуалізація цієї ділянки досягається під час МРТ, виконання КТ також інформативне.

9 — у хлопчиків органічний центральний передчасний статевий розвиток зустрічається частіше, ніж ідіопатичний (на відміну від дівчаток).

10 — у хлопчиків із центральним передчасним статевим розвитком висока ефективність лікування агоністами ГнРГ.

11 — тестотоксикоз, званий також несправжнім чоловічим сімейним ПСР, — це автосомно-домінантний або спорадичний розлад, що виникає внаслідок активуючої точкової мутації гена рецептора ЛГ/ЛХГ. Аналіз ДНК може підтвердити наявність мутації. Альтернативною причиною може бути залучення активуючої мутації в системі стимуляційної субодиниці G білка. Цей розлад, як й інші, що супроводжуються периферичним ПСР, може призводити до розвитку вторинного центрального ПСР.

12 — кетоконазол є інгібітором кількох етапів біосинтезу — пригнічує на кількох етапах біосинтезу надниркових і статевих стероїдів, тоді як спіронолактон є антиандрогеном. Можуть застосовуватися також інгібітори ароматази.

13 — пухлини, що секретують ЛХГ, можуть бути виявлені у хлопчиків із дещо збільшеними розмірами яєчок, а також у хлопчиків з яєчками препубертатного розміру. Пухлини, що виділяють ХГ, зазвичай локалізуються в печінці. Пухлини ЦНС, такі як пінеаломи або дисгерміноми, також можуть продукувати β-субодиницю ЛХГ. Ще одним маркером цих пухлин слугує α-фетопротеїн. Пухлини, що виробляють ЛХГ, також можуть локалізуватися у середостінні.

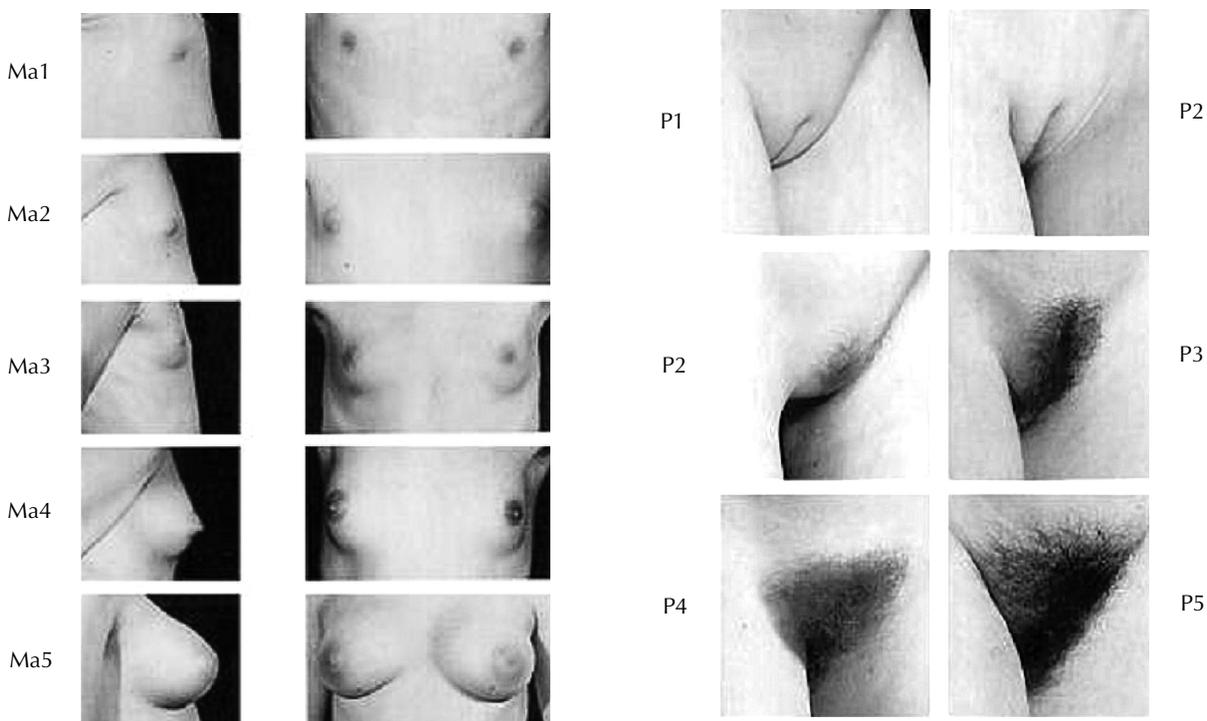
14 — екзогенні андрогени й анаболічні стероїди — рідкісна причина периферичного ПСР.

15 — візуалізація яєчок може бути спочатку здійснена за допомогою ехографії, із підтвердженням знахідки з використанням КТ чи сканування МРТ. Ультразвукова візуалізація надниркових залоз — не дуже надійний метод, і зазвичай необхідне виконання КТ.

16 — ВГНЗ, а також її діагностика та лікування обговорені в розділі, присвяченому пубархе і в окремому алгоритмі. Рідкісне захворювання, яке може імітувати некласичну форму ВГНЗ і спричинити периферичний ПСР, — генералізована резистентність до глюкокортикоїдів.

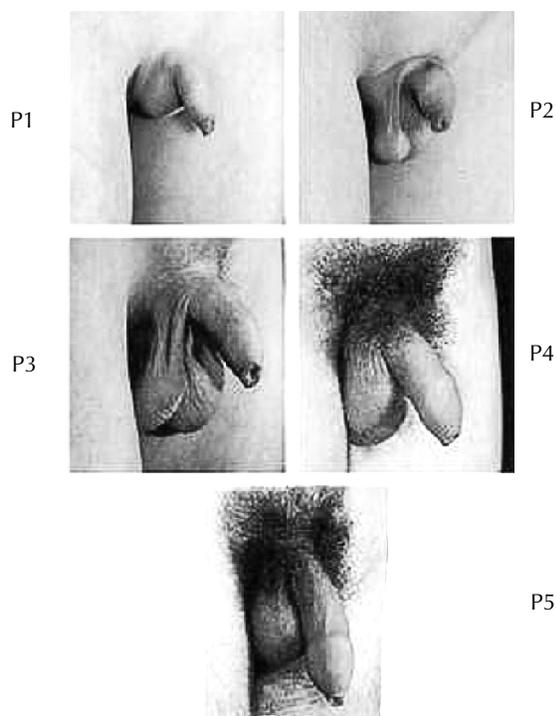
## Додаток 1. Стадії статевого розвитку дівчаток (за Дж.М. Таннером, 1979)

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 оволосіння відсутнє (Ax1, P1)	
Стадія 2	Поява залозистої тканини молочних залоз; залоза починає виступати над поверхню грудної клітки, збільшення діаметра ареоли (Ma2), може з'явитися 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 оволосіння 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



## Додаток 2. Стадії статевого розвитку 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



Орхідометр Прадера

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

## СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X.— 2012.— №4.— С. 53—58.

# Тиреоїдна дисфункція під час вагітності та після пологів

## Практичні клінічні настанови Ендокринологічного товариства\*

### Частина 1

Leslie De Groot<sup>1</sup>, Marcos Abalovich<sup>2</sup>, Erik K Alexander<sup>3</sup>, Nobuyuki Amino<sup>4</sup>,  
Linda Barbour<sup>5</sup>, Rhoda Cobin<sup>6</sup>, Creswell Eastman<sup>7</sup>, John Lazarus<sup>8</sup>, Dominique Luton<sup>9</sup>,  
Susan Mandel<sup>10</sup>, Jorge Mestman<sup>11</sup>, Joanne Rovet<sup>12</sup>, Scott Sullivan<sup>13</sup>

**Мета** полягала в оновленні настанов, що були опубліковані 2007 року, щодо дисфункції щитоподібної залози під час вагітності та в післяпологовий період. Звіт про зміни між 2007 і 2012 версіями наданий у Додатку (опублікований у журналі Ендокринологічного товариства на веб-сайті <http://jcem.endojournals.org>).

**Учасники.** Експертна група складалася з голови, обраного підкомітетом Клінічних рекомендацій Ендокринологічного товариства, експертів, призначених Ендокринологічним товариством, Тиреоїдною асоціацією Азії та Океанії, Європейською тиреоїдною асоціацією, Тиреоїдною асоціацією Латинської Америки, також до її складу входив методист.

**Докази.** Ці науково обгрунтовані настанови були розроблені відповідно до рекомендованих Експертною групою USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) з класифікацією рівнів А, В, С, D чи I на підставі сили доказів і важливості переваг (переваги мінус шкода), а також з використанням системи GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) — для опису сили рекомендацій та якості доказів.

**Процес підготовки консенсусу.** Насстанови були розроблені в рамках листування електронною поштою, проведення телеконференцій і особистих зустрічей. Початковий проект був підготовлений Експертною групою, розглянутий і прокоментований членами Ендокринологічного товариства, Тиреоїдною асоціацією Азії та Океанії, Тиреоїдною асоціацією Латинської Америки. Другий проект був розглянутий і схвалений Радою Ендокринологічного товариства. На кожному етапі огляду Експертна група отримувала письмові зауваження та об'єднувала істотні зміни.

\* Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.— 2012.— Vol. 97.— P. 2543—2565.

Переглянута настанова замінює попередній варіант, опублікований 2007 року: Abalovich M., Amino N., Barbour L.A., Cobin R.H., De Groot L.J., Glinor D., Mandel S.J., Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2007.— Aug.; 92 (8 suppl.).— P. S1—47.

**За підтримки асоціацій:** Тиреоїдною асоціацією Азії та Океанії, Європейської тиреоїдною асоціацією, Тиреоїдною асоціацією Латинської Америки.

**Відмова від відповідальності:** Практичні клінічні рекомендації розроблені з метою допомоги ендокринологам та іншим фахівцям охорони здоров'я шляхом надання керівних вказівок і рекомендацій для застосування у специфічних сферах практичної діяльності. Рекомендації не можуть гарантувати будь-які конкретні результати, також вони не встановлюють певні стандарти. Рекомендації не призначені для лікування конкретного пацієнта. Рішення щодо лікування повинно прийматися на підставі незалежного висновку медичних працівників та індивідуальної історії хвороби кожного пацієнта. Ендокринологічне товариство не дає жодних гарантій щодо керівних принципів і, зокрема, виключає будь-які гарантії придатності для конкретного використання або результату. Товариство не несе відповідальності за пряму, непряму, спеціальну та випадкову шкоду, пов'язану з використанням інформації, що міститься в цьому документі.

