

ISSN 2304-005X

ІНСТИТУТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ НАМН УКРАЇНИ

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

UKRAINIAN JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

Заснований у листопаді 2010 року
Виходить 4 рази на рік

№ 1 // 2013

Журнал зареєстровано
в міжнародній наукометричній системі РІНЦ
www.elibrary.ru

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
Київ // 2013

www.vitapol.com.ua

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

UKRAINIAN JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

Головний редактор Плехова О. І.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Багацька Н.В. (Харків)
Бережний В.В. (Київ)
Большова О.В. (Київ)
Будрейко О.А. (Харків)
Горовенко Н.Г. (Київ)
Давидов В.В. (Харків)
Диннік В.О. (Харків)
Єрін Ю.С. (Львів)
Зелінська Н.Б. (Київ)
Іванов Д.Д. (Київ)

Караченцев Ю.І. (Харків)
Коренев М.М. (Харків)
Левенець С.О. (Харків)
Леженко Г.О. (Запоріжжя)
Маменко М.Є. (Луганськ)
(відповідальний секретар)
Маньковський Б.М. (Київ)
Паньків В.І. (Київ)
Перетятко В.В. (Донецьк)
Спринчук Н.А. (Київ)

Татарчук Т.Ф. (Київ)
Тронько М.Д. (Київ)
Турчина С.І. (Харків)
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.Л.
(Москва, Російська Федерація)
Моїсеєнко Р.О. (Київ)

Рахімова Г.Н.
(Ташкент, Узбекистан)
Malcolm Donaldson
(Глазго, Велика Британія)
Przemyslaw Jarosz-Chobot
(Катовіце, Польща)

Журнал виходить за наукової підтримки
Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»

**Свідоцтво про державну
реєстрацію**
Серія КВ № 17206-5976Р
від 10.11.2010 р.

Рекомендовано Вченою радою
ДУ «Інститут охорони здоров'я
дітей та підлітків Національної
академії медичних наук України»
Протокол № 4 від 2 квітня 2013 р.

Видавць ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Відповідальний секретар
О.М. Берник

Літературний редактор
С.В. Онисенко

Комп'ютерна верстка
А.В. Корженівська

Друк
ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3

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

Підписано до друку 8.04.2013 р.

Формат — 60×84/8
Папір крейдований
Друк офсетний
Ум. друк. арк. — 9,76
Замовлення № 0113Е

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

ЗМІСТ

ОГЛЯДИ

- 5 Крипторхизм: диагностика и тактика лечения
Ю.А. Шербак
-
- 11 Диффузный нетоксический зоб и половое созревание
(обзор литературы и собственные данные)
С.И. Турчина
-
- 18 Основные подходы к лечению маточных кровотечений
в пубертатном возрасте
В.А. Дынный
-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 25 Клинико-лабораторная характеристика метаболического синдрома
у пациентов детского возраста
Р.Б. Базарбекова, Д.А. Ахментаева, А.К. Досанова, А.Б. Асанова
-
- 30 Психические расстройства у детей при сахарном диабете 1 типа
Э.А. Михайлова
-

ЛЕКЦІЇ

- 35 Йододефіцитні захворювання: сучасні підходи
до профілактики та корекції
М.Є. Маменко
-

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

- 43 Прогноз перебігу дифузного нетоксичного зоба в підлітків,
що мешкають в умовах легкого йододефіциту
Методичні рекомендації
**О.І. Плехова, С.І. Турчина, Н.В. Багацька, Г.В. Косовцова,
Л.І. Глотка, Н.В. Шляхова, Т.П. Костенко, І.Г. Демєнкова**
-

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

- 50 Врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие
дефицита 21-гидроксилазы. Клинические практические
рекомендации Международного эндокринологического общества
(Продолжение)
Подготовила Н.Б. Зелинская
-
- 58 Тиреоїдна дисфункція під час вагітності та після пологів
Практичні клінічні настанови Ендокринологічного товариства
Частина 2
- 68 Практичні алгоритми в дитячій ендокринології
- Крипторхизм
 - Мікропеніс у новонародженого
 - Гіпоспадія/вірилізація
 - Запізнення або відсутність розвитку яєчок
- Підготувала Н.Б. Зелінська**
-

ІНФОРМАЦІЙНА РОБОТА З ПАЦІЄНТОМ

- 78
- Передменструальний синдром. Передменструальні дисфоричні розлади
 - Первинна недостатність яєчників
 - Синдром полікістозних яєчників

Підготував Ю.С. Єрін

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

- 83 Умови публікації в «Українському журналі дитячої ендокринології»

Крипторхизм: диагностика и тактика лечения



Ю.А. Шербак

Национальная детская специализированная больница «Охматдет»,
медико-генетический центр, Киев

Крипторхизм — порок развития, характеризующийся отсутствием яичка в мошонке, который обусловлен гормональными нарушениями, патологией взаимодействия гормон-рецептор, ятрогенными воздействиями. При крипторхизме повышается риск развития тестикулярного рака в неопущенном яичке, нарушается фертильность. Выделяют одно- и двусторонний крипторхизм, истинный (ретенция, эктопия) и ложный. Крипторхизм может быть одним из признаков синдромального диагноза (синдром Клайнфельтера, синдром Прадера—Вилли, синдром XX-мужчины, синдром тестикулярной регрессии, дефицит 5 α -редуктазы, синдром Рейфенштейна и др.) или изолированным пороком развития, обусловленным мутациями в генах INSL3, LGR8, WT-1. Обследование и лечение больных с крипторхизмом рекомендуется проводить после 6-ти месяцев жизни. Комплексное лечение крипторхизма, включающее в себя гормональную терапию и, при необходимости, оперативную коррекцию, является оптимальным. Своевременная коррекция различных форм крипторхизма определяет прогноз сохранения фертильности.

Ключевые слова: крипторхизм, ретенция яичка, наследственный синдром.

Крипторхизм — порок развития, характеризующийся отсутствием яичка в мошонке. Современная медицина рассматривает крипторхизм как полиэтиологическое заболевание, обусловленное гормональными нарушениями, эктопией гунтеров-тяжа, ятрогенными причинами либо одним из проявлений генетических заболеваний, при которых чаще всего нарушаются контролируемые гормонами механизмы опускания яичка. Однако окончательно точка в причинах развития данной патологии не поставлена.

У доношенных детей крипторхизм диагностируется в 3 % случаев, у недоношенных — в 20—30 %. В возрасте 3—6 месяцев у 75—90 % детей яички самостоятельно опускаются в мошонку, и общая частота крипторхизма в популяции в годовалом возрасте составляет 1—2 % [2, 6, 10, 12]. Двусторонний крипторхизм имеет место у 10 % пациентов, а односторонний крипторхизм в 40 % случаев бывает семейным [2, 6].

Большое значение данной нозологии обусловлено ее негативными последствиями:

- высоким риском развития злокачественного новообразования в неопущенном яичке (10 % случаев от общего числа тестикулярного рака, причем эта вероятность в 4 раза выше при абдоминальном крипторхизме, чем при паховом);
- снижением фертильности (только 30 % пациентов с двусторонним крипторхизмом фертильны) с прямой зависимостью между степенью нарушения фертильности и длительностью нахождения яичка вне мошонки;
- частым сочетанием с пахово-мошоночной грыжей;
- высоким риском перекрута яичка [2, 6, 10, 12].

Первичная гонада (без признаков половой дифференцировки) закладывается на 4-й неделе внутриутробного развития. При наличии мужского хромосомного набора (46,XY и активный ген SRY) на 7-й неделе гестации начинается диффе-

ренцировка гонады по мужскому типу — образуются канальцы, клетки Сертоли, которые начинают вырабатывать антимюллеров гормон (АМГ). На 8–9-й неделе образуются клетки Лейдига и начинается синтез тестостерона, под действием которого из вольфовых протоков к 14-й неделе гестации развиваются придаток яичка, семявыносящий проток и семенные пузырьки. Формирование наружных половых органов по мужскому типу происходит между 12-й и 24-й неделями под активным воздействием андрогенов в присутствии фермента 5 α -редуктазы в тканях-мишенях (превращает тестостерон в активный 5 α -дигидротестостерон). До 20-й недели внутриутробного развития яички располагаются в брюшной полости плода, затем происходит их миграция в мошонку. Первый этап — опускание яичек до уровня пахового кольца — контролирует АМГ, а второй этап — прохождение яичек через паховый канал в мошонку — тестостерон. Миграция яичек завершается к 35–36-й неделе, а к 38–40-й неделе у большинства плодов окончательно формируется паховый канал и сообщение между брюшной полостью и полостью яичек прерывается [2, 11, 15]. Правильное формирование гениталий происходит при наличии мужских половых гормонов в идеальном взаимодействии с рецепторным аппаратом организма мальчика, и, напротив, любое нарушение в этой системе может приводить к той или иной форме ретенции гонады.

К факторам риска возникновения крипторхизма относят: недоношенность, задержку внутриутробного развития, сахарный диабет и ожирение у матери, регулярное употребление алкоголя во время беременности (пять и более порций алкоголя в неделю в 3 раза увеличивает риск появления крипторхизма по сравнению с непьющими женщинами), семейный анамнез, неблагоприятную экологическую обстановку — проживание в регионе с заражением воды и почвы пестицидами, из профессиональных вредностей — пренатальное воздействие фталатов, которые используют в производстве пластмасс [2, 6, 11, 15]. В 2010 г. опубликованы результаты исследования European medical Journal Human Reproduction, свидетельствующие о высокой степени риска появления крипторхизма у мальчиков, чьи матери принимали «мягкие» анальгетики, включающие ибупрофен, парацетамол или ацетаминофен. Необходимо отметить, что прием матерью во время беременности препаратов эстрогенов, гестагенов или антиандрогенов (применяются при состояниях угрозы прерывания беременности или лечения основного заболевания) также могут спровоцировать появление крипторхизма у плода мужского пола. Крипторхизм при ятрогенных воздействиях, как правило, паховый, с правильно сформированными или интерсексуальными наружными гениталиями [2].

Классификация крипторхизма [адаптировано по данным 2, 4–6, 10–12, 15]:

1. Односторонний и двусторонний.
2. Истинный (ретенция, эктопия) и ложный.
3. Врожденный порок развития: спорадический (изолированный) и генетически-детерминированный (составная часть наследственного синдрома).

О **ретенции** говорят в случае расположения яичка по ходу естественных путей его миграции. Выделяют паховую ретенцию (встречается в 20 % случаев, яичко расположено в паховом канале между наружным и внутренним паховым кольцом), брюшную (10 %), подапоневротическую (в 40 % случаев, яичко расположено в углублении под апоневрозом наружной косой мышцы живота), и в 30 % случаев яичко расположено у входа в мошонку.

Ретенция яичка обусловлена:

- аномалиями семенного канатика (короткий семявыносящий проток, пороки развития артерий и вен);
- пороками развития пахового канала (наличие соединительнотканного тяжа между наружным паховым кольцом и входом в мошонку, другие перепонки или карманы в области пахового канала).

Ретенция может сочетаться с пахово-мошоночной грыжей, водянкой яичка и семенного канатика. Наружные гениталии, как правило, сформированы правильно. Нередко у таких пациентов отмечаются стигмы дизэмбриогенеза, врожденные пороки развития других органов, а в дальнейшем — задержка роста, когнитивные нарушения, что требует дополнительного обследования с целью уточнения диагноза.

Эктопия яичка (5 %) обусловлена аномалиями направительного тяжа, вследствие чего яичко может находиться вне путей его естественной миграции, т. е. локализовано дистальнее внутреннего пахового кольца, но вне своего обычного пути следования в мошонку. Описаны разные формы эктопии яичка — паховая, промежностная, бедренная (яичко находится на медиальной поверхности бедра), в редких случаях яичко может располагаться на дорсальной поверхности полового члена.

Блуждающее яичко (ложный крипторхизм) — яичко обычно определяется в субингингвальной или премошоночной области и может быть без усилия помещено обратно в мошонку. Состояние обусловлено высоким рефлексом кремастера — мышцы, поднимающей яичко. Кремастерный рефлекс в периоде новорожденности в норме отсутствует и имеет наибольшую активность в возрасте от 2 до 7 лет.

Причины возникновения определенных клинических форм крипторхизма различны. Крипторхизм у здоровых доношенных новорожденных может быть одно- или двусторонним и обусловлен в большинстве случаев недостаточностью лютеини-

зирующего гормона (ЛГ) и тестостерона у плода и/или недостаточностью плацентарного ХГ. Яички имеют нормальные размеры, пальпируются в паховых каналах или у корня мошонки и в течение первых 2–3-х месяцев опускаются самостоятельно. Половой член и мошонка сформированы правильно.

Крипторхизм часто является одним из признаков генетического синдрома с клиническими проявлениями первичного или вторичного гипогонадизма. Следует отметить, что при гипогонадизме крипторхизм обычно двусторонний и обусловлен либо первичным поражением гонад (анорхизм, гипоплазия яичек), либо дефицитом гонадотропных гормонов. Перечень состояний с нарушением половой дифференцировки, в клинической картине которых встречается крипторхизм, весьма велик. Рассмотрим наиболее часто встречающиеся в практике эндокринологов, педиатров и семейных врачей заболевания [1, 3, 7–9, 13, 14, 16].

Синдром Клайнфельтера (хромосом XXУ синдром). При классическом варианте синдрома у мальчиков отмечается гипоплазия яичек и полового члена. Строение наружных половых органов — по мужскому типу, однако встречаются случаи с гипоспадией, паховым или абдоминальным крипторхизмом (особенно при вариантах кариотипа 48,XXXУ). Этот гипогонадизм является первичным (гипергонадотропным), поскольку поражение происходит на уровне гонад, а именно — клеток Лейдига. Вторичные половые признаки таких пациентов развиты слабо, в 75 % случаев развивается гинекомастия [2, 3, 7, 8, 16].

Синдром Прадера—Вилли обусловлен повреждением критического участка хромосомы 15 (сегмента q11.2-q13) вследствие микроделеции хромосомы 15 (15q11.2-q13) отцовского происхождения (70 %), или материнской изодисомии (обе хромосомы 15 получены от матери), или точечных мутаций в центре импринтинга. Клинических различий между больными с микроделецией и изодисомией нет. Дети с синдромом Прадера—Вилли обычно рождаются доношенными с незначительной внутриутробной гипотрофией, в 10–40 % случаев наблюдается ягодичное предлежание. В клинической картине синдрома выделяют две фазы: первые 6–12 месяцев жизни характеризуются выраженной мышечной гипотонией, снижением рефлексов, особенно сосательного и глотательного. Вторая наступает через несколько месяцев, появляются полифагия, постоянное чувство голода, приводящие к развитию ожирения. Мышечная гипотония постепенно уменьшается и полностью исчезает. Стопы и кисти больных диспропорционально маленькие — акромикрия. Гипогонадизм у таких пациентов вторичный (гипогонадотропный), у мальчиков гипоплазия полового члена, мошонки и крипторхизм — один из главных симптомов заболевания. Часто характерна низкорос-

лость, у 75 % детей наблюдается гипопигментация кожи, волос и радужки; отмечаются когнитивные нарушения разной степени, речь затруднена, словарный запас уменьшен [2–4, 7, 8, 16].

При гипоплазии клеток Лейдига, тип 1 (кариотип 46,ХУ, в основе лежит мутация в гене рецептора ЛГ (2p21)) у пациентов отмечается гипоплазия яичек и абдоминальный крипторхизм. Следует отметить, что при аплазии клеток Лейдига абдоминальный крипторхизм сочетается с наружными гениталиями, сформированными по женскому типу (матка и трубы при этом отсутствуют) [1, 2, 10, 12, 13].

У пациентов с **синдромом XX-мужчин, SRY-негативным вариантом** — мужской фенотип и женский хромосомный набор (кариотип 46,XX), внутренние и наружные гениталии сформированы по мужскому типу, отмечается паховый или абдоминальный крипторхизм. В 80–90 % случаев синдром XX-мужчин является результатом обмена между Y- и X-хромосомами (или между Y-хромосомой и аутосомой), вследствие чего присутствуют гены, ответственные за дифференцировку яичек, на хромосоме X или аутосоме (известно, что дистальные участки коротких плеч хромосом X и Y человека конъюгируют в процессе мейоза). В 10–20 % случаев потеря хромосомы Y происходит в раннем эмбриогенезе или имеется скрытый мозаицизм половых хромосом с невыявленной клеточной линией, содержащей хромосому Y. Выделяют два типа синдрома — SRY-позитивный (на X-хромосоме обнаружен SRY-ген) и SRY-негативный синдром, при которых клиника может быть разнообразной [3, 10, 12, 16].

Синдром тестикулярной регрессии диагностируют в случае отсутствия яичек (они не визуализируются всеми доступными методами) у мальчиков с наружными гениталиями, сформированными по мужскому типу (хромосомный пол мужской — 46,ХУ). Генез внутриутробной регрессии яичек остается неизвестным [2, 10, 12].

Среди состояний, в основе которых лежит первичный ферментативный дефект и которые клинически проявляются крипторхизмом, ведущее место занимают **врожденные нарушения синтеза тестостерона** вследствие врожденной гиперплазии коры надпочечников (у пациентов с кариотипом 46,ХУ определяются генные мутации с аутосомно-рецессивным типом наследования) [2, 9, 13–15]:

— дефицит фермента 20,22-десмолазы (мутация в генах STAR (8p11.2) и CYP450scс (15q)) проявляется паховым или абдоминальным крипторхизмом, яички могут пальпироваться в губно-мошоночных складках; при умеренно сниженной активности фермента строение наружных гениталий интерсексуальное, при полном отсутствии фермента они сформированы по женскому типу, характерен синдром потери соли с первых часов или дней жизни;

- дефіцит фермента 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (мутация в гене 3β-HSD тип 2 (1p13)) сопровождается паховым или, реже, абдоминальным крипторхизмом, яички могут пальпироваться в губно-мошоночных складках, часто свойственно расщепление мошонки, промежностная гипоспадия, а также синдром потери соли с первых часов или дней жизни;
- для дефицита фермента 17α-гидроксилазы и 17,20-лиазы (мутация в гене CYP17α (10q24.3)) характерен паховый или, реже, абдоминальный крипторхизм, яички могут пальпироваться в губно-мошоночных складках, строение наружных гениталий варьирует от спаек половых губ до промежностной гипоспадии; отмечается артериальная гипертензия и гипокалиемия, которые развиваются либо в раннем возрасте (наиболее часто), либо после пубертата — в зависимости от степени недостаточности фермента;
- дефицит 17β-гидроксистероиддегидрогеназы (мутация в гене HSD17B3 (9p22)) проявляется паховым крипторхизмом, яички могут пальпироваться в губно-мошоночных складках, строение наружных половых органов по женскому типу, в отдельных случаях может отмечаться сращение скрото-лабиальных складок; у мальчиков в пубертате — акне, гинекомастия, мутация голоса.

Дефицит 5α-редуктазы обусловлен мутациями в гене SRD5A2 (2p23), тип наследования аутосомно-рецессивный, ограниченный полом. У пациентов отмечается паховый крипторхизм (яички возрастных размеров) или тестикулы пальпируются в губно-мошоночных складках, наружные гениталии сформированы по женскому типу или определяется промежностная гипоспадия. У мальчиков в пубертате отмечается рост яичек и полового члена, но оволосение скудное [2, 9].

Синдром тестикулярной феминизации характеризуется полной или частичной нечувствительностью рецепторов к андрогенам при мутациях в гене андрогенового рецептора (Xq11-12). Тестикулы нормальных размеров пальпируются в паховых каналах (паховый крипторхизм) или в губно-мошоночных складках. При полной форме заболевания наружные половые органы сформированы по женскому типу, при неполной — диагностируют промежностную гипоспадию и микропенис [1, 10, 12, 14].

Синдром Рейфенштейна — другая форма частичной нечувствительности рецепторов к андрогенам, при которой наружные гениталии сформированы по мужскому типу, яички нормальных размеров, частыми клиническими признаками являются паховый крипторхизм и гипоспадия. В периоде пубертата у таких мальчиков развивается гинекомастия, клиника варьирует от задержки полового развития до изолированного нарушения сперматогенеза [1, 14].

Мутации в генах INSL3 (инсулиноподобный фактор-3 действует непосредственно на Gubernaculum) или LGR8 (кодирует рецептор LGR8/GREAT («G-proteincoupledreceptor affecting testicular descent»)) клинически характеризуются изолированным крипторхизмом, не оказывая при этом значительного влияния на эндокринную функцию и сперматогенез [13].

Мутации в гене WT-1 тумор-супрессора, который в качестве транскрипционного фактора задействован в развитии гонад и почек, могут у мальчиков вызывать интерсексуальное строение наружных гениталий в связи с ограничением эмбриональной функции яичек и проявляться микропенисом, гипоспадией и крипторхизмом. Иногда у пациентов данной группы развивается нефропатия или опухоль почки (Wilms). Фенотипический спектр данной мутации весьма вариабелен и может включать и другие ассоциированные пороки, при которых генетические нарушения приводят к развитию патологии гениталий, возникающих на основе взаимодействия АМГ и рецепторов, отвечающих за формирование гениталий [6, 13].

Наличие первичного гипогонадизма с крипторхизмом может быть ассоциировано со структурными перестройками ряда хромосомных локусов — 9q, 10q, 13q, 18q, 20q. Крипторхизм также является частым симптомом при синдромах Дауна, Аарскога, Борджесона—Форсмана—Лемана, Барде—Бидля, Лоуренса—Муна, Нунан и др. [3, 16].

Проведение обследования с целью уточнения генеза крипторхизма и выбора дальнейшей лечебной тактики осуществляется в тандеме эндокринолог — хирург-генетик у детей в возрасте после шести месяцев [2, 4–6, 10, 12]. Для установления диагноза проводят следующие обследования [2, 4]:

- осмотр, пальпация яичек (в теплом помещении и теплыми руками!);
- УЗИ яичек;
- исследование полового хроматина (ПХ) и Y-хроматина, кариотипирование, при необходимости — молекулярно-цитогенетические исследования;
- определение уровня ЛГ, ФСГ, пролактина, тестостерона в крови;
- проба с хорионическим гонадотропином с последующей клинической и гормональной оценкой (однодневная, при отрицательной пробе — трехдневная);
- при невозможности верифицировать расположение яичек с помощью клинических и УЗИ методов — диагностическая лапароскопия;
- в тех же случаях — МРТ брюшной полости и малого таза;
- при необходимости — тестикулярная ангиография;
- у лиц старше 16 лет — спермограмма.

При истинном крипторхизме обследование начинают с исключения хромосомной патологии. Для дифференциальной диагностики с первич-

ным гипогонадизмом при двустороннем крипторхизме обязательным является определение ЛГ, ФСГ, пролактина, тестостерона в крови и проведение пробы с введением человеческого хорионического гонадотропина (чХГ), особенно при подозрении на аплазию яичек.

В практике обычно используют три варианта проведения пробы с чХГ:

- однодневная — 2000 ЕД/м² в/м однократно, с определением уровня тестостерона до пробы и через 48 ч (Л.М. Скородок, О.Н. Савченко, 1984);
- трехдневная — 1500 ЕД/м² в/м 3 дня подряд, с определением уровня тестостерона до пробы и через 24 ч (Л.М. Скородок, О.Н. Савченко, 1984);
- пятидневная — 1500 ЕД на 1-, 3- и 5-й день в/м, уровень тестостерона определяют до пробы и через 24 ч (Н.У. Тиц, 1997).

У здоровых мальчиков отмечается повышение уровня тестостерона в ответ на введение препаратов чХГ, но в допубертатном периоде ответ может быть не выражен. Сниженная или сомнительная реакция отмечается при вторичном гипогонадизме, отсутствие реакции — при первичном гипогонадизме, анорхизме.

Для того чтобы отличить крипторхизм от врожденного отсутствия или эктопии яичка, проводится УЗИ или МРТ брюшной полости и органов малого таза. Если яичко не пальпируется, в ряде случаев проводится лапароскопия с последующим низведением яичка в случае обнаружения его в брюшной полости.

Целью терапии крипторхизма является восстановление нормального расположения яичек до 1,5–2-х лет жизни ребенка, поскольку в случае отсутствия постоянного нахождения яичка в мошонке в два года в дальнейшем происходит необратимое нарушение сперматогенеза. В лечении крипторхизма также остается ряд вопросов, требующих осмысления. Особенно это касается комбинированного лечения заболевания в зависимости от формы патологии. Сторонники консервативной терапии в качестве сильной стороны указывают на такие доводы, как отсутствие инвазивности в сочетании с эффективностью лечения (по различным данным, от 5–60 % больных). Однако у одних больных ответ на проведение гормональной терапии достаточный, а у других он частичен или полностью отсутствует. Сторонники оперативного лечения считают, что только низведение яичка является радикальным методом лечения. Однако только лишь хирургические методы лечения не всегда приводят к улучшению состояния оперированной гонады, часто после проведенной операции яичко продолжает отставать в развитии [5, 6].

Консервативные методы лечения крипторхизма предполагают использование препаратов чХГ. Эффективность такой терапии составляет

20–50 %. Опускание гонад под действием чХГ происходит по такому механизму: тестостерон, выработка которого стимулируется чХГ, способствует деполяризации и лизису соединительнотканной хорды в составе семенного канатика. В результате тестикулярные сосуды и семявыносящий проток становятся менее извитыми, и их относительная длина увеличивается, происходит стимуляция сосудистого фактора роста, что приводит к удлинению сосудов. При этом также размягчаются соединительно-тканые перегородки, препятствующие продвижению яичка во внутриутробном развитии. Тестостерон способствует организации соединительной ткани не только по ходу семенного канатика, но и в паренхиме яичка, разрушая периваскулярные соединительнотканые футляры. В результате этого повышается проницаемость сосудов, что приводит к улучшению газообмена и трофики ткани яичка, в том числе и клеток Лейдига, вырабатывающих тестостерон, и клеток сперматогенного эпителия.

При эктопии яичка терапия чХГ неэффективна, однако может быть использована для улучшения функционального состояния гонад перед операцией. Согласно протоколу «Надання медичної допомоги хлопчикам з крипторхізмом» консервативное лечение следует проводить с 6-ти месяцев до 2-х лет, а хирургическое — с 1 года до 2-х [4]. В каждом конкретном случае тактика и сроки лечения подбираются индивидуально. Используются препараты чХГ в возрастной дозировке: до 1 года — по 250 ЕД 2 раза в неделю, всего на курс лечения — 10 инъекций; в возрасте 1–2 года — по 500 ЕД 2 раза в неделю, курс лечения — 10 инъекций. При положительном эффекте лечение рекомендуется повторить через 2 месяца [4].

Отсутствие положительного эффекта от проводимой консервативной терапии может быть обусловлено наличием блока рецепторов к андрогенам на сосудах яичек, первичным гипогонадизмом (вследствие нарушения дифференцировки клеток Лейдига, их функциональной несостоятельности, необратимых дистрофических процессов, дефицита ферментов в цепи стероидогенеза в надпочечниках), врожденными генетическими аномалиями, которые сопровождаются гипоплазией гонад, гипофиза, а также нарушением дифференцировки половой и эндокринной ткани.

Нередко при крипторхизме сразу же рекомендуют оперативное лечение, особенно если речь идет о расположении одного или обоих яичек в брюшной полости, эктопии яичка или сочетании крипторхизма с пахово-мошоночной грыжей, незаращением влагалищного отростка и прочими аномалиями строения наружных половых органов. При грубых морфологических изменениях производится удаление яичка [5, 6]. Прямыми показаниями для хирургического вмешательства являются: эктопия яичка, крипторхизм в сочетании

с грыжей (когда нет необходимости проводить консервативную терапию или ожидать самостоятельного опущения яичка), неэффективность консервативной терапии (через 3–6 месяцев после курса ХГ). Хирурги считают оптимальным возрастом для операции орхипексии 12–18 мес.

Комплексное лечение крипторхизма, включающее в себя гормональную терапию в предопераци-

онном периоде с последующей оперативной коррекцией, показано при всех формах ретенции яичка [5, 6]. После окончания лечения показано ежегодное динамическое наблюдение за пациентами до возраста 17 лет, когда объективно можно оценить качество спермы. Правильный выбор метода лечения у детей с различными формами крипторхизма определяет прогноз сохранения фертильности в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безверхая Т.П. Резистентность к андрогенам, связанная с нарушением их рецепции // *Клин. медицина.*— 1991.— Т. 69, № 12.— С. 1621.
2. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: Учебное пособие / Под. ред. проф. Н.П. Шабалова.— 2-е изд., испр. и доп.— М.: МЕДпресс-информ, 2009.— С. 323—330, 403—431.
3. Кеннет Л. Джонс Наследственные синдромы по Дэвиду Смигу. Атлас-справочник / Пер. с англ.— М.: Практика, 2011.— 1024 с.
4. Наказ МОЗ України від 27.04.06 № 254 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія».— К., 2006.— С. 79—80.
5. Петрушин А.В. Комплексное лечение крипторхизма у детей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.35 / Российский государственный медицинский университет.— М., 2008.— 115 с.
6. Шкитырь З.В., Поддубный И.В., Федорова Е.В. и др. Лечение детей с различными формами крипторхизма // *Андрология генитальная хирургия.*— 2012.— № 3.— С. 77—80.
7. Bojesen A., Gravholt C.H. Klinefelter syndrome in clinical practice // *Nat. Clin. Pract. Urol.*— 2007.— Vol. 4 (4).— P. 192—204.
8. Brown J., Warne G. Practical management of the intersex infant // *Pediatr. Endocrinol. Metab.*— 2005.— Vol. 18.— P. 3—23.
9. Cohen-Kettenis P.T. Gender change in 46,XY persons with 5-alpha-reductase-2 deficiency and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency // *Arch. Sex. Behav.*— 2005.— Vol. 34.— P. 399—410.
10. Consortium on the Management of Disorders of Sex Differentiation. Clinical guidelines for the management of disorders of sex development in childhood. Available at: www.dsdguidelines.org/htdocs/clinical/index.html. Published March 26, 2006.
11. Czeizel A., Erosi E., Toth J. Genetics of undescended testis // *J. Urol.*— 1981.— Vol. 126, N 4.— P. 528—529.
12. Evaluation of the Newborn with Developmental Anomalies of the External Genitalia. Committee on Genetics, Section on Endocrinology and Section on Urology // *Pediatrics.*— 2000.— Vol. 106.— P. 138—143.
13. Ferlin A., Zuccarello D., Zuccarello B. et al. Genetic alterations associated with cryptorchidism // *JAMA.*— 2008.— Vol. 300 (19).— P. 2271—2276.
14. Ferlin A., Vinanzi C., Garolla A. et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations // *Clin. Endocrinol. (Oxf).*— 2006.— Vol. 65 (5).— P. 606—610.
15. Klonisch T., Fowler P.A., Hombach-Klonisch S. Molecular and genetic regulation of testis descent and external genitalia development // *Dev. Biol.*— 2004.— Vol. 270 (1).— P. 1—18.
16. Mc-Kusick V.A. Mendelian Inheritance in Man. Catalog of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive and X-linked Phenotype.— 10-th ed.— Baltimore, London, 1990.— 2028 p.

Крипторхізм: діагностика й тактика лікування

Ю.О. Шербак

Крипторхізм — вада розвитку, що характеризується відсутністю яєчка в калитці та зумовлена гормональними порушеннями, патологією взаємодії гормон-рецептор, ятрогенними впливами. За наявності крипторхізму збільшується ризик розвитку тестикулярного раку, порушується фертильність. Розрізняють одно- та двобічний крипторхізм, справжній (ретенція, ектопія) і хибний. Крипторхізм може бути однією з ознак синдромального діагнозу (синдром Клайнфельтера, синдром Прадера—Віллі, синдром ХХ-чоловіка, синдром тестикулярної регресії, дефіцит 5 α -редуктази, синдром Рейфенштейна та ін.) або бути ізольованою вадою розвитку, зумовленою мутаціями в генах INSL3, LGR8, WT-1 та ін. Обстеження й лікування хворих із крипторхізмом рекомендується проводити після 6-ти місяців життя. Комплексне лікування крипторхізму, що поєднує гормональну терапію і, в разі потреби, оперативну корекцію, є оптимальним. Своєчасна корекція різних форм крипторхізму визначає прогноз збереження фертильності.

Ключові слова: крипторхізм, ретенція яєчка, спадковий синдром.

The cryptorchidism: guidelines for the management and treatment

Yu.A. Shcherbak

The cryptorchidism is the birth defect characterized by the absence of the testicles in scrotum. It is caused by hormonal disorders, pathology of hormone-receptor interaction or iatrogenic effects. At cryptorchidism increases the risk of the development of testicular cancer in the undescended testicle, impaired fertility. The types of the cryptorchidism are distinguished: unilateral or bilateral, the true (retention, ectopies) and false. Sometimes cryptorchidism may be one of the components of hereditary syndromes (Klinefelter syndrome, Prader—Willi syndrome, XX-male syndrome, testicular regression syndrome, 5 α -reductase deficiency, Reyfenshteyn syndrome, etc). Also it may be isolated and caused by mutations in the genes INSL3, LGR8, WT-1. The diagnostic management and treatment of patients with cryptorchidism is recommended after 6 months y. o. The optimal treatment is combination of hormone therapy and surgical correction if it necessary. Timely correction of various forms of cryptorchidism determines the prognosis of the male fertility.

Key words: cryptorchidism, testicular retention, hereditary syndrome.

Диффузный нетоксический зоб и половое созревание (обзор литературы и собственные данные)



С.И. Турчина

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

В работе представлен аналитический обзор литературы, свидетельствующий о том, что половое созревание занимает значимое место среди факторов, влияющих на формирование диффузного нетоксического зоба (ДНЗ) у подростков, проживающих в условиях легкого йододефицита. Отражены особенности течения пубертата у подростков с ДНЗ и негативное влияние тиреоидной дисфункции на их соматополовое развитие и соматическое здоровье.

Ключевые слова: диффузный нетоксический зоб, половое созревание, подростки.

Диффузный нетоксический зоб (ДНЗ) является наиболее распространенной формой среди тиреопатий у детей и подростков, характеризующейся диффузным увеличением щитовидной железы в состоянии клинического эутиреоза. ДНЗ включен как самостоятельное эндокринное заболевание в Международную статистическую классификацию болезней X пересмотра (шифр E 04.0).

Эпидемиологические исследования, проведенные в различных регионах Украины, свидетельствуют о том, что частота ДНЗ колеблется в достаточно широких пределах (от 15 до 60 %) и определяется экологической обстановкой, полом, возрастом и наследственной предрасположенностью к тиреопатиям [1, 21–23, 35, 46].

Несмотря на то, что дефицит йода является одной из основных причин формирования зоба, высокая распространенность ДНЗ в регионах с легким йододефицитом указывает на мультифакториальную природу заболевания. В настоящее время не вызывает сомнения, что наряду с йододефицитом на формирование зоба влияют природные и антропогенные стромогены, неблагоприятные социальные-экономические и санитарно-гигиенические ус-

ловия, образ жизни (вредные привычки, курение), состояние хронического стресса [26, 27, 29, 51].

Не менее значимым фактором, определяющим формирование зоба и эффективность йодной профилактики, является микроэлементный и витаминный дисбаланс [10, 14, 28], особенно в период активного роста и полового созревания [30]. Многочисленные фундаментальные исследования по биохимии, молекулярной фармакологии микроэлементов показали, что в профилактике и терапии йододефицитных состояний не следует упускать из виду неразрывную связь метаболизма йода с метаболизмом других микронутриентов, которые по своему действию являются «синергистами йода». Доказано, что сочетанный дефицит йода и витамина А протекает более тяжело, чем просто дефицит йода [71]. Данный факт обусловлен тем, что витамин А модулирует метаболизм гормонов щитовидной железы и производство тиреотропного гормона (ТТГ) гипофизом. Прием ретиноевой кислоты приводит к активации экспрессии гена ТТГ (TSH-бета), повышению активности натрий/йодид симпортера (т. е. белка — транспортера йода), увеличению уровня сывороточного трийо-

Стаття надійшла до редакції 10 березня 2013 р.

дотиронина (Т₃) [55, 58, 65]. Рибофлавін-зависимый фермент йодотирозин дейодиназа (ген IYD) высвобождает йодид из моно- и дийодотирозина, образующихся в процессе биосинтеза гормонов щитовидной железы [67]. Рост и развитие щитовидной железы происходит при участии таких факторов роста, как витамин А, фолаты (В9) и В12. Установлена взаимосвязь между уровнем фолатов и продукцией ТТГ [60].

Обсуждая вклад микроэлементного дисбаланса в формирование зоба, особое внимание уделяют цинку (Zn), селену (Se), железу (Fe) [69]. Так, цинк входит в состав рецептора к Т₃. В структуре этого рецептора были обнаружены так называемые «цинковые пальцы» — специализированные фрагменты белка, хелатирующие цинк. Цинк-содержащий фермент супероксиддисмутаза обеспечивает антиоксидантную защиту щитовидной железы, а снижение активности этого фермента увеличивает риск гиперплазии щитовидной железы [56].

Микроэлементная пара «йод и селен» имеет важнейшее значение для функционирования щитовидной железы, прежде всего для метаболизма тиреоидных гормонов [48]. В то время как йод необходим как строительный материал, из которого образуются два основных гормона щитовидной железы, Т₃ и тетраiodотиронин (Т₄), селен имеет важное значение для биосинтеза селенобелков тиреоидного метаболизма. Например, Se-зависимые йодтиронин дейодиназы контролируют переработку избытка тиреоидных гормонов, а внутриклеточные и секреторируемые Se-зависимые глутатион пероксидазы вовлечены в антиоксидантную защиту щитовидной железы [64]. Особенно важная роль принадлежит дейодиназе 2 типа, катализирующей активирующее дейодирование Т₄ с образованием Т₃, тем самым модулируя наличие Т₃ в отдельных тканях. Дефицит селена рассматривают как фактор экономии йода, но в условиях йодного дефицита сопутствующий дефицит селена способствует снижению функции щитовидной железы, повышает чувствительность тиреоцитов к некрозу [52]. В условиях дефицита селена снижается пролиферация тиреоидных клеток и усиливается пролиферация фибробластов, что способствует развитию фиброза и препятствует восстановлению тиреоидной ткани. Среди причин дефицита селена перечисляют: низкое содержание белков и жиров в рационе, болезни печени, влияние токсических металлов, радиационное воздействие, дисбактериоз, алкоголизм, опухоли, парентеральное питание, а также низкое содержание этого микроэлемента в почвах, воде и продуктах.

Несомненным является и тот факт, что дефицит меди (Cu) и Fe негативно воздействуют на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось [54, 57]. Доказано снижение уровня Т₄ в сыворотке крови в ответ на стимуляцию тиролиберинном на фоне дефицита меди. При дефиците железа наблюдается

снижение общего уровня Т₃ на 43 %, а общего уровня Т₄ на 67 %, что обусловлено снижением активности гем-зависимой тиреопероксидазы. Обсуждается роль кальция (который является кофактором тиреопероксидазы и двойной оксидазы 2) и магния (участвующего в передаче сигнала от рецепторов тиролиберина) в метаболизме и реализации биологических эффектов йода [68].

Представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что метаболизм йода неразрывно сопряжен с обеспеченностью другими микроэлементами.

Наряду с вышеперечисленными экзогенными факторами особую роль в формировании ДНЗ играет наследственная предрасположенность к патологии щитовидной железы. Доказано, что в основе генетической предрасположенности к развитию зоба лежит гетерозиготное носительство мутаций, которое приводит к нарушению различных этапов синтеза и транспорта тиреоидных гормонов [13, 18], а именно: гетерозиготное носительство мутаций, являющихся причиной снижения эффективности гормонопоэза; альтернативный сплайсинг мДНК, различные ген-генные взаимосвязи, в том числе и мультиаллельная взаимосвязь в любом локусе, который отвечает за транспорт йода. Обсуждают существование генов-кандидатов, мутации в которых вызывают формирование патологии щитовидной железы: гена натрий/йодид симпортера, гена тироксинсвязывающего глобулина и гена рецептора ТТГ [34]. Активно изучают роль антигенов системы HLA, ответственных за наследственную склонность к патологии щитовидной железы у детей [6, 53, 59]. Определены некоторые специфические дерматоглифические показатели у подростков с ДНЗ, которые могут использоваться в прогнозе формирования ДНЗ при условии влияния «экопатогенов» [11].

Доказана высокая вероятность формирования зоба у потомков при накоплении патологии щитовидной железы в семье. Исследования, выполненные в ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины» (ГУ «ИОЗДП НАМН»), свидетельствуют о том, что у 53,2 % подростков с ДНЗ, проживающих в условиях легкого йододефицита, имела место наследственная отягощенность по тиреопатиям, что достоверно чаще, чем у сверстников с нормальными размерами щитовидной железы (7,3 %) [3, 5]. Доказано, что манифестация ДНЗ в период препубертата ассоциирована у мальчиков с наличием антигенов А24, А25, А29, В8 системы HLA в крови и изменением дерматоглифических признаков (расстояний *at*, *dt*, *ad* и гребешкового счета *a*) на ладони; у девочек — с антигенами А25, А26, А29, А31 системы HLA в крови и наличием дерматоглифических признаков (узора AR/0 на Тенар, расстояний *at*, *dt*, *bt*, окончание главной ладонной линии А в 4 поле) на ладони [4].

Следует отметить, что вклад генетического фактора определяет формирование зоба, преимущественно в условиях легкого йододефицита у небольшого количества наиболее предрасположенных лиц, особенно в группах высокого риска, к которым относят детей и подростков.

Эпидемиологическое исследование, выполненное сотрудниками ГУ «ИОЗДП НАМН», позволило установить, что среди детей школьного возраста (9–17 лет), проживающих в Харькове и Харьковской области в условиях легкого йододефицита, диффузное увеличение щитовидной железы диагностировано у 18,0 % девочек и 16,8 % мальчиков. Наиболее часто ДНЗ определяли у девочек 11-ти (44,1 %) и мальчиков 12 лет (41,7 %). Начиная с 13 лет, как у девушек, так и у юношей частота ДНЗ постепенно уменьшается и к 16–17 годам составляет 6,9 и 6,2 % соответственно. Также установлено, что частота ДНЗ зависела не столько от возраста детей, сколько от уровня полового созревания и характера течения пубертата. Так, у девушек в начале полового созревания частота ДНЗ зависела от последовательности формирования вторичных половых признаков (ВПП). При физиологическом течении пубертата, когда первым признаком полового созревания является увеличение молочной железы, почти у половины девушек (41,7 %) диагностировали увеличение щитовидной железы. При изменениях в последовательности появления ВПП, по типу инвертированного пубертата, лишь в единичных случаях был зарегистрирован ДНЗ. Среди девушек с развернутыми признаками полового созревания частота ДНЗ зависела от наличия менструаций. У менструирующих девушек 12–14 лет частота ДНЗ была достоверно ниже (8,1 %), чем у сверстниц, у которых менструации отсутствовали (24,1 %). У мальчиков, как и у девушек, наибольший процент ДНЗ (32,0 %) регистрировали в период раннего пубертата, что достоверно чаще, чем у детей в период препубертата (9,9 %) и у подростков в период позднего пубертата (5,4 %) [44]. Представленные данные совпадают с результатами исследования частоты ДНЗ у детей, проживающих в Луганской области. Исследователи также отмечают максимальную частоту зоба у детей в 11–13 лет, что соответствует периоду раннего пубертата [23].

Таким образом, период раннего пубертата определяют как один из «критических» относительно манифестации ДНЗ. В условиях повышенной потребности в тиреоидных гормонах на фоне происходящих гормональных изменений [17, 61, 62, 66, 70] формируется относительный йодный дефицит, в основе которого лежит:

- укорочение периода полураспада тироксина за счет повышенного метаболизма его в тканях;
- снижение тироксинсвязывающей способности сыворотки крови;

- усиление поглощения йода щитовидной железой;
- увеличение экскреции йода с мочой.