<sup>1</sup> University of Rhode Island, 80 Washington st., Providence, RI 02903; <sup>2</sup> Endocrinology Division, Durand Hospital, Buenos Aires, Argentina; Associate Professor. Favaloro University, Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup> Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA; <sup>4</sup> Kuma Hospital, Center for Excellence in Thyroid Care, 8-2-35, Shimoyamate-dori, Chuo-ku, Kobe 650-0011 Japan; <sup>5</sup> Divisions of Endocrinology, Metabolism and Diabetes and Maternal-Fetal Medicine, University of Colorado School of Medicine, 12801 E. 17th Ave, Room 7103, Aurora, CO 80045; <sup>6</sup> The Mount Sinai School of Medicine, New York, New York; <sup>7</sup> Sydney Medical School, The University of Sydney, Sydney 2006 Australia; <sup>8</sup> Centre for Endocrine & Diabetes Sciences, Cardiff University Medical School, University Hospital of Wales, Heath Park, Cardiff CF14 4XN, UK; <sup>9</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Beaujon (Clichy) and Bichat (Paris) APHP, University Paris VII., Paris, France; <sup>10</sup> University of Pennsylvania School of Medicine, 700 CRB, 415 Curie Blvd., Philadelphia, PA 19104; <sup>11</sup> Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA; <sup>12</sup> University of Toronto, Senior Scientist, Neuroscience and Mental Health Program, The Hospital for Sick Children, 555 University Avenue, Toronto ON, Canada. M5G1X8; <sup>13</sup> Maternal-Fetal Medicine, Medical University of South Carolina, 96 Jonathan Lucas str, Charleston, SC 29425.

**Висновки.** Практичні настанови надані для діагностики та лікування пацієнтів з патологією щитоподібної залози до й під час вагітності, а також у післяпологовому періоді. Вони вміщують науково обґрунтовані підходи щодо оцінки причини захворювання та його лікування, а саме лікування гіпо-, гіпертиреозу, гестаційного гіпертиреозу, аутоімунних захворювань щитоподібної залози, пухлин щитоподібної залози, післяпологового тиреоїдиту, розглянуті проблеми споживання йоду, обстеження щитоподібної залози. Також представлені показання до застосування лікарських засобів і їх побічні ефекти.

### Скорочення:

АТПО — антитіла до тиропероксидази;  
АТПО(–) — негативні антитіла до тиропероксидази;  
АТПО+ — позитивні антитіла до тиропероксидази;  
АТ-рТТГ — антитіла до рецептора ТТГ;  
ГГ — гестаційний гіпертиреоз;  
ЗЙС — загальне йодування солі;  
КГ — клінічний гіпотиреоз;  
ЛХГ — людський хоріонічний гонадотропін;

МЕ — метимазол;  
ППД — післяпологова депресія;  
ППТ — післяпологовий тиреоїдит;  
ПТУ — пропілтіоурацил;  
СГ — субклінічний гіпотиреоз;  
вТ4 — вільний тироксин;  
Т4 — тироксин;  
ТАБ — тонкогolgкова аспіраційна біопсія;  
ЦД — цукровий діабет;  
РАІ — радіоактивний йод;  
ТГ — тиреоглобулін.

### Метод розвитку науково обґрунтованих практичних клінічних настанов

Клінічний підкомітет Ендокринологічного товариства вважає дисфункцію щитоподібної залози під час вагітності одним із пріоритетних напрямів, які потребують розробки практичних рекомендацій, тому призначив Експертну групу для розробки їх науково обґрунтованості. Експертна група використовувала підходи USPSTF та систему GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для опису сили кожної рекомендації та якості доказів. Експертна група використовувала найкращі наявні фактичні дані досліджень з розробки рекомендацій. Згідно з USPSTF сила рекомендацій оцінюється як А, В, С, D або I (якщо вони непереконливі), а докази оцінюються як добрі, чіткі або слабкі. У системі GRADE для сильних рекомендацій використовується цифра 1, для слабких рекомендацій — цифра 2. Кола, що заповнені хрестом, позначають якість доказів, наприклад, ⊕○○○ — означають докази дуже низької якості; ⊕⊕○○ — низьку якість; ⊕⊕⊕○ — середню і ⊕⊕⊕⊕ — високу якість. Експертна група має впевненість, що особи, які отримують допомогу відповідно до рекомендацій високої якості, будуть у середньому отримувати більше користі, ніж шкоди. Слабкі рекомендації вимагають більш ретельного розгляду історії хвороби пацієнта для того, щоб визначити найкращий напрям дій. Кожна рекомендація пов'язана з доказовістю й цінністю, що розглядалися експертами у прийнятті рекомендацій; у деяких випадках є зауваження або розділ, в якому експерти пропонують технічні пропозиції для визначення стану, дозування та контролю. Ці технічні коментарі відтворюють найкращі наявні доказові дані щодо типового пацієнта, якого лікують.

Ці рекомендації пов'язані з медичним супроводом вагітних жінок, котрі можуть мати різну відомо або недіагностовану патологію щитоподібної

залози, наприклад, гіпотиреоз і гіпертиреоз, наявність аутоантитіл до щитоподібної залози, вузловий зоб чи неадекватне споживання йоду. Вагітність може вплинути на перебіг цих захворювань щитоподібної залози, і навпаки — захворювання щитоподібної залози можуть вплинути на перебіг вагітності. Крім того, захворювання щитоподібної залози (і їх лікування) можуть впливати як на вагітну жінку, так і на плід, що розвивається. Нарешті, вагітні жінки можуть бути під наглядом багатьох медичних працівників, зокрема акушерів, сімейних лікарів, лікарів-ендокринологів та (або) терапевтів, що робить розробку рекомендацій більш важливою.

Міжнародна Експертна група була створена під егідою Ендокринологічного товариства для розгляду найкращих наукових даних у галузі ендокринології та розробки науково обґрунтованих рекомендацій, доповідь яких відбулася 2007 року. Враховуючи досягнення в цій галузі, комітет було повторно зібрано у 2009 році. Нині до Експертної групи також входять члени Тиреоїдної асоціації Азії та Океанії, Європейської тиреоїдної асоціації, Тиреоїдної асоціації Латинської Америки.

Експертна група на свій розсуд здійснила огляд усіх матеріалів за всіма розділами, що були опубліковані англійською мовою протягом останніх двох і більше десятиріч. Ми зосереджувалися на оригінальних звітах і великих оглядах. На сьогодні в цій галузі, за винятком досліджень щодо вживання йоду, опубліковано лише кілька проспективних рандомізованих досліджень. Ми проінформовані щодо великомасштабних проспективних досліджень, які зараз проводяться. Крім того, в останні десятиріччя багато високоякісних досліджень змінили старі догми і шляхи, які використовували в курації пацієнтів.

Проблеми зі щитоподібною залозою під час вагітності охоплюють щонайменше вісім різних пунктів, і ми поділили їх на такі розділи:

1. Гіпотиреоз: аспекти щодо матері і плода.
2. Гіпертиреоз: аспекти щодо матері і плода.
3. Гестаційна блювота й гіпертиреоз.
4. Автоімунні захворювання щитоподібної залози й викидні.
5. Вузловий зоб і рак.
6. Споживання йоду під час вагітності.
7. Післяпологовий тиреоїдит.
8. Скринінг на дисфункцію щитоподібної залози під час вагітності.

Матеріал становить собою скорочену версію повної доповіді, яка опублікована на сайті <http://www.endo-society.org/guidelines/Current-Clinical-Practice-Guidelines.cfm>. Кожен підрозділ містить рекомендації, сформовані на підставі доказовості. Кожна рекомендація підтверджується силою рекомендації та якістю доказів. Ми вказали конкретні бібліографічні посилання, на підставі яких заснована кожна рекомендація.

## 1. ГІПОТИРЕОЗ: АСПЕКТИ ЩОДО МАТЕРІ І ПЛОДА

### Рекомендації

**1.1.** Ми рекомендуємо обережність в інтерпретації вТ4 під час вагітності, тому що кожна лабораторія встановлює в кожному триместрі конкретні діапазони концентрації вТ4. Рівень загального Т4 для невагітних перебуває в діапазоні 5–12 мкг/дл, або 50–150 нмоль/л, і може бути адаптований для другого і третього триместрів вагітності шляхом збільшення цього діапазону в 1,5 разу (множення на 1,5). Крім того, «індекс вТ4» є надійним тестом під час вагітності. Рекомендація USPSTF: рівень В; докази чіткі (GRADE 2 | ⊕⊕○○) [1–3].

**1.2.1.** Явний гіпотиреоз матері, як відомо, має серйозні побічні ефекти на плід. Таким чином, його слід уникати. Для явного гіпотиреозу: рекомендація USPSTF – рівень А; докази добрі (1 | ⊕⊕⊕○).

**1.2.2.** Субклінічний гіпотиреоз (СГ) (ТТГ сироватки вище верхньої межі норми для відповідного триместру за нормального вмісту вТ4) може бути пов'язаний з майбутніми несприятливими наслідками як для жінки, так і для її дитини. За даними ретро- і проспективних досліджень, лікування жінок з СГ і АТПО+ за допомогою Т4 покращує акушерський результат, але він не має впливу на довгостроковий неврологічний розвиток у потомства. Проте, враховуючи, що потенційні вигоди переважають потенційні ризики, група експертів рекомендує замісну терапію за допомогою Т4 у жінок із СГ, які мають позитивні антитіла до тиропероксидази (АТПО+). Акушерський результат: рекомендація USPSTF – рівень С; докази чіткі (2 | ⊕⊕○○). Для неврологічного результату: рекомендація USPSTF – рівень І; докази слабкі (2 | ○○○○) [4–7, 9].

**1.2.3.** Якщо гіпотиреоз було діагностовано до вагітності, ми рекомендуємо таку терапію вТ4, за

якої до вагітності буде досягнуто рівня ТТГ не вищого за 2,5 мМО/л. Рекомендація USPSTF: рівень С; докази слабкі (2 | ○○○○) [1, 10–12].

**1.2.4.** Доза Т4 зазвичай потребує збільшення до 30 % і більше на четвертому-шостому тижнях вагітності. Рекомендація USPSTF: рівень А; докази добрі (1 | ⊕⊕⊕⊕) [12–15].

**1.2.5.** Якщо явний гіпотиреоз було діагностовано під час вагітності, показники тиреоїдної функції мають бути нормалізовані настільки швидко, наскільки це можливо. Дозу Т4 необхідно швидко підбирати з метою досягнення концентрації ТТГ на рівні, меншому за 2,5 мМО/л (тестування згідно з Міжнародним стандартом), на першому триместрі вагітності (або близько 3 мМО/л у другому і третьому триместрах), або вона має бути підібрана відповідно до показників ТТГ, специфічних для кожного триместру. Контроль гормонів щитоподібної залози необхідно повторити через 30–40 днів, а надалі – кожних 4–6 тиж. Рекомендації USPSTF: рівень А; докази добрі (1 | ⊕⊕⊕⊕) [3, 11, 16, 17].

**1.2.6.** Жінки з автоімунним ураженням щитоподібної залози, які на ранніх стадіях вагітності перебувають в еутиреоїдному стані, мають ризик розвитку гіпотиреозу й повинні контролювати кожних 4–6 тиж підвищення рівня ТТГ понад нормальні для вагітності межі. Рекомендації USPSTF: рівень А; докази чіткі (1 | ⊕⊕⊕○) [12, 14].

**1.2.7.** Після пологів більшість жінок, хворих на гіпотиреоз, потребують зменшення дози Т4 з тієї, яку вони отримували під час вагітності, до дози, що була до вагітності. Рекомендація USPSTF: рівень А; докази добрі (1 | ⊕⊕⊕⊕) [18].

### 1.1–1.2.7. Довідкова інформація й докази

За даними статистики, явний гіпотиреоз зустрічається у 0,3–0,5 % вагітних, а СГ – у 2–3 %. Автоантитіла до щитоподібної залози знаходять у 5–15 % жінок дітородного віку, і автоімунний тиреоїдит слугує основною причиною гіпотиреозу, окрім дефіциту йоду [19]. До інших причин гіпотиреозу зараховують: радіоїодтерапію або хірургічне втручання (з приводу гіпертиреозу або новоутворень), вроджений гіпотиреоз і зрідка – лімфоцитарний гіпофізит.

Жінки з гіпотиреозом частіше страждають на безпліддя, а також мають більшу частоту викиднів, розвитку анемії, гіпертонії вагітних, відшарування плаценти й післяпологової кровотечі [4–9]. Гіпотиреоз матері, який не був пролікований, пов'язують із несприятливими неонатальними результатами, такими як передчасні пологи, низька маса тіла дитини при народженні й респіраторний дистрес-синдром. Також збільшується ризик гібелі плода й новонароджених, зростає частота гестаційної гіпертонії. В одному з досліджень доведено, що жінки з гестаційним СГ мають більшу частоту передчасних пологів [20], а їхні новонароджені ді-

ти частіше потребують госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, зокрема пов'язану з більшою частотою респіраторного дистрес-синдрому [4]. Рівень ТТГ матері, що перебуває навіть на верхній межі норми, також пов'язаний з підвищеною частотою викиднів порівняно з більш низькими нормальними рівнями [11].

Тиреоїдні гормони відіграють значну роль у нормальному розвитку мозку плода [21]. За середнього й тяжкого йодного дефіциту спостерігається значне зниження IQ дитини, якому можна запобігти шляхом додаткового вживання йоду вагітною жінкою. У регіонах із достатнім уживанням йоду в нащадків матерів з гіпотиреозом значно збільшений ризик порушення показників психомоторного розвитку, IQ дітей і результатів їх навчання в школі.

Дослідження, проведене в США, показало, що діти, народжені жінками, які не лікували гіпотиреоз, мали IQ на 7 пунктів нижчий від середнього IQ дітей, що народилися у здорових жінок [6]. Також у цих дітей шанси мати IQ на 1 SD нижче середнього рівня були втричі вищими. Низький рівень вТ4 у жінок на ранніх строках вагітності пов'язаний із більш низьким індексом розвитку дітей у 10-місячному віці, а в дітей від матерів зі значною тривалістю низького Т4 (до 24-го тижня або пізніше) ризик затримки психомоторного розвитку збільшується у 8–10 разів [22]. Якщо в матері відбувається спонтанне відновлення вТ4 до нормальних меж протягом подальшої вагітності, то дитина може мати нормальний розвиток, що свідчить про те, що саме тривалий період низької концентрації Т4 пошкоджує розвиток нервової системи плода. Нещодавнє дослідження, проведене Henrichs і співавт. [23], підтвердило негативні наслідки зниженого рівня вТ4 (на 10 % від нормального діапазону) на розумовий розвиток дітей.

**Діагноз.** Гіпотиреоз може бути запідозрений за наявності підвищеної чутливості до холоду, слабкості, сухості шкіри, або він може залишитися непоміченим. У багатьох жінок гіпотиреоз залишається безсимптомним, тому фахівці мають бути пильними і, за необхідності, проводити оцінку функції щитоподібної залози під час першого відвідування вагітною жінкою консультації. Тільки гормональне дослідження функції щитоподібної залози може підтвердити діагноз.

Загальний Т4 швидко зростає протягом першого триместру, приблизно на 150 % від норми для невагітних жінок, унаслідок естроген-індукованого збільшення утворення глобуліну, що зв'язує Т4. Підвищення ТТГ в сироватці свідчить на користь первинного гіпотиреозу. Титри автоантитіл [ТРО-Ab або антитіла до тиреоглобуліну (Tg)] підтверджують автоімунне ураження щитоподібної залози [12]. Рівень ТТГ в сироватці звичайно знижений, особливо в кінці першого триместру вагітності, у зв'язку з підвищеною концентрацією людського

хоріонічного гонадотропіну (лХГ), що має тиреотропну активність. У першому триместрі нормальний діапазон ТТГ знижується до 0,1–2,5 мМО/л [2, 24]. Таким чином, ТТГ в рамках класичного діапазону (0,4–4,0 мМО/л) може бути розцінений як «нормальний» у жінок, які насправді мають незначне підвищення ТТГ, або наявність гіпертиреозу може бути помилково припущена у здорових вагітних жінок, у котрих рівень ТТГ пригнічений.

Відмінність у концентрації Т4 між СГ і явним гіпотиреозом полягає в тому, що в разі СГ він залишається в межах норми, в іншому випадку — стає явно нижчим від норми для відповідного тижня гестації. Референсні показники норми, які встановлюються виробниками діагностичних наборів на підставі оцінки вТ4 у невагітних жінок, не можуть бути використані під час вагітності. Для вагітних жінок мають бути встановлені конкретні діапазони норми для кожного показника. Рівень загального Т4 (5–12 мкг/дл, або 50–150 нмоль/л) може бути адаптований у другому і третьому триместрі шляхом помноження цього діапазону в 1,5 разу. Крім того, «індекс вТ4» — надійним тест під час вагітності.

**Лікування.** Лівотироксин є препаратом вибору в лікуванні гіпотиреозу за умови адекватного споживання йоду [14]. Вагітні жінки із гіпотиреозом потребують більших доз лівотироксину (Т4), ніж невагітні. Жінки, що отримували Т4 до вагітності, зазвичай мають збільшити свою дозу протягом 4–6 тиж вагітності на 30–50 % від попередньої [14, 15]. Це зростання буде більшим у жінок без залишкової функціональної тканини щитоподібної залози (наприклад, після радіойодтерапії, тотальної тиреоїдектомії), ніж у пацієток із залишковою тканиною щитоподібної залози (наприклад, при автоімунному тиреоїдиті) [15]. Якщо ТТГ перевіряється вперше під час вагітності, то в разі показників ТТГ в межах 5–10 мМО/л середня доза Т4 збільшується на 25–50 мкг/добу, у межах 10–20 мМО/л — на 50–75 мкг/добу, а для пацієнтів з ТТГ понад 20 мМО/л — на 75–100 мкг/добу.

Вагітні жінки з нормальним рівнем ТТГ, але з іншими гормонами щитоподібної залози (Т4, вТ4), нижчими від нормального діапазону для відповідного триместру вагітності, при повторному обстеженні, потребують подальшого дослідження й вивчення питання [22, 23]. Однак, на думку комітету, часткова замісна терапія може бути розпочата на розсуд фахівця, з постійним контролем показників.

## 2. ГІПЕРТИРЕОЗ: АСПЕКТИ ЩОДО МАТЕРІ І ПЛОДА

### Рекомендації

#### 2.1. Материнський гіпертиреоз: аспекти матері

**2.1.1.** Якщо під час вагітності виявлено рівень ТТГ нижчий за норму, необхідно провести дифе-

ренційну діагностику нормальної фізіологічної вагітності й гестаційного тиреотоксикозу, який може мати побічні ефекти на матір і плід. Диференційний діагноз хвороби Грейвса й гестаційного тиреотоксикозу проводиться на підставі клінічних виявів автоімунного процесу, наявності типового зоба й антитіл до рецептора ТТГ (АТ-рТТГ). ТРО-Аб можуть бути наявними в обох випадках. Рекомендації USPSTF: рівень В; докази чіткі (1 | ⊕⊕⊕⊕) [24–26].

**2.1.2.** При явному гіпертиреозі внаслідок хвороби Грейвса або вузлового зоба, антитиреоїдна терапія (АТТ) має бути або ініційована (до вагітності, якщо це можливо, а також для тих, у кого хворобу виявлено вперше), або скорегована (для тих, хто вже хворіє) з метою досягнення верхньої межі норми вТ4, відповідної для невагітних жінок, рекомендації USPSTF: рівень В; докази чіткі (1 | ⊕⊕⊕⊕); або підтримувати загальний Т4 в діапазоні, до 1,5 разу вищому від верхньої межі норми; або індексу вТ4 – на верхній межі нормальних референтних значень, рекомендації USPSTF: рівень І; докази слабкі (2 | ⊕⊕⊕⊕) [27].

**2.1.3.** Пропілтіоурацил (ПТУ) рекомендований як препарат першої лінії для лікування гіпертиреозу протягом першого триместру вагітності, тому що вживання метимазолу (МЕ) пов'язують із певними вродженими аномаліями, що можуть виникнути під час першого триместру органогенезу. МЕ може бути призначений, якщо ПТУ недоступний або якщо пацієнт не може адекватно його переносити чи має несприятливі реакції на ПТУ. Вважають, що МЕ в дозі 10 мг еквівалентний приблизно 100–150 мг ПТУ. Останні дослідження, повідомлені FDA в США, демонструють, що вживання ПТУ рідко призводить до тяжкої гепатотоксичності. Із цієї причини клініцисти можуть замінити лікування ПТУ на МЕ після завершення першого триместру вагітності. Наявні дані показують, що МЕ і ПТУ однаково ефективні в лікуванні вагітних жінок. Фахівці повинні мати свою думку у виборі тиреостатичної терапії, особливо враховуючи потенційні труднощі, пов'язані з переходом лікування пацієнтів з одного препарату на інший. Після здійснення переходу від ПТУ до МЕ функцію щитоподібної залози необхідно оцінити через 2 тиж, а потім – з інтервалами у 2–4 тиж. Рекомендації USPSTF: рівень В; докази чіткі (1 | ⊕⊕⊕⊕).