Оценивая зависимость между величиной экскреции йода и половым развитием, выделяют три последовательные фазы, отражающие смену интенсивности йодного обмена [50]:

1) «нейтральный» период детства (дети в возрасте до 6 лет) характеризуется ускоренным выведением микроэлемента с мочой, достоверно превышающим аналогичный показатель в 8–10 лет на 32–44 %;

2) препубертатный период (6–11 лет) характеризуется постепенным снижением выведения йода, которое достигает минимальной величины к 10 годам;

3) период полового созревания (12–14 лет) сопровождается значительной интенсификацией йодной экскреции почками с максимальной величиной йодурии в 12 лет, когда скорость выведения микроэлемента вновь начинает превышать допубертатные значения в 8–10 лет на 38–50 %.

Акцентируется внимание на том, что, несмотря на сходную тенденцию в изменении экскреции йода в период пубертата у мальчиков и девочек, возрастные рамки достижения минимальных и максимальных значений показателя йодурии у мальчиков сдвинуты на 1 год позже, чем у девочек (10 и 13 против 9 и 12 лет соответственно). Этот факт согласуется с физиологически более поздним началом мужского пубертата (примерно на 1 год) и лишней раз подчеркивает неслучайный характер фазовой динамики интенсивности экскреции йода в зависимости от половой зрелости детей.

Представленные данные подтверждают гипотезу о патофизиологическом усилении йодного обмена во время полового созревания. В период бурного роста и полового созревания, несмотря на повышенную потребность подростков в гормонах щитовидной железы и усиленное поглощение йода самой щитовидной железой, выделение йода с мочой в пубертате повышается, что приводит к формированию относительной йодной недостаточности даже в условиях нормального поступления йода извне. При дефиците йода в окружающей среде его явная нехватка только усугубляется и может способствовать формированию зоба.

Так, в условиях хронической йодной недостаточности возникает снижение образования йодлипидов — веществ, сдерживающих пролиферативные эффекты аутокринных ростовых факторов (АРФ), таких как инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа (ИРФ-1), эпидермальный ростовой фактор (ЭРФ) и фактор роста фибробластов (ФРФ), которые в условиях снижения содержания йода в щитовидной железе оказывают мощное стимулирующее воздействие на тиреоциты. Кроме того, при недостаточном содержании йода происходит повышение чувствительности этих АРФ к ростовым эффектам ТТГ, снижается продукция трансформирующего

фактора роста- β (ТФР- β), который в норме является ингибитором пролиферации, активируется ангиогенез. Все это приводит к увеличению щитовидной железы и образованию ДНЗ [45].

Что касается клинической картины ДНЗ у детей и подростков, то в подавляющем большинстве случаев небольшое увеличение щитовидной железы обнаруживается лишь при целенаправленном обследовании. Дети и подростки с ДНЗ, как правило, не предъявляют специфических жалоб и при поверхностном осмотре производят впечатление вполне здоровых. Однако проведение углубленного обследования позволяет выявить существенную разницу в состоянии здоровья детей и подростков с зобом и сверстников с нормальными размерами щитовидной железы. Дети с зобом нередко имеют худшие показатели физического и полового развития, хуже обучаются в школе, они чаще и тяжелее болеют, имеют хронические заболевания, изменения показателей гемопоэза и ряда биохимических параметров крови (анемия, дефицит железа, дис- или реже гиперлипидемия) и др. [15, 16, 25, 31].

Результаты комплексного обследования подростков 10–13 лет с ДНЗ, проведенного в отделении эндокринологии ГУ «ИОЗДП НАМН» [37, 40, 41], свидетельствовали о том, что пациенты с ДНЗ чаще, чем сверстники с нормальными размерами щитовидной железы, рождались в состоянии асфиксии (13,0 %) и в дальнейшей жизни имели стресс в школе и дома (23,2 %). Практически у всех подростков с ДНЗ диагностировано более двух сопутствующих заболеваний (86,5 %). Наиболее часто выявляли патологию пищеварительной (холецистохолангит, дискинезию желчевыводящих путей, преимущественно по гипотоническому типу, гастрит с сохраненной или измененной кислотообразующей функцией и др.) и нервной системы (вегетативную дисфункцию, ликворно-гипертензионный, астенический синдромы и др.). У половины обследованных (50,8 %) выявлены патологии дыхательной системы и аллергические реакции в анамнезе.

При проведении УЗИ у больных ДНЗ величина щитовидной железы в большинстве случаев не превышала 60 % от нормы и соответствовала I–II степени. Следует также отметить, что у 16,2 % подростков с ДНЗ регистрировали разнообразные изменения экоструктуры щитовидной железы, характеризующиеся наличием эконегативных и экопозитивных включений, изо- и гипоэхогенных теней разного размера. С меньшей частотой определяли гиперэхогенные тяжи и лишь в редких случаях — уплотнение капсулы (3,2 %).

В соответствии с представлениями об ультразвуковой диагностике патологии щитовидной железы у детей и подростков [19] на начальном этапе формирования патологического процесса изменения в морфометрической картине щитовидной же-

лезы могут как отражать функциональную активность щитовидной железы в период пубертата, так и являться начальными признаками аутоиммунного процесса. Именно этим обусловлена необходимость динамического наблюдения за подростками с ДНЗ, даже при отсутствии таких облигатных признаков аутоиммунного тиреоидита, как увеличение продукции антитиреоидных антител.

Вопрос о функциональном состоянии клинически эутиреоидного зоба широко обсуждается в литературе. В большинстве случаев у подростков с ДНЗ отсутствуют клинические признаки тиреоидной дисфункции. Однако проведение гормонального обследования позволяет выявить разнонаправленные отклонения в содержании тиреоидных гормонов и ТТГ [1, 7].

В современной научной литературе ведется активная дискуссия о том, какие значения ТТГ расценивать как нормальные [20, 47]. Изучение уровня ТТГ у практически здоровых подростков 12–16 лет с гармоничным физическим и нормальным половым развитием позволило установить, что концентрация гормона в крови составляет в среднем ($1,27 \pm 0,46$) мМЕ/л у мальчиков и ($1,23 \pm 0,68$) мМЕ/л — у девочек [12]. При этом оптимальными являются значения ТТГ от 0,4 до 2,5 мМЕ/л. Уровень ТТГ в диапазоне 2,5–4,0 мМЕ/л предложено считать «нормально высоким» и расценивать как признак минимальной тиреоидной недостаточности (МТН) [49], а увеличение значений ТТГ более 4,0 мМЕ/л — субклинического гипотиреоза (СГ). В то же время, учитывая тот факт, что в период полового созревания происходит физиологическая активация продукции тропных гормонов гипофиза, увеличивается частота здоровых подростков, имеющих «нормально высокие» значения ТТГ, сочетающиеся с нормальным уровнем fT_4 , целесообразной является оценка функционального состояния тиреоидной системы по величине соотношения ТТГ/ fT_4 . Значения индекса ТТГ/ fT_4 более 0,19 указывают на функциональную напряженность в тиреоидной системе [32] и могут быть значимым признаком тиреоидной недостаточности.

Результаты исследования тиреоидного статуса у подростков с ДНЗ, имеющих различный уровень полового развития, свидетельствуют о существовании половых отличий в показателях тиреоидных гормонов, ТТГ и тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) [36, 38]. Установлено, что на начальных этапах полового созревания как у девушек, так и у мальчиков с ДНЗ значительно увеличивается число подростков с признаками МТН (30,6 %) и СГ (15,3 %). У девушек в период раннего пубертата увеличение соотношения ТТГ/ fT_4 обусловлено повышенными значениями ТТГ на фоне увеличения концентрации ТСГ. Указанные изменения, по-видимому, обусловлены прежде всего происходящими гормональными изменени-

ями в женском организме, когда усиление продукции эстрогенов активирует синтез ТСГ в печени [63], что способствует уменьшению свободной фракции тиреоидных гормонов. Повышение уровня ТТГ и формирование зоба в данной ситуации, по-видимому, носит адаптационный характер и направлено на поддержание достаточной концентрации тиреоидных гормонов. У 54,5 % мальчиков в период раннего пубертата регистрировали достоверное снижение концентрации свободной фракции fT_4 на фоне умеренного повышения ТТГ и нормальных значений ТСГ. Следует подчеркнуть стойкость негативных изменений в функциональной активности тиреоидной системы у мальчиков. У них, в отличие от менструирующих девушек с ДНЗ, и в период позднего пубертата сохраняется высокий процент подростков с признаками МТН (26,9 %) и СГ (7,7 %).

Таким образом, несмотря на отсутствие клинических признаков гипотиреоза у подростков с ДНЗ, при изучении гормонального статуса у значительного количества обследованных диагностируют тиреоидную недостаточность, которая негативно влияет на характер соматополового развития подростка.

По нашим данным, уже на момент первичного обследования пациентов с ДНЗ, у которых зоб был впервые выявлен в период пре- или раннего пубертата, гармоничное физическое развитие определяли лишь у 43,5 % мальчиков и 49,2 % девочек. Дисгармоничное физическое развитие у мальчиков характеризовалось низким ростом и дефицитом массы тела, а у девушек — низким ростом и избыточной массой тела [39, 43]. В отдаленном анамнезе (через 4–5 лет с момента манифестации зоба) зарегистрировано увеличение удельного веса подростков с дисгармоничным физическим развитием (72,4 %). У четверти юношей 14–16 лет была диагностирована задержка полового развития (ЗПР), частота которой определялась наличием тиреоидной недостаточности и сопровождалась низким ростом и дефицитом массы тела [42]. Среди девушек процент ЗПР был достоверно меньше и составлял 7,7 %. У 28,0 % пациентов с ДНЗ диагностировали нарушения менструальной функции, преимущественно по типу альгодисменореи и опсоменореи.

Полученные нами данные в полной мере совпадают с результатами исследований, полученных российскими исследователями в процессе наблю-

дения за подростками с ДНЗ [9], указывающих на увеличение количества подростков с дисгармоничным физическим развитием, ЗПР и нарушением менструальной функции у девушек. Интересным является и тот факт, что у девушек с ДНЗ менархе регистрируют преимущественно летом или ранней осенью, в отличие от сверстниц с нормальными размерами щитовидной железы, у которых первая менструация наступает чаще в весенне-зимний период. Указанный факт авторы объясняют тем, что у подростков с нарушенной функцией щитовидной железы, маркером чего служит зоб, наблюдается компенсаторное усиление периферического превращения T_4 в T_3 в зимний период, что в условиях длительно существующего йододефицита может приводить к снижению функциональных резервов гипофиза [2, 8] и исключает возможность циклических колебаний гонадотропинов, необходимых для инициации менструального цикла. В то же время летом наблюдается закономерное ослабление механизмов повышенной выработки T_3 и, соответственно, снижение его уровня. В результате появляется резерв для нарастания гонадотропных гормонов и возможность достичь такой амплитуды колебаний ЛГ и ФСГ, при которой наступает менархе. Авторы делают вывод о том, что наступление менархе в летнее время у девочек с ДНЗ является, во-первых, показателем напряжения тиреоидной функции, а во-вторых, фактором риска нарушения репродуктивного здоровья в связи с изменением тиреоидного статуса и соответствующим нарушением центральной гормональной регуляции.

Таким образом, представленные данные убедительно свидетельствуют о мультифакториальной природе ДНЗ, в структуре которой половое созревание является значимым фактором. Учитывая тесную взаимосвязь между морфофункциональным состоянием щитовидной железы с процессами полового созревания, отсутствие адекватной эффективной терапии может сопровождаться формированием тиреоидной недостаточности, нарушениями соматополового развития и значительно ухудшать качество жизни ребенка. Своевременное выделение группы риска как по формированию ДНЗ, так и неблагоприятному течению заболевания позволит предотвратить формирование указанных осложнений и улучшить адаптацию подростка в современном социуме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимova И.А., Петрова С.В., Виноградова Е.И. Структурное и функциональное состояние щитовидной железы у подростков в регионе с йодной недостаточностью // Педиатрия.— 2010.— Т. 89, № 5.— С. 19—24.
2. Бабичев В.Н., Самсонова В.М. Современные представления о механизме взаимодействия гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем в организме // Успехи современной биологии.— 1983.— Т. 95, № 2.— С. 281—292.
3. Багацька Н.В. Значення ендогенних та екзогенних факторів середовища при дифузному нетоксичному зобі у підлітків обох статей в умовах слабого йододефіциту // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. пр.— К.-Луганськ, 2011.— Вип. 22.— С. 250—256.
4. Багацька Н.В., Глотка Л.І. Дерматогліфічні особливості у підлітків, хворих на дифузний нетоксичний зоб // Вісн. ХНУ ім. В.Н. Каразіна.— 2011.— Вип. 13, № 947 (Серія Біологія).— С. 69—73.
5. Багацька Н.В., Деменкова І.Г., Глотка Л.І. Генетичні особливості дифузного нетоксичного зоба у підлітковому віці // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.— 2010.— № 3.— С. 44—48.

6. Багацька Н.В., Плехова О.І., Деменкова І.Г. Характеристика антигенного складу системи HLA у хлопців із дифузним нетоксичним зобом // Ендокринна патологія у віковому аспекті. Проблемні питання: матер. міжнар. наук.-практ. конф.— Х., 2010.— С. 15—16.
7. Буканова С.В., Самсонова А.Н., Ибрагімова Г.В. и др. Тиреоидный статус детей и подростков с диффузным эндемическим зобом // Педиатрия.— 2004.— № 3.— С. 15—18.
8. Варламова Т.М., Соколова М.Ю. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции щитовидной железы // Гинекология.— 2004.— Т. 6, № 1.— С. 6—12.
9. Васечкина Л.И., Абрамова И.Ю., Тюрина Т.К. Особенности роста и развития подростков на фоне изменения тиреоидного статуса // Consilium Medicum.— 2003.— Т. 5, № 5.— С. 111—113.
10. Велданова М.В. Эндемический зоб как микроэлементоз // Медицинский научный и учебно-методический журнал.— 2001.— № 6.— С. 150—173.
11. Власенко М.В. Дерматоглифичні показники як генетичний маркер схильності до дифузного нетоксичного зоба у підлітків // Ендокринологія.— 2007.— Т. 12, № 1.— С. 68—72.
12. Власенко М.В. Дифузний нетоксичний зоб у підлітків: генез, діагностика, лікування: Автореф. дис. ...докт. мед. наук: 14.01.14.— К., 2008.— 39 с.
13. Галкина Н.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В. Генетические факторы в развитии диффузного эутиреоидного зоба // Клиническая и экспериментальная тиреология.— 2008.— Т. 4, № 3.— С. 36—44.
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Кошелева Н.Г. Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йододефицитных заболеваний у беременных // РМЖ.— 2011.— Т. 19, № 1 (Мать и дитя. Акушерство и гинекология).— С. 51—59.
15. Єрохіна О.І. Клініко-патогенетичні аспекти йододефіцитних захворювань у дітей шкільного віку в умовах легкої йодної ендемії: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.10.— Х., 2008.— 21 с.
16. Єрохіна О.І. Особливості фізичного, інтелектуального розвитку та психоемоційного стану дітей, що постійно мешкають в регіоні легкої йодної ендемії // Современная педиатрия.— 2008.— Т. 20, № 3.— С. 18—21.
17. Йен С.С.К., Джаффе Р.Б. Репродуктивная эндокринология / Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе.— М.: Медицина, 1998.— Т. 1.— 704 с.
18. Кандор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Пробл. эндокринологии.— 2001.— Т. 47, № 5.— С. 3—10.
19. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Пыков М.И. Комплексная ультразвуковая оценка эндемического зоба у детей мегаполиса с легкой йодной недостаточностью // Ультразвуковая диагностика.— 1997.— № 4 (20).— С. 20—20.
20. Києв А.В., Савельев А.И., Герасимова А.Ю. и др. Референтные значения тиреотропного гормона и распространенность субклинических нарушений функции щитовидной железы у подростков в регионе легкой йодной дефицита // Пробл. эндокринологии.— 2008.— Т. 54, № 4.— С. 14—17.
21. Кравченко В.І., Лузанчук І.А., Ткачук Л.А. та ін. Моніторинг стану йодного забезпечення жіночого та дитячого населення Автономної Республіки Крим // Ендокринологія.— 2009.— Т. 14, № 1.— С. 42—47.
22. Маменко М.Є. Йододефіцитні захворювання у дітей на сході України // Современная педиатрия.— 2008.— Т. 20, № 3.— С. 22—25.
23. Маменко М.Є. Методи корекції йодного дефіциту: порівняльний аналіз ефективності // Міжнародний ендокрин. журн.— 2009.— № 1 (19).— С. 46—50.
24. Маменко М.Є., Єрохіна О.І. Вікові та статеві особливості формування тиреоїдної патології у дітей // Педиатрія, акушерство та гінекологія.— 2008.— № 6.— С. 30—35.
25. Пархоменко Л.К., Ещенко А.В. Патология пищеварительной системы у детей и подростков с заболеваниями щитовидной железы // Здоровье ребенка.— 2010.— Т. 26, № 5.— С. 107—112.
26. Приступок А.М. Диффузний нетоксический зоб: класифікація, діагностика, профілактика і лікування / 100 избранных лекций по эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева и др.— Х., 2009.— С. 482—492.
27. Пылова С.А. Влияние дефицита йода и некоторых промышленных экотопогенов на формирование патологии щитовидной железы у детей и подростков Республики Карелия // Междунар. эндокрин. журн.— 2010.— № 1 (25).— С. 39—41.
28. Рустембекова С.А., Аметов А.С., Тляшинова А.М. Элементный дисбаланс при патологии щитовидной железы // РМЖ.— 2008.— № 16.— С. 1078—1081.
29. Рустембекова С.А., Тляшинова А.М. Многокомпонентная система в развитии заболеваний щитовидной железы (йод и эндо-экзогенные факторы) // Русский мед. журнал.— 2005.— Т. 54, № 28.— С. 1924—1926.
30. Савченко О.В., Тюпелева П.А., Гололובה С.С. Содержание микроэлементов в крови городских детей с диффузным нетоксическим зобом // Гигиена и санитария.— 2010.— № 1.— С. 27—29.
31. Сенаторова А.С., Теплова Л.Г., Рига Е.А. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей с диффузным нетоксическим зобом // Экспериментальна та клінічна ендокринологія: від теорії до практики (Шості Данилевські читання).— Х., 2007.— С. 99—100.
32. Сорокман Т.В. Спосіб діагностики функції гіпофізарно-тиреоїдної системи у дітей // Пат. 47072А, UA, МКВ А61В10/00, G01N33/78.— № 2001075037; заяв. 17.07.01; опубл. 17.06.02, Бюл. № 6.— С. 4.
33. Троцько М.Д., Кравченко В.І., Бертоліні Р. та ін. Йодне забезпечення та ендемія зоба у дитячого населення Північного регіону України // Журн. АМН України.— 2003.— Т. 9, № 1.— С. 52—61.
34. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Галкина Н.В. Гены — кандидаты тиреоидной патологии // Клиническая и экспериментальная тиреология.— 2005.— Т. 1, № 1.— С. 4—16.
35. Турчин В.І. Йодний дефіцит і патологія шитоподібної залози серед дитячого населення у Північному регіоні України: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.14 / Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України.— К., 2008.— 21 с.
36. Турчина С.І. Изменения тиреоидного статуса подростков с диффузным нетоксическим зобом на этапах полового созревания // Пробл. эндокринологии.— 2010.— № 4.— С. 19—25.
37. Турчина С.І. Характер патології нервної системи у подростков с диффузным нетоксическим зобом // Укр. медичний альманах.— 2011.— Т. 14, № 4 (доп.).— С. 112—114.
38. Турчина С.І. Визначення вмісту тироксину зв'язуючого глобуліну у підлітків із дифузним нетоксичним зобом із застосуванням радіоімунних методів // Укр. радіологічний журн.— 2011.— Вып. 3.— С. 332—334.
39. Турчина С.І. Влияние тиреоидной недостаточности на характер физического развития у детей и подростков с диффузным нетоксическим зобом // Сучасна педиатрія.— 2010.— № 5.— С. 201—204.
40. Турчина С.І. Патологія перинатального періода как значимый прогностический фактор формирования и течения диффузного нетоксического зоба у дітей // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.— 2012.— Т. II, № 4 (6).— С. 175—179.
41. Турчина С.І., Плехова О.І., Багацька Н.В. и др. Особенности клинико-анамнестических данных у детей с диффузным нетоксическим зобом, проживающих в условиях слабого йододефицита // Перинатология и педиатрия.— 2012.— № 3.— С. 121—124.
42. Турчина С.І., Плехова О.І., Косовцова Г.В. Перебіг пубертатного періоду у хлопців, хворих на дифузний нетоксический зоб // Здоровье мужчины.— 2012.— № 3.— С. 189—192.
43. Турчина С.І., Плехова О.І., Косовцова Г.В. та ін. Статеві відмінності у фізичному та статевому розвитку дітей пер- та пубертатного віку, хворих на дифузний нетоксический зоб // Перинатология и педиатрия.— 2011.— № 3 (47).— С. 108—110.
44. Турчина С.І., Плехова О.І., Косовцова Г.В. та ін. Частота дифузного нетоксического зоба серед школярів м. Харкова, що мешкають в умовах легкого йододефіциту // Клініко-епідеміологічні аспекти боротьби та профілактики інфекційних і неінфекційних хвороб серед дітей і дорослих: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю.— Х., 2010.— С. 76—77.
45. Фадеєв В.В. Эутиреоидный зоб: патогенез, диагностика и лечение // Клиническая тиреология.— 2003.— Т. 1, № 1.— С. 3—13.
46. Фадеєв В.В., Абрамова Н.А. Генетические факторы в патогенезе йододефицитного зоба // Пробл. эндокринологии.— 2004.— Т. 50, № 1.— С. 51—55.
47. Фадеєв В.В. Верхний референсный уровень ТТГ — достаточно ли аргументов для его изменения // Пробл. эндокринологии.— 2008.— Т. 54, № 1.— С. 46—50.
48. Шабалина Е.А., Моргунова Т.Б., Орлова С.В., Фадеєв В.В. Селен и щитовидная железа // Клиническая и экспериментальная тиреология.— 2010.— Т. 7, № 2.— С. 7—18.
49. Шилин Д.Е. Минимальная тиреоидная недостаточность у детей // Акт. питання ендокринології дітей та підлітків: Матер. наук.-практ. конф.— Х., 2004.— С. 102—103.
50. Шилин Д.Е. Эндемический зоб у детей и подростков Российской Федерации: диагностика, лечение и профилактика в условиях дефицита йода // Consilium Medicum.— 2005.— Т. 7, № 2 (Электронный ресурс).
51. Asvold B.O., Bjoro T., Nilsen T.I., Vatten L.J. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study // Arch. Intern. Med.— 2007.— Vol. 167, № 13.— P. 1428—1432.
52. Aydin K., Kendirci M., Kurtoglu S. et al. Iodine and selenium deficiency in school-children in an endemic goiter area in Turkey // J. Pediatr. Endocrinol. Metab.— 2002.— Vol. 15, N 7.— P. 1027—1031.
53. Ban Y., Davies T.F., Greenberg D.A. Arginine at position 74 of the HLA-DR beta1 chain is associated with Graves' disease // Genes Immun.— 2004.— Vol. 5, N 3.— P. 203—308.
54. Bastian T.W., Prohaska J.R., Georgieff M.K., Anderson G.W. Perinatal iron and copper deficiencies alter neonatal rat circulating and brain thyroid hormone concentrations // Endocrinology.— 2010.— Vol. 151, N 8.— P. 4055—4065.
55. Biebinger R., Arnold M., Langhans W. et al. Vitamin A repletion in rats with concurrent vitamin A and iodine deficiency affects pituitary TSHbeta gene expression and reduces thyroid hyperstimulation and thyroid size // J. Nutr.— 2007.— Vol. 137, N 3.— P. 573—577.
56. Erek S., Cicero A.F., Caglar O., Erdogan G. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation // Hormones (Athens).— 2010.— Vol. 9, N 3.— P. 263—268.

57. Esipenko B.E., Marsakova N.V. The effect of copper on the metabolism of iodine, carbohydrates and proteins in rats // *Fiziol. Zh.*— 1990.— Vol. 36, N 2.— P. 35—43.
58. Hess S.Y. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2010.— Vol. 24, N 1.— P. 117—132.
59. Levin L., Ban Y., Concepcion E. et al. Analysis of HLA genes in families with autoimmune diabetes and thyroiditis // *Hum. Immunol.*— 2004.— Vol. 65, N 6.— P. 640—647.
60. Lippi G., Montagnana M. Prevalence of folic Acid and vitamin B12 deficiencies in patients with thyroid disorders // *Am. J. Med. Sci.*— 2008.— Vol. 336, N 1.— P. 50—52.
61. Marwaha R.K., Tandon N., Desai A. et al. The Evolution of Thyroid Function with Puberty // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*— 2011.— № 15 (Електронний ресурс).
62. Monzani F.F., Del Guerra P., Caraccio N. et al. Age-related modifications in the regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis // *Horm. Res.*— 1996.— Vol. 46, N 3.— P. 107—112.
63. Sawhney R.C., Rasttigi I., Rastagi G.K. Effect of estrogens on thyroid function. II. Alterations in plasma thyroid hormone levels and their metabolism // *Metabolism.*— 1978.— N 27.— P. 279.
64. Schomburg L., Kohrle J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health // *Mol. Nutr. Food Res.*— 2008.— Vol. 52, N 11.— P. 1235—1246.
65. Silva A.C., Marassi M.P., Muhlbauer M. Retinoic acid effects on thyroid function of female rats // *Life Sci.*— 2009.— Vol. 84, N 19—20.— P. 673—677.
66. Tahboub R., Arafah B.M. Sex steroids and the thyroid // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2009.— Vol. 23, N 6.— P. 769—780.
67. Thomas S.R., McTamney P.M., Adler J.M. et al. Crystal structure of iodotyrosine deiodinase, a novel flavoprotein responsible for iodide salvage in thyroid glands // *J. Biol. Chem.*— 2009.— Vol. 284, N 29.— P. 19659—19667.
68. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice // *Nova Science.*— 2009.— 250 p.
69. Triggiani V., Tafaro E., Giagulli V.A. et al. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.*— 2009.— Vol. 9, N 3.— P. 277—294.
70. Weber G., Vigone M.S., Stroppa L., Chiumello G. Thyroid Function and puberty // *Pediatr. Endocrinol. Metab.*— 2003.— Vol. 16, N 2.— P. 253—257.
71. Zimmermann M.B. Interactions of vitamin A and iodine deficiencies: effects on the pituitary-thyroid axis // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*— 2007.— Vol. 77, N 3.— P. 236—240.

Дифузний нетоксичний зоб і статеве дозрівання (огляд літератури та власні дані)

С.І. Турчина

У роботі представлено аналітичний огляд літератури, що свідчить про значуще місце статевого дозрівання серед чинників, які впливають на формування дифузного нетоксичного зоба (ДНЗ) у підлітків — мешканців регіону із легким йододефіцитом. Відображено особливості перебігу пубертату у підлітків із ДНЗ та негативний вплив тиреоїдної дисфункції на соматостатевий розвиток і соматичне здоров'я.

Ключові слова: дифузний нетоксичний зоб, статеве дозрівання, підлітки.

Diffuse nontoxic goiter and puberty (literature review and own data)

S.I. Turchina

The article presents an analytical review of literature indicating that puberty occupies a significant place among the factors influencing on the formation of the diffuse nontoxic goiter (DNG) in adolescents who are living in the conditions of a mild iodine deficiency. The features of the course of puberty in adolescents with DNG as well as negative impact of thyroid dysfunction on their somatic and sexual development and somatic health are shown.

Key words: diffuse nontoxic goiter, puberty, adolescents.

Основные подходы к лечению маточных кровотечений в пубертатном возрасте



В.А. Дынник

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

В работе представлен аналитический обзор данных литературы за последние 20 лет по вопросу, касающемуся современных взглядов на лечение маточных кровотечений в подростковом возрасте. Несмотря на достаточно многочисленные исследования, остаются вопросы, на которые еще предстоит дать ответ: причины рецидивирования заболевания, оптимальные сроки назначения гормональной терапии, влияние гормонотерапии в подростковом возрасте на репродуктивную функцию в будущем.

Ключевые слова: пубертатные маточные кровотечения, распространенность, причины возникновения, лечение.

Пубертатные маточные кровотечения (ПМК) — сложное полиэтиологическое заболевание, которое возникает вследствие влияния различных неблагоприятных экзо- и эндогенных факторов как на центральные механизмы, регулирующие менструальную функцию, так и непосредственно на гонады. В структуре гинекологических заболеваний среди девочек-подростков они составляют, по данным разных авторов, от 20,0 до 46,0 % [18, 22, 45].

В последнее время увеличивается количество больных с ПМК, что, вероятно, связано как с ухудшением материальных условий жизни, так и с увеличением удельного веса пациенток, имеющих врожденные и хронические соматические заболевания.

Дисфункциональные маточные кровотечения пубертатного периода оказывают влияние на общее состояние здоровья, ухудшают трудоспособность и качество жизни подростка.

Основной целью терапии маточных кровотечений является остановка кровотечения и улучшение качества жизни. Лечение больных с ПМК состоит из нескольких этапов: первый этап — это ос-

тановка кровотечения, второй — выяснение наличия и лечение сопутствующей патологии, метаболических нарушений, назначение общеоздоровительных мероприятий и третий — профилактика рецидивов кровотечения, нормализация менструального цикла [18, 35].

Терапия маточных кровотечений в подростковом возрасте проводится в основном консервативными методами, в исключительных случаях применяется оперативный метод.

Консервативные методы лечения включают использование спектра как негормональных лечебных средств (гемостатические, утеротонические, общестимулирующие, витамины, легкие седативные препараты и т. п.), физических факторов, так и гормональных препаратов (эстрогены, гестагены, комбинированные эстроген-гестагенные препараты). Большинство исследователей указывают на то, что лечение маточных кровотечений в пубертатном периоде должно быть комплексным и включать остановку кровотечения, и нормализацию менструального цикла, причем используемые препараты должны иметь минимальное количество побочных эффектов [8, 45, 66]. Не менее важ-

Стаття надійшла до редакції 28 березня 2013 р.

Дынник Вікторія Олександрівна, д. мед. н., ст. наук. співр., вчений секретар
61153, м. Харків, просп. 50-річчя ВЛКСМ, 52-А. Тел. (057) 262-70-71
E-mail: iozdp@ukrpost.ua

ной является также коррекция физического и психического статуса [13, 33, 36].

Все авторы [12, 13, 18, 33, 63] сходятся во мнении, что начинать лечение пациенток с ПМК нужно с устранения отрицательных эмоций, создания психического и физического покоя, назначения рациональной диеты, богатой витаминами, соблюдения правильного режима труда и отдыха.

При компенсированном состоянии лечение нужно начинать с негормональных, симптоматических средств. При выборе метода лечения и построении рациональных схем терапии необходимо учитывать предполагаемую причину, продолжительность и тяжесть кровотечения, степень астенизации и анемизации больной, уровень полового созревания, данные УЗД-органов малого таза, характер сопутствующей патологии, гормональный статус пациентки [12, 18, 35, 52, 61].

Известно, что при маточных кровотечениях происходит активация плазминогена в эндометрии. В связи с этим на первом этапе лечения у большинства больных с ПМК используются ингибиторы перехода плазминогена в плазмин — аминокaproновая кислота (АКК), в последние годы широкое распространение получила также транексамовая кислота. Считается, что АКК и транексамовая кислота являются практически единственными препаратами — ингибиторами активации фибриногена [16, 31]. Большинство современных клинических исследований свидетельствует о том, что использование АКК и транексамовой кислоты уменьшает интенсивность кровянистых выделений [9, 16, 35, 55, 59]. Применяют АКК в виде порошка по 5,0–6,0 г в сутки *per os* в 5–6 приемов или внутривенно капельно 5 % раствор 50,0–100,0 мл. Транексамовую кислоту назначают *per os* в дозе 0,5 г 3–4 раза в сут или парентерально 10,0 % раствор [8, 45, 69].

Гемостатическим средством, способным остановить кровотечение, связанное с нарушением проницаемости капилляров, является этамзилат натрия, или «Дицинон». Его использование способствует уменьшению интенсивности кровотечения, проницаемости и ломкости капилляров, увеличению физиологической активности тромбоцитов. Назначают его *per os* или парентерально. Гемостатический эффект препарата проявляется при в/в введении уже через 5–15 минут, при в/м несколько медленнее, при приеме *per os* — через 3 ч. Подобно другим негормональным препаратам, используемым для остановки маточного кровотечения, он эффективен только при наличии кровотечения [59].

С целью уменьшения кровопотери назначают препараты, оказывающие влияние на сократительную деятельность матки (окситоцин, питуитрин) [33, 47, 38]. Однако последнее время появляются сообщения о том, что использование утеротонических препаратов при ДМК малоэффектив-

но, так как повышение сократительной деятельности матки не является патогенетическим способом лечения этих состояний [9, 44]. Наши исследования показали, что в патогенезе ПМК определенную роль играет нарушение содержания окситоцина в сыворотке крови. Более чем у половины (61,9 %) пациенток определялось его снижение, и только у 31,0 % окситоцин оставался в пределах нормальных значений [21]. В литературе имеются сведения о том, что окситоцин оказывает центральное действие: способствует выработке простагландинов (ПГ), принимает участие в регуляции эстрогенообразования в яичниках и процессах продукции тропных гормонов, особенно ПРЛ [2, 18]. Наиболее эффективным у больных с ПМК оказалось введение окситоцина внутривенно капельно. Это связано прежде всего с тем, что период полураспада окситоцина составляет 30 мин, в связи с этим медленное капельное введение способствует большей эффективности за счет увеличения продолжительности действия.

Гемостатический эффект оказывает применение аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), которая влияет на обменные процессы, стимулирует сократительную деятельность миометрия, принимает участие в проведении нервных импульсов в вегетативных узлах, улучшает агрегационную функцию тромбоцитов [33, 38].

Последние 20 лет при лечении дисфункциональных маточных кровотечений репродуктивного и климактерического периодов применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [45, 68]. НПВП взаимодействуют с комплексом арахидонат-циклооксигеназа, предотвращая образование стабильных простагландинов и лейкотриенов [68]. Некоторые НПВП (мефенаминовая кислота) также способны связываться с рецепторами простагландина E₂ [48, 68]. В терапии ДМК используются такие НПВП, как мефенаминовая кислота, напроксен, ибупрофен, диклофенак натрия, индометацин. Из всех перечисленных препаратов чаще всего используют мефенаминовую кислоту. Рандомизованные клинические исследования относительно эффективности использования отдельных НПВП при лечении женщин с ДМК в сравнении с плацебо, другими НПВП, альтернативными методами медикаментозной терапии (этамзилат натрия, прогестины) выявили, что наиболее эффективно применение мефенаминовой кислоты относительно уменьшения маточного кровотечения [9, 66]. Имеются публикации относительно использования НПВП в подростковом возрасте [8, 45]. Мы разработали схему применения мефенаминовой кислоты в подростковом возрасте [20].

Следует отметить, что мефенаминовая кислота в сравнении с остальными НПВП оказывает наименьшее ulcerогенное действие, имеет очень высокую мембраностабилизирующую активность,

предупреждая тем самым гипоксический гемолиз эритроцитов, обладает антиоксидантными и гепатопротективными свойствами за счет стабилизации мембран гепатоцитов [48]. Мефенаминовую кислоту при ПМК мы назначали после еды по 0,5 г 4 раза в сут до полного гемостаза [20, 33, 38].

Эффективность негормонального гемостаза с включением в комплекс терапии мефенаминовой кислоты достигает 72–74 %, что достоверно выше, чем использование только традиционной негормональной терапии, рекомендуемой приказом МЗ Украины № 582 от 15.12.2003 г. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». С целью профилактики рецидивов ПМК препарат назначают на протяжении последующих 3-х менструальных циклов за 5–7 дней до начала и во время менструации. Мефенаминовая кислота хорошо переносится, однако не рекомендуется пациенткам, страдающим язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки, пиелонефритом и другими заболеваниями почек.

В последние годы появляются сообщения о применении препарата «Новосэвен» при профузных маточных кровотечениях и наличии выраженной анемии как альтернативы выскабливанию слизистой оболочки матки [5]. Использование рекомбинантного активированного фактора VIIa («Новосэвен») в/в в дозе 4,8 мг способствует образованию тромбина и активации тромбоцитов в зоне повреждения с созданием гемостатической пробки. Таким образом обеспечивается местный гемостаз.

При лечении ПМК широко используются лечебные растения: крапива, водный перец, тысячелистник, чистец буквицветный, пастушья сумка, горец почечуйный, калина и прочие, которые назначаются в виде настоев или отваров [19, 46].

Негормональное лечение направлено на различные звенья патогенеза ПМК. Учитывая, что большее значение в возникновении ПМК имеют стрессовые ситуации, при лечении используют седативные средства, транквилизаторы [11, 31]. Для повышения иммунологической реактивности у больных с ПМК предлагают применять антигистаминные и общеукрепляющие средства [30, 31, 44].

В пубертатном возрасте при лечении ПМК большое распространение приобрели физиотерапевтические методы терапии: кальций-, бром-, новокаин-электрофорез (воротник по Щербаку), сернокислый магний-электрофорез на участки верхних шейных симпатических ганглиев, электросон [29, 42]. В основе механизма лечебного действия физических факторов с их местным влиянием лежит рефлекторный ответ организма, который реализуется через нейрогуморальные пути в виде активации биорегуляции, изменений интенсивности биохимических и биофизических процессов с улучшением трофики тканей. Рефлекторный принцип и нейрогуморальный меха-

низм лечебного действия физических факторов в современный период являются общепринятыми [26, 42]. Малые дозы физической энергии способствуют стимуляции тканевого метаболизма, повышению реактивности организма и стойкости его систем к отрицательному внешнему влиянию, совершают саногенетический эффект. Большие дозы, наоборот, могут вызвать неблагоприятное, негативное влияние на биохимические и биофизические процессы в организме [26, 41]. Применение кальций-гальванического воротничка, бром- и новокаин-электрофореза по Щербаку оказывает влияние на верхние шейные симпатические ганглии и область каротидных синусов и вызывает положительное рефлекторное влияние на гипоталамические центры. Вследствие этого не только наступает гемостаз, но и происходит нормализация менструальной функции. По мнению В.М. Стругацкого [42], достаточно эффективным при ПМК на фоне умеренной и низкой эстрогенной активности является применение эндоназального кальций-электрофореза. При этом происходят изменения в центральных регулирующих механизмах, которые, в свою очередь, вызывают перестройку функционального состояния периферических рецепторов и нормализацию гормональной активности яичников, усиливают кровообеспечение и тонус тучной мускулатуры органов малого таза.

Среди немедикаментозных средств лечения ПМК достаточно широко используются разные рефлекторные методы [7, 15, 25, 27, 32, 37]. В литературе есть сообщения об успешном использовании при ДМК стимуляции шейки матки [4, 34]. Использование шеечно-гипоталамо-гипофизарного рефлекса легло в основу разработки разных видов дозированной гипотермии (ректальной и влагалищной). Ее эффективность в подростковом возрасте составила 74,1–76,5 % [1, 3]. В.К. Ярославский и соавт. [47] считают, что наиболее результативными при лечении нарушений менструального цикла являются иглорефлексотерапия и магнитотерапия.

Механизм действия аку- и электроакупунктуры основывается на том, что раздражение биологически активных точек кожи оказывает влияние на разные нервные окончания, находящиеся в коже, мышцах, сосудистых сплетениях, оболочках нервов и др. При этом развиваются разные по выраженности местные и общие рефлекторные реакции, которые изменяют функциональное состояние центральной, периферической и вегетативной нервной систем, влияя тем самым на деятельность эндокринных желез [25, 32, 37].

Имеются сообщения об использовании КВЧ-терапии при ПМК. Применение электромагнитных волн миллиметрового диапазона вызывает перестройку структурных элементов кожи и активацию нервных проводников, которые имеют тоническую активность. Вследствие этого реализуются

кожно-висцеральні і, опосередовано, висцеро-висцеральні рефлекси, нейростимулюючий, іммунокоригуючий ефекти, змінюється рівень проліферативних і секреторних преобразованій в тканинах організму [3, 40].

При неоднократному рецидивуванні ПМК ряд авторів [11, 18] рекомендують проведення гистероскопії з обов'язковою біопсією ендометрія для виключення його патології.

Незважаючи на велике число існуючих методів негормонального лікування ПМК, найбільш популярним і рекомендованим міжнародними експертами способом корекції порушень менструальної функції і профілактики рецидивів ПМК залишається гормонотерапія [6, 38].

З кінця 70-х років ХХ століття в світовій і вітчизняній практиці з гемостатичною метою почали широко використовуватися гормональні препарати. Найбільш старим методом швидкої зупинки ПМК є інтенсивне введення естрогенів. Їх гемостатичний ефект пояснюється зміною судинного тону і проникності стінок на капілярному рівні, уповільненням фібринолізу, гальмуванням виділення ФСТ, зміною співвідношення між ними і ЛГ, а також відновленням діяльності системи гіпоталамус—гіпофіз—яєчники [6]. Естрогенний гомеостаз показаний хворим з вираженою гіпоестрогенією, при дебюті кровотечення з менархе або в перший рік становлення функції. В цей період статевих розвою менструальна функція знаходиться на етапі становлення, і для неї характерні однофазні менструальні цикли [2, 18]. Считается, що гемостаз естрогенними препаратами може бути одночасно і діагностичним тестом для оцінки компенсаторних можливостей репродуктивної системи [45]. Тем не менше, по думці І.Б. Вовк [12], проведення гормонального гемостаза тільки естрогенами в підлітковому віці небажано, так як кровотечення «відміни» має виражений характер і призводить до вторинної аменореї і угнетенню центральних механізмів регуляції менструальної функції.

З метою зупинки кровотечення найбільш широко застосовуються синтетичні комбіновані естроген-прогестинні препарати або оральні контрацептиви (ОК). Можливість перорального прийому, виражений гемостатичний ефект і нормалізація менструального циклу є їх перевагою порівняно з іншими гормональними препаратами. При лікуванні ПМК використовуються тільки монофазні препарати: «Рігевідон», «Регулон», «Марвелон», «Фемоден» і др., що містять 0,03 мг етинілестрадіола. Прогестинний компонент складають гестагени II—III покоління: левоноргестрел 0,15 мг («Рігевідон», «Регулон», «Мікрогінон»), 0,075 гестодена («Фемоден»), 0,15 дезогестрела («Марвелон») [14, 30, 57].

Синтетичні естроген-гестагенні препарати викликають інгібувальний вплив на гіпоталамо-гіпофізарну систему, специфічний вплив на ендометрій (регресія проліферативних процесів в ендометрії), сприяють активації агрегаційної здатності тромбоцитів, їх адгезії до інтими капілярів [50, 56, 70].

По думці одних авторів [6, 14, 30, 45], застосування з метою гемостаза гормональних препаратів, навіть в великих дозах, не призводить до виникнення ускладнень. Більш того, тимчасова блокада гіпоталамо-гіпофізарної системи може призвести до відновлення її функції після відміни препарату, що в свою чергу сприяє тривалій нормалізації менструальної функції. Інші вважають, що так званий rebound effect [70] на відміну гормональних препаратів не виникає. Навпаки, реєструються прояви гіперторможження в гіпоталамо-гіпофізарній системі і не відбувається відновлення менструацій [54].

Для лікування ПМК використовуються тільки монофазні препарати: «Рігевідон», «Регулон», «Марвелон», «Фемоден», «Мікрогінон», «Мінізістон», «Діане-35», «Ярина». Застосування ОК дозволяє зменшити сумарну дозу естрогенів, а одночасний прийом гестагенів призводить до того, що разом з регенерацією ендометрія і закриттям кровоточивих ділянок відбувається децидуальна трансформація ендометрія, т. є. підготовка до повного його відторгнення. Більш тривалий прийом ОК супроводжується зменшенням товщини слизової оболонки матки [60]. Існує багато схем прийому препаратів ОК з гемостатичною метою [6, 45, 56, 58, 71]. Основні публікації, присвячені проблемі лікування ПМК, пропонують, як правило, використання високодозованих монофазних ОК. Деякі автори рекомендують призначати для досягнення гемостаза одразу до 4—6 таблеток препарату, який відповідає міжнародним стандартам [6, 44, 45]. Інші вважають, що гормональний гемостаз нецелесообразно починати з максимально високих доз гормональних засобів, так як великі дози гормонів можуть бути додатковою навантаженням на печінку і досить часто призводять до появи побічних ефектів — тошноти, блювоти, підвищенню артеріального тиску, виникненню тромбоемболії, алергії [44, 70].