Оскільки гепатотоксичність може з'явитися раптово, доцільно контролювати функції печінки у вагітних жінок при лікуванні ПТУ кожних 3–4 тиж й інформувати пацієнтку про необхідність негайного повідомлення лікаря в разі виникнення будь-яких нових симптомів. Рекомендації USPSTF: рівень С; докази слабкі (2 | ⊕⊕⊕⊕) [28–34].

**2.1.4.** Субтотальна тиреоїдектомія може бути рекомендована під час вагітності при лікуванні хвороби Грейвса, якщо: 1) пацієнт має тяжкі побічні реакції на тиреостатичні препарати; 2) необ-

хідність використання високих доз тиреостатиків (МЕ – більше 30 мг/добу чи ПТУ – більше 450 мг/добу); або 3) пацієнт не бажає лікуватися антитиреоїдними препаратами й має неконтрольований гіпертиреоз. Оптимальний строк проведення оперативного втручання – другий триместр вагітності. Рекомендації USPSTF: рівень С; докази чіткі (2 | ⊕⊕⊕⊕) [35–37].

**2.1.5.** Немає доказів щодо того, що лікування СГ покращує результат вагітності, а саме лікування може потенційно негативно вплинути на плід. Рекомендація USPSTF: рівень С; докази чіткі (2 | ⊕⊕⊕⊕) [27–38].

## **2.2. Материнський гіпертиреоз: аспекти плода**

**2.2.1.** Антитіла до тиреоїдного рецептора (стимуляційні, зв'язувальні або супресивні антитіла) вільно проникають через плаценту й можуть стимулювати фетальну щитоподібну залозу. Ці антитіла мають бути визначені на 22-му гестаційному тижні в матерів з: 1) наявною хворобою Грейвса; або 2) історією хвороби Грейвса й лікування І<sup>131</sup> в анамнезі, або в разі проведеної тиреоїдектомії до вагітності; або 3) за наявності в анамнезі новонароджених з хворобою Грейвса; або 4) якщо раніше були підвищені АТ-рТТГ. Жінки, які мають негативні АТ-рТТГ і не вимагають антитиреоїдної терапії, мають дуже низький ризик розвитку дисфункції щитоподібної залози у плода й новонародженого. Рекомендації USPSTF: рівень В; докази чіткі (1 | ⊕⊕⊕⊕) [39–42].

**2.2.2.** Лікування І<sup>131</sup> не слід призначати жінкам, що вже вагітні, або які планують вагітність. Якщо було проведено ненавмисне лікування, пацієнтку слід невідкладно повідомити про радіаційну небезпеку для плода, зокрема про загрозу ураження щитоподібної залози, якщо лікування відбулося після 12-го тижня вагітності. Рекомендації USPSTF: рівень А; докази добрі (1 | ⊕⊕⊕⊕⊕).

Немає даних за або проти рекомендацій щодо переривання вагітності після лікування І<sup>131</sup>. Рекомендація USPSTF: рівень І; докази слабкі (2 | ⊕⊕⊕⊕⊕) [43–47].

**2.2.3.** У жінок з АТ-рТТГ або тиростимулювальними Іg, що перевищують нормальні показники принаймні у 2–3 рази, і в жінок, які отримували тиреостатичну терапію, має бути досліджений вТ4, а у плода – проведено УЗД на 18–22-му тижні з повтором кожних 4–6 тиж (або за клінічними показаннями). Докази дисфункції щитоподібної залози плода можуть включати: збільшення щитоподібної залози, затримку росту, набряки, наявність зоба, прискорення кісткового віку, тахікардію, серцеву недостатність. Якщо діагностується фетальний гіпертиреоз, що становить загрозу вагітності, слід розпочати лікування з використанням МЕ або ПТУ з частим клінічним, лабораторним й ультразвуковим моніторингом. Рекомендації USPSTF: рівень В; докази чіткі (1 | ⊕⊕⊕⊕⊕) [39, 41, 48–50].

**2.2.4.** Забір пуповинної крові має бути проведено у випадках, якщо неможливо встановити діагноз на підставі клінічних та сонографічних даних, а отримана інформація може змінити лікувальну тактику. Рекомендація USPSTF: рівень В; докази чіткі (2 | ⊕○○○) [41, 51–56].

**2.2.5.** Усіх новонароджених від матерів із хворобою Грейвса (за винятком тих, що мають негативні АТ-рТТГ і не потребують тиреостатичної терапії), фахівці мають оцінити на предмет дисфункції щитоподібної залози і, якщо це необхідно, розпочати лікування. Рекомендації USPSTF: рівень В; докази чіткі (1 | ⊕⊕⊕○) [40, 48, 52].

#### **2.2.1–2.2.5. Довідкова інформація й докази**

Поширеність тиреотоксикозу під час вагітності коливається від 0,1 до 0,4 %, при цьому хвороба Грейвса зустрічається у 85 % випадків [28, 57, 58]. Ступінь активності хвороби Грейвса може коливатися протягом вагітності із загостренням у першому триместрі та покращенням на пізніх строках. Погіршення перебігу хвороби Грейвса в першому триместрі вагітності посилюється за рахунок високого рівня ЛХГ у цьому триместрі. Оскільки неспецифічні симптоми гіпертиреозу можуть маскуватися під виявами нормальної вагітності, наявність зоба, особливо одночасно з тремором, подразливістю, може вказувати на ймовірність хвороби Грейвса. Рівень тиреоїдних гормонів слід інтерпретувати в контексті нормальних гормональних змін, властивих вагітності, у вигляді зниження рівня ТТГ і збільшення Т4 і Т3.

Пацієнтки з підозрою на тиреотоксикоз потребують визначення рівня ТТГ, Т4 чи вТ4, Т3 і АТ-рТТГ. Проте інтерпретація функції щитоподібної залози має здійснюватися з урахуванням зумовленого ЛХГ зниження рівня ТТГ і збільшення концентрації Т4-зв'язувального глобуліну в сироватці крові, що відбувається під час вагітності [59–61]. У здорової вагітної жінки рівень ТТГ за-

звичай супресований, починаючи від середини до кінця першого триместру вагітності.

Фетальний гіпертиреоз, спричинений міграцією через плаценту материнських антитіл до рецептора ТТГ (АТ-рТТГ), зустрічається доволі рідко (0,01 % вагітностей), але його слід запідозрити в будь-якої жінки з історією хвороби Грейвса в анамнезі або наявним гіпертиреозом, що може потребувати антитиреоїдної терапії.

Материнський гіпертиреоз пов'язаний із ризиками як для самої вагітності, так і для плода, що зумовлені самою хворобою та/або необхідністю її лікування. Материнський тиреотоксикоз, який було неадекватно проліковано, пов'язаний з підвищеним ризиком передчасних пологів, внутрішньоутробної затримки росту, низької маси тіла при народженні, прееклампсії, ураженням серцево-судинної системи і смертю плода [62]. Крім того, надлишкове вживання матір'ю тіоамідів (МЕ) може призвести до ятрогенного фетального гіпотиреозу [51], а недостатнє — до вродженого гіпотиреозу [63, 64].

Фетальний гіпертиреоз може бути пов'язаний із внутрішньоутробною затримкою росту, тахікардією плода, фетальним зобом, прискоренням кісткового віку, водянкою плода, передчасними пологами й загибеллю плода [40–42, 53, 56, 65]. Діагноз може бути запідозрений за наявності будь-якої з цих ознак або відхилень. Материнські автоантитіла (АТ-рТТГ) здатні викликати гіпертиреоз у плода, коли їх рівень перевищує верхню межу норми в три рази.

ПТУ або МЕ становлять основу лікування гіпертиреозу. Останнім часом FDA (її система повідомлень про побічні дії) зосередила свою увагу на зв'язку між уживанням ПТУ та гепатотоксичністю [29]. Це відкриття призвело до створення рекомендацій щодо доцільності вживання ПТУ під час вагітності лише протягом першого триместру з наступною зміною на МЕ. Використання ж МЕ протягом першого триместру пов'язане з можливим розвитком ембріопатії.

*Зі списком джерел можна ознайомитись у редакції*

*Докладніша інформація — на сайті*

*<http://www.endo-society.org/guidelines/Current-Clinical-Practice-Guidelines.cfm>*

*Статтю надано Представництвом «Берлін-Хелмі АГ»*

## ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X.— 2012.— № 4.— С. 59—62.

# Неонатальна прогерія (синдром Відемана–Раутенштрауха): огляд літератури та клінічний випадок



Ю.О. Шербак, В.О. Галаган,  
М.А. Циганкова, О.В. Радзиховська

Національна дитяча спеціалізована лікарня  
«Охматдит», Київ

Описано власне клінічне спостереження неонатальної прогерії.

Неонатальна прогерія (синдром Відемана–Раутенштрауха) — спадкове аутосомно-рецесивне захворювання з фенотиповими ознаками старіння з народження. На сьогодні у світі відомо лише про близько 50 випадків. Клінічні вияви синдрому: значна пре- та постнатальна затримка фізичного розвитку, відкриті тім'ячка й черепні шви; риси нагадують осіб похилого віку — трикутне обличчя з гачкоподібним носом, виступання підшкірних вен, гіпотрихоз, витончення і втрата підшкірно-жирового шару; затримка осифікації, контрактури великих суглобів, прогресування кіфосколіозу, остеопороз. Ендокринні порушення охоплюють гіпотиреоз, гіперпролактинемію, інсулінорезистентність, дефіцит гормону росту, низький рівень інсуліноподібного фактора росту. Вітальний прогноз несприятливий. Етіологія синдрому Відемана–Раутенштрауха залишається нез'ясованою. Лікування симптоматичне.

**Ключові слова:** неонатальна прогерія, синдром Відемана–Раутенштрауха.

Прогерії — група гетерогенних станів, які поєднані передчасним розвитком фенотипових ознак старіння (синдром Гетчинсона–Гілфорда, синдром Вернера, синдром Коккейна, неонатальна прогерія). На сьогодні досі не відомо, чи супроводжуються прогерії процесами істинного старіння, чи спостерігається лише імітація вікових змін [1–3].

Неонатальна прогерія (синдром Відемана–Раутенштрауха) — спадкове аутосомно-рецесивне захворювання з ознаками старіння вже з народження, що й відрізняє її від інших форм. Перші випадки були описані в 1977–1979 рр. На сьогодні у світі відомо лише про близько 50 випадків неонатальної прогерії. Клінічні вияви синдрому охоплюють важку пре- та постнатальну затримку фізичного розвитку, відкриті тім'ячка й черепні шви, хворі діти мають риси осіб похилого віку — трикутне обличчя з гачкоподібним носом, виступання підшкірних вен (особливо у волосистій частині голови), гіпотри-

хоз, поширені ділянки ліподистрофії. Втрата підшкірно-жирового шару на обличчі, кінцівках, паравертебрально, у ділянках сідниць спостерігається в більшості випадків, але на першому році життя ще може відмічатися локальне накопичення жирового прошарку підшкірно в поперековій ділянці, на сідницях та над лобком [1, 3–6, 7, 9–11]. Патологічні зміни з боку кісткової системи охоплюють дисплазію кульшових суглобів, затримку осифікації, камптодактилію, із часом розвиток контрактур великих суглобів, вкорочені здухвинні кістки, нерівні контури метафізів, прогресування кіфосколіозу, остеопороз, інколи — внутрішньоутробне прорізування зубів. До необов'язкових, але можливих ознак зараховують вроджені вади серця, недорозвинення хрящів гортані (ларингомаліяція), склеродермоподібне ураження шкіри, нейросенсорна туговухість, пахові кили, крипторхізм. Розумовий розвиток із затримкою з подальшою когнітивною недостатністю різ-

Стаття надійшла до редакції 7 грудня 2012 р.

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

ного ступеня, але описані випадки нормального інтелекту з можливістю навчання в загальній школі [1, 3–6, 7, 9–11].

У деяких випадках за даними МРТ можна знайти зміни з боку центральної нервової системи у вигляді поширеної демієлінізації білої речовини, розширення шлуночків, атрофії кори головного мозку, синдрому Денді–Уокера, кальцифікатів базальних гангліїв, що супроводжується відповідними клінічними виявами [5, 6].

Під час лабораторної діагностики можуть бути виявлені ендокринні порушення: гіпотиреоз, гіперпролактинемія, інсулінорезистентність, дефіцит гормону росту, низький рівень інсуліноподібного фактора росту [2, 5, 9]. Досить часті зміни ліпідограми (гіпер- або відносна гіполіпопротеїдемія), проте вони не є обов'язковими, або дитина вмирає раніше появи зазначених змін.

У ході гістологічного дослідження тканин виявляється виражена деградація білка еластину, що й зумовлює процеси прискореної інволюції [3].

Тривалість життя, за даними літератури, у середньому становить від 7 місяців до кількох років (описані на сьогодні два пацієнти 13 і 16 років) [3, 5, 7, 11]. Основними причинами смерті стають аспіраційна пневмонія та сепсис [9].

Етіологія синдрому Відемана–Раутенштрауха залишається нез'ясованою. Одна з гіпотез виникнення неонатальної прогерії – не визначені ще мутації в гені білка ламіна-А (LMNA); мутації в цьому гені були виявлені при інших синдромах із прогерією [3, 5, 7, 8, 11]. Ще однією з імовірних причин виникнення синдрому вважають наявність мутацій у генах, що асоційовані з метаболізмом білка ламіна-А (наприклад Zmpste-24) та інсуліну (наприклад протеїнкінази В) [9, 10]. У більшості дітей із синдромом Відемана–Раутенштрауха виявлені хромосомні аберації та підвищена ламкість хромосом, що свідчить про дефекти репарації ДНК. Вважається, що відкриття генів, мутації в яких призводять до появи синдрому неонатальної прогерії, та дослідження особливостей патогенезу клінічних ознак дасть нові знання щодо патофізіології старіння людини [3, 4, 7, 12].

### Клінічний випадок

На консультацію до медико-генетичного центру була направлена дитина М. віком 8 місяців з діагнозом: «Затримка фізичного розвитку. Гіпотрофія III ступеня нез'ясованого генезу» з метою виключення генетично детермінованих причин виникнення цього стану. Дівчинка народилася від II вагітності I положів (кесарський розтин у терміні 30 тижнів за показаннями з боку плода) з масою тіла 1090 г, довжиною тіла 37 см. Починаючи з 20 тижня вагітності, за даними ультразвукового дослідження, спостерігалася затримка внутрішньоутробного розвитку плода, показники біохіміч-

ного скринінгу в I і II триместрах були в межах нормативних значень. Батьки – батько віком 36 років, мати 33 роки, без професійних шкідливостей та шкідливих звичок – вважали себе здоровими. Родина має обтяжений сімейний анамнез: перша вагітність закінчилася внутрішньоутробною загибеллю плода чоловічої статі в терміні вагітності 32 тижні. Дані патолого-анатомічного висновку свідчили про антенатальну асфіксію, критичну затримку внутрішньоутробного розвитку (маса плода – 1030 г), відсутність підшкірно-жирового шару, виражену гіпоплазію плаценти.

Після народження дитина була переведена у відділення реанімації, надалі – у відділення патології новонароджених НДСЛ «Охматдит», після стабілізації стану дівчинку виписали додому. Під час огляду привертає увагу значна затримка фізичного розвитку (маса тіла – 4200 г, зріст – 55 см), псевдогідроцефалія (відкриті черепні шви й тім'ячка), виступання лобних і потиличних бугрів, підшкірних вен (особливо на волосистій частині голови), трикутне обличчя, маленькій ніс, гіпотрихоз, слабкий розвиток підшкірно-жирового прошарку, гіпоплазія великих та малих статевих губ, дисплазія кульшових суглобів, недостатній об'єм рухів у колінних суглобах, м'язова гіпотонія, затримка стато-моторного та психо-мовного розвитку.

На час консультування дитина була госпіталізована до педіатричного відділення з діагнозом «Гіпотрофія нез'ясованого генезу». Проведене обстеження в Центрі метаболічних хвороб НДСЛ «Охматдит» і виключені вроджені порушення обміну амінокислот, вуглеводів, карнітину, жирних кислот. Хромосомна патологія була виключена після отримання результатів цитогенетичного дослідження: каріотип – 46,XX (G-фарбування). Ультразвукове сканування щитоподібної залози, внутрішніх органів та нирок фіксувало зменшення їх розмірів без змін ехоструктури. На час повторного огляду у віці 1 рік 3 місяці маса тіла становила 4800 г, зріст – 60 см (–5,8SD), індекс маси тіла 13,3 (менше 3-го перцентилу). Незважаючи на введення в харчовий раціон додаткової лікувальної молочної суміші як енергетичного субстрату та збільшення кількості прийомів їжі, у дівчинки спостерігалася погана динаміка фізичного розвитку.

Результати лабораторних досліджень: ТТГ – 6,77 мкМО/мл (норма: 0,3–3,57 мкМО/мл), тироксин вільний (вТ4) – 1,11 нг/дл (норма: 0,7–1,48 нг/дл), пролактин – 6,42 нг/мл (норма: 2,7–19,5 нг/мл). Зазначені показники були повторно досліджені з метою виключення помилки. Біохімічні дані та електроліти – без патологічних змін. Показники ліпідограми не потребують корекції: холестерин – 3,83 ммоль/л (до 5,2 ммоль/л – відсутність ризику), тригліцериди – 1,31 ммоль/л (норма: до 2,3 ммоль/л), ЛПВЩ – 1,25 ммоль/л (1,15–1,68 ммоль/л – умовний ризик), ЛПНЩ – 2,2 ммоль/л (до 2,59 ммоль/л – відсутність ризи-

ку), ЛПДНЩ — 0,38 ммоль/л (норма: 0,26–1,0 ммоль/л), коефіцієнт атерогенності — 2,06 Од (норма: до 3,0 Од).

ДНК-діагностика синдрому на сьогодні не розроблена.

За даними анамнезу, клінічної картини й результатів обстеження встановлений клінічний діагноз: Неонатальна прогерія (синдром Відемана–Раутенштрауха), аутосомно-рецесивний тип успадкування. Генетично детермінована затримка фізичного розвитку. Субклінічний гіпотиреоз.

Лікування симптоматичне. Відкоригований режим харчування (збережена кратність прийому їжі — кожні 3 години та за вимогою), введена додаткова висококалорійна молочна суміш «Прегестіміл», вибір продуктів не обмежено (каші, супи-порі, м'ясе суфле та фрикаделі, відварна або тушкована риба, овочі, фрукти тощо). Призначено L-тироксин (12,5 мкг/добу), «Елькар» (карнітину хлорид 20 % розчин), «Апілак», «Креон», «Тріметабол» (100 мл розчину містять D,L-карнітину гідрохлориду 7,5 г, L-лізину гідрохлориду 5 г). Рекомендований контроль показників ТТГ у сироватці крові 1 раз на 2 місяці на етапі підбору дози, при досягненні компенсації (ТТГ = 0,5–3,0 мкМО/мл) — 1 раз на 6–12 місяців (Протокол надання медичної допомоги дітям з гіпотиреозом, затверджений наказом МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р.), моніторинг біохімічних показників.

Батьки інформовані про несприятливий вітальний прогноз дитини, високий ризик повторного народження дитини з означеним синдромом та обмежені можливості пренатальної діагностики.