Е.В. Уварова і соавт. [45] показали високу ефективність застосування «Регулону» (30 мкг етинілестрадіола і 150 мкг дезогестрела) по 1/2 таблетки кожні 4 ч до виникнення гемостаза. Основами для цих рекомендацій послужили дані про те, що максимальна концентрація ОК в крові досягається через 3—4 ч після перорального прийому і суттєво знижується в наступні 2—3 ч. Сумарна гемостатична до-

за этинилэстрадиола при этом колеблется от 60 до 90 мкг, что почти в три раза меньше традиционно используемой. Постепенное снижение дозы ОК на 1/2 таблетки в сут не вызывает, как правило, возобновления кровотечения.

Ю.А. Гуркин [18] с целью достижения гемостаза и дальнейшей регуляции менструальной функции в подростковом возрасте рекомендует применять гормональные препараты на протяжении 2–4 мес.

По мнению И.Б. Вовк и В.Ф. Петербургской [12], ОК необходимо назначать по одной таблетке до 3-х раз в день в зависимости от интенсивности кровотечения. Как правило, остановка кровотечения происходит в первые сутки, однако назначенную дозу препарата не снижают в течение 3-х суток. В последующие дни доза препарата постепенно снижается до одной таблетки в сутки.

На основании многолетних исследований в ДУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины» предложена следующая схема гормонального гемостаза [33, 38]. В первые сутки препарат назначают по одной таблетке через 2–3 ч, но не более 4–6 таблеток в день, в зависимости от возраста, до достижения гомеостаза с дальнейшим медленным (на 0,5 таблетки) снижением дозы препарата до 1 таблетки в день. При снижении дозы более чем на одну таблетку в сут резко возрастает риск возникновения «кровотечения прорыва». Общая продолжительность курса гормонотерапии может составлять от 10 до 21 дня и зависит от общего состояния больной и показателей гемоглобина. Как правило, первый курс проводится на протяжении 21 дня, а продолжительность дальнейших курсов определяется строго индивидуально. Через 2–4 дня после отмены препарата наступает менструальноподобная реакция. В последующем с целью регуляции менструальной функции назначается гормонотерапия на 2–4 месяца. Лечение проводится по обычной контрацептивной схеме, с 1-го или 5-го по 25-й день цикла, предпочтение отдается низкодозированным препаратам («Фемоден», «Минулет», «Мерсилон», «Логест», «Ярина»). При появлении кровянистых выделений на фоне терапии (так называемого «кровотечения прорыва») дозу препарата следует удвоить. Если кровянистые выделения «прорыва» появляются задолго до окончания курса (с 10–15-го дня цикла), то в следующем цикле можно поменять препарат на другой, с более высоким содержанием гормональных компонентов. При необильных менструальноподобных реакциях повторные курсы целесообразно назначать по сокращенной схеме на протяжении 10 дней (с 15–25-го дня цикла). Лучший эффект при этом достигается благодаря тому, что торможение гипоталамо-гипофизарной функции во время этого лечения кратковременно и аналогично физиологической картине у здоровых девушек во второй фазе менструального цикла.

Комбинированные эстроген-гестагенные препараты могут назначаться больным при любых патогенетических вариантах ПМК. Но нужно иметь в виду, что у больных с выраженной гипоестрогенной продолжительное назначение этих препаратов может приводить к развитию синдрома гиперторможения [31, 45]. Им более показана циклическая гормонотерапия. При проведении гормональной терапии необходимо регулярно исследовать функциональное состояние печени. Рекомендуется назначение желчегонных препаратов («Аллохол», «Холензим», «Фламин»), гепатопротекторов («Силимарин», «Эссенциале», «Галстена»).

В последние годы, согласно рекомендациям ВОЗ, при лечении менструальных нарушений все шире используются гестагенные препараты [10, 39, 54].

Гестагены способствуют нормализации секреции гонадолиберина, что в свою очередь приводит к восстановлению функции яичников при ДМК. Кроме этого, они оказывают влияние на трансформацию слизистой оболочки матки, переводя ее из фазы пролиферации, которая происходит под монотонным действием эстрогенов, в секреторную фазу. Именно это свойство указанных препаратов используется при лечении дисфункциональных маточных кровотечений, обусловленных нарушением центральных регуляторных механизмов репродуктивной системы и недостаточностью гормона желтого тела [49, 51, 53, 64, 67].

Вместе с тем многие гестагены — производные норстероидов обладают вирулизирующими свойствами и отрицательно влияют на уровень липидов и глюкозы крови, вызывают гистологические изменения в стенках сосудов [62, 66].

Появление аналогов натурального прогестерона, которые не имеют отрицательных системных эффектов, присущих препаратам норстероидного ряда, позволило применять их с целью гемостаза в подростковом возрасте. Назначение «Дюфастона» и «Утрожестана» [10, 12] не вызывает расстройств гипофизарно-яичниковой системы и не угнетает овуляцию. Они способствуют секреторной трансформации эндометрия. Однако гестагены не дают быстрого гемостатического эффекта, поэтому при обильных кровотечениях и выраженной анемии назначать гестагенный гемостаз нецелесообразно [64, 67].

В последние годы после гемостаза с целью профилактики нарушений менструальной функции все шире применяют комплексные гомеопатические препараты [19, 28]. Особую значимость они приобретают при лечении юных пациенток, у которых имеет место возрастная неполноценность центральных механизмов, регулирующих менструальную функцию.

Широко используется «Дисменорм», «Ременс», производство которых соответствует мировым стандартам GMP, они не содержат гормональных компонентов, хорошо переносятся больными, регу-

лируют ритм, интенсивность и продолжительность менструальных кровотечений [17, 33]. Назначают их по одной таблетке трижды в день на протяжении 2–3-х месяцев до полной нормализации цикла. В некоторых случаях, как и у других препаратов естественного происхождения, их эффект наступает позднее, чем у синтетических лечебных средств, тем не менее длится он намного дольше.

Довольно широкое распространение при расстройствах менструального цикла приобрело использование антигомотоксической терапии [23]. Гомотоксикология является разделом альтернативной медицины, которая совмещает в себе алло-

патию и гомеопатию [23, 24]. Терапия комплексными антигомотоксическими препаратами приводит к восстановлению нарушенных регуляторных процессов в организме, активации функции детоксикации, стимулирует собственные иммунные силы [23, 43].

Таким образом, все вышеупомянутое свидетельствует о том, что проблему эффективности терапии больных с ПМК нельзя считать решенной в полной мере, она до сих пор актуальна. Многочисленность предложенных методов лечения свидетельствует об их несовершенстве или об отсутствии дифференцированных показаний к их назначению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисян А.Н., Таванян Н.М. Катамнез больных с дисфункциональными маточными кровотечениями, леченных методом локальной гипотермии // Актуальные вопросы гинекологии детей и подростков: тез. I Всесоюзной конференции.— Ереван, 1982.— С. 204—206.
2. Бабичев Н.В. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы // Пробл. эндокринологии.— 1998.— № 1.— С. 3—12.
3. Безопасная В.В. Применение КВЧ-терапии для лечения больных с ювенильными маточными кровотечениями // Актуальные проблемы охраны здоровья девушек-подростков: тез. докл.— Х., 1993.— С. 144—145.
4. Богданова А.Б., Григорьев М.Ю. Обработка шейки матки эфиром с целью гемостаза при ювенильных кровотечениях // Вопр. охраны материнства и детства.— 1975.— № 12.— С. 64—67.
5. Богданова Е.А. и др. Лечение обильных маточных кровотечений пубертатного периода с применением препарата НовоСэвен // Репродуктивное здоровье молодежи— здоровье следующих поколений: материалы XI Европейского конгресса детских и подростковых гинекологов.— СПб, 2008.— С. 50—51.
6. Богданова Е.А. Комбинированные оральные контрацептивы в терапии заболеваний репродуктивной системы у девочек // Русск. мед. журн.— 2001.— № 19.— С. 829—833.
7. Валиулина Н.З., Трубина Т.Б. Иглорефлексотерапия в комплексном лечении ювенильных маточных кровотечений // Актуальные проблемы детской и подростковой гинекологии и эндокринологии: материалы II Республик. науч.-практ. конф.— Уфа, 1996.— С. 68—69.
8. Веселова Н.М. Особенности ведения девочек-подростков с маточными кровотечениями пубертатного периода // Пробл. репродукции.— 2007.— № 3.— С. 25—29.
9. Веселова Н.М. Оценка эффективности различных методов регулирующей терапии у девочек-подростков с маточными кровотечениями пубертатного периода // Проблемы репродукции: материалы первого междунар. конгр. по репродуктивной медицине.— М., 2006.— С. 38—39.
10. Вовк И.Б. и др. Прогестины в восстановлении гипофизарно-яичниковых взаимоотношений при ювенильных кровотечениях // Актуальные проблемы детской и подростковой эндокринологии: тез. докл. науч.-практ. конф.— Х., 1995.— С. 30.
11. Вовк И.Б., Петербурзька В.Ф. Свчасна діагностика і терапія пубертатних маткових кровотеч у дівчаток — запорука репродуктивного здоров'я // Нова медицина.— 2003.— № 5.— С. 46—50.
12. Вовк И.Б., Петербурзька В.Ф., Хомінська З.Б. До питання про лікування ювенильних маткових кровотеч у періоді статевого дозрівання // Педіатрія, акушерство та гінекологія.— 2002.— № 2.— С. 125—128.
13. Гайворонская Е.Б., Микиртурмова Б.Е. Психотерапия в комплексном лечении ювенильных маточных кровотечений // Современные проблемы детской и подростковой гинекологии в России: материалы V Всероссийской науч.-практ. конф.— СПб, 2003.— С. 107—110.
14. Герасимов Т.В. та ін. Прийнятність та ефективність використання комбінованих гормональних контрацептивів у підлітків // 36. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України.— К., 2001.— С. 144—146.
15. Глебова Н.Н. и др. Метод электропунктуры при лечении ювенильных кровотечений // Современные проблемы детской и подростковой гинекологии: тез. докл. I Всероссийской науч.-практ. конф. детских и подростковых гинекологов.— СПб, 1993.— С. 40—41.
16. Грищенко О.В. и др. Терапевтические подходы к лечению ювенильных маточных кровотечений с использованием транексамовой кислоты // Розлади менструальної функції у дівчат-підлітків та їх відалені наслідки: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф.— Х., 2008.— С. 29—30.
17. Громова А.М., Чопорова М.С., Ліхачов В.К. Застосування нетрадиційних методів лікування хворих на ювенільні маткові кровотечі // Буковинський мед. вісн.— 2000.— № 2—3.— С. 49—52.
18. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: рук. для врачей.— СПб: Фолиант, 2000.— 574 с.
19. Гуркин Ю.А. и др. Гомеопатические средства в практике детского и подросткового гинеколога // Соматическое и репродуктивное здоровье подростков: материалы науч.-практ. конф.— СПб, 1999.— С. 35—37.
20. Диннік В.О. Пат. 33917, UA, МКВ А61К31/195. Спосіб лікування ювенільних маткових кровотеч; заявник і патентовласник ДУ «ІОЗДП АМНУ».— № 099042422; заявл. 28.04.99; опубл. 15.02.01; Бюл. № 1.
21. Диннік В.О. Роль окситоцину у формуванні пубертатних маткових кровотеч // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.— 2010.— № 4.— С. 39—43.
22. Диннік В.О. Характеристика клінічного перебігу вперше виниклих пубертатних маткових кровотеч // Медицина сегодня и завтра.— Х., 2003.— № 3.— С. 125—128.
23. Ильенко П.И. Проблема дифференцированного подхода к назначению антигомотоксической терапии при вирусных и антибактериальных инфекциях в педиатрии // Детское здравоохранение России: стратегия и развитие: тез. докл. IX съезда педиатров России.— М., 2001.— С. 1—5.
24. Ильенко П.И., Харитоновна Н.А. Принципы использования гомеопатической терапии в педиатрии // Вопр. современной педиатрии.— 2002.— Т. 1, № 5.— С. 58—62.
25. Кищенко В.В. и др. Применение электропунктуры при ювенильных маточных кровотечениях // Актуальные проблемы охраны здоровья девушек-подростков: тез. докл.— Х., 1993.— С. 141—142.
26. Клиническая физиотерапия / под ред. В.В. Оржешковского.— К.: Здоров'я, 1984.— С. 3—91.
27. Кокolina В.Ф., Лаптева О.Н. Су джок акупунктура при нарушениях менструальной функции у детей и подростков // Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 10-летию Республиканской детской клинической больницы.— М., 1995.— С. 65—66.
28. Коренева Е.М., Карпенко Н.А. Фитоэстрогены. Влияние на репродуктивную систему // Пробл. эндокринной патологии.— 2007.— № 3.— С. 87Н.А.96.
29. Корнилова А.И. и др. Лечение больных с ювенильными маточными кровотечениями // Акушерство и гинекология.— 1987.— № 11.— С. 49—52.
30. Кротин П.Н. и др. Современный подход к терапии в лечении ювенильных маточных кровотечений // Современные проблемы детской и подростковой гинекологии в России: материалы V Всероссийской науч.-практ. конф.— СПб, 2003.— С. 80—83.
31. Крупко-Большова Ю.А. Ювенильные кровотечения // Патология полового развития девочек и девушек.— К., 1990.— С. 53—89.
32. Кукушкина Л.В. Иглорефлексотерапия в комплексном лечении и реабилитации ювенильных маточных кровотечений // Современные проблемы детской и подростковой гинекологии: тез. докл. I Всероссийской науч.-практ. конф. детских и подростковых гинекологов.— СПб, 1993.— С. 31—32.
33. Лікування дівчат-підлітків із порушеннями статевого розвитку і менструальної функції: метод. рек. / ДУ «ІОЗДП АМНУ»; уклад.: С.О. Левенюк та ін.— Х., 1999.— 28 с.
34. Манасова Г.С. Использование электростимуляции при дисфункциональных маточных кровотечениях у девочек // Актуальны питання гінекології дітей та підлітків: тези II наук.-практ. конф.— Одеса, 1995.— Т. 2.— С. 55—56.
35. Мардонова С.М. Современные подходы к лечению ювенильных маточных кровотечений // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России.— 2008.— С. 417.
36. Матышина Л.А., Золотко Е.В., Синенко Л.В. Роль психогенных факторов в развитии психоэмоциональных нарушений у девочек и девочек-подростков с пубертатными маточными кровотечениями (ПМК) // Нейрогормональная регуляция функций жіночої репродуктивної системи у періоді її становлення в нормі та при патології: матеріали симп.— Х., 2001.— С. 67—72.

37. Нетрадиционные методы лечения в акушерстве и гинекологии / Под ред. проф. А.Г. Коломийцевой.— К.: Здоровье, 1996.— 264 с.
38. Пубертатні маткові кровотечі та дисменорея у дівчат: метод. рек. / ДУ «ПАГ АМНУ», ДУ «ЮЗДП АМНУ»; уклад.: І.Б. Вовк та ін.— К., 2002.— 23 с.
39. Саидова Р.А. и др. Коррекция нарушений менструальной функции дюфастоном у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями репродуктивного периода // Акушерство и гинекология.— 2004.— № 1.— С. 55—68.
40. Соломкина Н.Ю. Физические факторы в комплексном лечении и реабилитации девочек с ювенильными маточными кровотечениями // Современные проблемы детской и подростковой гинекологии в России: материалы V Всероссийской науч.-практ. конф.— СПб, 2003.— С. 116—118.
41. Стругацкий Б.М. и др. О новых возможностях физиотерапии ювенильных кровотечений // Вопр. охраны материнства и детства.— 1981.— № 4.— С. 54—57.
42. Стругацкий В.М. Физические факторы в акушерстве и гинекологии.— М.: Медицина, 1981.— 208 с.
43. Тираспольская И.В. Антигомотоксическая терапия в практике акушерско-гинеколога: краткое справочное рук.— М.: Арнебия, 2001.— С. 121—124.
44. Уварова Е.В. и др. К вопросу о стандартах диагностики и терапии при маточных кровотечениях пубертатного периода // Русский мед. журн.— 2005.— Т. 13, № 1.— С. 48—51.
45. Уварова Е.В., Веселова Н.М., Белоконь И.П. Объективность и адекватность гормонального лечения девочек с маточными кровотечениями в пубертатном периоде // Репродуктивное здоровье детей и подростков.— 2008.— № 5.— С. 53—65.
46. Шушунова М.С. Нетрадиционные методы лечения гинекологических заболеваний у девочек и девочек-подростков.— М., 2000.— С. 87—100.
47. Ярославский В.К. и др. Индивидуальный подход к лечению ювенильных маточных кровотечений // Современные проблемы детской и подростковой гинекологии: тез. докл. I Всероссийской науч.-практ. конф. детских и подростковых гинекологов.— СПб, 1993.— С. 38—40.
48. Bonnar J., Sheppard B.L. Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid and tranexamic acid // British Medical Journal.— 1996.— Vol. 313, N 7057.— P. 79—82.
49. Bruni V. et al. A comparison of cycle control and effect on well-being of monophasic gestodene-, triphasic gestodene- and monophasic desogestrel-containing oral contraceptives // Gynecol. Endocrinol.— 2000.— Vol. 14.— P. 90—98.
50. Buckley C.H., Fox H. The effect of therapeutic and contraceptive hormones on the endometrium // Biopsy pathology of the endometrium.— London, 1989.— P. 68—92.
51. Clarke A.K., Miller S.J. The debate regarding continuous use of oral contraceptives // Ann. Pharmacother.— 2001.— Vol. 35.— P. 1480—1484.
52. De Cherney et al. Clinical manifestation and treatment of dysfunctional uterine bleeding // Obstet. and Gynecol.— 2009.— Vol. 28.— P. 333—348.
53. Dusterberg B. et al. A three-year investigation into efficacy, cycle control and tolerability of a new low-dose monophasic oral contraceptive containing gestodene // Gynecol. Endocrinol.— 1996.— Vol. 10.— P. 33—39.
54. Fraser I.S. Treatment of ovulatory and anovulatory dysfunctional bleeding with oral progestagens // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol.— 1990.— Vol. 30, N 4.— P. 353—356.
55. Gleeson N.C. The effect of tranexamic acid on measure menstrual loss and fibrinolytic enzymes in dysfunctional uterine bleeding // Acta Obstet. Gynecol. Scand.— 1994.— Vol. 73, N 3.— P. 274—277.
56. Hague S., MacKenzie I.Z., Bicknell R. In vivo angiogenesis and progestagens // Hum. Reprod.— 2002.— Vol. 17.— P. 786—793.
57. Hampton R.M. et al. Bleeding patterns with monophasic and triphasic low-dose ethinyl estradiol combined oral contraceptives // Contraception.— 2008.— N 77 (6).— P. 415.
58. Herndon E.J., Ziemann M. New contraceptive option // Am. Fam. Physician.— 2004.— Vol. 69.— P. 853—860.
59. Kriplani A. et al. Role of tranexamic acid in management of dysfunctional uterine bleeding in comparison with medroxyprogesterone acetate // J. Obstet. Gynaecol.— 2006.— N 26 (7).— P. 673.
60. Kuhnaz W. Predicting the oral bioavailability of 19-nortestosterone progestins in vivo from their metabolic stability in human liver microsomal preparations in vitro // Drug. Metab. Dispos.— 1998.— Vol. 26.— P. 1120—1127.
61. Lazovic G. et al. The most frequent hormone dysfunction in juvenile bleeding // Int. J. Fertil Womens Med.— 2007.— N 52 (1).— P. 35—40.
62. Nath S., Bhattacharya S. Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia // Adis International.— 2004.— Vol. 27, N 2.— P. 75—90.
63. Pasman N.M. et al. Therapy of dysfunctional uterine bleeding in adolescent girl // Pediatric and Adolescent Gynecology: I European Congress of Pediatric and Adolescent Gynecology, Florence, December 2—5, 2002.— Rome, 2003.— P. 419—429.
64. Pasqualini J.R. Progestins: presents and future // J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.— 1996.— Vol. 59.— P. 359—363.
65. Penny G.C. et al. The investigation of menorrhagia // Disorders of the menstrual cycle.— London, 2000.— P. 171—186.
66. Quint E.H. The conservative management of abnormal bleeding in teenagers with developmental disabilities // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.— 2003.— Vol. 16, N 1.— P. 54—56.
67. Rosenberg M.J., Waugh M.S., Higgins J.E. The effect of desogestrel, gestodene and other factors on spotting and bleeding // Contraception.— 1996.— Vol. 53.— P. 85—90.
68. Rybo G. et al. Naproxen in menorrhagia // Lancet.— 1981.— N 1.— P. 608—609.
69. Srinil S., Jaisamran U. Treatment of idiopathic menorrhagia with tranexamic acid // J. Med. Assoc. Thai.— 2005.— N 88.— P. 88.
70. Sulak P. et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users // Obstet. Gynecol.— 2000.— Vol. 95.— P. 261—266.
71. Van Heusden A.M., Fauser B.C.J.M., Spielmann D. A comparative clinical investigation of endocrine parameters with two low-dose oral contraceptives containing either 75 mcg gestodene or 150 mcg desogestrel combined with 20 mcg ethinylestradiol // Gynecol. Endocrinol.— 1998.— Vol. 12.— P. 13—19.

Основні підходи до лікування маткових кровотеч у пубертатному віці

В.О. Диннік

У роботі представлено аналітичний огляд даних літератури за останніх 20 років щодо сучасних поглядів на лікування маткових кровотеч у підлітковому віці. Незважаючи на досить численні дослідження, залишаються запитання, на які ще належить дати відповідь: причини рецидивування захворювання, оптимальні терміни призначення гормональної терапії, вплив гормонотерапії в підлітковому віці на репродуктивну функцію в майбутньому.

Ключові слова: пубертатні маткові кровотечі, поширеність, причини виникнення, лікування.

Basic approaches to the treatment of uterine bleeding in pubertal age

V.A. Dynnik

The paper presents an analytical review of the literature over the last 20 years on the issue of modern views on the treatment of uterine bleeding in adolescence. Despite rather numerous studies there are questions that have yet to give an answer: reasons of the disease relapse, optimal terms for the appointment of hormone therapy, the influence of hormone replacement therapy in pubertal age on reproductive health in the future.

Key words: pubertal uterine bleeding, prevalence, causes of the disease onset, treatment.

Клинико-лабораторная характеристика метаболического синдрома у пациентов детского возраста



**Р.Б. Базарбекова, Д.А. Ахментаева,
А.К. Досанова, А.Б. Асанова**

Алматинский государственный институт
усовершенствования врачей, Республика
Казахстан

В работе представлены данные по изучению клинико-лабораторных проявлений метаболического синдрома у детей и подростков.

Цель работы — изучение клинико-лабораторных проявлений метаболического синдрома у детей и подростков с разработкой методов его коррекции.

Материалы и методы. Обследованию были подвергнуты 179 детей и подростков с ожирением в возрасте от 6 до 15 лет. У всех пациентов проведено определение содержания в крови глюкозы натощак, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛПВП), низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), а также микроальбуминурии (МАУ). По известным показаниям проводился тест толерантности к глюкозе.

Результаты и выводы. Клинические проявления метаболического синдрома в детском возрасте аналогичны таковым у взрослых. Виды и выраженность нарушений углеводного обмена зависят от формы метаболического синдрома: для неполных форм более характерны скрытые нарушения углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе), для полных — явный сахарный диабет 2 типа. Отклонения в жировом обмене при метаболическом синдроме характеризуются частой встречаемостью гипертриглицеридемии.

Ключевые слова: метаболический синдром, нарушения углеводного обмена, гипертриглицеридемия.

Последние годы во всем мире характеризуются значительным увеличением распространенности сахарного диабета (СД) 2 типа. По данным IDF, в 2011 г. число больных СД 2 типа достигло 366 миллионов [3].

Статистика свидетельствует также о прогрессирующем росте в популяции частоты артериальной гипертензии (АГ). Распространенность АГ на Земном шаре составляет в среднем 27 % [2].

Высока также распространенность на планете и избыточной массы тела, что позволило ВОЗ говорить о «глобальной эпидемии» ожирения.

Замечено, что перечисленные состояния — СД 2 типа, АГ и ожирение — с большим постоянством

отмечаются у одних и тех же людей [8]. Комплекс этих признаков в литературе обозначается как метаболический синдром (МС). Поскольку сочетание указанных синдромов создает предпосылки для развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений, его не без основания определяют также как «комплекс факторов для коронарной болезни сердца».

По определению IDF, метаболический синдром — это совокупность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2 типа, включая абдоминальное ожирение, дислипидемию, интолерантность к глюкозе и гипертонию [6].

Настораживает тот факт, что составляющие МС как по отдельности, так и в комплексе стали

Стаття надійшла до редакції 7 березня 2013 р.

все чаще встречаться у детей и подростков [5]. В США МС страдает около 10 % подростков.

Цель работы — изучение клинико-лабораторных проявлений метаболического синдрома у детей и подростков.

Материалы и методы

В период с 2005 по 2007 гг. обследованию были подвергнуты 179 детей и подростков с ожирением в возрасте от 6 до 15 лет. Из них девочек было 86 (48 %), мальчиков — 93 (52 %). Преобладающее большинство составили дети в возрасте 10–15 лет (136 (75,98 %)). На втором месте (43 (24,02 %)) оказались дети препубертатного возраста. Среди обследованных преобладали дети с выраженными, т. е. со второй и третьей степенями ожирения. Так, 72 (40,22 %) ребенка имели вторую, 57 (31,84 %) — третью и 50 (27,93 %) — первую степень ожирения.

У всех 179 пациентов проведено также определение натошак содержания в крови глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛПВП), низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП). По известным показаниям проводился тест толерантности к глюкозе.

При оценке результатов определения ОХС применяли критерии Национальной образовательной программы по холестерину США для детей и подростков (1991). Нормальным считали уровень ОХС менее 5,2 ммоль/л. Концентрацию ТГ считали нормальной при значениях менее 2,3 ммоль/л [4]. Оценку содержания фракции липопротеидов производили, ориентируясь на общепринятые нормативы.

Уровень глюкозы определяли в капиллярной крови унифицированным ферментативным методом.

Иммунорадиометрическим методом изучалась концентрация в крови иммунореактивного инсулина (ИРИ) (в норме 2,1–22,0 мкМЕ/мл), на основании чего высчитывался индекс НОМА-IR: содержание инсулина в крови натошак × содержание глюкозы крови натошак/22,5 (в норме не > 2,77) [1].

У всех детей с использованием тест-полосок Micral-Test фирмы Roche Diagnostics определяли микроальбуминурию (МАУ). Тест проводился трижды, считался положительным в случаях превышения верхней границы нормы (20,0 мг/л) в двух пробах.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики с вычислением основных параметров вариационного ряда: средней арифметической (M), среднего квадратического отклонения (δ), ошибки средней арифметической (m). Достоверность различия показателей вычисляли с помощью t-критерия Стьюдента (t). Достоверной считалась разница при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

С учетом известных диагностических критериев (IDF, 2007) у 98 (54,7 %) детей с ожирением диагностирован МС (I группа). Остальные пациенты с ожирением — 81 (45,25 %) ребенок — составили II группу.

Наше исследование показало, что для детей с МС характерны более выраженные степени ожирения по сравнению с детьми без такового. В этой группе достоверно преобладали дети со второй и третьей степенью ожирения (75 (76,53 %)). Во II группе, наоборот, больший процент приходился суммарно на больных с первой и второй степенью (59 (72,84 %)).

У значительной части детей с МС (86 (87,76 ± 3,31) %) ожирение носило андройдный характер, в то же время во II группе андройдный тип ожирения выявлен лишь у 30 ((37,04 ± 5,36) %) детей. В группе пациентов с МС средние значения индекса талия/бедро (ИТБ) превышали нормативные значения и были достоверно выше, чем у детей в группе без МС: соответственно 0,91±0,01 и 0,85±0,01 ($p < 0,001$).

По нашим данным, у детей I группы достоверно чаще, нежели во II, встречалась АГ. Последняя при МС была обнаружена у 57 ((58,16 ± 4,98) %), у детей без МС — в 32 ((39,51 ± 5,43) %) случаях ($p < 0,05$).

Нарушения углеводного обмена (НУО) выявлены у (25,51 ± 4,40) % случаев (25 детей) с МС и только у (4,94 ± 2,41) % случаев (4 детей) без такового ($p < 0,001$). У детей с МС НУО были представлены: в 13 случаях ((13,26 ± 3,42) %) — нарушениями гликемии натошак (НГН), в 8 ((8,16 ± 2,76) %) — нарушениями толерантности к глюкозе (НТГ), в 4 ((4,08 ± 2,00) %) случаях был выявлен СД 2 типа. У детей с ожирением без МС все 4 случая НУО были представлены НГН.

Средний уровень ИРИ в крови у детей I группы превышал верхнюю границу нормы в 2,5 раза и достигал (54,31 ± 5,09) мкМЕ/мл. Индивидуальные значения ИРИ были повышены у 71 ((72,45 ± 4,51) %) ребенка этой группы. У детей без МС этот показатель был повышен только в 3 наблюдениях ((3,70 ± 2,10) %) ($p < 0,001$).

Индекс НОМА-IR у пациентов I группы превышал норму в 4,2 раза (11,57 ± 1,11). У детей, не имевших признаков МС, этот показатель соответствовал нормативным значениям.

Определение индекса НОМА-IR обнаружило инсулинорезистентность (ИР) у 95 ((96,94 ± 1,74) %) пациентов I группы и лишь у 4 ((4,94 ± 2,41) %) детей II группы ($p < 0,001$).

Для детей с МС был характерен достоверно более высокий по сравнению с детьми без МС уровень ТГ в крови: (1,47 ± 0,09) и (1,21 ± 0,06) ммоль/л соответственно ($p < 0,05$).

Детальный анализ липидограмм обнаружил превышение концентрации ОХС в крови —

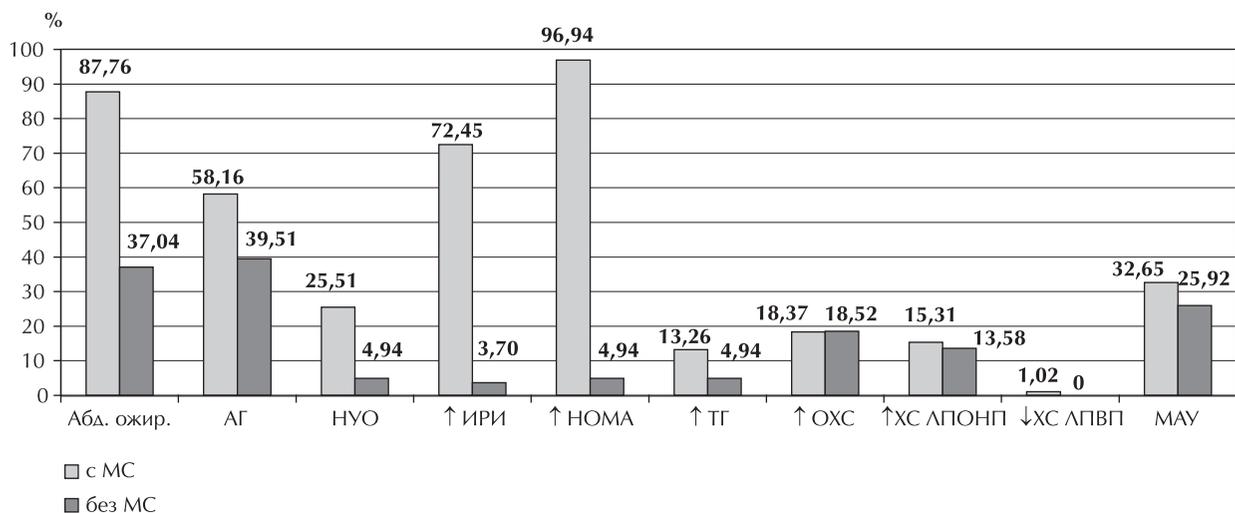


Рисунок. Частота встречаемости отдельных компонентов МС в группах пациентов

($5,68 \pm 0,10$) ммоль/л у 18 (($18,37 \pm 3,91$) %) детей I группы и ($5,63 \pm 0,08$) ммоль/л у 15 (($18,52 \pm 4,32$) %) пациентов II группы ($p > 0,05$). Высокие индивидуальные значения ТГ в крови обнаружены у 13 (($13,26 \pm 3,42$) %) детей с МС и лишь у 4 (($4,94 \pm 2,41$) %) без такового, составив ($3,21 \pm 0,21$) и ($2,51 \pm 0,09$) ммоль/л соответственно ($p < 0,01$). Повышение уровня ХС ЛПОНП в крови выявлено у 15 (($15,31 \pm 3,64$) %) детей I группы и у 11 (($13,58 \pm 3,81$) %) детей II группы, что составило ($33,46 \pm 0,81$) и ($35,17 \pm 1,96$) % соответственно ($p > 0,05$). Снижение содержания в крови ХС ЛПВП наблюдалось только в одном случае в группе детей с МС. В целом процент ДЛП оказался заметно более высоким в группе детей с МС, нежели без него: ($36,73 \pm 4,87$) и ($27,16 \pm 4,94$) % соответственно ($p > 0,05$).

У 32 (($32,65 \pm 4,74$) %) детей с МС и у 21 (($25,92 \pm 4,87$) %) ребенка без него была выявлена МАУ. Средние значения МАУ при МС были в 1,4 раза выше ($p > 0,05$), чем у детей без МС.

Больные с МС различались по числу его клинико-биохимических проявлений (рисунок).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (1999) при обнаружении 2–3-х компонентов МС (в первую очередь ИР) мы говорили о его неполной (75 (76,53 %)), а при наличии 4-х и более – о полной форме (23 (23,47 %)). Неполная форма МС в 1/3 случаев (33,33 %) была представлена 2-компонентным синдромом, на долю 3-компонентного варианта пришлось 66,67 %. Полная форма в подавляющем большинстве наблюдений (95,65 %) проявлялась 4-компонентным синдромом. Лишь один ребенок имел 5 составляющих МС.

Наиболее частым признаком как неполной, так и полной формы МС является повышение индекса НОМА-IR (таблица). Вторым по частоте проявлением при обоих вариантах МС оказалось абдоминальное ожирение. Далее при неполной фор-

ме в порядке убывания следует гиперинсулинемия (ГИ) (($73,33 \pm 5,11$) %), которая при полной форме встречается заметно реже – в (69,56 \pm 9,59) % случаев ($p > 0,05$). АГ определялась у (86,96 \pm 7,02) % детей с полной и у (49,33 \pm 5,77) % детей с неполной формой МС ($p < 0,001$). Безусловно, этим объясняется и более высокий при полной форме, нежели при неполной, процент встречаемости МАУ (($73,91 \pm 9,16$) и (20,00 \pm 4,62) % соответственно). НУО чаще встречались в наших наблюдениях при неполной форме МС и были представлены в большинстве случаев (18 (90 %)) скрытой патологией, тогда как при полной форме из пяти случаев НУО два пришлось на явный СД 2 типа.

Средние значения ИРИ и индекса НОМА-IR у детей в обеих подгруппах превышали верхнюю границу нормы и были заметно выше при неполной форме ($p > 0,05$). ГИ при полной форме достигала (61,25 \pm 11,01) мкМЕ/мл, в подгруппе с неполной формой – (70,97 \pm 7,36) мкМЕ/мл.

Средние значения ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ХС ЛПВП в обеих подгруппах соответствовали норме. Однако средняя концентрация ХС ЛПНП была достоверно выше у детей с полной формой МС по сравнению с детьми с неполной формой ($p < 0,05$). Индивидуальные значения концентрации ОХС превышали норму у 6 (($26,09 \pm 9,16$) %) детей с полной формой МС – (($5,65 \pm 0,20$) ммоль/л) и у 12 (($16,00 \pm 4,23$) %) детей с неполной формой – (($5,69 \pm 0,11$) ммоль/л) ($p > 0,05$). Высокий уровень ТГ в крови был обнаружен у 8 (($34,78 \pm 9,93$) %) детей с полной и у 5 (($6,67 \pm 2,88$) %) детей с неполной формой МС ($p < 0,01$), достигнув (3,29 \pm 0,30) и (3,10 \pm 0,28) ммоль/л соответственно. Повышение уровня ХС ЛПОНП обнаружено у 3 (($13,04 \pm 7,02$) %) детей с полной и у 12 (($16,0 \pm 4,23$) %) детей с неполной формой МС, составив (32,79 \pm 1,48) и (33,63 \pm

Таблиця

Частота встречаемости отдельных составляющих МС у детей, абс / (P ± m) %

Составляющие МС	Формы МС	
	Неполная	Полная
Абдоминальное ожирение	64 / (85,33 ± 4,08) %	22 / (95,65 ± 4,25) %
Артериальная гипертензия	37 / (49,33 ± 5,77) %	20 / (86,96 ± 7,02) %**
Нарушения углеводного обмена	20 / (26,67 ± 5,11) %	5 / (21,74 ± 8,60) %
Гиперинсулинемия	55 / (73,33 ± 5,11) %	16 / (69,56 ± 9,59) %
Повышение индекса НОМА-IR	72 / (96,00 ± 2,26) %	23 / (100,00 ± 0,00) %
Гипертриглицеридемия	5 / (6,67 ± 2,88) %	8 / (34,78 ± 9,93) %*
Гиперхолестеринемия	12 / (16,00 ± 4,23) %	6 / (26,09 ± 9,16) %
Повышение ХС ЛПОНП	12 / (16,00 ± 4,23) %	3 / (13,04 ± 7,02) %
Снижение ХС ЛПВП	0 / (0,00 ± 0,00) %	1 / (4,35 ± 4,25) %
Микроальбуминурия	15 / (20,00 ± 4,62) %	17 / (73,91 ± 9,16) %**

Примечание. * p < 0,01; ** p < 0,001.

± 0,96) % соответственно. Снижение содержания в крови ХС ЛПВП выявлено у одного ребенка ((4,35 ± ± 4,25) %) с полной формой МС. Процент детей с различными проявлениями ДЛП оказался достоверно более высоким в подгруппе детей с полной формой МС (p < 0,05): (56,52 ± 10,34) % (13 детей) из подгруппы с полной формой МС и (30,67 ± 5,32) % (23 ребенка) — с неполной.

По нашим данным, более чем у половины детей с ожирением (54,7 %) встречается МС. На долю полной формы в проведенном исследовании приходилось 23,47 %. Для данной формы было характерно не только большее число компонентов, но и более высокий уровень ХС ЛПНП, а также более частая встречаемость НТГ, АГ и МАУ, нежели при неполной форме.

Нами установлено, что, в отличие от взрослых больных, МС у детей не сопровождается глубокими нарушениями липидного обмена. Однако мы заметили четко выраженную тенденцию к относительно более высоким показателям атерогенных фракций липидов (ТГ и ХС ЛПНП) у больных с МС по сравнению с больными без такового, причем эта тенденция более выражена у детей с полной формой, нежели с неполной. Аналогичная ситуация с содержанием в крови ХС ЛПВП: при полной форме МС обнаружена тенденция к более низкому его содержанию по сравнению с неполной формой. Меньшая выраженность нарушений липидного обмена при МС в детском возрасте, вероятно, связана с меньшей длительностью ожирения у детей.

Факт признания возможности МС у детей означает, что наличие его создает высокий риск формирования в детском возрасте сердечно-сосудистой патологии. Доказательством сказанного явля-

ются данные, полученные в исследовании, посвященном изучению состояния сердечно-сосудистой системы у детей с МС [7]. Обнаружено, что у детей с МС отмечаются изменения, проявляющиеся концентрическим ремоделированием и гипертрофией миокарда левого желудочка, увеличением его массы, конечного диастолического и конечного систолического размеров, снижением сократительной способности миокарда.

В наших исследованиях о возможности вовлечения сердечно-сосудистой системы в патологический процесс при МС у детей свидетельствуют приведенные выше данные о частоте АГ и МАУ.

Выводы

1. Клинические проявления метаболического синдрома в детском возрасте аналогичны таковым у взрослых и включают в себя абдоминальный тип ожирения, артериальную гипертензию и сахарный диабет 2 типа. Полная форма метаболического синдрома в 95,65 % случаев представлена 4-х, в 4,35 % — 5-компонентным синдромом, неполная — в 66,6 % случаев — 3-х, в 33,3 % — 2-компонентным синдромом.

2. Виды и выраженность нарушений углеводного обмена зависят от формы метаболического синдрома: для неполных форм более характерны скрытые нарушения углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе), для полных — явный сахарный диабет 2 типа.

3. Отклонения в жировом обмене при метаболическом синдроме характеризуются частой встречаемостью гипертриглицеридемии ((13,26 ± ± 3,42) %).

ЛИТЕРАТУРА

1. Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Лазебникова С.В., Дронова Е.Г. Гормонально-метаболические нарушения и их коррекция у детей с ожирением // Проблемы эндокринологии.— 2003.— Т. 49, № 4.— С. 22—26.
2. Казарина Л.Н., Тулепбергенова Г.Ш. и др. Лечение артериальной гипертонии у больных сахарным диабетом 2 типа // Вестник эндокринологии.— 2006.— № 2 (2).— С. 16—18.
3. Кононенко В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф. и др. Ассоциации вариантов гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и генов цитокинов (IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10, TNFA) у женщин с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет.— 2012.— № 3.— С. 4—10.
4. Нургалиева Ж.Ж. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей с метаболическим синдромом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09.— Алматы, 2006.— 22 с.
5. Оуда Е.А., Бородина О.В., Тимофеев А.В. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: возможности диагностики, профилактики и лечения // Фарматека.— 2003.— № 8.— С. 18—21.
6. Carr D.B., Utzschneider K.M., Hull R.L. et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment panel III criteria for the metabolic syndrome // Diabetes.— 2004.— N 53.— С. 2087—2097.
7. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia.— 1985.— Vol. 28.— P. 412—419.
8. Zimmet P. Быстрый рост распространенности сахарного диабета 2 типа и угроза эпидемии этого заболевания в будущем // Медикография.— 1999.— № 4.— С. 7—14.

Клініко-лабораторна характеристика метаболічного синдрому в пацієнтів дитячого віку

Р.Б. Базарбекова, Д.А. Ахментаєва, А.К. Досанова, А.Б. Асанова

У статті наведено дані з вивчення клініко-лабораторних виявів метаболічного синдрому в дітей та підлітків.

Мета роботи — вивчення клініко-лабораторних виявів метаболічного синдрому в дітей та підлітків з розробкою методів його корекції.

Матеріали та методи. Було обстежено 179 дітей і підлітків з ожирінням віком від 6 до 15 років. У всіх пацієнтів проведено визначення вмісту в крові глюкози натще, загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ), низької (ХС ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), а також мікроальбумінурії (МАУ). За відомими показаннями проводився тест толерантності до глюкози.

Результати та висновки. Клінічні вияви метаболічного синдрому в дитячому віці аналогічні таким у дорослих. Види й вираженість порушень вуглеводного обміну залежать від форми метаболічного синдрому: для неповних форм більше характерні приховані порушення вуглеводного обміну (порушена глікемія натще, порушена толерантність до глюкози), для повних — явний цукровий діабет 2 типу. Відхилення в жировому обміні при метаболічному синдромі характеризуються частою зустрічальністю гіпертригліцеридемії.

Ключові слова: метаболічний синдром, порушення вуглеводного обміну, гіпертригліцеридемія.

Clinical and laboratory characteristics of the metabolic syndrome in pediatric patients

R.B. Bazarbekova, D.A. Ahmentaeva, A.K. Dosanova, A.B. Asanova

The article presents data of the study of clinical and laboratory manifestations of a metabolic syndrome at children and adolescents.

The aim was to study clinical and laboratory manifestations of a metabolic syndrome at children and adolescents with the development of methods of its correction.

Materials and methods. For the study were selected 179 children and adolescents with obesity in the age from 6 to 15 y. o. In all patients was studied fasting blood glucose level, the total cholesterol, triglycerides, cholesterol of high, low and very low density, microalbuminuria. The oral glucose tolerance test was performed accordingly to well-known indications.