Рисунок. Дитина М., 1 рік 3 міс. Особливості фенотипу — псевдогідроцефалія, трикутне обличчя, виступання підшкірних вен на волосистій частині голови, гіпотиреоз

Таким чином, наведені дані літератури та власне клінічне спостереження мають науковий інтерес і практичне значення, особливо для дитячих ендокринологів, педіатрів і сімейних лікарів, які найчастіше зустрічаються з проблемою затримки фізичного розвитку в дітей.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Кеннет А. Джонс Наследственные синдромы по Дэвиду Смиты: Атлас-справочник.— М.: Практика, 2011.— С. 540—541.
2. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование.— М.: Медицина, 1996.— С. 233.
3. Arboleda G., Ramirez N., Arboleda H. The neonatal progeroid syndrome (Wiedemann-Rautenstrauch): a model for the study of human aging? // *Exp. Gerontol.*— 2007.— N 42.— P. 939—943.
4. Arboleda H., Arboleda G. Follow-up study of Wiedemann-Rautenstrauch syndrome: Long-term survival and comparison with Rautenstrauch's patient «G» // *Birth. Defects Res.*— 2005.— N 73.— P. 562—568.
5. Bitoun P., Lachassine E., Sellier N. et al. The Wiedemann-Rautenstrauch neonatal progeroid syndrome: a case report and review of the literature // *Clin. Dysmorphol.*— 1995.— N 4 (3).— P. 239—245.
6. Dinleysi E.C., Tekin N., Dinleyici M., Aksit M.A. Clinical and laboratory findings of two newborns with Wiedemann-Rautenstrauch syndrome: additional features, evaluation of bone turnover and review of literature // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*— 2008.— N 21.— P. 591—596.
7. Hou J.W. Natural course of neonatal progeroid syndrome // *Pediatr. Neonatol.*— 2009.— N 50 (3).— P. 102—109.
8. Morales L.C., Arboleda G., Rodriguez Y. et al. Absence of lamin A/C gene mutations in four Wiedemann-Rautenstrauch syndrome patients // *Am. J. Med. Genet.*— 2009.— N 149.— P. 2695—2699.
9. Narayan J.P., Garg P., Pareek G., Narayan S. Wiedemann-Rautenstrauch Syndrome // *Indian. Pediatr.*— 2011.— N 48.— P. 731—732.
10. Pivnick E.K., Angle B., Kaufman R.A. et al. Neonatal progeroid (Wiedemann-Rautenstrauch) syndrome: report of five new cases and review // *Am. J. Med. Genet.*— 2000.— N 90.— P. 131—140.
11. Rautenstrauch T., Snigula F., Wiedemann H.R. Neonatales progeroides Syndrom (Wiedemann-Rautenstrauch). Eine follow-up-Studie // *Klin. Padiatr.*— 1994.— N 206 (6).— P. 440—443.
12. Singer A., Devriendt K., Dev D., Vinkler C. A patient with neonatal progeroid (Wiedemann-Rautenstrauch) syndrome and complex chromosomal rearrangement (CCR) // [www.ashg.org/2009meeting/abstracts/full-text/f20712.htm](http://www.ashg.org/2009meeting/abstracts/full-text/f20712.htm) / May 1, 2010.

## Неонатальная прогерия (синдром Видемана–Раутенштрауха): обзор литературы и клинический случай

Ю.А. Шербак, В.А. Галаган, М.А. Цыганкова, Е.В. Радзиховская

Описано собственное клиническое наблюдение неонатальной прогерии.

Неонатальная прогерия (синдром Видемана–Раутенштрауха) — наследственное аутосомно-рецесивное заболевание с признаками старения уже с рождения. На сегодня в мире описано всего около 50 случаев. Клинические проявления синдрома: выраженная пре- и постнатальная задержка физического развития, открытые роднички и черепные швы; черты на-

поминают старческие — треугольное лицо с крючкообразным носом, выступающие подкожные вены, гипотрихоз, истончение и потеря подкожно-жирового слоя; задержка оксификации, контрактуры больших суставов, прогрессирующий кифосколиоз, остеопороз. Эндокринные нарушения включают гипотиреоз, гиперпролактинемию, инсулинорезистентность, дефицит гормона роста, низкий уровень инсулиноподобного фактора роста. Витальный прогноз неблагоприятный. Этиология синдрома Видемана—Раутенштрауха остается неизвестной. Лечение симптоматическое.

**Ключевые слова:** неонатальная прогерия, синдром Видемана-Раутенштрауха.

## Neonatal progeria (Wiedemann—Rautenstrauch syndrome): literature review and case report

Yu.O. Shcherbak, V.O. Galagan, M.A. Tsugankova, O.V. Radzikhovska

The clinical case supervision of the neonatal progeria (Wiedemann—Rautenstrauch syndrome) is presented here.

The Wiedemann—Rautenstrauch syndrome is a rare autosomal recessive syndrome characterized by accelerated aging from birth. Till date, total 50 cases have been reported. Clinical manifestations are extreme prenatal and postnatal growth retardation, wide fontanelles, exposed cranial sutures, aged appearance: triangular face with a beak shaped or pinched nose, prominent veins (especially of the scalp), hypothyroidism, subcutaneous lipoatrophy, ossification delay, initial joint contracture, progressive kyphoscoliosis, osteoporosis. Metabolic abnormalities related to insulin resistance, hypothyroidism, hyperprolactinemia, dyslipidemia, growth hormone deficiency. The vital prognosis is unfavorable. The etiology of Wiedemann—Rautenstrauch syndrome remains unknown. Treatment is only symptomatic.

**Key words:** neonatal progeria, Wiedemann—Rautenstrauch syndrome.

Інформаційний бюлетень для хворих

# Передчасне (раннє) статеве дозрівання

## ЩО ТАКЕ СТАТЄВЕ ДОЗРІВАННЯ?

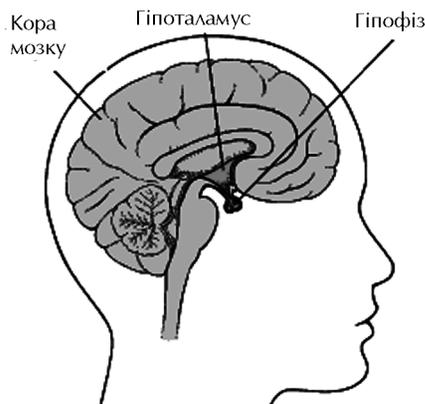
Статеве дозрівання (пубертат) — це період життя, коли дитина розвивається в дорослу людину. Цей етап зазвичай розпочинається в дівчаток у віці 7,6—8 років і завершується у 13 років, а у хлопчиків починається у віці 9 і завершується в 14 років.

Під час статевого дозрівання починають активно функціонувати статеві залози — яєчники в дівчаток і яєчка у хлопчиків. Статева зрілість передбачає такі фізичні зміни:

- Розвиток вторинних статевих ознак (ріст волосся під пахвами й на лобку, розвиток грудей і ріст статевого члена та яєчок).
- Прискорення росту кісток і м'язів, що призводить до швидкого збільшення зросту.
- Зміни форми й розмірів тіла.

Пубертат відбувається, коли частина мозку, яка називається гіпоталамусом, виробляє гонадотропін-рилізінг гормон (ГнРГ). Цей гормон стимулює гіпофіз (невелика залоза в основі мозку) для того, щоб вивільнити два інших гормони: лютеїнізувальний гормон (ЛГ) та фолікулоstimулювальний гормон (ФСГ). Надалі ЛГ і ФСГ стимулюють статеві залози виробляти статеві гормони — естрогени в дівчаток і тестостерон у хлопчиків. Це призводить до фізичних змін, притаманних статевого дозріванню.

Надниркові залози (дві невеликі залози, розташовані над нирками) також відіграють роль в утворенні статевих гормонів, хоча їх роль зазвичай менш важлива, ніж статевих залоз.



## ЩО ТАКЕ ПЕРЕДЧАСНЕ СТАТЄВЕ ДОЗРІВАННЯ?

Передчасне статеве дозрівання — це виникнення будь-яких виявів вторинних статевих ознак у хлопчиків, молодших за 9 років, і в дівчаток віком до 7—8,5 року. У більшості таких дітей раннє статеве дозрівання є варіантом норми і не становить медичну проблему.

Багато дітей, в яких період пубертату минув раніше, ніж в однолітків, чи, навпаки, із запізненням, мають інших членів родини з такими ж особливостями пубертату (раннім чи пізнім). Подібно до того, що існують відмінності у віці, в якому починається пубертат, існують також відмінності у швидкості, з якою дитина проходить через період статевого дозрівання.

## ОЗНАКИ ПЕРЕДЧАСНОГО СТАТЄВОГО ДОЗРІВАННЯ

### Дівчатка:

- Збільшення грудей.
- Кровотеча з піхви.

### Хлопчики:

- Збільшення яєчок і пеніса.
- Волосся на обличчі.
- Огрубіння голосу.

### Хлопчики й дівчатка:

- Волосся на лобку або під пахвами.
- Швидкі темпи росту — «ростовий стрибок».
- Прищі.
- «Дорослий» запах тіла.

Ближче до кінця пубертату ріст у висоту припиняється. Оскільки кістки в дітей з передчасним пубертатом дозрівають і перестають рости раніше, ніж зазвичай, ці діти в дорослому віці можуть бути нижчими, ніж очікувалося. Передчасне статеве дозрівання може також викликати емоційні та соціальні проблеми для дітей, які випереджають своїх однолітків у статевої зрілості.

Стаття надійшла до редакції 30 жовтня 2012 р.

## ЩО СПРИЧИНЯЄ ПЕРЕДЧАСНЕ СТАТЕВЕ ДОЗРІВАННЯ?

Багато форм передчасного пубертату є варіантами норми. Наприклад, розвиток грудей у дуже молодих дівчаток і волосся на лобку або під пахвами в маленьких дітей без інших ознак статевого дозрівання, як правило, не свідчать про наявність медичної проблеми.

Існують два основних типи патологічного передчасного статевого дозрівання. Перший називається центральним передчасним пубертатом (ЦПП), другий — периферичним передчасним пубертатом (ППП).

ЦПП виникає, коли в гіпоталамусі виробляється ГнРГ, що рано активує статеве дозрівання. У більшості дівчат з ЦПП не знаходять органічної причини хвороби. У хлопчиків така патологія менш поширена, але в них зазвичай виявляють її причину. Причинами хвороби можуть бути пухлини, травми мозку (наприклад, удар по голові, хірургічні операції на мозку, променева терапія голови) або запалення (наприклад, менінгіт).

ППП зустрічається рідше, ніж ЦПП. До його розвитку призводить рання продукція статевих гормонів яєчниками, яєчками чи наднирковими залозами внаслідок патологічних змін у них. Іншою причиною може бути зовнішній вплив статевих гормонів (таких як контакт з кремом, що містить естрогени чи тестостерон).

## ЯК ДІАГНОСТУЮТЬ ПЕРЕДЧАСНЕ СТАТЕВЕ ДОЗРІВАННЯ?

Щоб поставити діагноз, лікар вашої дитини з'ясуватиме історію її хвороби і проведиме медичне обстеження. Аналіз крові може бути зроблено для вимірювання рівня гормонів. Лікар може призначити рентгенографію руки, щоб побачити прискорене дозрівання кісток дитини. Іноді виконують комп'ютерну томографію (КТ) або МРТ, щоб визначити наявність пухлини.

Іноді проводять дослідження крові у спеціальній лабораторії для виявлення змін у гені (генетичних мутацій), що можуть призвести до рідкісної форми передчасного статевого дозрівання.

Якщо у вашої дитини є які-небудь ознаки передчасного пубертату, відвідайте дитячого ендокринолога. Цей лікар — спеціаліст у галузі лікування станів, спричинених у дітей змінами гормонів. Передчасний пубертат вимагає проведення досліджень, щоб переконатися у відсутності серйозних медичних причин патологічного стану. Ваш лікар працюватиме з вами, щоб вибрати кращий варіант лікування.

## ЯК ЛІКУВАТИ ПЕРЕДЧАСНЕ СТАТЕВЕ ДОЗРІВАННЯ?

Якщо у вашої дитини ЦПП, є ліки, які запобігають прогресуванню передчасного пубертату. Якщо проблема полягає в ППП, лікування залежатиме від його причини. Воно може включати препарати, хірургічні втручання (якщо є пухлина) або видалення зовнішнього джерела гормонів (таких як крем з естрогенами).

## ЧИ ЗНАЄТЕ ВИ?

Більшість дітей з передчасним (раннім) періодом статевого дозрівання не мають проблеми зі здоров'ям. Проте вони повинні звернутися до лікаря, щоб переконатися в цьому.

### ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ

- Чи є в моєї дитини раннє статеве дозрівання?
- Якщо так, то що є причиною раннього статевого дозрівання?
- Чи потребує моя дитина лікування?
- Що я маю сказати моїй дитині про ці фізичні зміни?
- Чи повинні ми спостерігатися дитячим ендокринологом?

Інформаційний бюлетень для хворих

# Гінекомастія

## ЩО ТАКЕ ГІНЕКОМАСТІЯ?

Гінекомастією називають збільшення грудей у хлопчиків або чоловіків унаслідок доброякісного (не ракового) збільшення тканини молочної залози. Її виникнення — результат дисбалансу між тестостероном (чоловічим гормоном) і естрогенами (жіночими статевими гормонами). Усі чоловіки мають певну кількість естрогенів, але занадто велика кількість естрогенів може викликати збільшення грудей.

## ЧИ ЗНАЄТЕ ВИ?

Хоча гінекомастія не впливає на стан здоров'я, вона може супроводжуватись підвищеною чутливістю грудей та відчуттям болю в них, а також може спричиняти певні незручності.

## У КОГО ВИНИКАЄ ГІНЕКОМАСТІЯ?

Гінекомастія трапляється в новонароджених хлопчиків унаслідок впливу естрогенів матері. Також вона може виникати у хлопчиків у період статевого дозрівання. В обох випадках зазвичай вона зникає самостійно.

У дорослих осіб найчастіше гінекомастія розвивається в чоловіків старших за 50 років.

## ЩО ВИКЛИКАЄ ГІНЕКОМАСТІЮ В ДОРΟΣЛИХ?

Низка чинників може зумовлювати збільшення грудей у чоловіків:

- Гормональні зміни, що відбуваються під час старіння (зменшення кількості тестостерону й збільшення естрогенів).
- Збільшення жиру в організмі, що може підвищити рівень естрогенів.
- Лікарські препарати та інші речовини.
- Деякі захворювання:
  - стани, що призводять до низького рівня тестостерону (це має назву гіпогонадізм), такі як синдром Клайнфельтера або патологія гіпофіза;
  - підвищена активність щитоподібної залози (гіпертиреоз);



— захворювання печінки;  
 — захворювання нирок і ниркова недостатність;  
 — пухлини яєчок, надниркових залоз або гіпофіза.  
 Однак іноді неможливо визначити причину гінекомастії.

## Лікарські препарати та інші речовини, що можуть призвести до гінекомастії

- Гормони.
- Лікарські засоби, які перешкоджають утворенню або блокують дію чоловічих статевих гормонів, наприклад, препарати, що використовують для лікування раку простати.
- Деякі антибіотики.
- Деякі противиразкові лікарські засоби.
- Деякі методи лікування раку (хіміотерапія).
- Деякі ліки для хвороб серця й судин.
- Деякі ліки для психіатричних станів, таких як тривога, депресія і психічні розлади.

Стаття надійшла до редакції 30 жовтня 2012 р.

- Алкогольні напої (надмірне вживання).
- Нелегальні наркотики: амфетамін, анаболічні стероїди й андрогени (використовуються деякими культуристами або спортсменами для підвищення результативності), героїн і марихуана.
- Деякі безрецептурні ліки, трав'яні добавки з фітоестрогенами (рослинні речовини з властивостями естрогенів) і лосьйони, як ті, що містять масло лаванди або чайного дерева.

### **ЯК ДІАГНОСТУЮТЬ ГІНЕКОМАСТІЮ?**

Лікар запитає вас про стан здоров'я й ліки, які ви звичайно приймаєте, зокрема безрецептурні. Під час медичного огляду лікар перевірить тканини грудей, щоб визначити, чи їх збільшення є гінекомастією або іншим станом. Інші причини збільшення грудей — жирові відкладення, доброякісні пухлини та утворення, що заповнені рідиною (кісти). Лікар перевірятиме наявність ознак раку грудей, що в чоловіків є рідкісним станом. Лікар також перевірить розмір ваших яєчок і наявність у них пухлини.

Ваш лікар може порекомендувати інші тести:

- аналізи крові, щоб перевірити рівень гормонів;
- обстеження печінки, нирок і щитоподібної залози, щоб визначити, чи працюють вони належним чином;
- тести візуалізації для пошуку пухлин, такі як УЗД або КТ;
- мамографію, щоб виключити рак грудей.

### **ЯКЕ ЛІКУВАННЯ ГІНЕКОМАСТІЇ?**

У деяких випадках лікування не потрібне. В інших випадках лікування залежить від чинників,

що викликають збільшення грудей. Якщо причина — ліки або інша речовина, ваш лікар може рекомендувати вам припинити їх використання чи замінити на інші ліки. Якщо причина — захворювання, ви будете в міру необхідності отримувати його лікування.

Інші методи лікування охоплюють:

- Ліки, які блокують дію естрогенів на тканини грудей (особливо для чоловіків, у яких гінекомастія існує протягом короткого часу).
- Операцію з видалення тканини грудей (особливо для людей, які мають виражену гінекомастію або в яких гінекомастія існує протягом тривалого часу). Проте операцію зазвичай не проводять, доки триває лікування причини збільшення грудей.

### **ЩО РОБИТИ, ЯКЩО ВАС ТУРБУЮТЬ ЗБІЛЬШЕНІ ГРУДИ?**

Найкраще порадитися з лікарем. Обстеження може визначити причину збільшення грудей. Якщо це збільшення тимчасове, лікар пояснить це вам і заспокоїть. Якщо лікування необхідне, лікар може обговорити з вами його варіанти.

#### **ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ**

- Чому мої груди збільшені?
- Які існують можливості для мого лікування?
- Які ризики та переваги кожного варіанта лікування?
- Чи повинен я спостерігатись в ендокринолога?

Інформаційний бюлетень для хворих

# Анаболічні стероїди та юнаки

## ЩО ТАКЕ АНАБОЛІЧНІ СТЕРОЇДИ?

Анаболічні стероїди — це препарати, які хімічно пов'язані з основним чоловічим гормоном тестостероном. Найбільше вони відомі своїм впливом на нарощування м'язової маси (так званим анаболічним ефектом). Іноді лікарі призначають анаболічні стероїди, щоб допомогти пацієнтам зі СНІДом набрати масу тіла, для лікування деяких видів тяжкої анемії (зменшення червоних кров'яних тілець) або інших проблем зі здоров'ям.

Деякі люди, однак, використовують ці препарати нелегально для покращення спортивних результатів або отримання вигляду більшого об'єму м'язів. Це не лише протизаконно — у багатьох видах спорту заборонено використання анаболічних стероїдів як допінгу. У 1988 р. канадський спринтер Бен Джонсон був позбавлений золотої Олімпійської медалі за застосування анаболіків.

Анаболічні стероїди випускаються в різних формах, зокрема пігулках, кремах, пластирах, таблетках, ін'єкціях, краплях під язик. Стероїди, які використовують у ветеринарії (для тварин), часто містять ті ж компоненти, що й стероїди для людей, проте не такі очищені. Деякі люди іноді використовують і їх.

## ЧИ ЗНАЄТЕ ВИ?

Неправильне використання анаболічних стероїдів може мати побічні ефекти, небезпечні для здоров'я. Серед них — зміни поведінки (агресивність), підвищений ризик хвороб серця й печінки, а також небажані, іноді стійкі фізичні зміни, зокрема зовнішнього вигляду.

## АНАБОЛІЧНІ СТЕРОЇДИ

- Метандієнон (метандростенолон, неробол, діанбол).
- Міфепристон (гінепристон, міфегін).
- Оксандролон (оксандрин).
- Нандролон (дека-дураболін, ретаболіл).
- Станозолол (вінстрол, стромбафорт).
- Оксиметолон (анадрол, анаполон).

- Тестостерону ципіонат, тестостерону енантат, тестостерону пропіонат.

## ХТО ВИКОРИСТОВУЄ АНАБОЛІЧНІ СТЕРОЇДИ?

І дорослі, і діти використовують анаболічні стероїди. За даними досліджень, використання цих препаратів серед молоді США збільшилося з 1996 р. на 16 % — серед десятих класів і на 37 % — серед дорослих у вищій школі. Також зросло використання стероїдів учнями спортивних шкіл. Крім того, деякі професійні спортсмени продовжують уживати ці препарати, зокрема й «зіркові» атлети.

Не лише спортсмени використовують анаболічні стероїди. Деякі молоді люди вживають їх, щоб мати вигляд більшої м'язової статури або з метою зменшення жирової маси.