Results and conclusions. Clinical manifestations of the metabolic syndrome in children are similar to those in adults. The types and severity of disorders of carbohydrate metabolism depend on the form of the metabolic syndrome: for incomplete forms are more common hidden disorders of carbohydrate metabolism (impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance), for complete forms — a type 2 diabetes mellitus. Abnormalities of lipid metabolism in case of metabolic syndrome are characterized by frequent occurrence of hypertriglyceridemia.

Key words: metabolic syndrome, disorders of carbohydrate metabolism, hypertriglyceridemia.

Психические расстройства у детей при сахарном диабете 1 типа



Э.А. Михайлова

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

Представлена клиническая характеристика психических расстройств и психологические особенности у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от длительности заболевания и тяжести психосоциальных стрессоров.

Ключевые слова: психические расстройства, личностные особенности, когнитивные нарушения, дети, сахарный диабет 1 типа.

Проблеме психических нарушений при сахарном диабете (СД) посвящено большое количество исследований, однако информация крайне противоречива, а отечественные работы пока весьма малочисленны и представлены главным образом феноменологией депрессии и психических расстройств у взрослых [2, 3, 8, 10, 16–19]. Взаимодействие психогенных, соматогенных и личностных факторов при СД у взрослых обуславливает развитие психосоматической цикличности, которое реализуется в трех вариантах — преимущественно психогенном, соматогенном и психогенно-соматогенном [8, 19]. Пограничные психические расстройства у взрослых больных с СД обнаруживаются в 71–93 % случаев [8]. Рассматривая психическую сферу больных с впервые выявленным диабетом, ряд авторов констатируют, что начало диабета сопряжено с реакциями шока, страха, гнева, протеста, уныния и надежды [3, 9, 11]. В единичных сообщениях указаны данные о возможности развития когнитивного старения и риске развития деменции при СД [4, 7]. У детей СД является наиболее достоверной эндокринной патологией, проявляющейся в форме острых энцефалопатий [12]. Трудности в подборе инсулинотерапии и достижении компенсации углеводного обмена, метаболические и сосудистые нарушения

хронизируют диабетическую энцефалопатию (ДЭП). В связи с тем, что ДЭП в детском возрасте длительное время не имеет отчетливых клинических проявлений, как правило, диагностика является поздней и осуществляется на стадии формирования более тяжелых осложнений — грубого неврологического, психического расстройства, что значительно осложняет прогноз эндокринного заболевания. Недоучет или оспаривание врачами развития ДЭП у детей, отсутствие ранних диагностических критериев и адекватного лечения приводят к резкому ухудшению состояния больных и трудностям их психической и социальной адаптации [5, 6, 12–15]. Наименее изученными являются особенности психосоматических и соматопсихических взаимоотношений у детей с учетом возраста манифестации СД и тяжести психосоциальных стрессоров. Работ, касающихся проблемы личностной самоидентификации и особенностей адаптации детей в условиях хронического эндокринного заболевания — СД, явно недостаточно. В детской нейродиабетологии нет унифицированной классификации ДЭП и психических расстройств. У детей с СД диагностируются преимущественно грубые неврологические расстройства, при этом недостаточно выявляют психопатологию и психологические корреляты ДЭП. Функциональные

Стаття надійшла до редакції 13 березня 2013 р.

Михайлова Емілія Аурелівна, д. мед. н., провідний наук. співр. відділення психіатрії
61153, м. Харків, просп. 50-річчя ВЛКСМ, 52-А
E-mail: liandr@ukrpost.ua

неврологические расстройства, субклинические формы структурно-органической дисфункции ЦНС, психопатологические проявления ДЭП в большинстве случаев диагностируются поздно. Соответственно, они не учитываются при проведении медико-социальных реабилитационных мероприятий. Единичные работы указывают на доминирование у детей до 14 лет с СД астенических расстройств. На серьезные психологические проблемы у детей с СД указывают ряд авторов [6]. Вышеизложенные данные свидетельствуют о большой научно-практической значимости изучения закономерностей формирования психических расстройств у детей с СД 1 типа.

Цель исследования — изучить структуру психических расстройств у детей при сахарном диабете 1 типа.

Материалы и методы

В исследовании обобщены данные изучения выборки 250 больных детей 4–18 лет, страдающих СД 1 типа в лонгитудинальном аспекте. Диагноз СД 1 типа у всех больных был верифицирован эндокринологами и подтвержден соответствующими клиническими, лабораторными и инструментальными данными. Степень компенсации углеводного обмена оценивалась как клинически, так и по показателям гликемии, суточной глюкозурии, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). В зависимости от длительности заболевания СД больные были распределены на 3 группы: 1-я группа — от периода манифестации СД до 1 года (102 ребенка); 2-я группа — с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет (90 детей); 3 группа — с длительностью диабета более 5 лет (93 ребенка). Средняя длительность заболевания СД составила 5,46 года. При исследовании психопатологии учитывался возраст ребенка на момент манифестации эндокринного заболевания, уровень компенсации СД, тяжесть психосоциальных стрессоров. В работе применялись клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, психологический методы исследования. Для оценки интеллектуально-познавательной сферы детей использовали: тест Тулуз–Пьерона, пробу на запоминание 10 слов, тест Равена (детский и подростковый варианты). Исследование особенностей мотивационно-потребностной сферы осуществлялось методом цветочных выборов (адаптированный вариант цветового теста Люшера). Личностные особенности выявляли с помощью опросника Кеттелла (детский и подростковый варианты), опросника Басса–Дарки и проективных рисуночных тестов — «Дом — дерево — человек», «Кинетический рисунок семьи», «Я и моя болезнь».

Результаты и обсуждение

Информированность о болезни СД и его осложнениях зарегистрирована у 60 % опрошенных под-

ростков и 15 % детей. Большинство детей (80,2 %) болезненно переживают состояние гипогликемии. У 20,0 % мальчиков-подростков наблюдались выраженные поведенческие расстройства, у 7,8 % девочек-подростков зарегистрированы случаи суицидального поведения.

У большинства (83,3 %) больных с впервые выявленным диабетом зарегистрированы невротические реактивные состояния, посттравматическое стрессовое расстройство, расстройство адаптации. Реакции активного протеста и негативизма, являющиеся, по существу, характерологическими реакциями, проявлялись грубостью, агрессией, фобиями, отказами от инъекции инсулина и зарегистрированы преимущественно у детей младшего возраста. У детей препубертатного возраста в период манифестации СД чаще возникали реакции негативизма, мутизма, агрессии, депрессии, полярного поведения (суелливость — адинамия), отказ от общения со сверстниками. На фоне накопления аффективного напряжения у них наблюдались реактивные депрессии. У 66,7 % мальчиков-подростков с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет обнаружена реакция эмансипации — игнорирование советов, указаний и инструкций. Бравирование, пристрастие к табакокурению, попытки преднамеренных гипогликемий, по сути, являлись психологическими механизмами самозащиты поведенческого круга. В динамике заболевания у этой категории пациентов прослежено отрицание рекомендаций в системе «Жизнь с диабетом», что влияло на течение и прогноз основного заболевания. Следовательно, среди психологических и социальных влияний выделена роль хронического соматического заболевания, опасного для жизни, и нежелание «контролирования» симптомов и ограничений, связанных с СД.

Хроническая гипергликемия, частые гипогликемические состояния с явлениями кетоза, кетоацидоза, особенности динамики заболевания СД у этих подростков сопровождали психореактивные состояния и формировали устойчивые к терапии психопатологические нарушения. У подростков с длительностью заболевания СД 5 лет и более на фоне хронической цереброваскулярной недостаточности и прогрессирования ДЭП часто формировалась органическая депрессивно-дистимическая симптоматика.

Модальность психосоциальных стрессоров, участвующих в формировании психических расстройств невротического регистра, имела ряд отличий в зависимости от возраста ребенка. У детей достоверно чаще ($p < 0,001$), чем у подростков, зарегистрирован факторный стрессор — непринятие ежедневной многократной инсулинотерапии (67,5 против 13,2 %), тревожность и депрессивность матери ребенка (54,8 против 8,2 %). Болевая характеристика болезни была существенна у 69,0 % детей и 50,9 % ($p < 0,05$) подростков. Такие

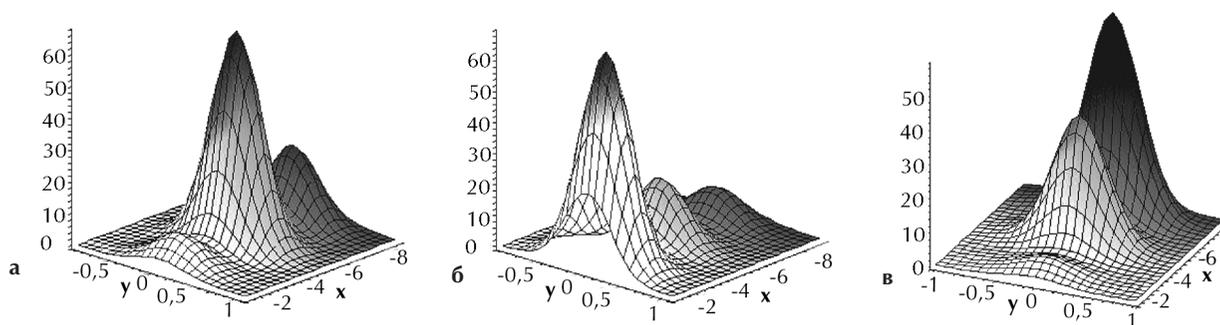


Рис. 1. Качественная характеристика церебрастенического синдрома (субклинический, клинический и выраженный клинический) в зависимости от длительности заболевания (а — первая группа, б — вторая, в — третья)

психосоциальные факторы, как социальная значимость болезни (61,0 против 0 %), тяжелые диабетические осложнения (64,1 против 0 %), влияние болезни на сферу развлечений и интересов (49,7 против 3,9 %), влияние болезни на взаимодействие со сверстниками (46,5 против 9,5 %), достоверно чаще ($p < 0,001$) регистрировались у подростков.

Наиболее чувствительными оказались девочки-подростки пре- и раннего пубертатного возраста. Акцент психотравмирующих факторов в развитии невротической депрессии у подростков с длительностью заболевания от 5 лет и более (35 %) перемещался на физические недостатки в связи с определенными осложнениями СД. Среди них: задержка роста и полового развития, липодистрофии разных участков тела вследствие инъекции инсулина, различные проявления периферической вегетативной недостаточности (феномен фиксированного пульса или тахикардии в покое, дизурические явления с присоединением вторичного вульвовагинита, диспептические расстройства), дистальная полинейропатия, хронические болевые расстройства и другие висцеро вегетативные компоненты.

Клинико-психопатологические и иммуногенетические исследования показали, что тяжелое течение СД сопряжено с функционально-органическим поражением мозга, развитием депрессивно-дистимических расстройств и связано с доминированием варианта HLA — фенотипов гаплотипами DR2—DR3 (23,3 %), DR3—DR4 (16,8 %) и DR5—DR7 (10 %). Установлено, что в прогрессировании тяжести СД и формировании стойких психопатологических расстройств и неврологических осложнений у детей наиболее неблагоприятным типом семейных искаженных отношений явился симбиотический тип (когда болезнь отрицается как родителями, так и больными).

Анализ психопатологических расстройств у детей, больных СД на синдромальном уровне, показал доминирование церебрастенического (92,9 %) и депрессивного (72,6 %) синдромов независимо от длительности СД.

Тяжесть церебрастенического симптомокомплекса имела существенные отличия в зависимости

от длительности заболевания СД. Астения имеет различный уровень тяжести от субклинической ($(9,5 \pm 3,2)$ %) до умеренно клинической ($(66,7 \pm 5,1)$ %) в период манифестации СД; доминирование субклинической ($68,5 \pm 4,8$) и нерезко выраженной ($20,6 \pm 4,2$) во второй и нарастание тяжести в третьей ($58,4 \pm 5,2$) (рис. 1).

Динамика депрессивного синдрома также отличается в зависимости от длительности СД: в момент манифестации СД у детей зарегистрирован высокий удельный вес депрессивного синдрома (85,6 %), в период от 1 года до 5 лет этот показатель достоверно снижается (40,2 %) и вновь возрастает у больных с длительностью заболевания СД более 5 лет (95,6 %) (рис. 2). Установлена неоднородность клинической картины аффективного расстройства у детей с СД.

Развитие церебрастенической, депрессивной симптоматики у детей, больных СД, свидетельствует о фолиантности психопатологии и коморбидности (мультиморбидности), которая требует квалификации и дифференциации психосоматических и соматопсихических коррелятов.

Прослежено, что обсессивно-тревожный синдром нарастает по мере длительности заболевания (22,2 % в первой; 27,5 % во второй; 52,7 % в третьей группе), тогда как фобический достоверно чаще встречается в период манифестации (47,8 % в первой; 15,7 % во второй; 29,0 % в третьей группе). Анализ показателей теста Тулуз—Пьерона показал, что большинство детей работали со скоростью в пределах возрастной нормы (70,9 % — в первой, 64,6 % — во второй и 56,4 % — в третьей группе). Количество больных, скорость выполнения теста которых попадает в зону патологии, плавно возрастала по мере увеличения длительности заболевания (29,1, 35,4 и 43,6 % соответственно) ($p_{1,3} < 0,05$), что позволяет говорить о значимом снижении данного показателя. Прослежено, что наличие минимальной мозговой дисфункции (ММД) зарегистрировано у 38,2 % больных в дебюте заболевания (до 1 года), у 46,2 % больных с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет и у 62,8 %

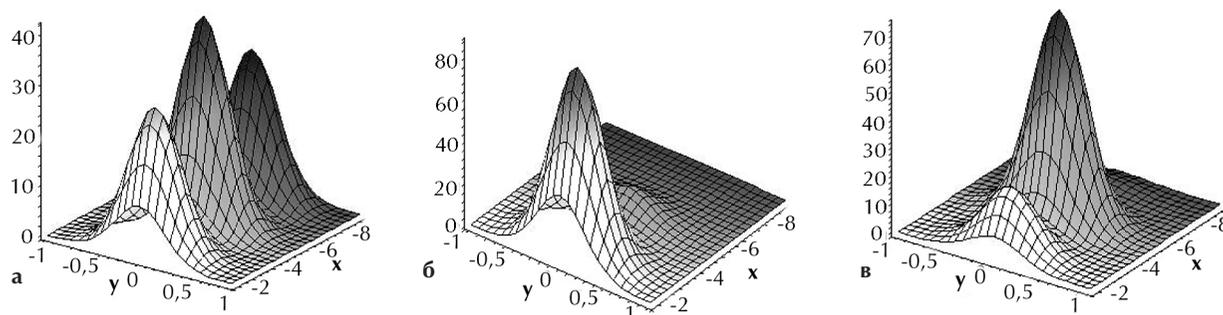


Рис. 2. Качественная характеристика депрессивного синдрома (субклинический, клинический и выраженный клинический) в зависимости от длительности заболевания (а — первая группа, б — вторая, в — третья)

($p_{1,3} < 0,01$) детей и подростков — более 5 лет. Эти данные отражают отчетливую закономерность: по мере увеличения длительности заболевания увеличивается количество детей с ММД, что позволяет говорить о постепенном клинко-патопсихологическом оформлении дисфункции нервной системы. Клиническое оформление ММД происходит путем нарастания ригидного и астенического симптомокомплексов, снижения проявлений реактивности в динамике заболевания, что характеризует прогрессивность ДЭП у детей. Эмоциональное состояние детей и подростков с впервые выявленным СД характеризуется высоким (48,3 %), сверхвысоким (31,6 %) и средним (16,6 %) уровнем стресса. У детей с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет (62,8 %) обнаруживают свободное от стресса состояние, что свидетельствует об адаптации личности к хронической болезни. По мере увеличения длительности заболевания (5 лет и более) вновь нарастает уровень эмоционального стресса (84,9 %). Среди специфических когнитивных расстройств у детей с СД выделены: нарушения динамической стороны мнестической деятельности при практической сохранности первоначального объема запоминания; усиление астенического радикала по мере увеличения длительности СД. При определении субъективного личностного реагирования на болезнь по данным проективного рисуночного теста «Я и моя болезнь» выявлено доминирование депрессивного фона субъективного переживания болезни (82,1 % у детей и 88,0 % у подростков). Соотношение «Я меньше болезни» достоверно чаще регистрируется у детей по сравнению с подростками, страдающими СД (78,6 и 13,8 % соответственно; $p < 0,001$), что констатирует факт переживания и страха ребенка с желанием «укрыться» от реальности. У половины подростков доминирует вариант «Я больше болезни» (47,9 и 3,6 % соответственно; $p < 0,001$), что соответствует выраженности личностных специфических подростковых ре-

акций. Вариант критерия ВКБ «Я равен болезни» в два раза чаще встречался у подростков (38,3 и 17,8 % соответственно; $p < 0,001$). У подростков достоверно чаще ($p < 0,05$) использован печальный образ персонажей, что свидетельствует о скрытой депрессивности и эмоциональной фрустрированности. Опосредованное изображение болезни в виде «ощущения приемлемости» крайне редко встречалось как у детей, так и у подростков. В клинко-возрастном аспекте систематизированы основные переживания заболевания СД: у детей — депрессивный (41,0 %) и фобический (53,6 %) варианты ВКБ, у подростков — депрессивный (70,0 %), реже обсессивный, ипохондрический и фобический типы. Структура агрессивных реакций различна в зависимости от возраста ребенка и длительности заболевания. Так, в группе исследуемых с длительностью заболевания до 1 года доминирует физическая агрессия, негативизм, вербальная агрессия, от 1 года до 5 лет — чувство вины, физическая агрессия, негативизм, у подростков с длительностью заболевания более 5 лет — обида, чувство вины и враждебность.

Выводы

Анализ данных об особенностях психической сферы детей с хронической эндокринной патологией дает основание сформулировать понятие «психическая составляющая» хронической болезни применительно к ребенку с сахарным диабетом. В структуру психической составляющей входят соматогенные и психогенные пограничные психические расстройства, специфические психологические феномены дезадаптации и личностные симптомокомплексы, находящиеся в тесной динамической взаимосвязи с соматическим заболеванием, что требует клинко-психиатрической квалификации и проведения психиатрических лечебно-профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М.Б., Мельникова О.Г., Дробижев М.Ю., Захарчук Т.А. Сахарный диабет и депрессивные расстройства // Русск. мед. журн.— 2003.— Т. 11, № 27.— С. 1480—1483.
2. Елфимова Е.В. Пограничные психические нарушения при сахарном диабете: Дис. ...канд. мед. наук.— М., 1995.— 20 с.
3. Ерохина М.Н. Клинические и нейропсихологические особенности энцефалопатии у больных с сахарным диабетом. Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Нижний Новгород, 2000.— 23 с.
4. Захарчук Т.А. Нозология депрессий у больных сахарным диабетом // Психиатрия (научно-практический журнал).— 2005.— № 5.— С. 32—39.
5. Зелинский С.М. Представление о своей болезни у детей, страдающих сахарным диабетом // Психосоматические и соматопсихические расстройства у детей.— Л., 1990.— С. 55—59.
6. Зелинский С.М. Психические расстройства и внутренняя картина болезни у детей, страдающих сахарным диабетом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 1995.— 15 с.
7. Коркина М.В., Елфимова Е.В. Диабет и когнитивное старение // Журн. неврологии и психиатрии.— 2004.— № 3.— С. 83—84.
8. Коркина М.В., Елфимова Е.В. Психогенно-соматогенные взаимоотношения при сахарном диабете // Журн. неврологии и психиатрии.— 2004.— № 11.— С. 25—28.
9. Коркина М.В., Елфимова Е.В. Сахарный диабет и депрессия // Журн. неврологии и психиатрии.— 2003.— № 12.— С. 66—70.
10. Коркина М.В., Иванов В.В. Психиатрические расстройства при соматических заболеваниях // Руководство по психиатрии / Под ред. Г.В. Морозова.— М.: Медицина, 1988.— Т. 11.— С. 84—113.
11. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия.— М.: Медицина, 2000.— 232 с.
12. Трошин В.М., Трошин В.Д., Трошин О.В. Неотложные психоневрологические состояния у детей: Руководство для врачей.— Изд. 2-е, перераб. и допол.— М.: Триада-Х, 1998.— 640 с.
13. Хойтович М.В., Большова О.В., Пранік Н.Б. Психосоматичні аспекти цукрового діабету I типу у дітей // Ендокринологія.— 2004.— Т. 9Б, № 1.— С. 16—31.
14. Ширяева Л.И., Евтухова О.В. Влияние компенсации, длительности заболевания, возраста ребенка на развитие осложнений сахарного диабета у детей и подростков // Системный анализ и управление в биомедицинских системах.— 2008.— Т. 7, № 2.— С. 357—360.
15. Ширяева Л.И., Евтухова О.В., Соломахина А.О. Сроки диагностики сахарного диабета у детей и подростков // Сборник материалов 4 Всероссийского диабетологического конгресса, 19—22 мая 2008.— М., 2008.— С. 268.
16. Cryer P.E. Hypoglycemia: the limiting factor in the glycaemic management of type 1 and type 2 diabetes // Diabetologia.— 2002.— Vol. 45 (Suppl. 2).— P. 937—948.
17. Lustman P.J., Griffith L.S., Freedland K.E., Clouse R.E. The course of major depression in diabetes // Gen. Hosp. Psychiatr.— 1997.— N 19.— P. 138—143.
18. Ratner R.E., Hirsch I.B., Neifing J.L. et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 // Diabetes Care.— 2000.— N 23.— P. 639—643.
19. Tarsy D., Freeman R. The nervous system and diabetes // Joslin's diabetes mellitus / Eds. C.R. Kahn, G.C. Weir.— 13th ed.— Pennsylvania, 1994.— P. 794—816.

Психічні розлади в дітей при цукровому діабеті 1 типу

Е.А. Михайлова

Представлено клінічну характеристику психічних розладів та психологічні особливості у дітей з цукровим діабетом 1 типу залежно від тривалості захворювання та тяжкості психосоціальних стресорів.

Ключові слова: психічні розлади, особистісні особливості, когнітивні порушення, діти, цукровий діабет 1 типу.

Mental disorders in children with 1 type diabetes mellitus

E.A. Mikhailova

Presented clinical characteristics of mental disorders and psychological characteristics of children with type 1 diabetes according to disease duration and severity of psychosocial stressors.

Key words: mental disorders children, personality features, cognitive impairment, diabetes mellitus type 1.

Йододефіцитні захворювання: сучасні підходи до профілактики та корекції



М.Є. Маменко

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

У лекції викладено питання етіології та поширеності йодного дефіциту у світі й в Україні. Наведено класифікацію йододефіцитних захворювань та епідеміологічні критерії існування йодного дефіциту на певній географічній території. Висвітлено сучасні погляди на механізми формування йододефіцитних розладів, зокрема зоба. Особливу увагу приділено впливу йодного дефіциту на здоров'я вагітних, дітей та підлітків. Обговорюються сучасні підходи до масової та індивідуальної профілактики йододефіцитних захворювань.

Ключові слова: йод, йодний дефіцит, йододефіцитні захворювання, профілактика.

Йододефіцитні захворювання (ЙДЗ) — спектр патологічних станів, що розвиваються в популяції внаслідок йодного дефіциту, виникненню яких можна повністю запобігти за умов адекватного споживання йоду (ВООЗ, 2007).

Епідеміологія

Йодний дефіцит (ЙД) як природний феномен існує у 130 країнах світу, у тому числі в Україні. Традиційно до регіонів максимального ризику розвитку ЙДЗ зараховували насамперед Львівську, Чернівецьку, Івано-Франківську, Закарпатську, Тернопільську, Рівненську та Волинську області. Чорнобильська катастрофа змусила звернути особливу увагу на ЙД та його наслідки в Чернігівській, Київській, Житомирській, Черкаській, Рівненській областях. Загальнонаціональне дослідження вживання населенням харчових мікроелементів, проведене у 2002 р. за підтримки Дитячого Фонду ООН (ЮНІСЕФ), довело актуальність проблеми ЙД для всієї території України. Найбільш виражений дефіцит цього мікроелемента спостерігається в гірській місцевості західних

областей та Криму (середній і тяжкий ступінь ЙДЗ). В інших регіонах спостерігається ЙД легкого ступеня тяжкості. Тільки за даними офіційної статистики майже кожна десята дитина шкільного віку в країні має зоб (основний маркер ЙДЗ). В окремих регіонах його частота перевищує 40 %.

Наприкінці 2007 р. ВООЗ спільно з Дитячим фондом ООН (ЮНІСЕФ) і Міжнародною радою з контролю за йододефіцитними захворюваннями (МРКЙДЗ) підбили підсумки перших двох десятиліть активних дій світової громадськості, спрямованих на ліквідацію ЙД. Вживання йодованої солі у світі зросло з 20 % на початку 90-х років минулого століття до 70 % наприкінці 2007 р. 120 країн прийняли на законодавчому рівні програми профілактики ЙД на основі універсального йодування харчової солі. 34 країни повністю ліквідували ЙД (понад 90 % населення вживають винятково йодовану сіль). Ще 28 держав близькі до цього показника. На жаль, Україна посідає 126-е місце за рівнем вирішення проблеми, залишивши позаду лише Пакистан, Гамбію, Гвінею-Бісау й Гаїті. Тільки 18 % українців регулярно користуються йодованою сіллю. Це найгірший показник у Європі.

Стаття надійшла до редакції 16 лютого 2013 р.

Таблиця 1
Рекомендовані ВООЗ рівні щоденного споживання йоду

Вік або категорія населення	Рекомендоване добове споживання, мкг
Діти 0—5 років	90
Діти 6—12 років та дорослі	120
Підлітки віком понад 12 років	150
Вагітні	250
Жінки під час лактації	250

Йод — есенціальний мікроелемент, головною фізіологічною функцією якого є участь у тиреоїдному синтезі. Йод у природі зустрічається практично повсюдно переважно у формі йодиду, але його розподіл нерівномірний. Значна частина світових запасів йоду зосереджена в морях і океанах. Концентрація цього мікроелемента в морській воді складає в середньому 50 мг/л. Іонізована форма дає змогу йоду під впливом сонячних променів випаровуватися з водної поверхні та повертатися в континентальні ґрунти з опадами. Проте швидкість повернення мікроелемента значно нижча за темпи його вимивання, унаслідок чого вміст йодидів у ґрунті та питній воді в більшості країн світу недостатній.

Потрапляючи в організм із продуктами харчування й водою, калію йодид практично повністю абсорбується у шлунку і дванадцятипалій кишці. Калію йодат і йод, вбудований в органічні сполуки, трансформуються в ШКТ у йодид. Лише тироксин на 70 % усмоктується без змін.

Йод розподіляється досить рівномірно в екстрацелюлярній рідині та виводиться з циркуляції або нирками, або щитоподібною залозою (ЩЗ). Причому якщо нирковий кліренс є величиною досить постійною, інтратиреоїдне захоплення безпосередньо залежить від надходження йоду з їжею. В умовах адекватного йодного забезпечення ЩЗ використовує лише 10 % йоду, що надійшов у організм, а при хронічному ЙД інтратиреоїдне засвоєння може перевищувати 80 %.

У тілі дорослої людини міститься 15—20 мг йоду, 70—80 % якого сконцентровано в ЩЗ. В умовах ЙД інтратиреоїдний вміст мікроелемента може знизитися до 20 мкг. У забезпечених йодом регіонах ЩЗ використовує 60 мкг йоду щодня для того, щоб забезпечити тиреоїдний синтез і збалансувати втрати.

На апікальній мембрані тиреоциту за допомогою ферменту тиреопероксидази (ТПО) та перекису водню відбувається окиснення йоду і його приєднання до тирозольного залишку тиреоглобуліну, унаслідок чого утворюється монойодтирозин і дийодтирозин. Ці два з'єднання є прекурсорами тиреоїдних гормонів (ТГ). Під впливом ТПО з'єднання монойодтирозу і дийодтирозу призводить до утворення трийодтироніну (T_3), а злиття

двох дийодтирозинів формує тироксин (T_4). Йод складає 59 % молекулярної маси T_3 і 65 % T_4 .

У ЩЗ йод у сполученні з тиреоглобуліном накопичується в колоїді тиреоїдних фолікулів. Після деградації ТГ він потрапляє до плазми, з якої може екскретуватися нирками або знов захоплюватися ЩЗ. Більше ніж на 90 % йод виводиться із сечею.

Йодний дефіцит — поширений природний феномен, пов'язаний із браком йоду в ґрунті певного регіону та, як наслідок, у продуктах харчування рослинного і тваринного походження, вироблених у цій місцевості.

Проблема ЙД має тривалу історію. Спочатку вона пов'язувалася лише з гірськими територіями планети, де йод інтенсивно вимивається із ґрунтів дощовими й талими водами, спрямовується потоками гірських річок до океану. Проте нераціональна розробка родючих ґрунтів, унесення добрив, гербіцидів і пестицидів, забруднення важкими металами та іншими поліюгантами промислового походження призвели до того, що ЙД став проблемою для більшості континентальних країн світу. Адекватну кількість йоду з продуктами харчування отримує лише населення країн, розташованих на берегах морів та океанів, яке щодня споживає значну кількість свіжих морепродуктів. Останні слугують єдиним справді значущим джерелом йоду серед продуктів харчування людини.

Розраховано, що для повного забезпечення синтезу ТГ та відновлення інтратиреоїдних запасів в організм людини йод має надходити у стабільній кількості, яка залежить від віку та функціонального стану організму (табл. 1). Недостатнє надходження йоду як основного будівельного матеріалу для синтезу гормонів ЩЗ призводить до гіпотироксинемії, яка зумовлює розвиток цілого спектра патологічних станів.

Класифікація ЙДЗ

Численні негативні вияви, що виникають унаслідок ЙД, зумовлені неадекватним синтезом ТГ, що призводить до виникнення гіпотироксинемії та навіть гіпотиреозу (рисунк).

Найбільш показовим індикатором ЙД традиційно вважається ендемічний зоб. Однак вияви дефіциту йоду залежать від віку людини та тяжкості ЙД. До сьогодні не втратила актуальності класифікація ЙДЗ, яка була запропонована B.S. Hetzel у 1983 р. (табл. 2).

Йодний дефіцит вважається провідною причиною розумової недостатності, яка може бути попереджена. ЙД вираженого ступеня під час вагітності може призвести до ендемічного кретинізму — найтяжчого вияву ЙДЗ. Описано два варіанти кретинізму. У клініці неврологічного кретинізму домінують порушення з боку нервової системи, виражена затримка розумового розвитку з висо-

кою частотою глухонімоти. При мікседематозному кретинізмі на перший план виступає тяжка тиреоїдна недостатність. Крім того, описано значну кількість перехідних варіантів між двома зазначеними формами кретинізму.

Ендемічний кретинізм — це найважчий варіант порушень фізичного й інтелектуального розвитку та тиреоїдної дисфункції. Ступінь тяжкості ЙД під час вагітності безпосередньо детермінує потенційний негативний вплив на плід. Наукові дослідження, проведені наприкінці минулого сторіччя, довели, що навіть легкий ЙД під час вагітності впливає на становлення когнітивної функції майбутньої дитини. Вважається, що більше ніж 2/3 дітей, котрі мешкають у регіонах з вираженим, помірним і навіть легким дефіцитом йоду в навколишньому середовищі, мають відхилення за показниками інтелектуального розвитку. У таких дітей коефіцієнт IQ на 10–15 % нижче, ніж у їхніх однолітків, що мешкають у місцевостях із достатнім забезпеченням йодом. Крім того, на територіях, де не проводиться йодної профілактики, кожне наступне покоління має коефіцієнт IQ на 10–15 пунктів нижче, ніж попереднє.

Тиреоїдні гормони транспортуються від матері до дитини як на ранніх термінах вагітності, так і частково після старту тиреоїдного синтезу в ЩЗ власне плода. Але найважливіший нормальний тиреоїдний статус майбутньої матері на ранніх етапах виношування дитини, оскільки в цей період саме материнські ТГ відповідають за закладку та формування органів і тканин плода. Гіпотиреоїдизм вагітної негативно впливає на розвиток дитини навіть за умов відсутності маніфестної клінічної симптоматики в матері.

Вагітність узагалі висуває підвищені вимоги до тиреоїдного синтезу. Недостатнє надходження йоду за таких умов порушує процеси фізіологічної адаптації та негативно впливає на перебіг вагітності. У багатьох дослідженнях було продемонстровано підвищення частоти спонтанних абортів, передчасних пологів, мертвонароджень, акушерських ускладнень та порушень внутрішньоутробного розвитку плода в жінок із гіпотиреозом порівняно з еутиреоїдними вагітними.

У йододефіцитних регіонах відзначається високий відсоток транзиторного гіпотиреозу, який триває від кількох тижнів до кількох місяців. Протягом цього періоду, коли активно дозріває кора головного мозку, у дитини зі зниженою кількістю ТГ виникають зміни інтелекту, які залишаються на все життя, навіть якщо через деякий час відновлюється еутиреоз.

Щитоподібна залоза новонародженого виявилася більш чутливою до браку йоду. Якщо дослідження на дорослих продемонстрували зниження інтра-тиреоїдного запасу йоду лише за важкого ЙД, у новонароджених такі зміни відбуваються навіть за легкого ступеня недостатності цього мікроелемента.

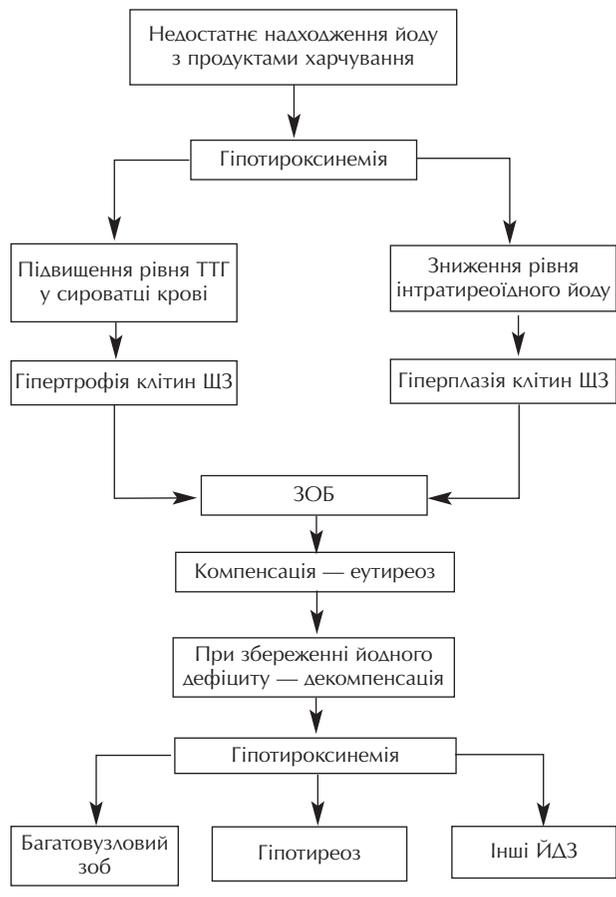


Рисунок. Схема розвитку йододефіцитних захворювань

Таблиця 2
Спектр йододефіцитних захворювань (ВООЗ, 2007)

Період життя	Вияви
Плід	<ul style="list-style-type: none"> • Аборти • Мертвонародження • Вроджені аномалії • Підвищення перинатальної смертності • Підвищення дитячої смертності • Неврологічний кретинізм (розумова відсталість, глухонімота, косоокість) • Мікседематозний кретинізм (розумова відсталість, гіпотиреоз, карликовість) • Психомоторні порушення
Новонароджені	Неонатальний гіпотиреоз
Діти та підлітки	Порушення розумового та фізичного розвитку
Дорослі	Зоб та його ускладнення
Будь-який вік	<ul style="list-style-type: none"> • Зоб • Гіпотиреоз • Порушення когнітивної функції • Підвищення чутливості ЩЗ до поглинання йоду

Основний наслідок ЙД в дітей старшого віку та підлітків — це зоб та гіпотиреоз із відповідними клінічними виявами. Крім того, ЙД суттєво впливає на ментальні функції в будь-якому віці. У дітей, які мешкають у регіонах з помірним дефіцитом йоду, ослаблена увага, знижене сприйняття ін-

формації та темп розумової діяльності, страждають процеси тонкої моторики.

Тривалий ЙД призводить до високої частоти маніфестного гіпотиреозу, багатовузлового зоба, найбільш злоякісних форм раку ЩЗ у дорослого населення.

Йодіндукований тиреотоксикоз також, згідно з наведеною класифікацією, належить до ЙДЗ. Він спостерігається переважно в людей похилого віку на тлі вузлового зоба з прихованим (субклінічним) гіпертиреозом, які мешкають у йододефіцитних регіонах. Клінічні вияви гіпертиреозу провокуються швидким зростанням надходження йоду в організм незалежно від його джерела. У молодому віці такі випадки поодинокі, у дітей — майже не зустрічаються.

Тривалий ЙД призводить поступово до розвитку вузлових утворень і так званої «автономії» ЩЗ. Із віком кількість «автономних» тиреоцитів, які втратили чутливість до регулювальних впливів тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ), зростає. Продукування автономною тканиною надлишку ТГ поступово призводить до розвитку тиреотоксикозу навіть за відсутності прийому додаткової кількості йоду. Вживання йодованої солі або приймання фармацевтичних препаратів, які містять йод, лише прискорюють цей процес.

Дослідження останніх років дали підстави для перегляду традиційної класифікації ЙДЗ. Найсуттєвішим внеском до неї стала підвищена чутливість організму в умовах ЙД до радіації.

Тиреоїдний гормоногенез в умовах йодного дефіциту

За умов зниження надходження йоду в організм активізуються системи, спрямовані на підтримку достатнього рівня синтезу ТГ. При цьому наявне підвищення рівня ТТГ, активізація всмоктування йоду та прискорення його обміну, посилення продукції T_3 при одночасному зниженні продукції T_4 . Компенсаторні можливості в різних людей варіюють залежно від спадковості, рівня йодної недостатності та збалансованості раціону за іншими нутрієнтами.

Тиреотропін є універсальним регулятором функціональної активності тиреоцитів та рівня секреції ТГ. Вважається, що ЩЗ за умов ЙД стає більш чутливою до впливу ТТГ, але біохімічні механізми такої підвищеної чутливості невідомі. Систематична кореляція між рівнем ТТГ та наявністю зоба відсутня. Цей ефект пояснюють необхідністю тривалої стимуляції ЩЗ тиреотропіном для формування зоба. Крім того, має значення вплив інших чинників (спадковість, ендокринні дизраптори тощо) на відповідь ЩЗ на стимуляцію тиреотропіном.

Надзвичайно важливим адаптаційним механізмом до ЙД є посилене поглинання йоду. При недостатньому вживанні йоду його абсолютне

надходження до ЩЗ зберігається за рахунок зниження концентрації в плазмі та екскреції із сечею. Але такі механізми ефективно спрацьовують, доки йодне забезпечення перевищує 50 мг на добу.

Ще в 70-х роках минулого століття дослідження на щурах, що перебували на йододефіцитному вигодовуванні, продемонстрували зниження сироваткового T_4 та підвищення екскреції T_3 ЩЗ. У подальшому було доведено, що це відбувається не лише за рахунок збільшення синтезу трийодтироніну, який містить менше атомів йоду, а й за рахунок дейодинації тироксину безпосередньо в ЩЗ. На користь такого висновку свідчила підвищена концентрація дейодиназу у ЩЗ, що страждала внаслідок браку йоду. Зміна співвідношення T_3/T_4 відіграє важливу роль у процесах адаптації до ЙД. Однак відомо, що частина тканин в організмі не чутливі до T_3 , що синтезується безпосередньо у ЩЗ. Отже, зниження йодизації ТГ сприяє зниженню ефективності тиреоїдного синтезу.

Механізми утворення зоба при йодному дефіциті

Функціональною одиницею клітинної організації ЩЗ виступає фолікул. Він складається з люмена, що наповнений в'язким колоїдом, та одного шару епітеліальних клітин, замкнених базальною мембраною. Процес формування зоба полягає у збільшенні кількості тиреоцитів і фолікулів (гіперплазія) та зростанні об'єму клітин (гіпертрофія). Крім ТТГ, на цей процес впливають інші інтратиреоїдні фактори росту. При цьому тиреотропін переважно відповідає за розвиток гіпертрофії, а зниження інтратиреоїдної концентрації йоду — за індукцію реплікації клітин.

Раніше зоб вважався винятково реакцією адаптації до ЙД. Однак подальші дослідження продемонстрували, що великий колоїдний зоб — це реакція дезадаптації. Теоретично оптимальною реакцією ЩЗ на недостатнє надходження йоду в організм стає підвищення тиреоїдного кровообігу, інтенсифікація поглинання йоду та зміни ступеня йодизації. Позитивним є зниження концентрації тиреоглобуліну у зменшеному колоїдному просторі.

Ендемічний зоб, навпаки, частіше великий та сповнений колоїдом. Низький вміст йоду на тлі високої концентрації ТГ призводить до зниження ступеня йодизації тиреоглобуліну. Підвищений гідроліз великих кількостей цього протеїну — необхідна умова для досягнення нормальної секреції. Надмірний гідроліз та дейодинація вільних йодотирозинів призводить до вимивання частини йоду з тиреоцитів. За цих обставин збільшуються втрати йоду із сечею, що може бути помилково сприйняте як покращення йодного забезпечення, що призводить до формування згубного кола.

Епідеміологічні маркери і критерії діагностики

Епідеміологічні критерії, що дають змогу встановити наявність ЙД на певній географічній території, були розроблені й затверджені ВООЗ, ЮНІСЕФ і МРКІДЗ (останній перегляд у 2007 р.). Перш за все дослідження має бути епідеміологічним, тобто представляти дані, характерні для популяції в цілому. Оптимальною цільовою групою для проведення таких досліджень визнано дітей 6–12 років. Найчастіше обстежуються учні молодших класів загальноосвітніх шкіл (кластерні дослідження): за спеціальною методикою пропорційно загальній кількості дитячого населення відповідного віку відбираються 30 шкіл у різних населених пунктах однієї території. У кожному з кластерів обстежують 20–30 дітей. Отримані дані статистично обробляються, і формулюється висновок про наявність або відсутність проблеми ЙД для регіону в цілому.

Визначення концентрації йоду в зразках сечі, зібраних під час проведення скринінгу, з подальшим розрахунком медіани (табл. 3) дає змогу найбільш адекватно оцінити йодну забезпеченість населення.

Як уже зазначалося, велика частина йоду (близько 90 %), який надходить із продуктами харчування в організм людини, виводиться в найближчу добу із сечею. В окремих осіб показники екскреції йоду системою сечовиділення можуть значно варіювати залежно від характеру раціону. Але ці коливання нівелюються під час проведення масових досліджень, а такий показник, як медіана йодурії, дає надійне уявлення про вживання йоду населенням у цілому. Оптимальними вважаються показники медіани йодурії в дітей шкільного віку в діапазоні 100–200 мкг/л. Значення медіани 50–100 мкг/л відповідають легкому ЙД; 20–50 мкг/л – ЙД середнього ступеня тяжкості, а нижче 20 мкг/л – тяжкому ЙД. Надмірним вважається надходження йоду в організм за медіани йодурії понад 300 мкг/л.

Один із найважливіших показників поширеності й тяжкості ЙДЗ – частота зоба в обстежених дітей. Нині терміном «зоб» позначають будь-яке збільшення ЩЗ понад фізіологічну норму. Розміри ЩЗ визначають пальпаторно або за допомогою

Таблиця 3
Критерії оцінки тяжкості йододефіцитних захворювань у популяції (ВООЗ/МРКІДЗ, 2001, 2007)

Індикатори	Ступінь тяжкості ЙДЗ		
	Легка	Помірна	Тяжка
Медіана йодурії, мкг/л	50,0–99,0	20,0–49,0	0,0–19,0
Частота зоба за даними УЗД, %	5,0–19,9	20,0–29,9	> 30,0
Частота транзитного неонатального гіпотиреозу, %	3,0–19,9	20,0–39,9	> 40,0

Таблиця 4
Класифікація зоба за даними пальпації (ВООЗ/МРКІДЗ 2001)

Ступінь збільшення	Характеристика
0	Зоб відсутній (кожна з часток ЩЗ не перебільшує розмір дистальної фаланги великого пальця руки пацієнта)
1	Зоб пальпується, але не помітний при звичайному положенні шиї. Вузлові утворення в ЩЗ при збереженні її розмірів
2	Зоб помітний при звичайному положенні шиї та при пальпації

ультрасонографії. Сучасна класифікація зоба адаптована експертами для проведення масового скринінгу захворювань ЩЗ та враховує особливості росту дитини. Обсяг однієї частки ЩЗ в нормі не перевищує розміру дистальної фаланги пальця руки обстежуваного (табл. 4).