## ЧОМУ АНАБОЛІЧНІ СТЕРОЇДИ ВИКЛИКАЮТЬ ЗАНЕПОКОЄННЯ?

Побічні ефекти анаболічних стероїдів					
Дівчата й жінки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Волосся на обличчі</li> <li>• Огрубіння голосу</li> <li>• Підвищене оволошіння на тілі</li> <li>• Нерегулярні місячні</li> <li>• Підвищений апетит</li> <li>• Збільшення клітора</li> </ul>				
Хлопчики й чоловіки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Збільшення грудей</li> <li>• Зменшення яєчок</li> </ul>				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Фізичні</th> <th>Емоційні і психічні</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Численні вугрі</li> <li>• Облісіння або випадання волосся</li> <li>• Патологія печінки або пухлини</li> <li>• Згущення крові (тромбози)</li> <li>• Серцево-судинні захворювання</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Спалахи гніву або агресивна поведінка</li> <li>• Параноя (безпричинний страх)</li> <li>• Галюцинації (людина бачить і чує речі, яких не існує)</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	Фізичні	Емоційні і психічні	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Численні вугрі</li> <li>• Облісіння або випадання волосся</li> <li>• Патологія печінки або пухлини</li> <li>• Згущення крові (тромбози)</li> <li>• Серцево-судинні захворювання</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Спалахи гніву або агресивна поведінка</li> <li>• Параноя (безпричинний страх)</li> <li>• Галюцинації (людина бачить і чує речі, яких не існує)</li> </ul>
Фізичні	Емоційні і психічні				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Численні вугрі</li> <li>• Облісіння або випадання волосся</li> <li>• Патологія печінки або пухлини</li> <li>• Згущення крові (тромбози)</li> <li>• Серцево-судинні захворювання</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Спалахи гніву або агресивна поведінка</li> <li>• Параноя (безпричинний страх)</li> <li>• Галюцинації (людина бачить і чує речі, яких не існує)</li> </ul>				
Обидві статі					

Анаболічні стероїди мають небезпечні фізичні, розумові та емоційні побічні ефекти. Препарати найнебезпечніші для молоді, тому що можуть зу-

Стаття надійшла до редакції 30 жовтня 2012 р.

пинити процес росту. У жінок вони можуть спричинити стійкі зміни голосу і статевих органів. Після припинення вживання цих препаратів може виникати тяжка депресія і пригніченість.

Уведення препаратів анаболічних стероїдів за допомогою ін'єкцій пов'язано з ризиком зараження СНІДом або гепатитом. Крім того, анаболічні стероїди, отримані без рецепта, ненадійні. Вони можуть або містити небезпечні речовини, або навіть не містити стероїдів.

### **ЩО РОБИТИ, ЯКЩО ВИ ВИКОРИСТОВУЄТЕ АНАБОЛІЧНІ СТЕРОЇДИ?**

Якщо ви використовуєте анаболічні стероїди без рецепта лікаря, слід припинити це. Ви можете

заподіяти шкоду вашому організму, що може виявитись незворотною. Замість цього використовуйте фізіологічні засоби впливу на організм, такі як правильне харчування й фізичні вправи.

Якщо ви використовували анаболічні стероїди й у вас виникли проблеми зі здоров'ям, зверніться до лікаря, щоб отримати належне лікування.

#### **ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ**

- Які є здорові способи, за допомогою яких я можу поліпшити свої спортивні результати?
- Чи можуть проблеми з моїм здоров'ям бути пов'язаними з уживанням стероїдів?
- Як я можу відмовитися від уживання стероїдів? Чи потрібне мені лікування?
- Чи повинен я спостерігатись в ендокринолога?

# 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;
- пошту та електронну адресу, номер телефону (за бажанням) одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі, а також додаткові номери телефонів, що забезпечать оперативний зв'язок редакції з авторами.

Також указують назву установи, в якій працюють автори, місто. Якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно значками 1, 2, 3 персоніфікувати їх.

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

Стаття надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

Авторський оригінал подається обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та на магнітному носії. Електронна та друкована версії мають бути аналогічними.

Текст набирають у редакторі Microsoft Word (будь-якої версії) гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів і переносів у словах. Усі спеціальні знаки набираються за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210 × 297 мм (формат А4), орієнтація книжкова. Інтервал між рядками — півтора, вирівнювання по лівому краю, поля з усіх боків по 20 мм.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, з ним в одному файлі.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.» та нумеруються за порядком їхнього згадування в статті.

ДІАГРАМИ ТА ГРАФІКИ виконуються у форматах MS Excel чи MS Graph і роздруковуються на лазерному принтері. Для зручності верстки до них додають вихідні дані, що використовувалися для побудови, та електронний варіант.

Дозволяється використовувати як ілюстрації чорно-білі малюнки, виконані професійно вручну. Їх сканують і подають у форматі EPS. При цьому надписи та позначення мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки.

ФОТОГРАФІЇ, ехограми подаються в оригінальному чи електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG. Фотографії авторів мають бути максимальних розмірів і не меншими ніж 3 × 4 см. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити. На зворотному боці фотокартки наклеюють ярлик із зазначенням назви статті, підпису до рисунка, верху та низу зображення.

Якщо рисунок чи таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність з редактором Word) не можуть бути вставлені в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером, наприклад, [Табл. 1], [Рис. 2].

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

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

Статті, що містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені 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 Гельсінкської декларації 1975 року та її перегляду 1983 року. Повідомте, чи методи знеболення та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у ваших дослідженнях, узгоджуються з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України.

БІБЛІОГРАФІЧНИЙ ОПИС літературних джерел до статті додається за стандартом «Бібліографічний опис документа» (ГОСТ 7.1-84). Скорочення слів та словосполучень наводять за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах в бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-77), а також за ДСТУ 3582-97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі».

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

# How to submit an article in the journal «Ukrainian journal of pediatric endocrinology»

PAPERS must be written in Ukrainian or Russian. Together with the text of the paper, the author must provide:

- Index of the Universal Decimal Classification (UDC);
- Illustrations;
- References. At least 50 % of the references should not be older than five years back;
- Three abstracts (in Ukrainian, Russian and English languages), including full title of the paper, last names and initials of the authors;
- 3–7 key words or phrases in three languages;
- Photograph of the author who is the first in the list. If there are two authors, the photographs of both authors should be provided;
- Complete mailing address and e-mail, telephone number (by request) of the author who is responsible for manuscript, as well additional telephone numbers to ensure the contact between the authors and the editor.

The name of institution where the author is affiliated, together with the city where it is located must be indicated. If there are more than one authors and they are affiliated in more than one institution, their names should be listed as 1, 2, 3.

For the collective paper the signatures of all the authors are required.

The paper must be sent to the editor with the official assignment from the institution where the paper was prepared.

The manuscript must be submitted in two forms – typewritten on paper and on the magnetic carrier. Electronic and typewritten versions must be identical.

Text must be typed in Microsoft Word (any version), Times New Roman fitting, 14 pc. Do not use tabulators and divisions of the words. All special marks should be inserted using «insertion/symbol» commands. Use paper sheets of A4 format, one and a half spaced, using 20 mm margins all around.

Figures, tables, diagrams and formulas should be included in the text, preferably in one file with the text.

TABLES should be made in Microsoft Word format. Each table must have the title and number.

Other illustrations (photographs, figures, graphs, diagrams etc.) must be marked as «Fig.» and numbered in the order of their appearance in the paper.

Use MS Excel or MS Graph formats for diagrams and graphs and typewrite them on laser printer. To facilitate the make-up, provided them together with the data used for their construction and electronic version.

The black-and-white professional manually made drawings are permitted. Scan them and provide in EPS format. In this case the legends and indications should be clear and easy to read after diminution up to the journal column size.

PHOTOGRAPHS and echograms must be provided in original or electronic versions, scanned with definition of not less than 300 dpi and saved in TIFF or JPEG formats. Photographs of the authors should be of maximal sizes and not less than 3 × 4 cm. Patients' photographs must be provided either with their written permission or in such a view that the patient could not be identified. On the underside the label should be stuck on, containing the paper title, the figure inscription, indication of the picture top and bottom.

If a figure or a table cannot be inserted in the text (too great volume, incompatibility with the Word redactor), then the box with its number should be placed in margins opposite the place of the desired allocation, for example, [Table 1], [Fig. 2].

MATHEMATICAL FORMULAS should be thoroughly verified. In the typewritten example please indicate the following: capital or small letters (the capital ones should be indicated with two marks in the bottom and the small ones – on the top), Latin

or Greek letters (the Latin should be underlined with the blue pencil and the Greek – with the red one), interlinear or superlinear letters and numbers.

THE STRUCTURE of the main text of the paper should correspond the generally accepted structure for the scientific papers.

Thus, if the paper contains the results of experimental work, including dissertations, and is placed in the section of «Original investigations», it should include «Introduction», «Aim», «Materials and methods», «Results and discussion», «Conclusions». These papers must include such elements as hypothesis and its relation to the basic scientific or practical objectives; analysis of the recent publications where the solution of the problem has been initiated; the aim of the present article; description of the results with their substantiation (resolution of the Presidium of the Higher Certification Commission of Ukraine, dated 15.01.2003).

THE ABSTRACT must be structured in the same way as the paper itself, and includes the headings «Aim», «Materials and methods», «Results and discussion», «Conclusions». The abstract volume is one printed page.

Other papers (clinical trials, lectures, reviews, historical papers) can be structured in another way.

If the paper includes the description of studies on humans, please indicate whether the design of the study complies with the Declaration of Helsinki of 1975 and its revision of 1983. Please note if the methods of anesthesia and killing of experimental animals comply with the «Rules of carrying out the investigations with the use of experimental animals», adopted by the Order of Ministry of Health of Ukraine.

THE REFERENCE LIST should be composed in accordance with the Standard «Bibliography of the documents» (ГОСТ 7.1-84). Abbreviate words and phrases in compliance with the standard «Abbreviations of words and phrases in foreign languages in the bibliography of prints» (ГОСТ 7.11-78 and 7.12-77) and with ДСТУ 3582-97 «Abbreviations of Ukrainian words in bibliography».

References must be numbered in alphabetical order: first the papers of Ukrainian and Russian languages (Cyrillic letters) and then in other foreign languages (Roman letters).

Reference to the article must include the initials and names of the authors, full title of the article, standard abbreviated name of the journal, date of publication, volume, issue, pages (the first and the last).

References to the monograph must include the initials and names of the authors, title of the book, place of publication, date of publication, total number of pages.

References to the source in foreign languages should be given similarly.

ALL ARTICLES received by the editors are reviewed and edited according to conditions of the publication in journal. The editor leaves the right to change the style of the article. The paper may be returned to the author for additional rework and answering the questions if necessary.

The proof-sheet will not be sent to the authors, all pre-publishing preparation of author's manuscript has been done by the editors. The rejected manuscripts will not be returned to the authors.

We do not submit already published articles and papers sent to other issues.

The reprint of the articles is possible only with the permission of the editors. Reference to the journal is obligatory.

**Please send the papers to the editor:**

**M. Kotsyubynskogo st., 8a**

**Kyiv, 01030**

**Ukraine**

**E-mail: vitapol@i.com.ua**