Такий спосіб визначення розмірів ЩЗ має значною мірою суб'єктивний характер і велику вірогідність помилки. Під час обстеження ЩЗ у дітей більш точним є сонографічне визначення її об'єму.

Об'єм кожної частки ЩЗ розраховують за формулою:

$$V \text{ (мл)} = 0,479 \times \text{глибина (см)} \times \text{ширина (см)} \times \text{довжина (см)}.$$

Об'єм ЩЗ складається із суми об'ємів двох часток. Розміри перешийка при цьому не враховують.

Нормальний об'єм ЩЗ залежить від площі поверхні тіла (ППТ, м²), яка визначається за номограмою або розраховується за формулою:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = W^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84 \times 10^{-4},$$

де W – маса тіла, кг; H – довжина тіла, см.

Таблиця 5
Нормальний об'єм ЩЗ у дітей (97 перцентиль; за даними УЗД) відповідно до площі поверхні тіла (ВООЗ / МРКІДЗ / ЮНІСЕФ, 2001 та 2007)

ППТ (м ²)		0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
2001	Дівчатка	—	3,4	4,2	5,0	5,9	6,7	7,6	8,4	9,3	10,2	11,1
	Хлопчики	—	3,3	3,8	4,2	5,0	5,7	6,6	7,6	8,6	9,9	11,2
2007	Дівчатка	2,56	2,91	3,32	3,79	4,32	4,92	5,61	6,40	7,29	8,32	—
	Хлопчики	2,62	2,95	3,32	3,73	4,20	4,73	5,32	5,98	6,73	7,57	—

Результати співвідносяться з нормативними даними ВООЗ, 2001, затвердженими для використання в Україні чинними сьогодні стандартами надання допомоги дітям із захворюваннями ендокринної системи. Однак слід зазначити, що наприкінці 2007 р. ВООЗ/МРКІДЗ/ЮНІСЕФ затвердили нові, більш жорсткі нормативи максимального об'єму ЩЗ (табл. 5).

За критичний рівень поширеності тиреоїдної патології в популяції дітей молодшого шкільного віку обрано поріг 5 %, що дає змогу врахувати той факт, що зоб може розвинутиися й у йодозабезпеченого населення внаслідок інших причин (автоімунний тиреоїдит, вплив зобогенів та ін.). Якщо частота зоба під час проведення скринінгового дослідження перевищує 5 %, наявність проблем з йодним забезпеченням населення вважається доведеним. У регіонах із середньотяжким ЙД за умови впливу інших зобогенів (промислові політанти, нераціональне харчування населення, надлишок пестицидів і гербіцидів у ґрунтах, хлорування води тощо) частота зоба може перевищувати 20 %, а при тяжкому ЙД — 40 %.

З 2007 р. додатковим критерієм тяжкості ЙДЗ у популяції визнано частоту гіпертиреотропінемії новонароджених — рівня ТТГ понад 5 мОд/л за даними неонатального скринінгу на вроджений гіпотиреоз. У численних дослідженнях показано, що в регіонах з адекватним йодним забезпеченням населення, зокрема вагітних жінок, народжується не більше 3 % таких дітей. Чим вищий ступінь ЙД, тим частіше порушується тиреоїдний гормоногенез матері та плода, тим вища частота неонатальної гіпертиреотропінемії.

Методів індивідуальної діагностики ЙД не існує. Якщо в певному регіоні за результатами епідеміологічного дослідження встановлено наявність ЙД, у зоні ризику розвитку ЙДЗ перебуває все населення, а отже, кожен має потребу в проведенні профілактичних заходів.

Методи профілактики йододефіцитних захворювань

Як відомо, існують три основних види йодної профілактики — масова, індивідуальна та групова. Усі вони базуються на додатковому введенні йоду в організм людини, яка мешкає в йододефіцитному регіоні.

ЙД — це проблема, безпосередньо пов'язана з харчуванням. Вміст йоду в більшості повсякденних продуктів харчування й напоїв невеликий. Виняток становлять лише морепродукти, оскільки представники рослинного і тваринного світу морів і океанів мають здатність концентрувати йод з морської води. Особливо великий вміст цього елемента в деяких сортах водоростей. Відомо, що жителі прибережних районів Японії, котрі щодня вживають великі кількості таких водоростей, мають до-

бове надходження йоду 50–80 мг у день, що в десятки разів перевищує добову потребу.

Однак рекомендувати таку дієту жителям України досить складно через цілу низку причин. Насамперед власних морепродуктів у країні вкрай мало, а імпортовані економічно не завжди доступні населенню. Крім того, у більшості сімей не існує дієтичних традицій постійного вживання морепродуктів, особливо в сирому вигляді. Кулінарна обробка призводить до значних втрат йоду з морської риби й водоростей.

Аналогічна ситуація складається в більшості країн світу, унаслідок чого людство протягом багатьох десятиліть здійснює спроби збагачення продуктів харчування йодом. Його сполуки додають у молоко, воду, хліб, рослинну олію. Але найширше в усьому світі використовується йодування кухонної солі.

Йодована сіль (ЙС). Сьогодні в Україні для збагачення солі використовується йодат калію, який є більш стійкою сполукою, ніж йодид, що застосовувався раніше, і дає змогу зберігати йодовану сіль протягом року і більше, не змінює смаку і запаху страв, може використовуватися при консервації продуктів. Безпека йодату калію підтверджена експертами ВООЗ ще в 1996 р. Крім того, в Україні Постановою Кабінету Міністрів № 143 від 11 лютого 2004 р. йодат калію, який використовується для збагачення солі, внесено до переліку харчових добавок, дозволених до використання в харчових продуктах, чим також визнана безпека цієї речовини. Технології і рівень йодування солі в Україні відповідають міжнародним нормативам, завдяки чому понад 80 % виробленої солі експортується в країни ближнього й далекого зарубіжжя. Вміст йоду в солі становить $40 \pm 15 \times 10^{-4} \%$ або 0,04 г/кг, що при середньодобовому споживанні в їжу дорослим 10 г, а дитиною — 6–7 г солі з урахуванням закладених втрат під час зберігання (20 %) і приготування їжі (20 %) дає змогу забезпечити щоденне фізіологічне надходження йоду в організм.

Масову йодну профілактику визнано найбільш ефективним і дешевим способом подолання ЙД. Вона полягає в тому, що все населення країни постійно використовує йодовану сіль як універсальний носій йоду. Головна перевага такого підходу — надходження йоду в профілактичній дозі в організм кожного жителя країни незалежно від його інтелектуального, освітнього та матеріального рівня. Саме загальне обов'язкове йодування солі, яка використовується в харчуванні людей, є головним методом ліквідації ЙД, рекомендованим ВООЗ, МРКІДЗ і ЮНІСЕФ.

Міжнародний досвід свідчить про те, що для введення масової профілактики необхідна загальна йодизація солі в країні, що вимагає прийняття відповідних законодавчих актів. Спорадичне використання ЙС в окремих домогосподарствах не дає значущого профілактичного ефекту в масштабах

популяції. Причина обмеженої ефективності використання йодованої солі в окремих домогосподарствах з метою профілактики ЙДЗ полягає в сучасних тенденціях широкого використання промислово виготовлених продуктів харчування (ковбас, напівфабрикатів, кондитерських продуктів та ін.). Якщо харчова промисловість і підприємства громадського харчування, зокрема їдальні шкіл і дитячих дошкільних установ, користуються для приготування їжі майже завжди звичайною кухонною сіллю, дитина протягом доби отримує не більше 3–4 г ЙС. З урахуванням втрат під час зберігання, транспортування, приготування їжі з такою дотацією в організм дитини надходить 45–65 мкг йоду на добу, що в умовах ЙД недостатньо.

Групова та індивідуальна профілактика. У країнах, де не проводиться масова йодна профілактика, виникає необхідність у проведенні групової та індивідуальної дотації йоду найбільш чутливим до ЙД категоріям населення — дітям, підліткам, вагітним і жінкам-годувальницям. Крім того, з огляду на підвищену потребу в йоді у вагітних та жінок під час лактації додаткова індивідуальна профілактика цим категоріям населення здійснюється навіть у країнах, де налагоджена масова система профілактики. Групово профілактика проводиться в організованих колективах (школах, дитячих закладах тощо). Такі заходи вимагають законодавчої та фінансової підтримки держави.

Для групової та індивідуальної профілактики нині чинними в Україні протоколами надання допомоги дітям із захворюваннями ЩЗ рекомендовані винятково фармакологічні препарати йодиду калію. Форма випуску у вигляді таблеток із вмістом йодиду калію 100 і 200 мкг дає змогу їх точно дозувати для найбільш чутливих до ЙД категорій населення.

Під час застосування лікарських препаратів у зазначених групах ризику рекомендовано такі дози:

- діти раннього та дошкільного віку — 50–100 мкг йоду на добу, наприклад, від 1/2 до 1 таблетки «Йодомарину 100»;
- діти молодшого шкільного віку (6–12 років) — 100 мкг йоду на добу, наприклад, 1 таблетка «Йодомарину 100» або 1/2 таблетки «Йодомарину 200»;
- діти старше 12 років і підлітки — 200 мкг йоду на добу, наприклад, 1 таблетка «Йодомарину 200» або 2 таблетки «Йодомарину 100»;
- вагітні та жінки, що годують груддю, — 200 мкг йоду на добу, наприклад, 1 таблетка «Йодомарину 200» або 2 таблетки «Йодомарину 100».

Після народження дитини проведення профілактичних заходів залежить від характеру вигодовування. У разі грудного вигодовування, що є ідеальним на першому році життя, проводиться йодна профілактика матері-годувальниці шляхом щоденного прийому калію йодиду в дозі 200 мкг протягом усього періоду лактації. Це дає змогу не тільки під-

Таблиця 6

Максимально допустимі безпечні дози вживання йоду

Вікові групи	Допустима добова доза, мкг/добу
1—3 роки	200
4—6 років	250
7—10 років	300
11—14 років	450
15—17 років	500
Дорослі	600
Вагітні	600

вищити вміст йоду у грудному молоці, а й позитивно впливає на тривалість та якість лактації.

При штучному вигодовуванні слід звертати увагу на кількість йоду в адаптованих сумішах. Оптимальним є вміст йоду для доношених дітей — до 10 мкг/дл, а для недоношених — до 20 мкг/дл суміші.

Слід зазначити, що фізіологічним є вживання відповідної добової дози йоду щоденно! «Сезонних ритмів» у йодній профілактиці, на відміну від прийому багатьох вітамінних комплексів, не існує. Припинення йодної профілактики, чи то масової, чи то індивідуальної, призводить до швидкого відновлення ЙД та зростання кількості ЙДЗ.

Неприпустимо використовувати для йодної профілактики біологічно активні добавки, які не мають чітко визначеної і головне — контрольованої кількості йоду у своєму складі. У разі їх вживання людина, особливо дитина, може отримувати або недостатню, або надмірну дозу йоду, що в обох випадках нефізіологічно й небезпечно. У 2002 р. Науковий комітет з харчування Європейської комісії здоров'я та захисту споживача опублікував висновок, згідно з яким «уживання збагачених йодом препаратів морських водоростей, особливо висушених продуктів, може спричинити небезпечне надмірне надходження йоду» з ризиком виникнення порушення функції ЩЗ.

Йодна профілактика в регіонах із високим антропогенним забрудненням навколишнього середовища проводиться на загальних засадах.

Передозування йоду, як і його дефіцит, спричиняє виникнення цілої низки патологічних станів, зокрема порушення функції ЩЗ (табл. 6).

У жодному разі не можна використовувати для профілактики та лікування ЙДЗ спиртовий розчин йоду, який призначений для зовнішнього застосування та має надвисоку концентрацію йоду.

У разі прийому високих доз йоду може виникнути гостре отруєння — йодизм. Для нього характерні специфічний запах із рота, зміна кольору слизових оболонок, спрага, блювання жовтуватими або синіми масами, пронос, слабкість, запаморочення, може бути субфебрильна температура.

Іноді виникає асептичне запалення слизових оболонок — ринорея, кон'юнктивіт, гнійничкові висипи, слинотеча тощо. Невідкладна допомога: дати випити водний розчин крохмалю чи борошна, промити шлунок тіосульфатом натрію.

Протипоказаннями до проведення індивідуальної та групової йодної профілактики є тиреотоксикоз різного генезу та індивідуальна непереносимість препаратів йоду, яка зустрічається дуже рідко.

Висновки

Йодний дефіцит — проблема, актуальна для всієї території України. Відрізняється лише ступінь його тяжкості: від легкого на сході, півдні та в центрі країни до середньотяжкого й тяжкого в гірських районах Криму та Карпат. В умовах відсутності масової йодної профілактики в населення спостерігається висока частота йододефіцитних захворювань, насамперед зоба й гіпотиреозу. Поширеність зоба в дітей у цілому по Україні, навіть за даними офіційної статистики, перевищує 5 % бар'єр. В областях, де проводиться обов'язковий щорічний скринінг,

його частота перевищує 20 %, а в окремих районах заходу країни — 40 %. Дослідження останніх років, проведені на сході й півдні України, показали, що фактична поширеність тиреоїдної патології значно вище від даних у звітах медичних установ, а рівень медіани йодурії відповідає в цих регіонах йодному дефіциту легкого ступеня. У структурі захворювань щитоподібної залози повсюдно домінує дифузний нетоксичний зоб, в етіології якого провідну роль відіграє йодний дефіцит.

Вирішити проблему профілактики йододефіцитних захворювань у населення можна, ухваливши на законодавчому рівні рішення про обов'язкове йодування кухонної солі у країні, а також провівши індивідуальну профілактику препаратами йодиду калію у групах особливого ризику (діти й підлітки, вагітні жінки та жінки-годувальниці). Профілактичні заходи мають бути постійними, оскільки йодний дефіцит як екологічну проблему ліквідувати неможливо. Світовий і вітчизняний досвід показує, що припинення профілактики призводить до швидкого зростання частоти йододефіцитних захворювань у популяції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Герасимов Г.А. Всеобщее йодирование пищевой поваренной соли для профилактики йоддефицитных заболеваний: преимущества значительно превышают риск // Проблемы эндокринологии.— 2001.— № 3.— С. 22—26.
2. Звіт «Про національне дослідження вживання населенням харчових мікронутрієнтів». — К.: Прем'єр Медіа, 2004.— 64 с.
3. Маменко М.Є. Профилактика йодного дефицита (к вопросу о необходимости принятия национальной программы) // Современная педиатрия.— 2010.— № 2.— С. 39—45.
4. Маменко М.Є. Йододефіцитні захворювання у дітей на сході України // Современная педиатрия.— 2008.— № 3.— С. 22—25.
5. Паньків В.І. Йододефіцитні захворювання: Практ. посібн.— К., 2003.— 72 с.
6. Протокол н надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. / МОЗ України.— К., 2006.— 88 с.— (Нормативний документ МОЗ України).
7. Zimmermann M.B. Iodine Deficiency // Endocrine Reviews.— 2009.— Vol. 30 (4).— P. 376—408.
8. Zimmermann M.B., Jooste P.L., Pandav C.S. Iodine-deficiency disorders // Lancet.— 2008.— Vol. 372 (9645).— P. 1251—1262.
9. WHO, UNICEF and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination.— Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/— 2001.— P. 1—107.
10. WHO, UNICEF and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. Third edition.— Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/— 2007.— P. 1—98.

Йододефіцитные заболевания: современные подходы к профилактике и коррекции

М.Є. Маменко

В лекции рассмотрены вопросы этиологии и распространенности йодного дефицита в мире и в Украине. Приведена классификация йоддефицитных заболеваний и эпидемиологические критерии существования йодного дефицита на определенной географической территории. Освещены современные взгляды на механизмы формирования йоддефицитных расстройств, в частности зоба. Особое внимание уделено влиянию йодного дефицита на здоровье беременных, детей и подростков. Обсуждаются современные подходы к массовой и индивидуальной профилактике йоддефицитных заболеваний.

Ключевые слова: йод, йодный дефицит, йододефицитные заболевания, профилактика.

Iodine deficiency disorders: modern approaches to prevention and treatment

M.Ye. Mamenko

The lecture is devoted to the aspects of etiology and prevalence of iodine deficiency in the world and in Ukraine. The article contains classification of iodine deficiency disorders and epidemiological criteria of the existence of iodine deficiency in a certain geographical area. Modern views on the mechanisms of formation of iodine deficiency disorders including goiter are presented. Special attention is paid to the effects of iodine deficiency on the health of pregnant women, children and adolescents. The current approaches to mass and individual prevention of iodine deficiency disorders are discussed.

Key words: iodine, iodine deficiency, iodine deficiency disorders, prevention. □

Прогноз перебігу дифузного нетоксичного зоба в підлітків, що мешкають в умовах легкого йододефіциту

Методичні рекомендації

**О.І. Плехова, С.І. Турчина, Н.В. Багашька, Г.В. Косовцова,
А.І. Глотка, Н.В. Шляхова, Т.П. Костенко, І.Г. Деменкова**

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

Актуальність видання методичних рекомендацій зумовлена значною поширеністю дифузного нетоксичного зоба (ДНЗ) у дитячому віці, особливо в період статевого дозрівання (СД), незважаючи на заходи щодо профілактики його виникнення та впровадження чинних протоколів діагностики й лікування.

Відомо, що формування ДНЗ у дитячому віці в регіонах із легким йододефіцитом має мультифакторіальну природу, і профілактика його формування не може бути вирішена лише шляхом уникнення браку йоду, що надходить в організм. Необхідно виділяти інші екзогенні та ендогенні чинники ризику розвитку цієї патології. На особливу увагу заслуговує питання трансформації збільшення розмірів щитоподібної залози (ЩЗ) у підлітковому віці та його наслідків щодо соматостатевого і психічного розвитку підлітків, що сприятиме вибору оптимальної тактики спостереження за такими пацієнтами.

Методичні рекомендації створено за результатами інноваційної НДР «Вивчити імуногормональні механізми та генетичні фактори трансформації дифузного нетоксичного зоба на етапах статевого дозрівання в умовах слабкого йододефіциту» (2010–2012 рр.) ДР № 0110U001045, вони присвячені визначенню чинників ризику формування та розрахунку прогнозу перебігу ДНЗ у дітей, що мешкають у регіонах із легкою йодною не-

достатністю. Уперше представлено поширеність ДНЗ на етапах СД, доведено найбільшу частоту цього захворювання в ранньому пубертаті із подальшим його зменшенням при досягненні дефінітивних ступенів зрілості. Визначено чинники ризику виникнення ДНЗ у регіонах із легким йододефіцитом, серед яких важливе місце посідає обтяжена спадковість щодо захворювань ЩЗ, емоційний стрес, високий рівень патологічної ураженості, патологічний перебіг пологів, народження у стані асфіксії, шкідливі звички в батьків. Уперше наведено результати багаторічного (5–7 років) спостереження за підлітками із ДНЗ, визначено їх низьку схильність до тривалого лікування, що супроводжується формуванням тиреоїдної недостатності, порушенням фізичного (ФР) і статевого розвитку (СР), становлення менструальної функції в дівчат. Уперше у практиці видаються методичні рекомендації, в яких представлено таблиці для розрахунку індивідуального прогнозу перебігу ДНЗ у пубертаті з урахуванням статі та критерії трансформації ДНЗ в автоімунний тиреоїдит.

Методичні рекомендації розраховані на ендокринологів, педіатрів та сімейних лікарів, котрі долучаються до медичної допомоги дітям. Їх упровадження дасть змогу поліпшити своєчасне виявлення дітей із ризиком формування та несприятливим перебігом ДНЗ, що буде дієвою ланкою профілактики та ефективного лікування.

Стаття надійшла до редакції 12 березня 2013 р.

1. Частота дифузного нетоксичного зоба серед школярів, що мешкають в умовах легкого йододефіциту

Частота ДНЗ серед дитячого населення залежить насамперед від екологічної характеристики регіону. За даними епідеміологічних досліджень, Харків та райони Харківської області зараховано до регіону із легким дефіцитом йоду за показниками медіани йодурії. Проте частота ДНЗ не лише не відповідає ступеню дефіциту йоду, а й зберігається на досить високому рівні, незважаючи на активне проведення масових та індивідуальних методів йодопрофілактики. Означене підтверджує мультифакторіальну природу ДНЗ, на формування якого впливають не тільки природні та антропогенні зобогени, інші несприятливі чинники середовища, а й гормональна перебудова в період СД на тлі спадкової обтяженості щодо патології ЩЗ.

Оцінка стану ЩЗ у 1093 школярів 10–17 років (516 хлопців і 577 дівчат), що мешкають у м. Харкові в умовах легкого йододефіциту, яку проводили відповідно до Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія», дала змогу встановити, що 190 (17,4 %) оглянутих мали дифузний зоб I–II ступеня. Доведено, що збільшення ЩЗ спостерігалось в дівчат та у хлопців майже з однаковою частотою – 18,0 і 16,8 % відповідно. Найбільшу частоту ДНЗ реєстрували за даними УЗД у школярів 11–12 років. Так, у 44,1 % дівчат 11-ти та у 41,7 % хлопців 12-ти років діагностовано дифузне збільшення ЩЗ, що вірогідно перевищує показники в 10-річних дівчаток і хлопчиків (14,3 і 12,9 % відповідно). Починаючи з 13-ти років, як у дівчат, так й у хлопців частота ДНЗ поступово зменшується (рис. 1).

У підлітків старшого віку (16–17 років) зі сформованими ознаками СР ДНЗ діагностують лише у 6,9 % дівчат та у 6,2 % хлопців.

Нині доведено, що в період статевого дозрівання збільшення частоти ДНЗ зумовлено впливом пубертатної імунно-гормональної перебудови на стан тиреоїдної системи. Визначення частоти ДНЗ у школярів із різним ступенем СР дало змогу встановити, що в дівчат на початку СД частота ДНЗ залежала від послідовності формування вторинних статевих ознак (ВСО). Так, при фізіологічному перебігу пубертату, коли першою ознакою СД є збільшення молочної залози, майже в половині дівчат (41,7 %) діагностували збільшення ЩЗ. При змінах у послідовності появи ВСО за типом інвертованого пубертату лише в поодиноких випадках було зареєстровано ДНЗ. Серед дівчат із вираженими ознаками СД частота ДНЗ залежала від наявності менструацій. Так, за відсутності менструацій школярки із ДНЗ у віці 12–14 років склали 24,1 %, серед дівчат із менструаціями частота зоба була вірогідно нижчою (8,1 %).

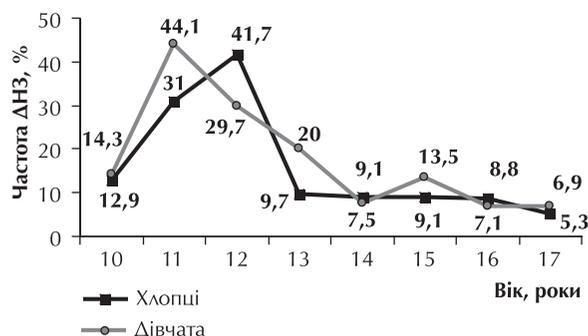


Рис. 1. Частота дифузного нетоксичного зоба в підлітків обох статей

У хлопців, як і в дівчат, найбільший відсоток ДНЗ (32,0 %) реєстрували в період раннього пубертату, що достовірно частіше, ніж у хлопців без ознак СД (9,9 %) та в підлітків із вираженими ознаками СД (5,4 %).

Таким чином, доведено, що частота ДНЗ серед дітей та підлітків, які мешкають в умовах легкого йододефіциту у великому промисловому місті, змінюється протягом пубертату й залежить від рівня СР. Незалежно від статі фізіологічний початок формування ВСО супроводжується збільшенням частоти ДНЗ у дівчат (41,7 %) та у хлопців (32,0 %) із подальшим зменшенням його частоти в пізньому пубертаті (8,1 та 5,4 % відповідно).

2. Клініко-гормональна характеристика та частота підвищеної концентрації антитіл до тиропероксидази й тиреоглобуліну у хворих на дифузний нетоксичний зоб

Комплексне обстеження у відділенні ендокринології ДУ «ІОЗДП НАМНУ» хворих на ДНЗ, в яких він був уперше діагностований у пре- або ранньому пубертаті, дало змогу встановити, що більше ніж половина обстежених (54,6 %) мала обтяжену спадковість щодо тиреопатій. Особливо це стосується дівчат і хлопців, у яких ДНЗ маніфестував у препубертаті. Доведено, що діти із ДНЗ частіше, ніж однолітки з нормальними розмірами ЩЗ, народжувались у стані асфіксії (13,0 %) та в подальшому житті мали стрес у школі і вдома (23,2 %). Практично кожен хворий на ДНЗ мав більше ніж два супутніх захворювання (86,5 %). Найчастіше діагностували захворювання травної (холецистохолангіт, дискінезію жовчовивідних шляхів переважно за гіпотонічним типом, гастрит зі збереженою або зміненою кислотоутворювальною функцією та ін.) і нервової систем (вегетативну дисфункцію, лікворно-гіпертензійний, астеничний синдроми та ін.). У половині обстежених (50,8 %) виявлено патологію дихальної системи та алергійні реакції в анамнезі.

Уже під час первинного обстеження привертає увагу відхилення у ФР підлітків із ДНЗ. Так, гар-

монійний ФР за співвідношеннями зросту та маси тіла (МТ) було діагностовано лише у 43,5 % хлопців та 49,2 % дівчат. Дисгармонійний ФР був зумовлений у хлопців переважно низьким зростом і дефіцитом МТ, у дівчат — низьким зростом і надмірною МТ (рис. 2).

Завдяки проведенню УЗД ЩЗ у хворих на ДНЗ встановлено, що різні ступені збільшення ЩЗ у дівчат і хлопців реєструють практично з однаковою частотою (рис. 3). У хлопців зоб більшого ступеня реєстрували переважно в період препубертату. На відміну від хлопців, у дівчат ступінь збільшення розмірів ЩЗ не залежав від рівня СР.

У 30 (16,2 %) обстежених було зареєстровано різноманітні зміни ехоструктури ЩЗ, які в дівчат діагностували у пре- та ранньому пубертаті з однаковою частотою (23,1 та 22,2 % відповідно), а у хлопців — частіше в ранньому пубертаті (8,1 проти 21,4 %). Зміни ехоструктури були зумовлені наявністю ехонегативних та ехопозитивних включень, ізо- та гіпоехогенних тіней різного розміру (рис. 4). З меншою частотою визначали гіперехогенні тяжі. Лише в поодиноких випадках діагностовано ущільнення капсули (3,2 %).

Можна припустити, що зміни морфометричної картини ЩЗ зумовлені напруженістю тиреоїдної системи на початку пубертату. Але не виключено, що в деяких випадках виявлені особливості ехоструктури ЩЗ виступають початковими ознаками автоімунного процесу. Зазначене слугує підставою для обов'язкового поглибленого обстеження дівчат та хлопців із визначенням стану тиреоїдного профілю та напруженості антитиреоїдного автоімунітету.

Вивчення тиреоїдного статусу дало змогу діагностувати мінімальну тиреоїдну недостатність (МТН) або субклінічний гіпотиреоз (СГ) майже у третини обстежених (37,3 %), ознаки яких найбільш притаманні хворим із обтяженою спадковістю та дисгармонійним ФР. Виявлено статеві відмінності в характері тиреоїдного статусу на етапах СД у дітей, хворих на ДНЗ, про що свідчить нижчий рівень вільного тироксину у хлопців у період раннього пубертату (14,20 проти 16,0 пмоль/л у дівчат). Встановлено, що в ранньому пубертаті як серед дівчаток, так і серед хлопчиків, хворих на ДНЗ, значно збільшується відсоток підлітків з ознаками МТН і СГ, особливо з обтяженою спадковістю щодо патології ЩЗ.

Також слід зазначити, що в дітей, хворих на ДНЗ, у період препубертату та раннього пубертату збільшується частота імунних порушень, спрямованість яких залежить від статі та віку маніфестації ДНЗ. Так, особливість імунореактивності у хлопців, хворих на ДНЗ, у період препубертату та в дівчат у ранньому пубертаті — дисбаланс імункомпетентних клітин та активація гуморальної ланки імунітету. Мабуть, саме цим зумовлено збільшення продукції антитиреоїдних антитіл, що особливо притаманно дівчатам у період раннього

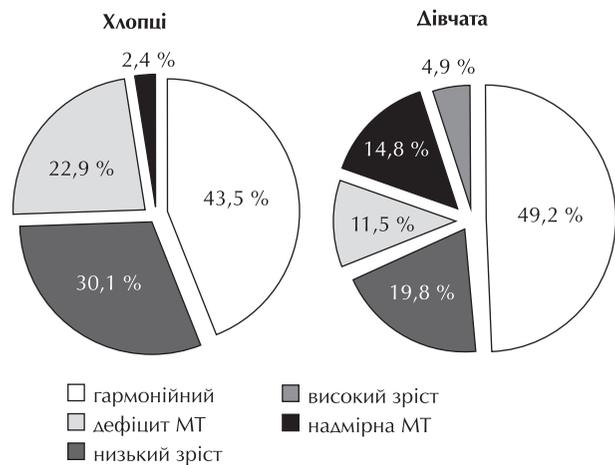


Рис. 2. Характер фізичного розвитку в підлітків із дифузним нетоксичним зобом

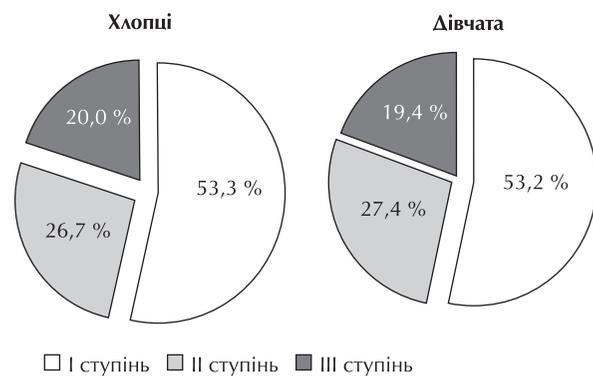


Рис. 3. Частота різного ступеня збільшення щитоподібної залози за даними ультразвукового дослідження дітей, хворих на дифузний нетоксичний зоб

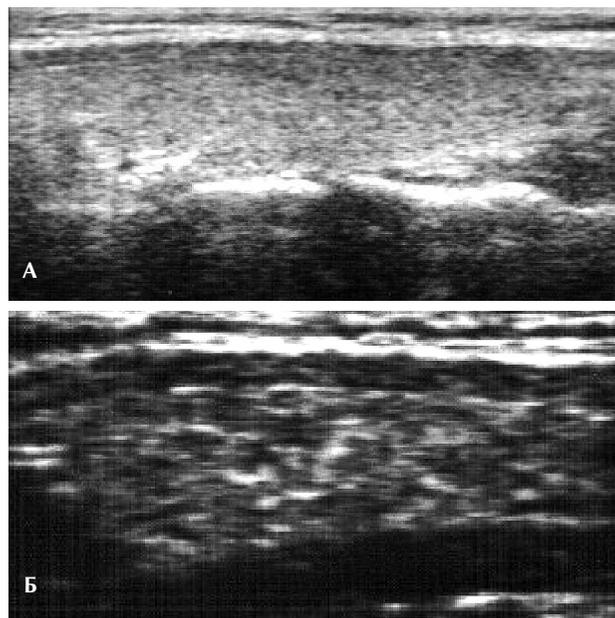


Рис. 4. Морфометрична картина щитоподібної залози за даними ультразвукового дослідження хворих на дифузний нетоксичний зоб

А. Збільшений об'єм і однорідна структура щитоподібної залози.
Б. Збільшений об'єм і неоднорідна структура щитоподібної залози

пубертату. Так, 18 (9,7 %) дітей із дифузним зобом під час первинного обстеження мали підвищену концентрацію антитіл до тиропероксидази (АТ ТПО) ($> 30,0$ МО/л) та антитіл до тиреоглобуліну (АТ ТГ) ($> 100,0$ МО/л). Найчастіше збільшення рівня АТ ТПО та ТГ (16,6 і 11,1 % відповідно) діагностували в дівчат із СР, що відповідав ранньому пубертату. Проте наявність антитиреоїдних антитіл не супроводжувалася змінами морфометричної картини ЩЗ, яка притаманна аутоімунному тиреоїдиту, та ознаками тиреоїдної недостатності, що не давало змоги остаточно встановити діагноз та свідчило про необхідність динамічного спостереження за хворими.

Динамічне спостереження за хворими на ДНЗ дало змогу встановити, що у віддаленому катамнезі у 26,4 % дівчат та 42,9% хлопців розміри ЩЗ не перевищували нормативних показників (група з умовно сприятливим перебігом захворювання). У 56,4 % дівчат та 56,1 % хлопців зберігався ДНЗ (група з умовно несприятливим перебігом захворювання). У 16,1 % дівчат і в одного хлопця (1,0 %) у перших два роки діагностовано аутоімунний тиреоїдид (АІТ), в однієї дівчинки — вузловий зоб. У 22,9 % дівчат та 20,4 % хлопців діагностувались МТН та СГ.

Спостереження за підлітками, в яких у пре- або ранньому пубертаті був діагностований ДНЗ, дало змогу встановити, що у віддаленому катамнезі серед хлопців збільшився відсоток хворих із дисгармонійним ФР (72,4 проти 56,1 %) та у чверті (25,0 %) обстежених було діагностовано затримку СР. Щодо дівчат, то серед них відсоток із порушеннями СР був вірогідно меншим, ніж у хлопців, і складав 5,7 %. Водночас у них частіше (28,0 %), ніж у популяції, діагностували патологічні відхилення в менструальному циклі, переважно за рахунок альгодисменореї та опсоменореї.

Таким чином, ДНЗ за відсутності адекватної ефективної терапії може супроводжуватися формуванням тиреоїдної недостатності, порушеннями соматостатевого розвитку та значно погіршувати якість життя дитини. Своєчасне виокремлення як групи ризику щодо формування ДНЗ, так і несприятливого перебігу захворювання дасть змогу запобігти означеним ускладненням і поліпшити адаптацію підлітка в сучасному соціумі.

3. Чинники ризику виникнення дифузного нетоксичного зоба в підлітків обох статей, які мешкають в умовах легкого йододефіциту

В останні роки з'явилася низка робіт, в яких автори наводять спадкові, клініко-анамнестичні ознаки та фактори середовища, що дають змогу передбачити формування ДНЗ у дітей (Власенко М.В., 2007, Маменко М.Є., 2008).

На підставі комплексного обстеження дітей із ДНЗ, яке передбачало проведення генеалогічного

та імуногенетичного аналізу, вивчення клініко-анамнестичних та імуногормональних даних, а також зіставлення отриманих результатів із показниками, отриманими у групі однолітків із нормальними розмірами ЩЗ, визначено несприятливі чинники щодо прогнозу формування ДНЗ у пре- або ранньому пубертаті.

Розрахунок прогностичної значущості ендегенних і екзогенних факторів у формуванні ДНЗ здійснювали із застосуванням методики послідовної (секвенціальної) процедури Вальда із визначенням інформативності ознак за допомогою критерію Кульбака. Для математичного аналізу відбирали лише ті ознаки, відмінності між якими були статистично вірогідними.

Доведено, що найбільш інформативні ознаки, які із високим ступенем вірогідності дають змогу прогнозувати формування ДНЗ у дітей, що мешкають в умовах легкого йододефіциту, — це наявність обтяженого сімейного анамнезу щодо тиреопатій, патологічний перебіг пологів (пологи шляхом кесаревого розтину), народження дитини у стані асфіксії, штучне вигодовування, шкідливі звички в батьків, високий рівень патологічної ураженості та дисбаланс імунокомпетентних клітин. Крім того, до негативних чинників ризику формування ДНЗ у хлопчиків належать: гестоз II половини вагітності в матерів, шкідливі звички батьків до настання вагітності в матерів, захворювання дихальних шляхів, травматичні ушкодження у хлопчиків, наявність певних антигенів (A24, A25, A29, B8) системи HLA у крові та змінених дерматогліфічних ознак (відстаней *at*, *dt*, *ad* та гребеневого рахунку *a*) на долоні. Для дівчаток: стрес у матерів протягом вагітності, асфіксія дівчинки в пологах, неповна сім'я, стрес у дівчинки у школі та вдома, наявність певних антигенів (A25, A26, A29, A31) системи HLA у крові та дерматогліфічних ознак (візерунка $A^R/0$ на тенарі, відстаней *at*, *dt*, *bt*, закінчення головної долонної лінії A в 4 полі) на долоні.

Наявність означених несприятливих чинників дає змогу із високим рівнем імовірності прогнозувати формування ДНЗ у період пубертатної гормональної перебудови в дітей, які мешкають в умовах легкого йододефіциту (Патент 201204777 UA «Спосіб прогнозування виникнення дифузного нетоксичного зоба»).

4. Прогноз перебігу дифузного нетоксичного зоба протягом пубертату

Можливість прогнозувати виникнення і, особливо, перебіг захворювання дає змогу запобігти серйозним проблемам зі здоров'ям у майбутньому. Враховуючи той факт, що, незважаючи на проведення профілактики йододефіциту, зберігається досить високий відсоток дітей та підлітків із ДНЗ, виокремлення групи ризику щодо формування й

несприятливого перебігу цього захворювання сприятиме своєчасному проведенню адекватних профілактичних і лікувальних заходів.

З метою визначення найбільш інформативних факторів щодо прогнозу перебігу ДНЗ у період пубертату розраховано інформативність і прогностичні коефіцієнти (ПК) вихідних даних, отриманих під час первинного обстеження хворих зі сприятливим та несприятливим перебігом захворювання. Групи були сформовані на підставі катамнестичних спостережень (у середньому $(3,99 \pm 0,32)$ року) за дітьми, в яких ДНЗ діагностовано у препубертаті або ранньому пубертаті, залежно від виходів трансформації зоба (нормалізація розмірів ЩЗ – група зі сприятливим перебігом, розміри ЩЗ перевищують нормативні – група із несприятливим перебігом).

Доведено, що найбільш інформативні ознаки несприятливого перебігу ДНЗ як у дівчат, так і у хлопців – професійні шкідливості в батьків до настання вагітності, стрес у матері в період вагітності та асфіксія дитини в пологах, стан хронічного стресу в дитини (напружені стосунки в сім'ї та школі), значне збільшення ЩЗ на момент маніфестації захворювання, що супроводжується ознаками СГ.

Проте існують і певні статеві відмінності щодо чинників ризику несприятливого перебігу ДНЗ. У хлопців – це дефіцит МТ і низький зріст, наявність хронічної ЛОР-патології. У дівчат, на відміну від хлопців, наявність спадкової обтяженості щодо тиреопатій, особливо по материнській лінії, патологічний перебіг вагітності та пологів у їхніх матерів, наявність вегетативної дисфункції, ущільнення капсули ЩЗ за даними УЗД.

Прогностично значущими ознаками для можливої трансформації ДНЗ в АІТ були жіноча стать, обтяжена спадковість щодо тиреопатій, особливо по материнській лінії, патологічні пологи в матерів, мешкання у великому місті, маніфестація захворювання в ранньому пубертаті, наявність ожиріння або надлишкової ваги, збільшення ЩЗ більше ніж удвічі (за даними УЗД), ущільнення капсули та порушення ехоструктури ЩЗ, ознаки СГ або збільшення концентрації антитиреоїдних антитіл. Найінформативніші фактори щодо прогнозу перебігу ДНЗ сформовано в таблицях, використання яких дає змогу уже під час первинного обстеження визначити індивідуальний прогноз перебігу ДНЗ у пубертаті (табл. 1–4).

Розрахунок індивідуального прогнозу для хворого на ДНЗ, який уперше звернувся до лікаря, засновано на простому роздільному підсумку позитивних і негативних прогностичних коефіцієнтів. При прийнятті 5 % рівня помилок ($p < 0,05$) поріг рішення для позитивного прогнозу стає (-13) , а для умовно негативного прогнозу $(+13)$. При досягненні прогностичного порогу $(-13, \dots, \text{і менше})$ або $(+13, \dots, \text{і більше})$ питання

Таблиця 1
Критерії прогнозування перебігу ДНЗ у підлітків обох статей

Ознаки	Градації ознак	ПК
Професійні шкідливості в батьків (до настання вагітності в матері)	є	+3,00
	немає	-0,30
Шкідливі звички батьків (до настання вагітності в матері)	є	+1,40
	немає	-5,00
Стрес у матері під час вагітності	є	+1,70
	немає	-1,30
Асфіксія в дитини в пологах	є	+6,0
	немає	-0,7
Виховання в неповній сім'ї	є	+3,30
	немає	-4,90
Стрес у дитини вдома та в школі	є	+2,70
	немає	-1,10
Травми, забиття в дитини	є	+2,70
	немає	-1,10

Таблиця 2
Критерії прогнозування перебігу ДНЗ у хлопців

Ознаки	Градації ознак	ПК
Патологія пологів	немає	-1,17
	кесарів розтин	-0,76
	народження в асфіксії	+4,01
Зріст	норма	-1,92
	низький	+4,01
МТ (за індексом МТ)	норма	-0,28
	надлишкова	-2,81
	недостатня	+5,27
Супутня ЛОР-патологія	немає	-2,10
	хронічний тонзиліт	+5,08
	викривлення носової перетинки	+1,31
Супутня неврологічна патологія	є	+0,84
	немає	-6,02
Ступінь зоба за даними УЗД	I	-4,51
	II–III	+2,84
Рівень ТТГ крові	< 2,5 мМО/л	-1,34
	2,5–4 мМО/л	+0,30
	> 4 мМО/л	+4,10

щодо прогнозу вирішено. Якщо у процесі підсумку прогностичних коефіцієнтів не було досягнуто жодного із двох порогів, то формулюється висновок «невизначена відповідь». При цьому необхідно продовжити обстеження підлітка із ДНЗ для отримання додаткової інформації або рекомендувати спостереження за хворим протягом 3–4 місяців, яке дасть змогу визначити певну прогностичну відповідь.

Таблиця 3
Критерії прогнозування перебігу ДНЗ у дівчат

Ознаки	Градації ознак	ПК
Місце мешкання	промислове місто	+0,56
	сільська місцевість	+2,78
	райцентр	-3,25
Обтяжена спадковість щодо тиреопатій узагалі	є	+5,40
	немає	-7,50
Обтяжена спадковість щодо тиреопатій по материнській лінії	є	+7,48
	немає	-6,32
Обтяжена спадковість щодо тиреопатій по батьківській лінії	є	+3,68
	немає	-1,09
Патологія вагітності	є	+3,06
	немає	-1,51
Патологія пологів	є	+2,14
	немає	-1,66
Супутня неврологічна патологія	є	+1,66
	немає	-6,53
Ушілення капсули ШЗ за даними УЗД	є	+12,22
	немає	-0,75
Ступінь зоба за даними УЗД	I	-3,74
	II—III	+4,97
Співвідношення рівня ТТГ/вільного Т ₄ крові	≤ 0,19 ум. од.	+1,05
	0,19—0,29 ум. од.	-7,40
	> 0,29 ум. од.	+14,36

Розроблений алгоритм прогнозування для дівчат і хлопців, хворих на ДНЗ, із вірогідністю 75 % поліпшить прогноз перебігу захворювання на ранніх етапах формування цієї патології, що дасть змогу провести своєчасні профілактичні й реабілітаційні заходи в підлітків, а це, своєю чергою, сприятиме поліпшенню стану їхнього здоров'я. Хворі на ДНЗ, у яких виявляються прогностично несприятливі ознаки або високий ризик формування АІТ, потребують ретельнішого диспансерного спостереження ендокринологом та корекції лікувальної тактики.

Висновки

1. У регіонах із легким йододефіцитом поряд із первинною йодною профілактикою слід приділяти увагу дітям зі схильністю до формування дифузного нетоксичного зоба (обтяжена спадковість, шкідливі звички в батьків, патологічний перебіг пологів, народження у стані асфіксії, емоційний стрес, висока захворюваність).

2. Запропоновані прогностичні таблиці із вірогідністю 75 % дають змогу розрахувати прогноз

Таблиця 4
Критерії прогнозування формування АІТ у дівчат

Ознаки	Градації ознак	ПК
Місце мешкання	промислове місто	+1,88
	сільська місцевість	-4,93
Рівень СР на момент маніфестації ДНЗ	препубертат	+2,88
	ранній пубертат	-2,06
Патологія пологів	є	+2,27
	немає	-1,82
Оперативні втручання (в анамнезі)	є	+3,59
	немає	-0,88
Обтяжена спадковість щодо тиреопатій узагалі	є	+3,52
	немає	-2,34
Обтяжена спадковість щодо тиреопатій по материнській лінії	є	+5,95
	немає	-2,92
МТ (за індексом МТ)	норма	-0,74
	надмірна	+4,52
	ожиріння	+11,55
Ехоструктура ШЗ за даними УЗД	норма	-4,35
	патологія	+5,07
Ехогенність ШЗ за даними УЗД	норма	-2,49
	патологія	+4,03
Ушілення капсули ШЗ за даними УЗД	є	+18,54
	немає	-5,39
Ступінь зоба за даними УЗД	I	-4,40
	II—III	+5,15
Рівень ТТГ крові	< 2,5 мМО/л	-3,03
	2,5—4 мМО/л	-0,02
	> 4 мМО/л	+4,79
Співвідношення рівня ТТГ/вільного Т ₄ крові	≤ 0,19 ум. од.	-0,97
	> 0,29 ум. од.	+17,78
Антитіла до ТПО	норма (< 30 МО/л)	-3,98
	помірно підвищені (30—60 МО/л)	-0,97
	Підвищені (> 60 МО/л)	+3,80
Антитіла до ТГ	Норма (< 100 МО/л)	-1,76
	Підвищені (> 100 МО/л)	+3,01

перебігу дифузного нетоксичного зоба ще при першому зверненні пацієнта.

3. Розрахунок прогнозу перебігу дифузного нетоксичного зоба має бути обов'язковим етапом в алгоритмі обстеження хворої дитини, що дасть змогу своєчасно прийняти правильне рішення щодо подальшого спостереження, обстеження й лікування та уникнути прогресування захворювання і формування ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Багашька Н.В. Значення ендogenous та екзогенних факторів середовища при дифузному нетоксичному зобі у підлітків обох статей в умовах слабкого йододефіциту // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. пр.— К.—Луганськ, 2011.— Вип. 22.— С. 250—256.
2. Власенко М.В. Дерматогліфічні показники як генетичний маркер схильності до дифузного нетоксичного зоба у підлітків // Ендокринологія.— 2007.— Т. 12, № 1.— С. 68—72.
3. Зелінська Н.Б. Стан надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією в Україні у 2010 році // Ендокринологічний журнал.— 2011.— Т. 35, № 3.— С. 19—26.
4. Зоб у дітей: клініка, диференційна діагностика, лікування: метод. рек. / Уклад.: Н.Б. Зелінська та ін. // Современная педиатрия.— 2006.— Т. 10, № 1.— С. 57—66.
5. Кравченко В.І., Постол С.В. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні // Ендокринологічний журнал.— 2011.— Т. 35, № 3.— С. 26—31.
6. Маменко М.Є., Єрохіна О.І. Вікові та статеві особливості формування тиреоїдної патології у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія.— 2008.— № 6.— С. 30—35.
7. Маменко М.Є., Капранов С.В., Михайлов Ю.М. Вплив антропогенних факторів довкілля на формування зоба у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія.— 2008.— № 6.— С. 15—19.
9. Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія».
8. Плехова О.І., Шляхова Н.В., Турчина С.І., Корсун Е.В. Імунологічна реактивність дітей, хворих на дифузний нетоксичний зоб // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. пр.— 2012.— Вип. 23.— С. 328—339.

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***

9.0. ВГКН У ВЗРОСЛЫХ

Диагностика НК ВГКН у взрослых

Рекомендация

9.1. Мы рекомендуем в качестве скрининга НК ВГКН измерять уровень 17-ОНП, при необходимости использовать стимулирующую пробу с АКТГ (1 | ⊕⊕○○).

9.1. Доказательная база

Базальные уровни 17-ОНП (раннее утро, фолликулярная фаза) могут быть использованы для выявления ВГКН, но верхняя граница нормы колеблется между 200 и 400 нг/дл в зависимости от теста (6 и 13 нмоль/л) [167, 218–220]. Стимуляционная проба с АКТГ необходима для пациентов с уровнем базального 17-ОНП, который находится близко к норме; у пациентов с НК ВГКН показате-

ли превышают 1000 нг/дл (33 нмоль/л). Необходимо учитывать референтные значения для местной лаборатории. В отдельных случаях у пациентов с диагностически незначимыми показателями диагноз может подтвердить генотипирование [219, 221, 222].

Лечение НК ВГКН

Рекомендация

9.2. Мы предлагаем лечить взрослых с НК ВГКН с выраженной гиперандрогенией или бесплодием (2 | ⊕○○○). Мы предлагаем докторам не назначать ежедневную заместительную терапию ГК взрослым мужчинам с НК ВГКН (2 | ⊕○○○).

9.2. Доказательная база

Нет опубликованных рандомизированных и контролируемых исследований различных методов лечения НК ВГКН. Тем не менее назначение дексаметазона в дозе 0,25 мг/сут может быть эффективным для уменьшения в течение 3-х месяцев акне и нерегулярных менструаций и в течение 30 месяцев — гирсутизма [223]. Хотя фертильность при классической ВГКН снижена [147, 161], ретроспективный многоцентровой обзор обнаружил, что у 101 женщины с НК ВГКН из 203 случаев беременностей 68 % из них произошло до того, как диагноз был поставлен, и это предполагает, что для обеспечения фертильности

* 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, 4, 2012.

*** 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.

лечение ГК не требуется. По данным двух исследований, проведенных в клиниках репродуктивной эндокринологии, спонтанные аборт у пациенток происходили чаще до начала лечения [224, 225]. Интересно, что этого не наблюдали в контролируемом ретроспективном шведском исследовании, включавшем 90 % женщин с классической ВГКН [160]. На основе этих ограниченных данных трудно сделать окончательные выводы о необходимости терапии ГК всех женщин с НК ВГКН, однако лечение может принести пользу женщинам с НК ВГКН с бесплодием или с выкидышами в анамнезе.

Опухоли яичек из остатков ткани надпочечников (см. примечание 1) являются характерными для взрослых с классической ВГКН, но, кажется, редко встречаются при НК ВГКН. Таким образом, профилактическое назначение ГК, похоже, не оправдано у мужчин с НК ВГКН. Не существует доказательств клинически значимого дефицита кортизола или надпочечникового криза при НК ВГКН, и мы не утверждаем, что взрослые с НК ВГКН, ранее не получавшие лечения, должны получать заместительное лечение во время тяжелого стресса, пока они не продемонстрируют субнормальный ответ кортизола при стимуляции козинтропином (АКТГ).

Глюкокортикоидная терапия у взрослых с ВГКН или НК ВГКН

Рекомендация

9.3. Мы предлагаем, что взрослые пациенты с классической ВГКН должны получать лечение гидрокортизоном или ГК длительного действия (2|⊕○○○).

9.3. Доказательная база

Взрослые с классической ВГКН получают лечение, предупреждающее у пациентов обоих полов возникновение симптомов недостаточности коры надпочечников; у женщин — гиперандрогении, изменения голоса и бесплодия; у мужчин — опухолей яичек. Тем не менее передозировка ГК может быть причиной кушингоидных симптомов, а избыток МК приведет к гипертонии.

Не проводилось рандомизированных контролируемых исследований по долгосрочному наблюдению за различными видами лечения взрослых с классической ВГКН, которые на практике различаются. Среди опрошенных европейских детских эндокринологов 36 % сообщили, что они используют гидрокортизон (средняя доза — 13,75 мг/м²), 14 % назначают преднизолон (4,75 мг/сут), а 33 % — дексаметазон (0,5 мг/сут) как основной препарат ГК для заместительной терапии у взрослых с ВГКН [226]. Длительно действующие ГК чаще используют у взрослых, чем у детей.

Передозировка ГК может привести к остеопорозу, как отмечается в ретроспективных исследованиях 62 взрослых женщин с ВГКН, она сопровождается увеличением частоты переломов по сравнению с группой контроля [227]. Возникновение и тяжесть остеопении/остеопороза не были связаны с генотипом или фенотипом ВГКН, но, вероятно, были связаны с передозировкой ГК. Среди женщин с ВГКН чаще по сравнению с контролем встречался гестационный диабет, но без других метаболических и сердечно-сосудистых нарушений [228]. Устранение симптомов гиперандрогении у молодых женщин может потребовать дополнительного лечения, например, антиандрогенными оральными контрацептивами [142].

Оптимальная заместительная доза флудрокортизона у взрослых (как и у младенцев и детей) не были серьезно изучены. Необходимость в МК снижается с возрастом, поскольку при рождении альдостерон сыворотки повышен, а мРНК почечного рецептора МК является низкой [229], степень потребности в замещении МК и/или добавлении соли должна оцениваться по уровню артериального давления и по измерению ренина в крови.

Лечение гирсутизма выходит за рамки настоящего Руководства и обсуждалось отдельно в другом клиническом руководстве Международного эндокринологического общества [142].

Мониторинг терапии взрослых с ВГКН

Рекомендация

9.4. Мы предлагаем проводить мониторинг лечения препаратами ГК и МК путем, по крайней мере, ежегодного медицинского осмотра и измерения соответствующих гормонов.

9.4. Доказательная база

Заместительная терапия ГК у взрослых пациентов с ВГКН направлена на подавление вирилизации и восстановление нарушенного менструального цикла у женщин, коррекцию измененной секреции гонадотропинов у обоих полов и опухолей яичек из остатков надпочечников — у мужчин. Отчеты о проведенных исследованиях малочисленны, также систематически не изучались различные режимы контроля проводимого лечения. Есть несколько информативных долгосрочных наблюдательных исследования [227, 228, 230, 231]. Передозировка ГК может привести к кушингоидным симптомам, в то время как недостаточное лечение может быть причиной симптомов надпочечниковой недостаточности. Передозировка МК может вызвать гипертензию, их недостаток — низкое артериальное давление, признаки потери соли, утомляемость и повышение потребности в ГК.

Принципы мониторинга лечения ГК взрослых пациентов с ВГКН аналогичны тем, которые используют

ються в моніторингу дітей. Оптимальні рівні 17-ОНР і андростендіона не визначені, рівень тестостерона у чоловіків зазвичай відображає функцію гонад, а не надпочечників і, відповідно, не вважаються корисними для моніторингу терапії. Рівень 17-ОНР може бути підвищений вночі, навіть коли ранкові показники є прийнятними. Таким чином, більш інформативним може бути моніторинг по рівню 17-ОНР в слюні [232]. У чоловіків з великими яєчками, що містять тканину надпочечників, може бути низький рівень тестостерона вранці, що вказує на ослаблену функцію клітин Лейдига [233].

У жінок з ВГКН часто мають місце надмірна вага тіла, високе артеріальне тиск і гіперінсулініємія, а також фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Хоча Н. Falhammar і соавт. [228] виявили, що у пацієнтів з ВГКН старше 30 років підвищено співвідношення окружності талії до окружності бедер в порівнянні з людьми аналогічного віку з контрольної групи, вага тіла була схожою, і лише небагато пацієнтів з ВГКН страждали артеріальною гіпертензією, серцево-судинними захворюваннями або цукровим діабетом. Найбільш значущим метаболічним відхиленням було збільшення на 20 % поширеності гестаційного діабету.

Протирічливі дані про МПКТ і ризик переломів. Дані звітів, присвячених вивченню МПКТ у підлітків і молодих людей, відрізняються і вказують як на нормальну, так і на знижену МПКТ у досліджуваних [227]. Z. Chakhtouha і соавт. [234] показали негативну кореляцію між накопиченою протягом життя дозою ГК і МПКТ. Всі ці фактори можуть відображати використовувані для подавлення андрогенів надпочечників високі дози ГК.

Генетичне консультування

Рекомендація

9.5. Ми рекомендуємо проводити генетичне консультування батькам при народженні дитини з ВГКН, а також підліткам при їх переході до дорослої медичної допомоги (1 | ⊕○○○).

9.5. Доказательная база

ВГКН є аутозомно-рецесивним захворюванням. Генотип і фенотип добре корелюють, сиблінги з ВГКН зазвичай, хоча не завжди, мають схожі симптоми і ступінь вираженості у осіб жіночої статі. Існує 25 % ймовірності зустрічності ВГКН у сиблінгів і 50 % ймовірності того, що вони будуть бессимптомними носителями. ґрунтуючись на класичній частоті ВГКН 1 : 10 000 – 1 : 20 000 [1–4], носійство патології в загальній популяції становить 1 : 50 – 1 : 71. Використовуючи середню частоту 1 : 60, у пацієн-

та з класичною формою ВГКН ймовірність народження дитини з такою ж патологією може бути одна з 120 можливостей. При НК ВГКН близько двох третей пацієнтів є компаунд гетерозиготними, несущими одну алель, яка викликає класичну ВГКН, і одну, яка викликає НК ВГКН. Умеренні мутації можуть визначати фенотип, відповідно, батько з НК ВГКН має ризик одного випадку з 240 народження дитини з класичною ВГКН. Однак в ретроспективному аналізі 162 дітей, народжених жінками з НК ВГКН, ризик становив 2,5 % [225]. М. Bidet і соавт. [219] визначили поєднання випадків легкої і важкої мутацій у 8 % партнерів французьких пацієнтів з НК ВГКН, і припускають значно вищий ризик народження потомства з будь-якої з форм ВГКН.

9.5. Важность и приоритетность

Генетичне консультування є важливим для батьків при плануванні вагітності і народження дітей. Деякі дорослі з ВГКН можуть провести генотипування для себе і/або своїх партнерів перед плануванням дітей. Генотипування при ВГКН повинно проводитися в сертифікованих лабораторіях, які мають належний контроль якості і можуть визначити секвенцію гена CYP21A2, якщо скринінг на найбільш поширені мутації не інформативен.

Переход во взрослую медицинскую помощь

Рекомендации

9.6. Ми вважаємо, що дитячі і дорослі ендокринологи, репродуктологи-ендокринологи, гінекологи і урологи повинні проводити спільне консультування пацієнтів з ВГКН для переходу їх до дорослої медичної допомоги (2 | ⊕○○○).

9.7. Ми пропонуємо вивчати гінекологічний анамнез і проводити дослідження під анестезією у підлітків з ВГКН жіночої статі.

9.8. Ми не пропонуємо рутинне використання УЗІ органів малого тазу пацієнткам з ВГКН і регулярним менструальним циклом (2 | ⊕○○○).

9.9. Ми пропонуємо всім чоловікам з класичною формою ВГКН проводити періодичний ультразвуковий скринінг, починаючи з підліткового віку, з метою виявлення пухлин яєчок з надпочечникової тканини (2 | ⊕○○○).

9.6–9.9. Доказательная база

Нескільки оглядів, але не контролюваних досліджень, присвячених переходу пацієнтів з ВГКН з педіатричної до дорослої медичної допомоги. Наші пропозиції ґрунтуються на клінічному досвіді [235–238].

Дорослі жінки з ВГКН часто згадують відвідування свого лікаря в дитинстві як важку

ное. Вслед за наблюдением после начальной хирургической коррекции гинекологическое обследование должно быть сведено к минимуму до планирования возможных последующих операций.

Девочки-подростки с вирильной формой ВГКН нуждаются в гинекологических консультациях до или во время пубертата. Гинекологическое обследование подростка должно проводиться под общим наркозом опытным гинекологом, в идеале вместе с детским хирургом/урологом. Пациент и его семья при консультировании хирургической бригадой должны принять решение о необходимости дополнительной операции. Вопросы сексуальной активности и контрацепции следует обсудить с детским эндокринологом, а по поводу фертильности необходимо обратиться в соответствующее время к репродуктологу-эндокринологу. Акушеры должны знать, что, несмотря на очевидную нормальную частоту наступления беременности, которая составляет около 90 %, женщины с классической ВГКН имеют низкую фертильность (0,25 живых новорожденных на одну женщину против 1,8 в общей популяции) [239].

Передача пациента из педиатрической во взрослую эндокринологическую помощь, как правило, происходит в конце подросткового возраста, что обычно совпадает с окончанием средней школы, т. е. в среднем возрасте 18 лет. Постепенный переход подростка под наблюдение взрослым специалистом в идеале позволит наладить взаимодействие пациента со взрослым врачом, прежде чем пациент прекратит свои отношения с детским эндокринологом. Мужчины могут нуждаться в консультации уролога, если опухоли яичка из надпочечниковой ткани не поддаются медикаментозной терапии и/или объективное обследование и УЗИ документируют неполное разрешение в яичках опухолей из остатков надпочечников, подозрительных на рак.

Консультирование по фертильности

Рекомендация

9.10. Мы полагаем, что пациенты с ВГКН и нарушенной фертильностью должны консультироваться у репродуктивного эндокринолога и/или у специалиста по проблемам бесплодия (2 | ⊕⊕○○).

9.10. Доказательная база

Фертильность мужчин с ВГКН изучена недостаточно [188, 240–242]. В одном исследовании сообщалось о нормальной фертильности [188], но в других отмечалось ее значительное снижение [243].

Частота опухолей яичек из ткани надпочечников при ВГКН увеличивается с возрастом, что приводит к снижению фертильности. Распространенность этих опухолей колеблется от 0 до 94 % в зависимости от исследуемой популяции [188, 240, 243]. (См. также 6.1–6.3. Доказательная база об

опухолях яичек из надпочечниковой ткани у мальчиков в возрасте 2–18 лет с классической ВГКН). Не диагностированные опухоли яичек из ткани надпочечников могут закупоривать семенные канальцы, что приводит к вторичной дисфункции гонад и бесплодию. При опухолях, которые не отвечают на лечение стероидами, может быть необходимым щадящее хирургическое вмешательство на яичках с криоконсервацией спермы, поскольку фертильность является неопределенной [154, 244]. Фертильность может быть нарушена из-за подавления надпочечниковыми стероидами секреции гонадотропных гормонов, если пациент не получает адекватных доз ГК [242]. Психосоциальные факторы также могут играть определенную роль, поскольку у мужчин с ВГКН значительно меньше устойчивых гетеросексуальных отношений, чем в контрольной группе такого же возраста [241].

Среди 62 женщин с ВГКН (в возрасте 18–63 лет) частота случаев беременности и родов были значительно меньше, несмотря на проводимое лечение бесплодия [160]. Никогда не пытались забеременеть только 30 % женщин с ВГКН по сравнению с 66 % женщин из контрольной группы. Число детей, рожденных женщинами с ВГКН, коррелирует с генотипом ВГКН; были дети у 3 из 6 женщин с НК ВГКН и у 9 из 27 женщин с простой вирильной формой, но только у 2 из 29 женщин с солитарной формой ВГКН. К. Hagenfeldt и соавт. [160], подытожив данные литературы, определили, что соотношение мужского и женского пола детей, рожденных от матерей с ВГКН, составило 2 : 1.

Ведение ВГКН и НК ВГКН на протяжении беременности

Рекомендации

9.11. Мы полагаем, что беременные женщины с ВГКН должны наблюдаться совместно эндокринологом и акушером-гинекологом.

9.12. Мы рекомендуем пациенткам с ВГКН, которые забеременели, продолжать терапию гидрокортизоном/преднизолоном и флудрокортизоном в прежних дозах (1 | ⊕⊕○○). Дозы ГК должны быть скорректированы при наличии симптомов и признаков недостаточности ГК. Мы не рекомендуем для лечения беременных с ВГКН принимать ГК, которые проходят через плаценту, такие как дексаметазон (1 | ⊕⊕○○). Во время схваток и родов должны применяться стрессовые дозы ГК.

9.11–9.12. Доказательная база

Во время беременности уровни в крови андрогенов и кортизола постепенно увеличиваются [245] в связи с увеличением уровня SHBG и кортизол-связывающего глобулина. Во время беременности для контроля лечения плода с ВГКН используют уровни тестостерона матери [245]. Тем

не менее более высокие уровни связывающих глобулинов и плацентарная ароматизация обычно защищают плод от потенциального вирилизующего эффекта материнских андрогенов. При нормальной беременности уровень 17-ОНП в крови матери повышается и, следовательно, не может быть использован для контроля лечения препаратами ГК. Высокий уровень прогестерона во время беременности может конкурировать за связывание с рецептором МК, что теоретически требует увеличения дозы флудрокортизона, однако этот вопрос не изучался. Дексаметазон и другие стероиды, которые не инактивируются плацентарной 11 β -HSD2, не должны использоваться для лечения беременной, которая сама болеет ВГКН. Есть скудные эмпирические данные и не существует общепринятых рекомендаций по подбору доз у беременных с ВГКН. Симптомы надпочечниковой недостаточности, в том числе постуральная гипотензия, редко могут развиваться у беременных женщин с классической ВГКН. В случае появления таких признаков и симптомов дозы ГК и/или флудрокортизона должны быть увеличены. Можно рассмотреть вопрос об увеличении дозы ГК и/или флудрокортизона до развития клинических признаков надпочечниковой недостаточности у беременных с трудно корректируемой сольтеряющей формой ВГКН. Во время родов необходимы стрессовые дозы ГК, но нет контролируемых исследований относительно оптимальной их дозировки. Женщины с ВГКН имеют повышенный риск гестационного диабета [160], поэтому в течение всей беременности необходимо контролировать толерантность к глюкозе. В целом лечение беременных с ВГКН должно быть индивидуальным.

10.0. ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

Рекомендация

10.1. Мы предлагаем, чтобы пациентов с ВГКН и психосоциальными проблемами, связанными с нарушениями полового развития, консультировал специалист по психическому здоровью, обладающий специализированными знаниями в области управления такими проблемами (2 | ⊕⊕○○).

10.1. Доказательная база

Существующие клинические рекомендации [107, 246–250] рекомендуют использовать междисциплинарные группы с участием специалистов-психологов, имеющих опыт в коррекции психосоциальных проблем, характерных для нарушений полового развития (НПР). ВГКН является одним из специфических подтипов рубрики НПР [250], но его не следует отождествлять с другими формами НПР, в которых последствия не столь хорошо определены. У пациентов с ВГКН могут быть психологические и психиатрические проблемы, кото-

рые не являются специфическими для ВГКН. Они обычно могут контролироваться врачами-психологами, психиатрами. У больных ВГКН с кариотипом 46,XX также могут присутствовать проблемы, являющиеся более специфичными для НПР, такие как: 1) медицинское обучение родителей/семьи, психосоциальное консультирование родителей/семьи и коррекция стресса родителей; 2) назначение пола при рождении в случаях выраженной вирилизации гениталий; 3) решение о подтверждающей пол хирургической коррекции гениталий (без медицинской необходимости) в младенчестве и раннем детстве; 4) направление на психологическую оценку половой принадлежности и консультирование в отношении потенциального переназначения пола у пациентов с кариотипом 46,XX с ВГКН после периода младенчества и в любом более позднем возрасте, когда может произойти мотивированная пациентом смена пола, как из женского в мужской, так и из мужского в женский, хотя это происходит редко [251]. В случае рекомендуемого врачом переназначения пола на женский, когда в период младенчества пациентам с кариотипом 46,XX пол был ошибочно назначен мужским, психологическая оценка пола не требуется.

Дополнительные, специфические для НПР вопросы для консультирования пациентов и семьи включают: подготовку к операции; поведение, нетипичное для пола; социально значимое бисексуальное и гомосексуальное влечение (которые несколько выше у женщин с ВГКН и кариотипом 46,XX, но по-прежнему ограничено меньшинством) [252]; сексуальную функцию и общее качество жизни; а также беспокойство по поводу неадекватного любопытства или откровенной изоляции со стороны других членов семьи, сверстников или любовников как реакция на соматические признаки, атипичные для пола. В идеале такие проблемы, связанные с НПР, корректируются специалистами-психологами с опытом работы с НПР с использованием клинических руководств [107, 246–250, 253, 254], образовательных веб-сайтов (например, www.aboutkidshealth.ca/HowTheBodyWorks/Sex-Development-An-Overview.aspx?articleID=7671&categoryID=XS; www.siecus.org), а также с дистанционным консультированием со специалистами по электронной почте или по телефону. Медики, которые не являются такими экспертами, должны направлять пациентов к соответствующим сотрудникам или, по крайней мере, использовать ресурсы, перечисленные выше.

Оценка связанного со здоровьем качества жизни больных с ВГКН

Рекомендация

10.2. Мы советуем разрабатывать, оценивать и реализовывать в клинической практике долго-

срочные клинические исследования, вводить в практику систему валидных и адекватных оценок самими пациентами их уровня жизни в результате лечения (2 | ⊕○○○).

10.2. Доказательная база

Качество жизни является широким понятием со значительной изменчивостью в различных условиях. Инструменты для оценки качества жизни часто охватывают физическое, психологическое и социальное функционирование и рейтинги удовлетворенности. Инструменты для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, не предназначены для вопросов, связанных с НПР или ВГКН [255]; следовательно, результаты нескольких исследований, посвященных качеству жизни женщин с ВГКН, несколько различаются.

В шведском исследовании, включавшем 62 женщины с ВГКН, было отмечено снижение качества жизни в вопросах, связанных с сексуальностью [184, 256]. Датское исследование 70 женщин с НПР, в том числе женщин с кариотипом 46, XX с ВГКН, выявило нарушения качества жизни и более выраженный уровень стресса у пациентов с ВГКН [257]. По данным австралийского исследования, у большинства пациентов с НПР, включая XX женщин с ВГКН, отмечены положительные психосоциальные и психосексуальные результаты, хотя присутствовали некоторые проблемы с сексуальной активностью [258]. Исследование американских ученых показало, что при сравнении 72 женщин и 42 мужчин с ВГКН (в возрасте 3–31 лет) и их здоровых родственников отсутствуют существенные различия в психологической адаптации по данным утвержденных опросников для соответствующего возраста [259]. Финское исследование показало лучшее качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов мужского и женского пола с ВГКН по сравнению с общей финской популяцией, несмотря на многочисленные медицинские осложнения; вместе с тем, 45 % пациентов не принимали участия в исследовании [241]. Среди 45 немецких женщин с ВГКН [260] общее качество жизни женщин с ВГКН не отличалось от контроля, но были выявлены значительные нарушения, касающиеся внешнего вида тела и отношения к сексуальности, также женщины с ВГКН чаще одиноки и меньше, чем в группе контроля, имеют детей.

См. ссылки на Ресурсы для клинических исследований по ВГКН в дополнительных материалах, Приложение 1.

10.1–10.2. Важность и приоритетность

Поскольку пациенты очень различаются в преодолении ими функциональных нарушений, мы рассматриваем определение качества жизни как в равной степени важное для оценки функциональных расстройств, когда определяются результаты

комплексного клинического управления. Пока не разработаны стандартные тесты, которые являются чувствительными к конкретным психосоциальным проблемам пациентов с НПР и ВГКН, врачи нуждаются в адаптации существующих тестов и рейтинговых шкал из других областей хронических болезней.

Взаимосвязь между результатами хирургического лечения и психологическим развитием

Наряду с пороками развития мочевыводящих путей у меньшинства девочек с ВГКН неопределенность строения гениталий обычно не требует срочного хирургического вмешательства. В случаях тяжелой вирилизации девочкам изначально может назначаться мужской пол, и в случае такой ошибки может быть затруднен возврат к истинному полу, что идет в ущерб фертильности. Это особенно верно в странах, где в культурных традициях преобладают мужчины [261]. Среди 33 пациентов с кариотипом 46, XX с ВГКН, воспитанных как мужчины, четверо идентифицировали себя как женщины, а трое не могли определить половую принадлежность [251]. У детей со значительной вирилизацией, воспитанных в женском поле, хирургическое вмешательство может обеспечить возможность гетеросексуальных половых контактов и зачатия, если это необходимо. Хотя рождаемость и плодовитость снижены, но остаются возможными.

Другие психосоциальные последствия неопределенного строения гениталий были отражены в описании ряда клинических случаев, но не в систематических исследованиях [262]. Эти последствия включают в себя восприятие несоответствия между внешним видом половых органов и назначенным полом родителями и обществом, неприятие выбранного пола другими членами семьи, чрезмерного любопытства по поводу половых органов пациента и повышенного осуждения другими, нарушение полового самосознания и нарушение собственной оценки строения тела, связанной с низким ростом, избыточной массой тела и гирсутизмом. Эти факторы могут привести к социальной изоляции, особенно в ситуациях, связанных с обнажением (командные виды спорта или медицинское обследование), и уклонению от романтических отношений и сексуальных контактов. Несмотря на наличие атипичных половых органов и отдельных сообщений о гендерной дисфории и психосексуальной дисфункции, у девочек с ВГКН, как правило, сохраняется основная женская половая идентификация [263]. Из 250 женщин с ВГКН, которым проводилась психологическая оценка, 5,2 % отметили гендерные проблемы [251].

Чтобы предотвратить неблагоприятные психологические последствия, клинические рекоменда-

ции, как правило, включают корректирующую хирургию гениталий (феминизацию или маскулинизацию, в зависимости от пола, назначенного ребенку в раннем детстве). Эта тактика операций, подтверждающих пол, была поставлена под сомнение сообщениями о хирургических осложнениях, в том числе удалении сосудисто-нервного пучка во время хирургии клитора, особенно клиторэктомии, атрофии клитора, вагинальном стенозе, требующем хирургической коррекции в подростковом возрасте, и неудовлетворительном косметическом результате после пубертатного роста за счет перекося структуры гениталий. Кроме того, у некоторых пациентов были проблемы с сексуальной функцией (например, снижение влечения и ослабление силы оргазма). Недавние сообщения об исследованиях с долгосрочным наблюдением показывают, что проблемными могут быть разнообразные последствия, в том числе косметические, нарушение сексуальной функции [264–267] и даже нехирургические процедуры, такие как вагинальное расширение [268]. Группы поддержки пациентов [269] и некоторые специалисты по этике [270] потребовали отложить все эти операции, пока пациент не сможет дать осознанное согласие, а некоторые профессиональные активисты призвали к мораторию на такие операции, пока не будут доступны лучшие эмпирические свидетельства о рисках и выгодах [271]. Несмотря на серьезный недостаток данных о результатах хирургической коррекции (небольшие выборки, неясная репрезентативность, оценивание косметическими хирургами, включение нескольких хирургических методов и ориентирование результатов данных на косметичность, а не на сексуальную функцию)

[262] и тот факт, что взрослые женщины с ВГКН обычно подвергались относительно простым хирургическим процедурам, которые больше не используются, результаты сильно варьируют в вопросах косметичности, функции и удовлетворенности пациентов. Даже у взрослых пациентов запрос на информированное согласие представляется нереальным, если пациент является сексуально неопытным.

Отсутствуют контролируемые обсервационные исследования, определяющие, предотвращает ли феминизирующая хирургия гениталий неблагоприятные психологические последствия. Косметические результаты различно оцениваются пациентами, с большей критичностью, чем их врачами [184, 185]. Тем не менее последний опрос женщин с ВГКН показал, что более предпочтительна хирургическая коррекция гениталий до подросткового возраста [184, 185]. Мы пока не можем знать, принесет ли совершенствование хирургической техники на протяжении последнего десятилетия улучшение косметических и функциональных результатов.

Наконец, при рассмотрении вопроса во избежание ранней хирургической коррекции гениталий необходимо также учитывать, что не проводилось исследования, демонстрирующие, что потенциальные неблагоприятные психологические последствия внешнего вида гениталий, несоответствующих полу, могут быть смягчены путем психологического консультирования и психотерапии. Врачи должны сообщать семьям обо всех этих проблемах, поскольку привлечение различных ресурсов, включая пациентов и группы поддержки семьи, позволит им добиться мотивированного решения.

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.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

Сокращения:

11 β -HSD2 – 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа 2-го типа

17-ОНР – 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.

Тиреоїдна дисфункція під час вагітності та після пологів

Практичні клінічні настанови Ендокринологічного товариства*

Частина 2**

3. БЛЮВАННЯ ВАГІТНИХ І ГІПЕРТИРЕОЗ

Рекомендації

3.1. Функція щитоподібної залози (ТТГ, загальний T_4 , або індекс вільного T_4 , або vT_4) і АТ-рТТГ мають бути досліджені у вагітних із блюванням (із втратою 5 % маси тіла, зневодненням і кетонурією) і клінічними ознаками гіпертиреозу. Рекомендація USPSTF: рівень В; докази чіткі (2 | ⊕⊕○○) [24, 27, 66–68].

3.2. Більшість вагітних із блюванням, клінічним гіпертиреозом, супресованим ТТГ і підвищеним vT_4 не потребують тиреостатичної терапії. Рекомендація USPSTF: рівень А; докази добрі (1 | ⊕⊕⊕⊕). Клінічна оцінка має проводитися в жінок з вираженим тиреотоксикозом або в яких додатково рівень T_3 перевищує нормальні показники. Бета-блокатори, такі як метопролол, можуть бути показані за узгодженням з акушером. Рекомендація USPSTF: рівень В; докази слабкі (2 | ⊕⊕○○) [13, 25, 26, 66–68].

3.3. Жінки з блюванням вагітних і хворобою Грейвса (рівень vT_4 понад верхню межу норми або загальний $T_4 > 150$ % від верхньої межі норми, ТТГ $< 0,01$ мОД/л, а також наявні АТ-рТТГ) потребують тиреостатичної терапії, якщо це клінічно необхідно. Рекомендація USPSTF: рівень А; докази добрі (1 | ⊕⊕⊕⊕) [13, 25, 26, 66–68].

3.1–3.3. Довідкова інформація й докази

Гестаційний гіпертиреоз (ГГ), також відомий як гестаційний тиреотоксикоз або гестаційний транзиторний тиреотоксикоз, визначається як транзи-

торний гіпертиреоз, що обмежений першою половиною вагітності й характеризується підвищеним рівнем vT_4 і супресованим або таким, що не визначається, рівнем ТТГ за відсутності аутоімунного ураження щитоподібної залози. ГГ часто пов'язують із блюванням вагітних, він характеризується сильною блювотою на ранніх термінах вагітності, втратою маси тіла понад 5 %, зневодненням і кетонурією й виникає із частотою 0,5–10 випадків на 1000 вагітностей. В етіології тиреоїдної стимуляції має значення сам ЛХГ або молекулярні різновиди протеїнів, пов'язаних з ЛХГ. Численні вагітності в минулому — ще одна визнана причина ГГ. Надмірно висока концентрація ЛХГ також виникає в пацієнок з міхуровим заносом і хоріокарциною, що часто асоційовані з ГГ. До рідкісних причин ГГ зараховують мутації рецептора до ТТГ з функціональною гіперчутливістю до ЛХГ. Також описано інші поодинокі рідкісні випадки ГГ, наприклад, унаслідок гіперплацентозу і множинних лютеїнізованих фолікулярних кіст.

Ця патологія може зумовлювати тяжкий загальний стан і бути причиною частих звернень до відділення невідкладної допомоги або госпіталізації для лікування зневоднення, електролітних порушень, психологічної підтримки, іноді й парентерального харчування [25, 26].

У жінок з ГГ рівень ТТГ супресований або не визначається, рівні T_4 і vT_4 у сироватці крові підвищені, але вільний T_3 зростає рідше.

У жінок із блюванням і підвищеними рівнями гормонів щитоподібної залози зазвичай відсутні інші клінічні ознаки хвороби Грейвса, вони не мають АТ-рТТГ, які є патогномонічними для цієї

* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Уперше опубліковано: Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.— 2012.— Vol. 97.— P. 2543—2565.

** Продовження. Початок у №4, 2012, С. 53—58.

хвороби. Незначна частина цих пацієнтів має клінічні вияви гіпертиреозу. Клінічні симптоми гіпертиреозу передують вагітності, наявність зоба, офтальмопатії, лабораторні ознаки аутоімунного процесу свідчать на користь гіпертиреозу Грейвса. Оскільки багато спільних ознак і симптомів гіпертиреозу можуть бути замаскованими під нормальну вагітність, клінічною проблемою стає диференціювання цих розладів [13, 25, 26, 66–68].

Існують розбіжності в поглядах щодо того, чи слід визначати тиреоїдні гормони в усіх вагітних із блюванням, чи лише за наявності клінічних ознак гіпертиреозу. Деякі автори вважають, що оцінка функції щитоподібної залози має проводитися лише жінкам із клінічними ознаками гіпертиреозу.

У медичній літературі немає чітких доказів того, що пацієнти з діагнозом ГГ мають користь від тиреостатичної терапії, проте описано кількох пацієнок, які отримували антитиреоїдну терапію кілька тижнів. Наявні дані засвідчують, що в більшості жінок із блюванням, без наявності або з помірними клінічними виявами гіпертиреозу, супресованим ТТГ і підвищеним в T_4 настає спонтанна ремісія. Немає чітких даних, які б свідчили на користь використання тиреостатичної терапії в жінок з ГГ, але клінічне рішення слід прийняти стосовно тих жінок, котрі мають явні ознаки гіпертиреозу, підвищені рівні T_4 , в T_4 і в T_3 , або загального T_3 понад норму для вагітних [13, 25, 26, 66–68].

4. АВТОІМУННІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ Й ВИКИДНІ

Рекомендації

4.1. Існує позитивний зв'язок між наявністю тиреоїдних антитіл і втратою вагітності. Але на цей час не можуть бути рекомендовані загальний скринінг на антитиреоїдні антитіла й можливе лікування. У січні 2011 року лише одне рандомізоване клінічне дослідження продемонструвало зниження частоти викиднів у першому триместрі вагітності в еутиреїдних жінок із позитивними антитілами, проте попередня тривалість лікування була дуже короткою. Однак, оскільки жінки з підвищеним рівнем АТПО мають підвищений ризик розвитку гіпотиреозу, їм необхідно перевіряти ТТГ як до вагітності, так і протягом першого і другого триместрів вагітності. Рекомендації USPSTF: рівень С; докази чіткі (2 | ⊕○○○) [69–72].

4.1. Довідкова інформація й докази

В еутиреїдних жінок з аутоімунною патологією щитоподібної залози ризик виникнення викидня підвищується у 2–5 разів [70]. Більшість, але не всі дослідження також продемонстрували наявність зв'язку між тиреоїдними антитілами і збільшенням частоти викиднів в еутиреїдних пацієнок [69, 71]. Проте ці дані не переконливі, тому що

не завжди були вказані терміни забору зразків для визначення тиреоїдних антитіл, превалювання тиреоїдних антитіл значно різнилося, під час дослідження вимірювали АТПО чи антитіла до TG або обидва види антитіл. У деяких із цих публікацій тиреоїдні антитіла могли просто слугувати маркером аутоімунної хвороби загалом. Виявлено, що рівень ТТГ був помірно, але вірогідно вищим (у межах нормального діапазону) в еутиреїдних жінок з аутоімунним ураженням щитоподібної залози, ніж без нього. У деяких із цих досліджень жінки з тиреоїдними антитілами були старшого віку, ніж пацієнтки без антитіл.

Менш переконливі дані щодо ризику викиднів у жінок з наявними або відсутніми антитілами, що лікуються від безпліддя за допомогою репродуктивних технологій. У половині досліджень виявлено, що наявність тиреоїдних антитіл асоціюється з удвічі вищим ризиком мимовільного викидня в еутиреїдних жінок, які отримують екстракорпоральне запліднення [73, 74]. В інших дослідженнях не було виявлено значної різниці, проте в деяких була помічена тенденція до збільшення викидня у жінок із позитивними антитілами. Найбільші дослідження, як і ретроспективні, не змогли продемонструвати негативний вплив на збільшення частоти викиднів у жінок, які лікувалися за допомогою репродуктивних технологій і в яких були позитивні чи негативні тиреоїдні антитіла [73]. Отже, зробити остаточний висновок на підставі наявних даних неможливо.

Лікування. R. Negro і співавт. [72] провели проспективне рандомізоване дослідження за участю 984 жінок, у яких здійснювалося обстеження на наявність АТПО й дослідження тиреоїдних гормонів на першому акушерському візиті. 115 жінок з АТПО(+) були розподілені на дві групи: до групи А (n = 57) ввійшли АТПО(+)-жінки, що отримували лівотироксин; до групи В (n = 58) — АТПО(+)-жінки, які не отримували лікування. Група С (n = 869) складалася з АТПО(–)-жінок, котрі не отримували лівотироксину. На першому триместрі вагітності частота викидня була значно нижчою в групах А (3,5 %) і С (2,4 %), ніж у групі В (13,8 %) (p < 0,05), але при цьому середній гестаційний вік на момент викидня склав 8,5 тиж, а лікування не розпочиналося в середньому до 10,5 тиж вагітності (40 % жінок розпочали лікувати на 8-у тижні і 79 % — на 12-у тижні). Також слід узяти до уваги, що рівень ТТГ під час вагітності був значно вищим, а рівень в T_4 — значно нижчим (хоча і в межах норми) у групі В, ніж у групі С.

У ретроспективному дослідженні, що проводилося в Бельгії, 42 пацієнтки з АТПО(+) отримували лікування лівотироксином протягом вагітності; їх еволюція порівнювалася із 709 жінками з АТПО(–). Між цими двома групами не було виявлено суттєвих відмінностей щодо акушерських ускладнень, але в цьому дослідженні не вивчалася

проблема ранніх викиднів. Подальшим обмеженням для цього дослідження стало те, що до нього не ввійшла група АТПО(+) без лікування лівотироксином [75].

Звертаючись до проблеми медичного втручання в жінок з позитивними антитілами з повторними викиднями, проведені дослідження демонструють, що лікування T_4 або внутрішньовенним введенням Ig може знизити частоту викиднів [64–75, 78]. Однак багато із цих жінок мали ознаки інших аутоімунних захворювань, тож обмеження в дизайні кожного дослідження може заважати будь-якому висновку щодо ефективності медичного втручання.

Одне дослідження вивчало вплив терапії T_4 в еутиреоїдних антитілопозитивних безплідних жінок, які лікувалися за допомогою методів репродуктивної медицини [73]. Хоча частота викиднів була нижчою в жінок, котрі отримували T_4 лікування (33 %), порівняно з тими, які не отримували (52 %), ця різниця не досягла статистичної вірогідності (що, можливо, було пов'язано з невеликим розміром вибірки).

У жінок зі звичайним невиношуванням вагітності спостерігається більш низький рівень селену у волоссі й в еритроцитах [77]. Замісна терапія селеном і лікування селенометіоніном може зменшити рівень АТПО в еутиреоїдних пацієнтів [78]. Необхідні великі рандомізовані дослідження для оцінки внеску селену в етіологію звичайного невиношування й потенційної переваги його застосування.

Крім ризику викиднів, аутоімунне ураження щитоподібної залози може бути пов'язане з вищою частотою передчасних пологів (у 2–3 рази вище, ніж у вагітних без антитіл) і низькою масою тіла дитини при народженні. За даними дослідження R. Negro і співавт. [72], в Італії передчасні пологи була вищими в АТПО(+)-жінок без лікування, ніж у таких жінок, що лікувалися лівотироксином (22,4 проти 7 % відповідно), або в АТПО(-)-жінок (8,2 %) ($p < 0,05$), хоча у групах не було зазначено гестаційний вік дитини при народженні.

Останнім часом у Фінляндії було проспективно вивчено 9247 випадків одноплідної вагітності. Перинатальна смертність виявилась у 2–3 рази вищою в жінок, які мали АТПО(+) або позитивні антитіла до Tg у першому триместрі, порівняно з тими, у кого були негативні антитіла; також більшість із цих дітей народилися недоношеними [79].

Оцінку інтелектуального та моторного розвитку було виконано дітям віком 25–30 міс, що були народжені від 34 еутиреоїдних матерів, які мали підвищені титри АТПО на 16–20-му тижні вагітності. У середньому їх інтелектуальний розвиток був нижчим на 10 балів, а моторний – на 9 балів порівняно з контрольною групою ($p = 0,001$ і $p < 0,001$ відповідно) [80].

Необхідно здійснити додаткові дослідження для підтвердження того, що аутоімунні ураження щитоподібної залози можуть розглядатися як чинник ризику порушення розвитку нервової системи незалежно від функції щитоподібної залози.

5. ВУЗЛОВИЙ ЗОБ І РАК

Рекомендації

5.1. Тонкогловка аспіраційна біопсія (ТАБ) має проводитися переважно з поодиноких вузлів щитоподібної залози розміром понад 1 см, виявлених під час вагітності. Жінкам з вузлами від 5 мм до 1 см у діаметрі може бути рекомендована ТАБ, якщо вони мають анамнез високого ризику або утворення є підозрілим за даними УЗД. Жінкам із множинними вузлами від 1,5 до 2 см та більшими також має проводитися ТАБ. Протягом останніх тижнів вагітності ТАБ цілком може бути відкладеною до моменту народження дитини. Ультразвуковий контроль процедури ТАБ має перевагу задля проведення максимально адекватного забору матеріалу. Рекомендації USPSTF: рівень В; докази чіткі (1 | ⊕⊕⊕○) [81–84].

5.2. Якщо вузловий зоб виявлений у першому чи на початку другого триместру і він злоякісний або вкрай підозрілий на підставі патогістологічного висновку, має швидкий ріст, супроводжується патологічною лімфаденопатією шиї, вагітність не обов'язково переривати, але необхідно запропонувати проведення хірургічного втручання у другому триместрі вагітності. Жінок зі встановленим папілярним раком або фолікулярною неоплазією без ознак прогресії хвороби, які бажають відкласти операцію до післяпологового періоду, варто запевнити, що більшість добре диференційованих злоякісних утворень щитоподібної залози мають повільний ріст, тож відкладення хірургічного втручання до післяпологового періоду навряд чи змінить прогноз виживання. Рекомендації USPSTF: рівень В; докази чіткі (1 | ⊕⊕○○) [75, 83–85].

5.3. Замісна гормональна терапія необхідна для досягнення супресованого рівня ТТГ у вагітних жінок, що були раніше проліковані з приводу раку щитоподібної залози, у пацієток з позитивним або підозрілим на рак результатом за даними ТАБ, а також тим, хто бажає відкласти хірургічне лікування до післяпологового періоду. Пацієнти з високим ризиком мають більшу перевагу порівняно з пацієнтами з низьким ризиком у разі більшого ступеня супресії ТТГ. Загальні рівні T_4 або vT_4 не мають перевищувати показники нормального діапазону для вагітних жінок. Рекомендації USPSTF: рівень І; докази слабкі (2 | ⊕○○○) [86].

5.4. Радіоактивний йод (РАІ) з J^{131} не слід призначати жінкам, які годують груддю або принаймні протягом останніх чотирьох тижнів припинили грудне вигодовування. Рекомендація USPSTF: рі-

вень А; докази добрі (1 | ⊕⊕⊕⊕). Крім того, жінкам з раком щитоподібної залози, які отримують терапевтичні дози RAI, для забезпечення впевненості у стабільній функції щитоподібної залози й підтвердження ремісії раку необхідно уникати вагітності протягом періоду від 6 міс до 1 року. Рекомендації USPSTF: рівень В; докази чіткі (1 | ⊕⊕○○) [87–89].

5.1–5.4. Довідкова інформація й докази

Існує біологічна ймовірність того, що вагітність може сприяти початку росту доброякісних чи злоякісних утворень у зв'язку з викликаним вагітністю відносним йодним дефіцитом, а також тиреостимулювальним ефектом ЛХГ і високим рівнем естрогенів. Оскільки доступні дані тільки з регіонів легкої йодної недостатності, можна припустити, що вузловий зоб може бути більш поширеним у вагітних жінок, а об'єм новоутворень зростає під час вагітності [82]. Кілька ретроспективних досліджень повідомляють про частоту малігнізації близько 15 %, за винятком одного дослідження, де вона сягнула 50 % [90]. Ці обмежені дослідження дають змогу зробити припущення, що рівень малігнізації у вагітних подібний або, можливо, і вищий, ніж у загальній популяції.

Діагностичний алгоритм при одно- чи багато-вузловому зобі, виявленому під час вагітності, має бути аналогічним, як і для невагітних пацієнок [75, 91], і базуватися передусім на результатах УЗД щитоподібної залози та ТАБ. При підозрі на гіперфункцію вузлів радіонуклідне сканування слід відкласти на післяпологовий період. В окремих випадках вузлового зоба, що призводить до тяжкого гіпертиреозу, можуть бути доцільними тиреостатичні препарати та оперативне втручання. Оцінка вузлового зоба під час вагітності часто буває корисною для матері під час прийняття рішень, що стосуються подальшого грудного вигодовування та потенційної потреби після пологів у додатковій терапії RAI після хірургічного лікування раку.

Немає чітких доказів щодо того, що вагітність погіршує виживання у випадках з добре диференційованим раком щитоподібної залози, виявленим під час вагітності [75, 92]. Однак, якщо за результатами ТАБ були запідозрені папілярний, фолікулярний, анапластичний рак чи медулярна карцинома або за результатами УЗД утворення має підозрілі сонографічні характеристики, проведення операції має бути запропоноване у другому триместрі вагітності. Протягом першого триместру існує небезпека можливого тератогенного впливу на плід, тому будь-яке хірургічне втручання пов'язане з підвищенням ризику ранньої втрати плода [93]. Хірургічне втручання в третьому триместрі пов'язане з більш високою частотою передчасних пологів. Загибель плода або серйозні ускладнення є рідкісними саме в другому триместрі вагітності [93]. Існує низка доказів, що рак щито-

подібної залози, виявлений під час вагітності, має більше шансів до рецидиву, коли він супроводжується зростанням вмісту TG або антитіл до TG [94]. Водночас оперативне втручання при папілярному раку може бути відкладене до післяпологового періоду з невеликим збільшенням ризику після пологів, якщо пацієнтка не наважується на операцію під час вагітності [75, 91–93]. Також відсутні дані, що операція, проведена під час вагітності, порівняно з втручанням відразу після пологів, впливає на виживання вагітної.

Якщо підозрілий вузловий зоб виявлено в третьому триместрі вагітності, подальше обстеження й лікування може бути відкладене до післяпологового періоду, за винятком випадків швидкого росту вузла або вузла, пов'язаного з несприятливим прогнозом. Екзогенне призначення гормону щитоподібної залози рекомендується у разі підозрілих або злоякісних вузлів щитоподібної залози задля досягнення супресованого рівня ТТГ, а рівнів вТ₄ або загального Т₄ — на верхній межі норми для вагітних, щоб уникнути ускладнень як з боку матері, так і плода.

Кілька досліджень вивчали випадки рецидиву раку у жінок, які завагітніли після успішного лікування раку щитоподібної залози, і у всіх дослідженнях не було ніяких доказів того, що рак щитоподібної залози негативно впливає на вагітність [95]. Моніторинг TG рекомендований жінкам, які отримали RAI і можуть дотримувати супресивної дози Т₄, що не викликає явного гіпертиреозу.

Численні дослідження показали, що попереднє лікування I¹³¹ не впливає на подальші результати вагітності й акушерські результати, зокрема безпліддя, вроджені вади розвитку, викидні, мертвородження, передчасні пологи, низьку масу тіла при народженні, дитячу смертність, нетиреодні малігнізації у нащадків або інтелектуальний розвиток дитини [96]. Проте жінки, що годують груддю, не повинні лікуватися за допомогою I¹³¹, з причини потрапляння ізотопу до материнського молока і його надходження до дитини. Зачаття слід уникати принаймні протягом 1 року після лікування I¹³¹ до підтвердження ремісії раку щитоподібної залози і стабільності гормонального рівня [87].

6. ВЖИВАННЯ ЙОДУ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Рекомендації

6.1. Жінки в дітородному віці мають вживати йод у середній дозі 150 мкг/добу. До вагітності, під час вагітності та грудного вигодовування необхідно вживати йод у середній кількості 250 мкг/добу так довго, як це можливо. Рекомендація USPSTF: рівень А; докази добрі (1 | ⊕⊕⊕○) [59, 97–99].

6.2. Вживання йоду під час вагітності та грудного вигодовування не має перевищувати подвій-

ну рекомендовану добову дозу йоду, тобто 500 мкг йоду на добу. Рекомендація USPSTF: рівень I; докази слабкі (2 | ⊕○○○) [59, 97–99].

6.3. Адекватність надходження йоду під час вагітності може бути оцінена шляхом вимірювання концентрації йоду в сечі в репрезентативній групі населення, хоч це й не рекомендується як частина звичайної клінічної практики. Цей показник в ідеалі має перебувати в межах від 150 до 250 мкг/л. Якщо існує певне занепокоєння, фахівець може рекомендувати визначення рівня ТТГ і тиреоїдних гормонів. Рекомендації USPSTF: рівень А; докази добрі (1 | ⊕⊕⊕⊕).

6.4. Для забезпечення щоденного рекомендованого споживання йоду мають бути розглянуті різні поживні речовини з урахуванням рівня споживання йоду в тій чи іншій популяції населення. При цьому слід виокремити такі пункти: 1) країни з достатньою кількістю йоду і/або з впровадженою програмою загального йодування солі (ЗЙС); 2) країни без програми ЗЙС або з такою, де охоплення населення може бути тільки частковим, і 3) віддалені райони, де недоступні програми ЗЙС, з важкими соціально-економічними умовами. Рекомендація USPSTF: рівень А; докази добрі (1 | ⊕⊕⊕⊕) [100–104].

6.5. Ми рекомендуємо вживати раз на день вітаміни, що містять 150–200 мкг йоду, котрий може бути у формі йодиду калію або йодату, вміст якого верифіковано, щоб мати впевненість, що всі вагітні жінки, котрі приймають вітаміни, захищені від дефіциту йоду. В ідеалі вживання йоду необхідно розпочинати до зачаття. Вживання препаратів, що містять залізо, необхідно відокремити від уживання гормонів щитоподібної залози з проміжком часу не менше 4 годин. Рекомендації USPSTF: рівень В; докази чіткі (2 | ⊕⊕○○) [105].

6.6. Ми рекомендуємо жінкам, що годують груддю, вживати 250 мкг йоду на добу задля впевненості, що 100 мкг йоду надходить до дитини з грудним молоком. Рекомендація USPSTF: рівень А; докази добрі (1 | ⊕⊕⊕○).

6.1–6.6. Довідкова інформація й докази

Йод необхідний для синтезу T_4 , що є критичним гормоном для внутрішньоутробного розвитку головного мозку. Материнський T_4 — це єдине джерело гормону протягом 13–15 тиж гестації, поки не розвивається щитоподібна залоза плода; у подальшому йод матері також необхідний для синтезу гормонів щитоподібної залози плода.

Під час вагітності синтез гормонів щитоподібної залози збільшується на 20–40 %, компенсуючи естроген-індукований надлишок T_4 -зв'язувального глобуліну і збільшення кліренсу йоду. Таким чином, споживання йоду матір'ю має бути збільшене під час вагітності. При зачатті необхідна задовільна йодна забезпеченість за рахунок уживання йоду в дозі 150 мкг/добу [97].

У всьому світі йодний дефіцит слугує основною причиною ураження головного мозку плода, якому можна запобігти [98, 106]. Тяжкий дефіцит йоду викликає розвиток ендемічного зоба, гіпотиреозу, кретинізму, зниження фертильності, викидні, збільшення смертності новонароджених, трофобластичні або ембріональні розлади плода, розумову відсталість [99].

Навіть легкий або помірний дефіцит йоду під час вагітності може призвести до збільшення рівня ТТГ і спричинити розвиток зоба як у матері, так й у плода [98]. Легкий субклінічний або явний гіпотиреоз у матері внаслідок йодної недостатності може призвести до інтелектуального та/або нейропсихомоторного дефіциту в нащадків. Ці проблеми можуть бути попереджені за рахунок додаткового вживання йоду вже на початку вагітності [100].

Немовлята, які перебувають на грудному вигодовуванні, залежать від материнського споживання йоду. Йод накопичується в молочних залозах і за рахунок молока матері відбувається доставка близько 100 мкг йоду на добу для немовляти. Матері повинні продовжувати вживання 250 мкг йоду на добу протягом періоду лактації. Експертна рада Всесвітньої організації охорони здоров'я [97] рекомендує вживання йоду у дозі 200–300 мкг/добу для вагітних жінок і тих, що годують груддю. Ці рекомендації засновані на даних демографічних досліджень і мають за мету профілактику розвитку материнського гіпотиреозу й зоба, а також зоба у плода.

Концентрація йоду в навколишньому середовищі широко варіює залежно від географічного розташування, а також від додавання йоду до їжі, солі та олії.

Кращим параметром для оцінки адекватності споживання йоду населенням слугує екскреція йоду із сечею. Під час вагітності цей показник має становити 150–250 мкг/добу [97, 100]. Хоча визначення йодурії корисне для досліджень, присвячених здоров'ю населення, воно не може бути придатним діагностичним критерієм для індивідуальної діагностики.

Поширеність дефіциту йоду (йодурія < 100 мкг/добу) коливається від 11 % у Північній і Південній Америці до 42 % у деяких країнах Африки й перевищує 50 % у деяких країнах Європи й Китаї [107]. Останні дослідження щодо споживання йоду вагітними жінками є недостатніми, а тому зробити глобальну оцінку щодо поширеності дефіциту йоду під час вагітності неможливо [105].

Нещодавно проведені обстеження щодо концентрації йоду в сечі в обмежених географічних областях продовжують демонструвати значну кількість жінок із субоптимальним споживанням йоду з його концентрацією в сечі менше 150 мкг/л протягом вагітності, причому навіть у тих районах, де проводиться йодизація солі [97, 105].

У Сполучених Штатах Америки в цілому вміст йоду в сечі скоротився з 1970 по 1990 рр., але стабілізувався на позначці 168 мкг/л у 2002 р. і 160 мкг/л — у 2002–2004 рр. Одночасно у вагітних жінок у Сполучених Штатах середній вміст йоду в сечі знизився з 327 до 140 мкг/л з 1971–1974 по 1988–1994 рр. зі збільшенням поширеності від 0,6 до 1,9 % помірно низької концентрації йоду в сечі (< 50 мкг/л) [108]. Дані останнього дослідження NHNES (National Health and Nutrition Examination Survey) у Сполучених Штатах показали стабільність медіани йоду в сечі у вагітних від 141 мкг/л (1988–1994 рр.), 173 мкг/л (2001–2002 рр.) до 181 мкг/л (2003–2004 рр.), але з істотною кількістю жінок, які мають низьку концентрацію йоду в сечі (21 % < 100 мкг/л і 4,7 % < 50 мкг/л), за даними останніх повідомлень [97, 108, 109].

В окремих випадках у вагітних жінок кращою заміною визначення забезпеченості йодом є дослідження функції щитоподібної залози матері. Зниження йоду протягом вагітності призводить до зниження рівня в T_4 , підвищення ТТГ, ТГ, співвідношення T_3/T_4 , збільшення об'єму щитоподібної залози з формуванням зоба як у матері, так й у плода. Водночас Hollowell і Haddow, США [99], не знайшли фактів низького T_4 або високого ТТГ (> 4,5 мОД/л) у невеликій вибірці вагітних жінок з концентрацією йоду в сечі менше 50 мкг/л.

Рекомендованим методом для корекції дефіциту йоду в усьому світі є універсальна (загальна) йодизація солі (ЗЙС), але в тих країнах, де ЗЙС не може бути реалізована, впроваджене масштабне щорічне вживання дітьми й жінками репродуктивного віку йодованої олії з уповільненим вивільненням йоду. У США вживання 400 мг йоду задовольняє тиреоїдні потреби для дорослої людини протягом річного періоду [99].

Насичення йодом у вагітних жінок має розпочатися якомога швидше, в ідеалі — не пізніше першого триместру для швидкої адаптації до підвищених потреб вагітності. Важливо зазначити, що навіть у популяції з достатнім насиченням йодом окремі жінки можуть мати недостатнє споживання йоду до й під час вагітності, тому необхідне уживання йоду у формі вітамінів усім вагітним жінкам. Жінкам має бути рекомендоване вживання пренатальних препаратів для вагітних, також вони повинні переконатися в тому, що їх вітамінні препарати фактично містять достатню кількість йоду. Їх уживання має бути розпочате, щойно підтвердиться вагітність.

Надлишок споживання йоду може, хоч як це парадоксально, призвести до збільшення кількості випадків гіпотиреозу в пацієнтів з автоімунним захворюванням щитоподібної залози і до гіпертиреозу, особливо коли вживання йоду було нещодавно запроваджене в населення з попереднім дефіцитом йоду й випадками багатовузлового зоба.

Надлишок йоду емпірично визначається як такий, що вдвічі перевищує рекомендований для споживання поживних речовин [110].

7. ПІСЛЯПОЛОГОВИЙ ТИРЕОЇДИТ

Рекомендації

7.1. Зараз існує недостатньо даних, щоб рекомендувати всім жінкам проведення скринінгу на післяпологовий тиреоїдит (ППТ). Рекомендація USPSTF: рівень I; докази слабкі (2 | ⊕○○○) [111, 112].

7.2. Жінкам, що мають АТПО+, необхідно проводити визначення ТТГ на 6–12 тиж вагітності, а також протягом 6 міс після пологів або за клінічними показаннями. Рекомендація USPSTF: рівень А; докази добрі (1 | ⊕⊕⊕○) [112–116].

7.3. Оскільки поширеність ППТ вища в жінок із цукровим діабетом 1 типу, хворобою Грейвса у стадії ремісії, хронічним вірусним гепатитом, ніж у загальній популяції, скринінг на ТТГ рекомендується на 3–6 міс після пологів. Рекомендація USPSTF: рівень В; докази чіткі (2 | ⊕⊕○○).

7.4. Жінки з анамнезом ППТ мають підвищений ризик розвитку стійкого первинного гіпотиреозу протягом 5–10 років після маніфестації ППТ. У цих жінок рівень ТТГ має вимірюватися щорічно. Рекомендація USPSTF: рівень А; докази добрі (1 | ⊕⊕⊕○) [113, 117–119].

7.5. Безсимптомним жінкам з ППТ, у яких рівень ТТГ перевищує межу норми, але менший за 10 мОД/л, а також тим, хто не планує подальшу вагітність, не обов'язково призначати лікування, але при цьому необхідно здійснювати моніторинг ТТГ кожних 4–8 тижнів. Якщо рівень ТТГ продовжує утримуватися вище верхньої межі норми, необхідно призначити лівотироксин. Жінкам із клінічною симптоматикою, а також із рівнем ТТГ вище норми, які планують вагітність, слід одразу призначити лівотироксин. Рекомендації USPSTF: рівень В; докази чіткі (2 | ⊕⊕○○) [112].

7.6. Існує недостатньо доказів, щоб зробити висновки про наявність зв'язку між післяпологовою депресією (ППД) і ППТ чи позитивними тиреоїдними антитілами у жінок без ППТ. Рекомендації USPSTF: рівень I; докази слабкі (2 | ⊕○○○). Однак, оскільки гіпотиреоз потенційно може бути причиною депресії, жінкам з ППД необхідно проводити скринінг на гіпотиреоз. Рекомендація USPSTF: рівень В; докази чіткі (2 | ⊕⊕○○) [120–126].

7.1–7.6. Довідкова інформація й докази

ППТ слугує причиною розвитку тиреотоксикозу, гіпотиреозу або гіпотиреозу після тиреотоксикозу, що можуть з'явитися в перший рік після пологів у жінок, які до вагітності не мали клінічних ознак патології щитоподібної залози. Вважається, що це викликано автоімунно-індукованим вики-

дом попередньо утворених гормонів зі щитоподібної залози. ППТ зустрічається переважно в жінок з позитивними тиреоїдними антитілами.

Поширеність у загальній популяції. Зареєстрована поширеність ППТ широко варіює і складає в середньому 7 %, за даними проспективних досліджень, що проводилися в йод-забезпечених регіонах, в яких принаймні дві третини з когорти населення спостерігалися щонайменше 5 міс після пологів [127]. Захворюваність залежала від генетичних чинників і споживання йоду.

Показник поширеності в жінок із цукровим діабетом (ЦД) 1 типу. Поширеність АТПО+ у пацієнтів із ЦД 1 типу складала 26,6 %, за даними Familial Autoimmune and Diabetes Study. Відповідно до цього дослідження захворюваність на ППТ у жінок із ЦД 1 типу вища, ніж у загальній популяції, і перебуває в діапазоні 18–25 % [114].

Чинники ризику ППТ. ППТ спричиняють імунологічні порушення, що виникають під час вагітності та в післяпологовому періоді. Деякі імунологічні порушення спостерігаються ще до початку виявлення дисфункції щитоподібної залози [128]. Серед них позитивні АТПО — найкорисніший маркер для прогнозування дисфункції щитоподібної залози після пологів [129]. У 40–60 % жінок, що мали АТПО(+) на ранніх термінах вагітності, розвивається післяпологова дисфункція щитоподібної залози [112, 123]. У більшості матерів з високими титрами антитіл також розвивається післяпологова дисфункція щитоподібної залози [129].

Симптоми тиреотоксикозу в жінок з ППТ. Тиреотоксична фаза ППТ настає через 1–6 міс після пологів (найчастіше — через 3 міс) і зазвичай триває від 1 до 2 міс. Дуже важливо диференціювати в післяпологовому періоді тиреотоксичну фазу ППТ і хворобу Грейвса, що виникла *de novo*. Симптоми під час тиреотоксичної фази ППТ м'якші, ніж при хворобі Грейвса. Крім того, 95 % жінок із хворобою Грейвса мають позитивні антитіла до рецептора ТТГ. На відміну від хвороби Грейвса, ППТ характеризується зниженням поглинання RAI (вимірювання поглинання I¹³¹ протипоказане в жінок, які годують груддю). 20–30 % пацієнтів, у яких розвивається ППТ, мають лише симптоми тиреотоксикозу. Вдома, прискорене серцебиття, втрата маси тіла, непереносимість високих температур (тепла), нервозність, дратівливість, неспокій частіше зустрічаються в жінок із ППТ, ніж у жінок у стані еутиреозу [129]. Частота безсимптомного гіпертиреозу в пацієнтів з ППТ складає приблизно 30 % [112].

Симптоми гіпотиреозу в жінок з ППТ. Гіпотиреоїдна фаза ППТ зазвичай настає між 3 і 8 міс (найчастіше — на 6-му місяці). Приблизно 40–45 % жінок, у яких розвинулася лише гіпотиреоїдна фаза ППТ, мають відповідні симптоми, у той час як тільки 25–35 % жінок, у яких розвинувся гіпотиреоз після фази гіпертиреозу, мають симп-

томи гіпотиреозу [130]. Гіпотиреоз має тенденцію до більш раннього розвитку, якщо йому передують тиреотоксикоз, ніж коли він настає без цієї фази. Фаза гіпотиреозу зазвичай триває від 4 до 6 міс. У систематичних дослідженнях найчастіше зустрічаються такі симптоми, як утомля, втрата концентрації уваги, погіршення пам'яті, закрепи і, можливо, депресія [128, 129].

Асоціація ППТ з ППД. У загальній популяції частота ППД за критеріями III редакції Діагностичних і статистичних рекомендацій із психічних розладів (DSMIII-R) становить приблизно 10 % [120]. Кілька досліджень присвячені вивченню зв'язку між ППД і жінками, які мають ППТ з дисфункцією щитоподібної залози.

Нині результати досліджень не виявили стійкого зв'язку між ППД і ППТ або наявністю позитивних тиреоїдних антитіл у жінок після пологів у стані еутиреозу.

Оптимальне лікування ППТ. Не проводилося контрольованих досліджень для оцінки оптимального лікування ППТ. У тиреотоксичній фазі ППТ жінкам із симптомами серцебиття, втомлюваності, непереносимістю тепла та/або нервозністю рекомендовано лікування пропранололом. Вибір лікування для жінок у фазі гіпотиреозу залежить як від ступеня гіпотиреозу, так і від того, чи планує жінка вагітність. Жінки без клінічних симптомів, а також якщо вони не планують подальшу вагітність і мають рівень ТТГ 4–10 мОД/л, не обов'язково вимагають лікування, але потребують повторного обстеження через 4–8 тиж. Якщо протягом післяпологового періоду рівень ТТГ був вище діапазону норми, необхідно розпочати лікування лівотироксином. Жінки з рівнем ТТГ 4–10 мОД/л, які мають клінічні симптоми або планують вагітність, повинні лікуватися лівотироксином.

Спостереження за жінками з ППТ. Після пологів дисфункція щитоподібної залози, як правило, є транзиторною. Більшість жінок повертаються до еутиреоїдного стану до кінця року після пологів. Проте навіть після відновлення після гіпотиреозу зберігаються порушення за даними УЗД і/або проби з перхлоратом йоду, що відображає перебіг хронічного автоімунного тиреоїдиту. Тому не дивно, що невеликий відсоток жінок ніколи не відновлюється після початкової фази гіпотиреозу і у 20–64 % жінок за результатами тривалого періоду спостереження розвивається постійний гіпотиреоз [117, 119].

8. СКРИНІНГ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ДИСФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Рекомендації

8.1а. Загальний скринінг для виявлення дисфункції щитоподібної залози здоровим жінкам до

Таблиця

Рекомендовані групи ризику по хворобах щитоподібної залози для жінок, які планують вагітність або швидко завагітніли

Жінки старше 30 років
Жінки із сімейним анамнезом або автоімунним захворюванням щитоподібної залози чи гіпотиреозом
Жінки із зобом
Жінки з антитілами до щитоподібної залози, у першу чергу з АТПО
Жінки із симптомами або клінічними виявами гіпофункції щитоподібної залози
Жінки із ЦД 1 типу або іншими автоімунними захворюваннями
Жінки з безпліддям
Жінки з попереднім анамнезом викиднів і передчасних пологів
Жінки з попереднім анамнезом опромінення голови чи шиї або хірургічним втручанням на щитоподібній залозі
Жінки, що в даний час отримують замісну терапію ліво tiroксином
Жінки, що живуть у регіоні прогнозованого йододефіциту

вагітності не рекомендований. Рекомендація USPSTF: рівень I; докази слабкі (2 | ⊕○○○).

8.1b. Проте фахівці повинні визначити пацієнтів з «високим ризиком» захворювання щитоподібної залози (таблиця) за даними їх анамнезу хвороби, фізикального огляду або біохімічного дослідження. Якщо такі особи були визначені, їм рекомендоване пренатальне визначення в сироватці ТТГ. Якщо його рівень перевищує 2,5 мОД/л, результат має бути підтверджено повторним визначенням. Хоча не існує рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, комітет вважає, що необхідне призначення лікування низькими дозами T_4 з метою досягнення ТТГ нижче 2,5 мОД/л. Це лікування може бути припинено, якщо жінка не завагітніла або після пологів. Рекомендації USPSTF: рівень I; докази слабкі (2 | ⊕○○○) [22, 131–133].

8.2a. Усім жінкам, які планують вагітність, мають дисфункцію щитоподібної залози й отримують ліво tiroксин, слід визначити рівень ТТГ до вагітності. Рекомендація USPSTF: рівень B; докази чіткі (1 | ⊕⊕○○) [134, 135].

8.2b. Якщо гіпотиреоз було діагностовано до настання вагітності, рекомендована корекція дози T_4 , щоб до вагітності досягти рівня ТТГ не вище ніж 2,5 мОД/л. Рекомендація USPSTF: рівень C; докази чіткі (2 | ⊕⊕○○) [132–134, 136].

8.2c. Усім жінкам, які отримують ліво tiroксин, слід проводити пренатальний скринінг ТТГ, щоб зрозуміти, як може змінитися доза ліво tiroксину після зачаття. Одразу після затримки менструального циклу або при підозрі на вагітність ці жінки мають бути проконсультовані лікарем чи медичним спеціалістом для перевірки рівня ТТГ. Додат-

ковою рекомендацією може бути збільшення дози ліво tiroксину на 30 %, поки визначається рівень ТТГ. Рекомендації USPSTF: рівень B; докази чіткі (2 | ⊕⊕○○) [12–14, 135].

8.3a. Не рекомендовано проведення загального скринінгу на наявність АТПО до або під час вагітності. Рекомендація USPSTF: рівень C; докази чіткі (2 | ⊕○○○).

8.3b. Жінки з підвищеним рівнем АТПО мають більші ризики викидня, передчасних пологів, прогресування гіпотиреозу і ППТ. Тому цим жінкам до вагітності, а також у першому і другому триместрах необхідно перевіряти рівень ТТГ. Рекомендації USPSTF: рівень C; докази чіткі (1 | ⊕○○○) [72, 135] (див. також розділ 8.5).

8.4a. Комітет не зміг досягти згоди щодо рекомендацій із проведення скринінгу для всіх жінок, що вперше завагітніли. Представлено дві версії.

8.4a1. Деякі експерти рекомендували проводити скринінг ТТГ у сироватці крові всім вагітним жінкам на 9 тижні вагітності або під час їх першого візиту. Рекомендація USPSTF: рівень C; докази чіткі (2 | ⊕⊕○○) [6, 9, 22, 72, 137].

8.4a2. Деякі експерти не виступали ні за, ні проти тотального скринінгу на аномальний рівень ТТГ усіх вагітних жінок під час їх першого візиту. Ці експерти рішуче підтримують агресивний пошук і тестування жінок із групи високого ризику (див. табл.) на підвищений вміст ТТГ на 9-му тиж або під час їх першого візиту, до й під час вагітності. Вони визнають, що в деяких випадках виявлення осіб з індивідуальним ризиком може бути недосяжним. У таких випадках і за відповідних зовнішніх умов тестування всіх жінок на 9-му тижні вагітності або на першому допологовому візиті є обґрунтованим. Рекомендації USPSTF: рівень I; докази слабкі (2 | ⊕○○○) [72, 80, 137, 138].

8.4b. Якщо рівень ТТГ у сироватці під час тестування перевищує 2,5 мОД/л (або > 3,0 мОД/л – у другому триместрі вагітності), необхідно розпочати терапію ліво tiroксином. Для явного гіпотиреозу – рекомендації USPSTF: рівень A; докази добрі (1 | ⊕⊕⊕⊕); для субклінічного гіпотиреозу й акушерського результату – рекомендації USPSTF: рівень C; докази чіткі (2 | ⊕⊕○○); для субклінічного гіпотиреозу й неврологічного результату – рекомендації USPSTF: рівень C; докази слабкі (2 | ⊕○○○) [4, 5, 9, 131, 137].

8.4c. У разі концентрації ТТГ 2,5–10 мОД/л рекомендована терапія ліво tiroксином у дозі 50 мкг/добу або більше. Інші препарати гормонів щитоподібної залози (такі як T_3) не рекомендовані. Рекомендація USPSTF: рівень C; докази чіткі (2 | ⊕⊕○○) [135].

8.5. Жінкам із групи високого ризику щодо ППТ у післяпологовому періоді слід провести скринінг з визначення рівня ТТГ у сироватці. До цих груп високого ризику зараховують: 1) жінок з відомими АТПО(+); 2) жінок з діабетом 1 типу і

3) жінок з анамнезом ППТ у минулому. Скринінг слід проводити через 6–12 тиж після пологів. Жінкам із хворобою Грейвса, що перебували в ремісії під час вагітності, слід провести скринінг на відновлення ТТГ у 3 і 6 міс. Рекомендації USPSTF: рівень С; докази слабкі (2 | ⊕○○○) (див. також розділ 7).

8.1–8.5. Довідкова інформація й докази

Дисфункція щитоподібної залози (гіпотиреоз, гіпертиреоз, автоімунне ураження щитоподібної залози) під час вагітності може призвести до серйозних ускладнень як у матері, так і в дитини [4, 6, 9, 131, 137]. У жінок з недиагностованим захворюванням щитоподібної залози скринінг-тест може виявити її дисфункцію з визначенням необхідності подальшої корекції, наприклад, лікування лівотироксином. Безліч несприятливих наслідків, пов'язаних із відсутністю лікування захворювань щитоподібної залози під час вагітності (зокрема гіпотиреозу), сприяють розумінню потенційних переваг і витрат на скринінг дисфункції щитоподібної залози до або під час вагітності.

Частота випадків захворювань щитоподібної залози під час вагітності і в післяпологовому періоді слугує достатнім обґрунтуванням для необхідності проведення скринінгу на аномальний рівень ТТГ [19, 131, 137]. Явний гіпотиреоз зустрічається у 0,3–0,5 % вагітних, а СГ – у 2–4 % [5, 6, 9, 70, 72]. Численні дослідження документально підтверджують негативний вплив на вагітність (і стан плода) дисфункції щитоподібної залози (зокрема гіпотиреозу) або наявних АТПО [5, 6, 9, 69, 70, 131]. Оптимальне лікування материнського гіпотиреозу запобігає цим ускладненням [9, 72, 139].

Материнський СГ пов'язаний з підвищеною частотою таких несприятливих наслідків вагітності, як передчасні пологи, відшарування плаценти, респіраторний дистрес-синдром, втрата вагітності на ранніх строках та госпіталізації у відділення невідкладної терапії [4, 5, 21, 81, 137]. Рандомізоване проспективне дослідження підтвердило збільшення частоти ускладнень вагітності серед жінок із концентрацією ТТГ 2,5–5,0 мОД/л у першому триместрі без АТПО [138]. Ці дані відображені також в інших ретроспективних дослідженнях [131]. Корекція гіпотиреозу до вагітності впрямє таким самим результатам завершення вагітності, як і в еутиреоїдних АТПО(+)-жінок [133, 139].

Хоча більшість великомасштабних досліджень з гарним дизайном демонструють стійкий негативний вплив материнського гіпотиреозу легкого й помірного ступеня, деякі дослідження все ж таки суперечливі [9, 80]. Зазначається, що, незважаючи на існування обмежених невідповідностей у літературі, Експертна група вважає: більшість доступних, високоякісних даних підтверджують вис-

новок, що обидва – субклінічний та явний гіпотиреоз збільшують ризик несприятливих результатів вагітності.

Окреме занепокоєння викликає не менш значущий вплив материнського гіпотиреозу на розумовий розвиток плода. Кілька ретроспективних досліджень документально підтверджують небезпеку явного й субклінічного материнського гіпотиреозу для розвитку мозку плода [6, 22].

Два останніх повідомлення зосереджують увагу на питаннях скринінгу та лікування СГ. Перші результати повідомлення R. Negro та співавт. [137] демонструють, що обов'язковий скринінг на 9 тижні вагітності не мав жодних переваг загального результату для населення, якому було проведено цей скринінг і якому такий скринінг не проводився. Однак у межах цього дослідження пацієнтів з високим ризиком було обстежено і проліковано в обох групах населення. Коли було проведено скринінг і виявлено вагітних «з низьким ризиком», їх порівняли з пацієнтами з низьким ризиком гіпотиреозу, встановленим після вагітності, і було відмечено значне скорочення несприятливих наслідків. Водночас слід зазначити, що скринінг було проведено на ранньому терміні вагітності (близько дев'яти тижнів) і що групи порівняння мали СГ і АТПО(+).

Недостатньо інформації щодо наслідків впливу обстеження й лікування на нервовий розвиток. Корекція дефіциту йоду під час вагітності запобігає несприятливому розвитку нервової системи плода (див. розділ 6).

У дослідженні «CATS», нещодавно опублікованому J.H. Lazarus та співавт. [140], загальні результати IQ-тестування дітей віком 3 роки, народжених від матерів, яким проводився і не проводився скринінг під час вагітності, суттєво не відрізнялися. Важливо, що в цьому дослідженні оцінка функції щитоподібної залози матері й початок лікування лівотироксином проводилася на 12 тиж вагітності або пізніше.

У двох дослідженнях оцінювали ефективність цільового скринінгу вагітних жінок на наявність гіпотиреозу. У доповіді V. Vaidya та співавт. [133] зазначено, що у 7,4% вагітностей «високого ризику» рівень ТТГ був вищим 4,2 мОД/л. Це становить 1,3 % від усього населення, що вивчалось. У цьому дослідженні цільовий скринінг не виявив 28 % вагітностей з підвищеним ТТГ, що становить 0,7 % від загального населення. Y. Li і співавт. [81] в аналогічному дослідженні виявили, що в результаті цільового скринінгу було пропущено 36 % усіх осіб з рівнем ТТГ, вищим 4,0 мОД/л.

Складність в інтерпретації й ефективному тлумаченні зазначених проспективних досліджень, їх упрощення у клінічні рекомендації щодо скринінгу призвела до формування різних думок серед членів Експертної групи. Деякі дослідники вважають, що на підставі цих даних рекомендовано проводити обов'язковий скринінг вагітним на 9 тиж або під час

першого візиту жінки до фахівця. Дослідження V. Vaidya та співавт. [133] і Y. Li та співавт. [81] показують, що загальний скринінг є легким для проведення, надійним, довів економічну ефективність в одному опублікованому аналізі і прийнятий до загальної практики в деяких країнах. Але слід зазначити, що цілеспрямований скринінг не виявив тиреоїдної дисфункції у 30–40 % вагітностей, тому для цільового скринінгу необхідне створення розширеної анкети, можливо, з недостовірною чи неповною інформацією. Більшість членів комітету вважають, що, хоча вторинні кінцеві точки підтверджують переваги в обраній популяції (АТПО+) населення, первинні кінцеві точки обох досліджень залишаються негативними, а отже, на сьогодні не існує універсальних рекомендацій для всіх жінок.

Незважаючи на це, існує одна згода Експертної групи щодо необхідності цільового скринінгу серед жінок з високим ризиком (див. табл.) протягом пренатального та перинатального періодів. За такого підходу комітет визнає важливість даних, що підтверджують можливість пропущення 30 % або більше жінок з явним або субклінічним гіпотиреозом [133, 137].

Скорочення:

АТПО – антитіла до тиропероксидази;
 АТПО(–) – негативні антитіла до тиропероксидази;
 АТПО(+) – позитивні антитіла до тиропероксидази;
 АТ-рТТГ – антитіла до рецептора ТТГ;
 ЗЙС – загальне йодування солі;
 ЛХГ – людський хоріонічний гонадотропін;

Урешті, жінки з відомою дисфункцією щитоподібної залози і які отримують ліво tiroксин, вимагають особливої пренатальної уваги. Потреба в ліво tiroксині збільшується протягом вагітності на 30–50 %, починаючи ще від чотирьох до шести тижнів гестації [141]. У жінок без залишкової функції щитоподібної залози дозу ліво tiroксину слід збільшити на момент виявлення вагітності, інакше в них може проявитися гіпотиреоз. Ці дані свідчать про те, що скринінг корисний для жінок з відомою дисфункцією щитоподібної залози (які отримують ліво tiroксин) для виявлення аномальних рівнів ТТГ до вагітності. Крім того, таким жінкам може бути рекомендоване збільшення дози ліво tiroксину одразу після першого пропущеного менструального циклу і при біохімічному підтвердженні вагітності.

Проспективне дослідження підтверджує, що рекомендація щодо збільшення дози ліво tiroксину на 2 таблетки на тиждень від попередньої дози до вагітності (9 таблеток на тиждень замість 7 таблеток) може істотно знизити ризик материнського гіпотиреозу протягом першого триместру [135].

ППД – післяпологова депресія;
 ППТ – післяпологовий тиреоїдит;
 СГ – субклінічний гіпотиреоз;
 вТ₄ – вільний тироксин;
 Т₄ – тироксин;
 ТАБ – тонкогolkва аспіраційна біопсія;
 RAI – радіоактивний йод;
 TG – тиреоглобулін.

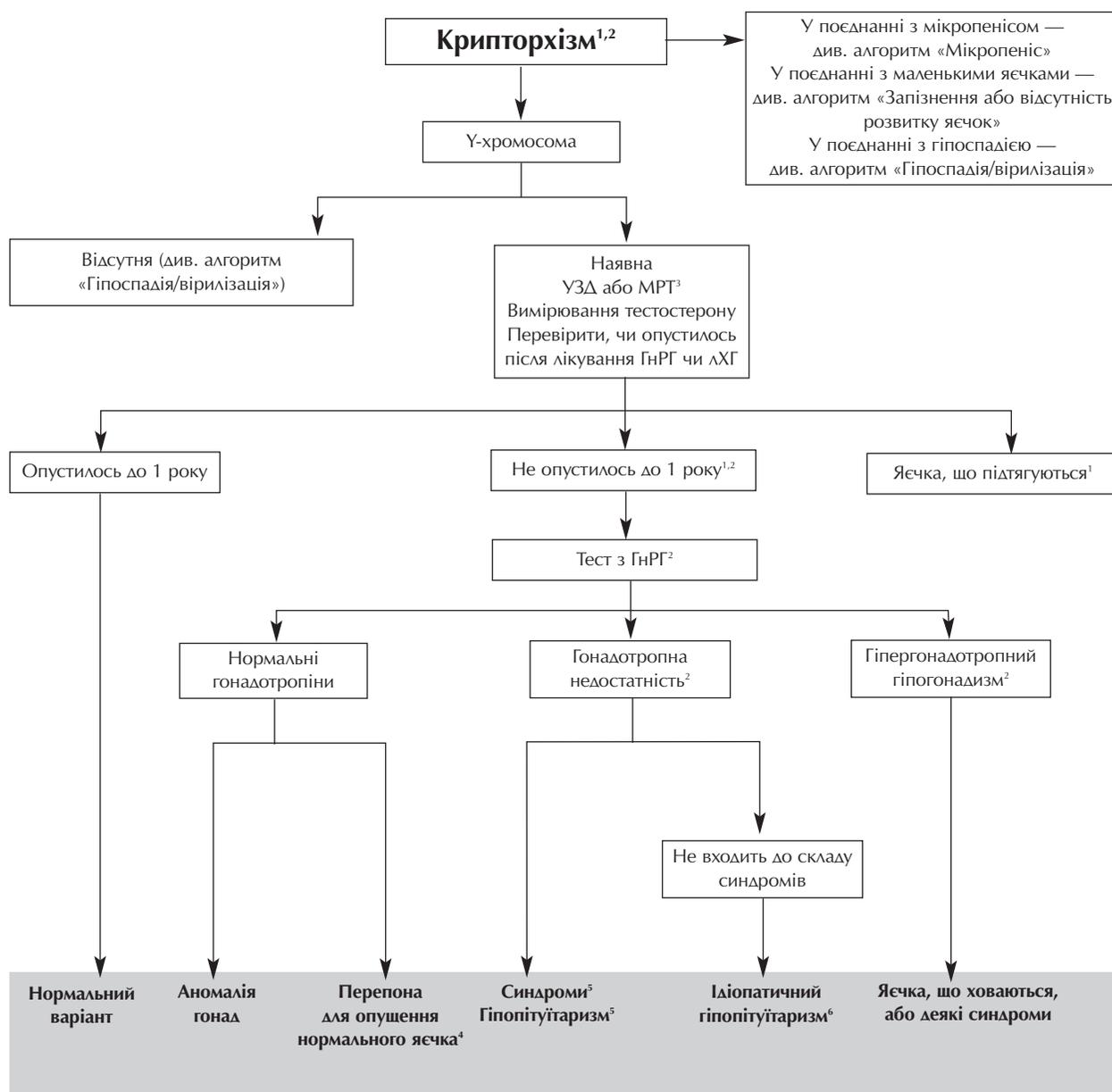
Зі списком джерел можна ознайомитись у редакції

Докладніша інформація – на сайті
<http://www.endo-society.org/guidelines/Current-Clinical-Practice-Guidelines.cfm>

Статтю надано Представництвом «Берлін-Хелмі АГ»

Практичні алгоритми в дитячій ендокринології*

Крипторхізм



* Продовження. Початок у № 2—4, 2012.

Примітки

1 — неопущені яєчка слід відрізнити від тих, що підтягуються (ретракція). Часті випадки підтягнутих яєчок відзначають у віці від 2 до 6 років.

2 — вимірювання рівнів ЛГ і ФСГ. Очевидною є різниця між гіпергонадотропним і нормальним їх фоном. При використанні більшості методик неможливо виявити різницю між нормою і гіпогонадотропним станом.

3 — деякі прихильники лапароскопічного обстеження іноді віддають перевагу лапароскопічному обстеженню перед діагностичною лікувальною спробою із застосуванням ГнРГ або ЛХГ, оскільки часто яєчка, що опускаються під час гормонально-

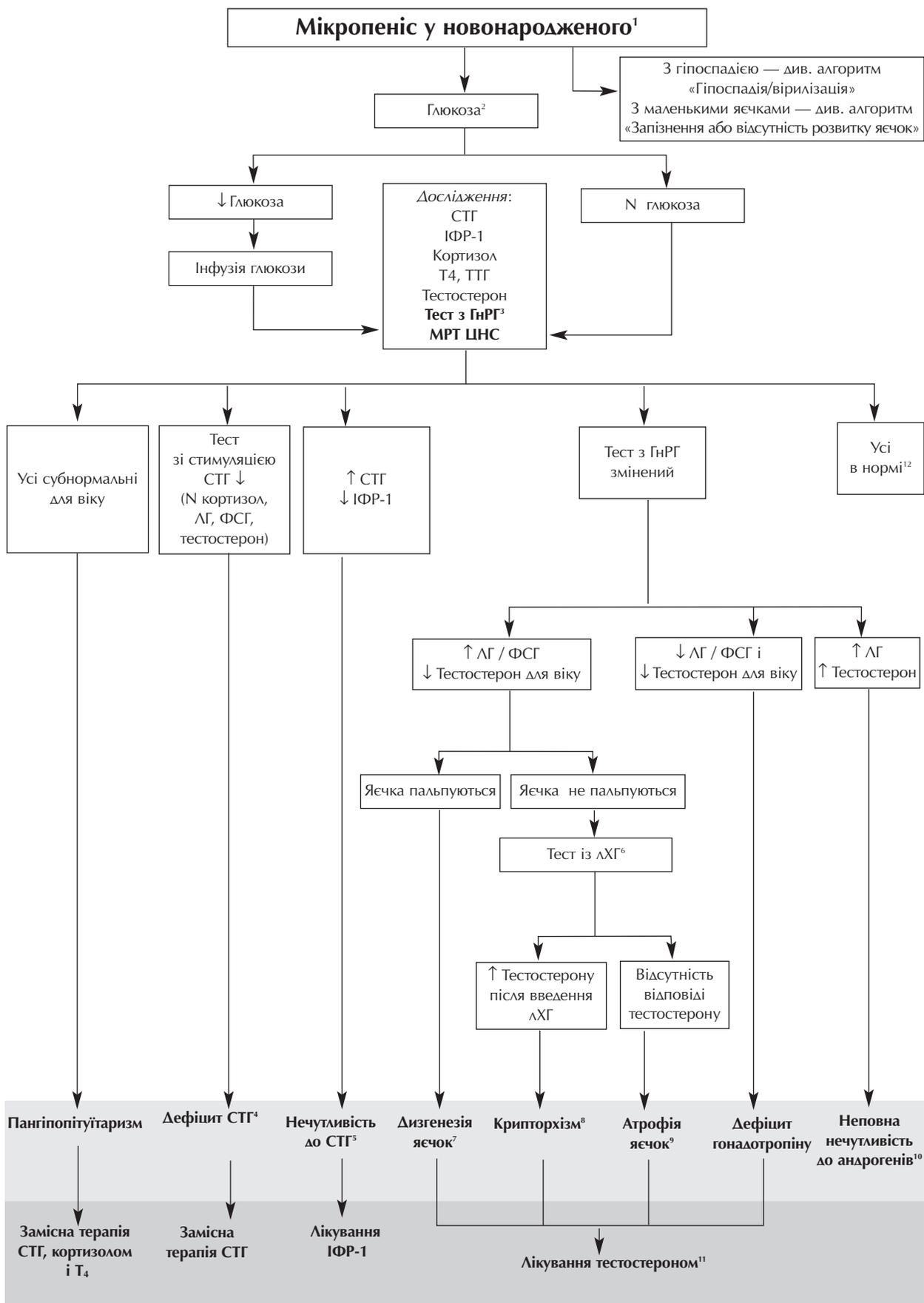
го лікування, потім знову підтягуються, тому все ж таки виникає необхідність у проведенні орхідопексії.

4 — ідіопатичний крипторхізм рідко буває спричинений мутацією інсуліноподібного гена-3 (INSL3), а також гена рецептора Leucin-Rich Repeat Protein-Containing G-protein-coupled Receptor-8 (LGR8). Ці гени є активними під час опущення яєчок.

5 — синдром Каллмана, Лоуренса—Муна—Барде—Бідля, Прадера—Віллі та багато інших не таких частих синдромів.

6 — може бути пангіпопітуїтаризм або ізольована гонадотропна недостатність.

Мікропеніс у новонародженого



Примітки

1 — мікропеніс у цьому контексті означає, що при народженні статевий член нормальної форми, але маленького розміру (коротше середньої довжини більше ніж на 2 SD, тобто довжина в розтягнутому стані від лобкової кістки до верхівки головки < 19–25 мм). Тяжка гіпоспадія (див. алгоритм «Гіпоспадія/вірилізація»).

2 — оскільки мікропеніс може бути виявом гіпопітуїтаризму, який за умови несвоєчасної діагностики й лікування здатний викликати тяжку гіпоглікемію з ушкодженням головного мозку, то в будь-якого новонародженого з мікропенісом необхідний моніторинг глюкози в крові.

3 — важливо в перші дні життя взяти кров для дослідження тестостерону, щоб з'ясувати його нормально-високий рівень відразу після народження. Дослідження СТГ може проводитись із використанням глюкагону, L-ДОФА, будь-якого провокаційного тесту або частого забору проб крові. Не слід для стимуляційної проби використовувати інсулін! У цьому віці важко оцінити рівні ІФР-1 — низький рівень не завжди свідчить про недостатність СТГ. Тест з ГнРГ на цьому етапі не обов'язковий. МРТ-дослідження гіпоталамуса й гіпофіза може виявити гіпоплазію переднього відділу гіпофіза та/або зсув задньої частини («яскрава пляма») гіпофіза, або агенезію мозолистого тіла, септо-оптичну дисплазію чи агенезію нюхової частки.

4 — у хлопчиків з ізольованою недостатністю СТГ може бути маленький статевий член, але все ж не мікропеніс. У таких випадках може бути запідозрена тяжка недостатність СТГ (делеція гена гормона росту?).

5 — нечутливість до гормону росту — дуже рідкісна, і навряд чи її буде діагностовано при народженні, за винятком випадків, коли відомо, що такий стан спостерігався в сиблінгів цієї дитини. Однак важливо пам'ятати, що для нормального росту статевого члена необхідний СТГ.

6 — після перших місяців життя утворення тестостерону знижено настільки, що для оцінки функціонування клітин Лейдіга необхідна стимуляція ЛХГ (100 МО/кг внутрішньом'язово, з вимірюванням тестостерону до і через 4 дні після введення

препарату). Нормальний рівень антимюллерового гормона та інгібіну-В крові також свідчить про наявність яєчок (клітин Сертолі).

7 — дисгенезія яєчок найчастіше буває зумовлена аномаліями статевих хромосом (наприклад, 45,X/46,XY), які виключать швидше гіпоспадію, ніж розвиток мікропеніса нормальної будови.

8 — при двобічному крипторхізмі необхідне лікування, переважно хірургічне. Лікування ЛХГ ефективне лише в 15–20 % випадків, проте може використовуватися 4–5-тижневий курс ЛХГ (як продовжений тест з ЛХГ); у разі позитивного результату, з підвищенням утворення тестостерону таке лікування може стимулювати ріст статевого члена. Проте лікування ЛХГ може викликати апоптоз гермінативних клітин.

9 — часто називається також (помилково) аплазією яєчок. Залежно від того, коли протягом внутрішньоутробного розвитку зникли яєчка, розмір статевого члена може бути нормальним або дуже маленьким.

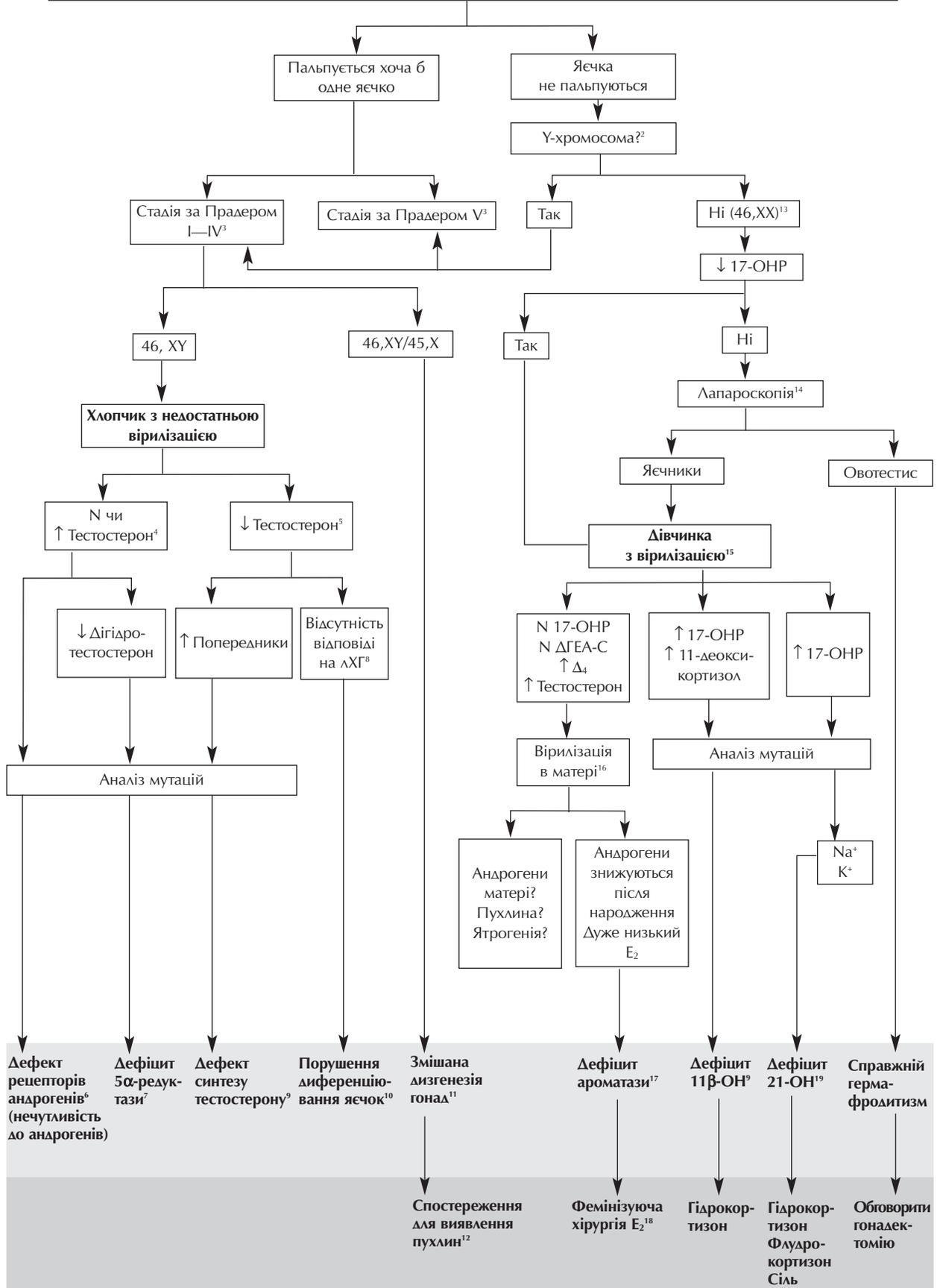
10 — часткова нечутливість до андрогенів може в окремих випадках виявлятися мікропенісом, хоча частіше зустрічається гіпоспадія (див. алгоритм «Гіпоспадія/вірилізація»). У хворих з мутацією гена рецептора андрогенів, що викликає зниження афінності між андрогенами та їх рецепторами, можлива деяка відповідь на лікування високими дозами тестостерону або дигідротестостерону.

11 — лікування загалом призведе до подальшого зростання статевого члена, при цьому основною метою буде забезпечення «хлопчачого» виду протягом дитинства. Однак результатів відстроченого спостереження в дорослому віці за особами, яким у періоді новонародженості проводилось лікування з приводу мікропеніса, немає. Рекомендоване лікування: тестостерону енантат 25 мг внутрішньом'язово раз на місяць, усього три ін'єкції. Використовується також черезшкірне застосування препаратів тестостерону.

12 — у багатьох хлопчиків з мікропенісом етіологічний діагноз ніколи не буде встановлений. Проте проведення ретельного обстеження важливе, оскільки захворювання, що його спричинило, може потребувати лікування.

Гіпоспадія/вірилізація

Новонароджена дитина з гіпоспадією або вірилізацією («інтерсекс»)¹



Примітки

1 — гіпоспадія може також мати назву «недостатнє чоловіче диференціювання», або «жіноча вірилізація», або «невизначене статеве диференціювання» — в індивідуальних випадках буває важко визначити стать дитини, тому ці теми розглядаються спільно.

2 — визначення X- або Y-специфічних маркерів за методом ПЦР — найшвидший спосіб встановлення типу статевих хромосом, але необхідно також здійснити повноцінне встановлення каріотипу.

3 — частота гіпоспадії становить приблизно 1 : 300 хлопчиків, і в більшості випадків етіологію не вдається встановити навіть після всебічного обстеження. Тому доцільно вилучити з подальшого обстеження найчастіші (і найменш тяжкі) форми — голівчасту і ствову гіпоспадію (за Прадером — V стадія вірилізації; пояснення стадій за Прадером — див. рис. 1). Хворих з помірними формами гіпоспадії без крипторхізму слід направляти до уролога, який може надати консультацію з приводу можливості хірургічної корекції.

4 — важливо набрати пробу крові для визначення тестостерону в перші дні після народження, до фізіологічного зниження рівня тестостерону.

5 — знижене утворення тестостерону в поєднанні з гіпоспадією може бути зумовлене різними етіологічними чинниками: дизгенезією яєчок або дефектом одного з кількох ферментів, що беруть участь у синтезі тестостерону (див. п. 9).

6 — високі або нормальні рівні тестостерону в крові хлопчика з гіпоспадією свідчать про синдром нечутливості до андрогенів (синдром Морріса (Morris), синдром тестикулярної фемінізації) або недостатності 5 α -редуктази. Однак негативні події протягом першого триместру вагітності (пізніе фетальне утворення тестостерону?) гіпотетично можуть викликати гіпоспадію, незважаючи на нормальний у подальшому синтез тестостерону й чутливість до нього. У новонародженого встановити діагноз синдрому нечутливості до андрогенів складно: тест зі стимуляцією ЛХГ може бути застосовано для дослідження здатності до синтезу тестостерону, а також його дії на органи-мішені (почервоніння та збільшення розмірів статевого члена й калитки, затримка азоту). Після періоду новонародженості в діагностиці синдрому нечутливості до андрогенів може допомогти андроген-зумовлене зниження рівнів SHBG. Інформативними можуть бути дослідження безпосередньо генів рецепторів до андрогенів, однак для цього може знадобитися встановлення послідовності кількох екзонів, оскільки було показано існування великої кількості різних мутацій.

7 — недостатність 5 α -редуктази (тип II) викликає недостатню маскулінізацію осіб чоловічої статі, яким за таких умов при народженні зазвичай визначають жіночу стать. Ознаки маскулінізації

виявляються за умови реалізації дії 5 α -редуктази I типу.

8 — для виявлення блоку в стероїдогенезі або навіть наявності чи відсутності яєчок може знадобитися короткочасна стимуляція клітин Лейдіга однократним введенням ЛХГ (500 МО внутрішньом'язово, з визначенням тестостерону і його попередників до й через 4 дні після ін'єкції).

9 — розлади ферментів, необхідних для синтезу тестостерону, охоплюють:

— дефіцит StAR: порушення транспорту холестерину в мітохондрії, що призводить до дефіциту всіх стероїдних гормонів;

— дефіцит P450c17: нездатність до гідроксилювання прегненолону й до відщеплення бічного ланцюга 17-гідроксипрегненолону та утворення ДГЕА. Це призводить до дефіциту глюкокортикостероїдів і статевих гормонів, з одночасним надлишком мінералокортикоїдів;

— дефіцит 3 α -HSD: субнормальна продукція всіх стероїдних гормонів, зокрема тестостерону, але надлишковий синтез ДГЕА, який може викликати вірилізацію в осіб жіночої статі;

— дефіцит 17 β -гідроксистероїд-оксидоредуктази, що перешкоджає перетворенню $\Delta 4$ на тестостерон.

10 — повна відсутність диференціації яєчок призведе до формування повністю жіночих геніталій. Однак можливо, що неповна інактивація генів, важливих для диференціації яєчок (наприклад, SRY, ген пухлини Вільмса 1, гени SOX-9 (кампомелічної дисплазії)), може призвести до незавершеного статевого диференціювання за чоловічим типом унаслідок порушеної диференціації яєчок.

11 — за наявності гіпоспадії можуть виявлятися й інші форми мозаїцизму статевих хромосом, такі як 46,XY/46,XX; 45,X/46,XY/47,XXX тощо.

12 — необхідне спостереження протягом усього періоду статевого дозрівання, оскільки у таких хворих висока частота виникнення пухлин яєчок (за різними даними — до 30–40 %). Біопсія яєчок має бути проведена на початку та наприкінці пубертату з метою виявлення можливого раку або карциноми *in situ*. У разі виявлення в особи чоловічої статі однієї карциноми яєчка *in situ* необхідно виконати гонадектомію. У випадку двобічної карциноми *in situ* може бути доцільною променева терапія для опромінення клітин карциноми *in situ*. В осіб жіночої статі з Y-хромосою після ретельного консультування слід виконати гонадектомію до настання пубертату.

13 — при вірилізації в дівчаток з хромосомним набором 46,XX завжди слід виключати ВГКН за допомогою вимірювання показників 17-ОНР, андростендіону, ДГЕА-С (див. алгоритми ВГКН).

14 — виключивши ВГКН, необхідно виконати лапароскопію, щоб встановити місцезнаходження та ідентифікувати гонади, матку, фаллопієві тру-

би. Для виконання ультразвукового дослідження в новонароджених необхідний великий досвід.

15 — див. також алгоритм «Вроджена гіперплазія кори надниркових залоз»*.

16 — материнська вірилізація може бути ятрогенною або зумовленою пухлиною наднирника чи яєчника. Якщо вияви надлишку андрогенів зникають незабаром після народження і в матері, і в дитини, слід зважити на можливість плацентарного джерела.

17 — повна відсутність активності ароматази запобігає утворенню естрогенів і спричиняє накопи-

чення безпосередніх попередників — Δ_4 і тестостерону. Це зумовлює вірилізацію плода жіночої статі й матері — стан, який зникне після пологів, щоб відновитися в період статевого дозрівання, коли активується синтез статевих гормонів.

18 — фемінізуюча хірургічна корекція, якщо є необхідність, має бути виконана протягом першого року життя. Замість лікування естрогенами починають у ранньому підлітковому віці.

19 — див. алгоритм «Вроджена гіперплазія кори надниркових залоз»*.

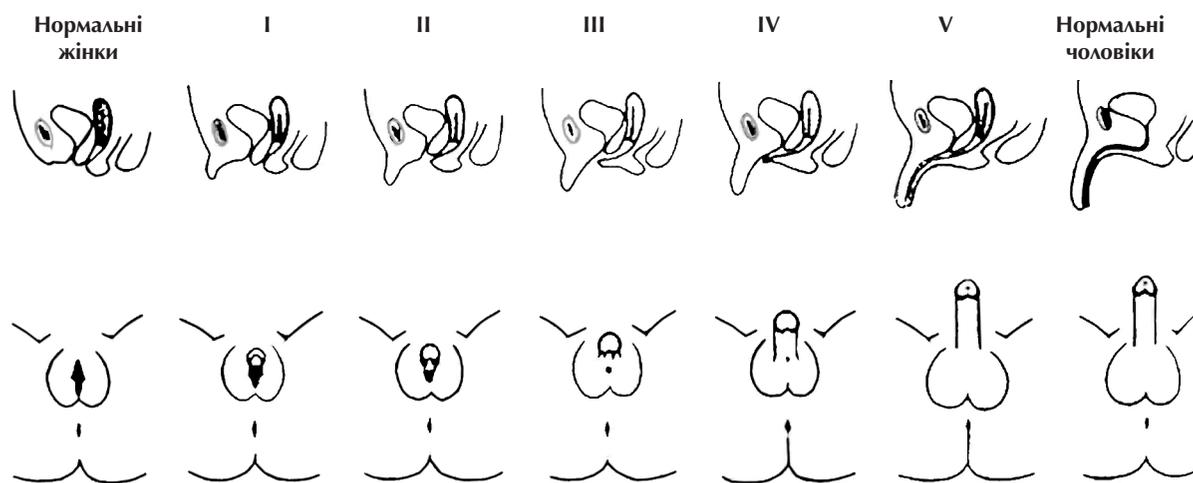


Рисунок. Ступені вірилізації відповідно до шкали розвитку статевих органів за Прадером (1958)

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

Скорочення

ВГКН — вроджена гіперплазія кори надниркових залоз

ДГЕА-С — дегідроепіандростерону сульфат

17-ОНР — 17-гідроксипрогестерон

3 α -HSD — 3 α -гідроксистероїддегідрогеназа

SHBG — глобулін, що зв'язує статеві гормони

Δ_4 — андростендіон

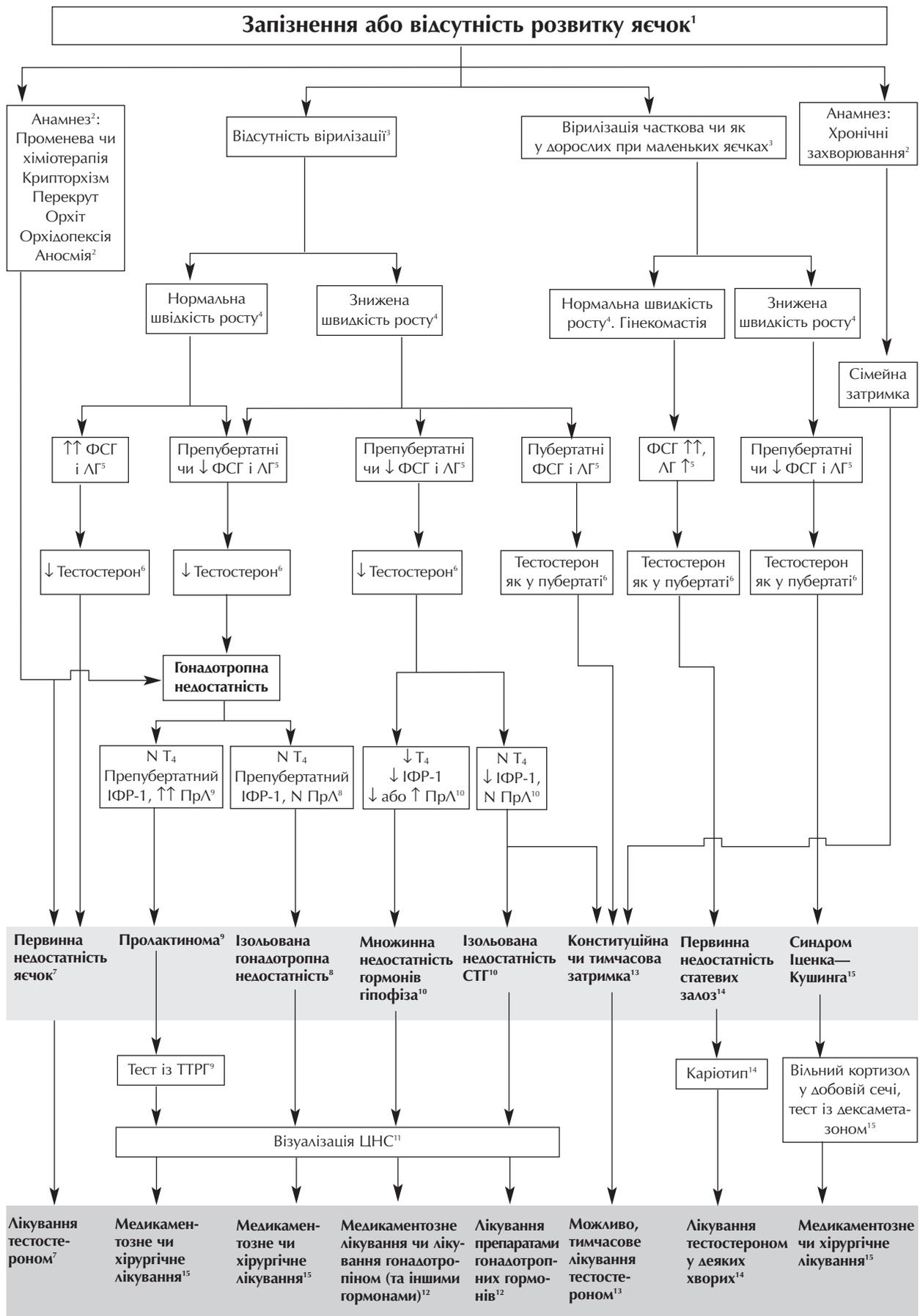
11 β -ОН — 11 β -гідроксилаза

21-ОН — 21-гідроксилаза

E₂ — естрадіол

* Буде опубліковано в наступних номерах журналу.

Запізнення або відсутність розвитку яєчок



Примітки

1 — уповільнений розвиток яєчок означає відсутність пубертатних змін об'єму яєчок у хлопчика віком понад 13,5–14 років (≤ 3 мл за орхідометром Прадера — див. рисунок).

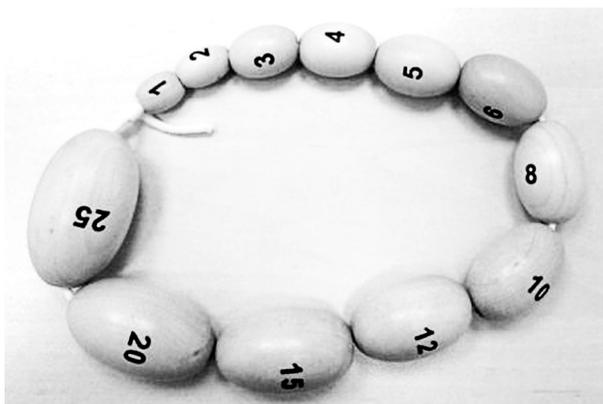


Рисунок. Орхідометр Прадера

2 — наявність в анамнезі даних щодо проведення радіо- чи хіміотерапії або виконання орхідопексії може свідчити на користь первинної недостатності яєчок. Двобічний крипторхізм або аносія можуть свідчити про гонадотропну недостатність. Хронічні захворювання, такі як целиакія, можуть зумовлювати вторинну тимчасову затримку статевого дозрівання. Анамнез може виявити також сімейний чинник — затримку менархе чи зростання в батьків і сиблінгів. Це узгоджується з результатами спостережень, згідно з якими генетичні фактори стають причиною більше ніж половини випадків невідповідного статевого дозрівання. Якщо в когось із батьків у дитинстві спостерігався уповільнений розвиток, що в подальшому нормалізувався самостійно, це може свідчити на користь того, що в дитини — проста сімейна затримка розвитку.

3 — до ознак вірилізації чоловічих геніталій належать збільшення розмірів статевого члена, поява росту волосся на лобку, зміни розміру калитки, структури та її пігментація. Оскільки збільшення яєчок зазвичай передують появі ознак вірилізації, у хлопчиків з препубертатним станом яєчок ознак вірилізації не повинно бути. У багатьох хворих із запізненням статевого дозрівання при первинному обстеженні може бути визначено об'єм яєчок, який характерний для пубертатного періоду. Пубархе на тлі маленького розміру яєчок може свідчити або про ізольоване адренархе, або про ранній початок статевого дозрівання (гонадархе).

4 — знижені темпи росту й низький зріст можуть бути зумовлені дефіцитом гормону росту, що часто наявний при конституційній затримці росту і статевого дозрівання. Хворі з конституційною затримкою росту і статевого дозрівання та з недостатністю гонадотропінів можуть бути генетично високорослими або низькорослими, але темпи

росту значно знижуються приблизно після 11 років, коли у них не настає період статевого дозрівання. Зріст може бути високим при генетичних порушеннях, що супроводжуються первинною недостатністю гонад, таких як синдром Клайнфельтера. При синдромі Кушинга темпи росту знижені (на відміну від швидкості приросту маси тіла). Надлишкова маса тіла відзначається також при деяких генетичних синдромах (наприклад, синдромі Прадера—Віллі), що призводять до гіпогонадізму. Виражена гінекомастія зазвичай є ознакою гіпогонадізму. Часто відзначається затримка кісткового віку (дефіцит осифікації) різного ступеня. Це не дає підказок для диференційної діагностики, але може бути інформативним для оцінки потенційного зростання, очікування настання нейроендокринного дозрівання при конституційній затримці росту й пубертату, судження про те, чи відповідає препубертатний рівень гонадотропінів ступеню затримки статевого дозрівання.

5 — секреція гонадотропінів (ФСГ і ЛГ) може виявитися підвищеною (особливо ФСГ) при одноразовому базальному вимірі у разі первинної недостатності статевих залоз. Під час застосування надчутливих методик базальний рівень $> 0,6$ ОД/л свідчить скоріше про конституційну затримку росту і статевого дозрівання, ніж про гонадотропну недостатність. В інших випадках необхідне застосування функціональних стимулювальних проб, таких як уведення синтетичного ГнРГ — триптореліну (1 мкг/кг). У деяких хлопчиків з конституційною затримкою росту й розвитку може відзначатися пубертатний характер відповіді (переважання ЛГ над ФСГ). Допубертатна відповідь відзначається в деяких хворих з конституційною затримкою росту і статевого дозрівання, а також при недостатності гонадотропінів. Таким чином, для впевненої постановки діагнозу часто буває необхідним тривале спостереження.

6 — рівень тестостерону в сироватці переважно вимірюють у крові, отриманій рано-вранці, приблизно о 8:00, коли відбувається раннє фізіологічне підвищення секреції тестостерону під час сну у відповідь на збільшення вироблення гонадотропінів у період пубертату. Пубертатний рівень тестостерону > 30 нг/дл (1 нмоль/л) свідчить про конституційну затримку росту і статевого дозрівання, низький рівень відповідає первинному або вторинному гіпогонадізму, але не виключає конституційної затримки росту й пубертату.

7 — первинна недостатність функції яєчок може бути результатом різних станів (перекрут яєчка, орхіт, хірургічне видалення, вроджена недостатність тощо). Гіпогоандрогенія вимагає замісної терапії тестостероном. Застосування ефірів тестостерону тривалої дії (наприклад, енантату або ципіонату), що вводять внутрішньом'язово, рекомендують починати у віці 13–14 років з уведення

по 50 мг раз на 4 тиж протягом перших 6 міс, що становить 1/8 замісної дози для дорослого. Потім дозу поступово підвищують із 6-місячними інтервалами, до досягнення замісної дози дорослого (200 мг кожних 2 тиж). Однак застосування цих препаратів призводить до нефізіологічних коливань концентрації тестостерону в сироватці. Сьогодні вони поступово витісняються препаратами тестостерону у формі шкірних пластирів або гелів, що забезпечують доставку малих доз тестостерону, оптимальних для розвитку пубертату.

8 — ізольована гонадотропна недостатність може бути зумовлена різними причинами (генетичними або спорадичними, ідіопатичними або органічними). Слід звернути увагу на такі вияви синдрому Каллмана, як аносія або гіпоосмія, котрі виявляються лише при ольфактометрії. Гонадотропна недостатність також може спостерігатися при синдромах, які можуть бути запідозрені під час клінічного обстеження, враховуючи наявність ожиріння, гіпотонії, відставання в розумовому розвитку (синдром Прадера—Віллі) або ожиріння й полідактилії (синдром Лоуренса—Муна—Бідля). Оскільки гонадотропна недостатність може бути зумовлена гіперпролактинемією, слід оцінити рівень пролактину (ПРЛ) у сироватці. Можуть бути доцільними генетичні дослідження, зокрема KAL, FGFR1 і нещодавно описаного GPR54.

9 — підвищений рівень ПРЛ в сироватці може бути результатом секретування ПРЛ аденомою гіпофіза (пролактиномою), функціональної частини ніжки супраселярної пухлини або гіпотиреозу. Додаткове обстеження має включати дослідження тиреотропін-релізінг-гормона (ТТРг) і візуалізаційні дослідження ЦНС.

10 — множинна недостатність гормонів гіпофіза може включати вторинний гіпогонадізм, тоді як ізольована недостатність гормону росту може супроводжуватися уповільненим статевим дозріванням унаслідок затримки загального процесу росту й дозрівання, зокрема в разі пізньої постановки діагнозу в підлітковому віці. Визначення

рівнів у сироватці Т₄, ІФР-1, ПРЛ може бути корисним як перший діагностичний крок. Стимуляція секреції гормону росту екзогенними статевими стероїдами (50 мг тестостерону тривалої дії внутрішньом'язово за 1 тиж до дослідження) може бути значущим для правильної діагностики недостатності гормону росту у хворих з відставанням статевого дозрівання.

11 — у більшості хворих з недостатністю гормонів гіпофіза необхідне виконання візуалізації ЦНС для виключення органічних причин (зокрема пухлин) у гіпоталамо-гіпофізарній ділянці. МРТ більш інформативна, ніж КТ.

12 — для лікування хворих з гонадотропною недостатністю спочатку використовуються препарати тестостерону. Для збільшення розмірів яєчок і покращення сперматогенезу можуть вводитись препарати гонадотропінів. У хворих з ізольованою недостатністю СТГ лікування гормоном росту (див. відповідний алгоритм) зазвичай призводить до спонтанного настання статевого дозрівання.

13 — конституційна або тимчасова затримка пубертату — найчастіший стан, що зумовлює затримку розвитку яєчок. Може бути запропоновано тимчасове лікування із застосуванням препаратів тестостерону тривалої дії в ін'єкціях у дозі 50 мг щомісяця протягом 6 міс (або у відповідній дозі — у вигляді трансдермальних пластирів чи гелів). Це може особливо допомогти подоланню психологічного дискомфорту, зумовленого конституційною затримкою росту і статевого дозрівання.

14 — первинна аплазія статевих залоз може бути зумовлена такими генетичними причинами, як синдром Клайнфельтера (каріотип ХХУ), а також дією опромінення або цитостатиків. У деяких хворих відзначається деяке порушення функції клітин Лейдіга, а низький рівень тестостерону в сироватці вимагає замісної терапії.

15 — синдром Кушинга може бути діагностований перш за все за допомогою вимірювання вільного кортизолу в добовій сечі та виконання тесту пригнічення дексаметазоном.

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

Інформаційний бюлетень для хворих

Передменструальний синдром. Передменструальні дисфоричні розлади

ЩО ТАКЕ ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНИЙ СИНДРОМ ТА ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНІ ДИСФОРИЧНІ РОЗЛАДИ?

Передменструальний синдром (ПМС) — це патологічний стан, який поєднує в собі психоемоційні та фізичні ознаки й симптоми. Він виявляється в жінок протягом першого-другого тижня від початку менструального циклу. Симптоматика припиняється невдовзі після початку циклу.

Передменструальні дисфоричні розлади (ПМДР) — більш рідкісна форма ПМС, яка відмічається у 3–6 % жінок. ПМДР заважає в повсякденні, ускладнює життя та взаємостосунки. Жінки в тяжкому депресивному стані значно більше схильні до розвитку ПМДР, ніж інші.

ЧИ ЗНАЄТЕ ВИ?

Близько 75 % жінок відмічають ПМС упродовж деякого часу до розвитку менопаузи.

ЯКІ ОЗНАКИ Й СИМПТОМИ ПМС ТА ПМДР?

ПМС та ПМДР об'єднують подібні вияви й симптоми, однак при ПМДР психічні симптоми переважають і бувають значно більш вираженими, ніж при ПМС.

ОЗНАКИ ТА СИМПТОМИ ПМС ТА ПМДР

Фізичні ознаки й симптоми ПМС та ПМДР:

- Утома
- Проблеми із засинанням (посилена сонливість або безсоння)
- Головний біль
- Біль у суглобах та м'язах
- Набрякання молочних залоз

- Збільшення маси та здуття живота внаслідок затримки рідини
- Зміни апетиту (переїдання або відсутність апетиту)

- Закрепи чи діарея.

Емоційні симптоми ПМС:

- Відчуття
 - напруженості
 - тривоги
 - депресії
 - злості та дратівливості
 - безнадійності та пригніченості
- Плаксивість і перепади настрою
- Проблеми з концентрацією
- Відмова від спілкування з родиною та друзями.

Емоційні симптоми ПМДР:

- Відчуття
 - вираженої депресії та безнадійності
 - тривоги на межі зриву
 - вираженої злості та дратівливості
 - розбитості
 - суїцидальні
- Знижена цікавість до звичних речей
- Проблеми спілкування з людьми та відлюдкуватість
- Плаксивість і перепади настрою.

ЯК ДІАГНОСТУВАТИ ПМС ТА ПМДР?

ПМС та ПМДР неможливо діагностувати шляхом аналізу крові чи використовуючи інші лабораторні обстеження. Натомість медпрацівники вдаються до опису психічної та фізичної симптоматики в історії хвороби протягом двох або трьох передменструальних циклів та оцінюють їх залежно від періоду циклу.

Для того, щоб діагностувати ПМДР, необхідна наявність принаймні 5 симптомів зміни настрою під час більшості циклів протягом року. Вони повинні впливати на повсякденну діяльність чи взає-

мовідносини та поліпшуються протягом кількох днів на початку кожного циклу.

ЯКІ ПРИЧИНИ ПМС ТА ПМДР?

Лікарі продовжують пошук конкретних причин захворювання. І ПМС, і ПМДР, можливо, мають стосунок до гормональних змін під час менструального циклу. Різні рівні хімічних сполук у мозку, які називають нейротрансмітерами, наприклад, серотоніну, можуть також бути тією складовою, яка спричиняє ПМС. Останні дослідження показують, що деякі жінки успадковують ген, котрий поглиблює ризик розвитку ПМДР. Інші можливі причини хвороби — не діагностована депресія та посилена тривожність. Якщо в жінки наявні симптоми, які не зникають невдовзі після початку циклу, вона може мати іншу хворобу, наприклад депресію.

ЯК ЛІКУВАТИ ПМС ТА ПМДР?

ПМС ТА ПМДР можна лікувати шляхом зміни способу життя та за допомогою медикаментозної терапії (за необхідності). Деякі жінки приймають вітаміни та мінеральні сполуки. Багато жінок відмічають, що найліпший результат дає комбінована терапія.

Харчові зміни:

- Їжте небагато й часто.
- Уникайте солі й солених продуктів.
- Уживайте фрукти, овочі та цільні зернові продукти.
- Їжте багато високобілкових продуктів.

Інші зміни способу життя:

- Намагайтесь виконувати фізичні вправи протягом 30 хвилин щодня чи більшість днів на тиждень.
- Зробіть такі кроки для зменшення напруженості, як масаж, медитативні вправи, та навчіться розслаблятися.
- Достатньо висипайтесь.
- Киньте курити.
- Обмежте вживання кофеїну, який може погіршувати напруженість тканин молочних залоз.

Вітаміни та мінерали:

Споживання близько 1200 мг кальцію (із їжею та, за потреби, з харчовими добавками) може допомогти зменшити вияви симптоматики. Деякі лікарі рекомендують уживати вітамін Д, вітамін Е та магній.

Медикаментозні препарати:

- Діуретики (сечогінні) — медикаменти, які посилюють сечовиділення та зменшують здуття живота.
- Анальгетики, такі як ібупрофен або напроксен.
- Протизаплідні таблетки або оральні контрацептиви. Вони пригнічують вивільнення фолікула з яєчника (овуляція) та втримують рівень гормонів незмінним протягом кожного місяця.
- Агоністи гонадотропін-релізинг гормону. Ця група медикаментів, які вводяться внутрішньом'язово щомісяця або 1 раз на 3 місяці, тимчасово припиняють секрецію естрогенів (гормонів) та не дають відбутись овуляції. Уживаються лише в найтяжчих випадках.
- Антидепресанти, зазвичай селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.
- Медикаменти протитривожної дії, такі як алпразолам.

ЩО ВАМ ПОТРІБНО РОБИТИ, ЯКЩО Є ПІДОЗРА НА ПМС ЧИ ПМДР?

Зауважити, коли починаються та закінчуються цикли, вести щоденні записи про наявність симптомів протягом двох або трьох менструальних циклів, їх вираженість і частоту. Обговоріть вашу симптоматику з лікарем, який зможе дати пропозиції стосовно діагнозу та лікування.

ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ

- Який у мене діагноз?
- Як мене лікуватимуть?
- Які переваги та недоліки кожного із призначених мені методів лікування?
- Чи варто мені проконсультуватись в ендокринолога?

Первинна недостатність яєчників

ЩО ТАКЕ ПЕРВИННА НЕДОСТАТНІСТЬ ЯЄЧНИКІВ?

Первинна недостатність яєчників (ПНЯ), яку ще називають передчасною яєчникомовою недостатністю, розвивається, якщо яєчники припиняють функціонувати в жінок до 40 років. У нормі яєчники секретують гормони та продукують зрілу яйцеклітину під час кожного менструального циклу. При ПНЯ яєчники не в змозі забезпечити нормальну кількість естрогенів та щомісячне формування й утворення яйцеклітини.

Найхарактерніші ознаки ПНЯ — нерегулярні або пропущені менструальні цикли, особливо на тлі «приливів». Цикли можуть або відбуватись, або ні, або можуть знову розпочатись через багато років після встановлення діагнозу ПНЯ. У зв'язку зі зниженням рівня естрогенів у жінок із ПНЯ можуть бути менопаузальноподібні симптоми, такі як:

- нічна пітливість;
- вагінальна сухість;
- дратівливість, депресія або неспокій;
- проблеми із засинанням;
- проблеми з концентрацією уваги та пам'яттю.

ЧИ ЗНАЄТЕ ВИ?

Симптоми ПНЯ подібні до тих симптомів, що розвиваються в жінки під час менопаузи.

ЩО ВИКЛИКАЄ ПЕРВИННУ НЕДОСТАТНІСТЬ ЯЄЧНИКІВ?

У більшості випадків причина ПНЯ невідома. Жінки з генетичними порушеннями, такими як синдром Шерешевського—Тернера чи синдром ламкої X-хромосоми (fragile X syndrome), більше схильні до розвитку ПНЯ. Також токсичні впливи (наприклад, хіміо- чи радіотерапія) можуть пошкоджувати генетичний матеріал у клітинах та призводити до ПНЯ. Інколи автоімунні захворювання — коли власна імунна система атакує власну тканину яєчників — теж можуть зумовити ПНЯ.

ЯКІ РИЗИКИ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я ВІД ПЕРВИННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЯЄЧНИКІВ?

У зв'язку з тим, що жінки з ПНЯ мають низькі рівні естрадіолу від молодшого віку, деякі проблеми зі здоров'ям у них зустрічаються частіше, ніж у жінок без ПНЯ:

- **Безпліддя.** Більшість жінок із ПНЯ не можуть завагітніти природним шляхом, і ефективного

лікування цього явища сьогодні не існує. Більшість жінок із ПНЯ можуть виносити вагітність, але потребують уведення донорських яйцеклітин.

- **Остеопороз.** Низький рівень естрогенів збільшує ризик втрати кісткової маси та переломів.
- **Хвороби серця.** Зниження рівня естрогенів у молодому віці призводить до збільшення ризику серцевого нападу.
- **Депресія.** Багато жінок із ПНЯ перебувають у стані тривалої депресії з приводу несподіваної втрати функції яєчників. Жінки з ПНЯ можуть бажати поспілкуватися з терапевтом або в більш тяжких випадках відчувають поліпшення при використанні антидепресантів. Якщо у вас ПНЯ, то ви більше схильні до розвитку інших гормонально-залежних порушень. Жінкам із ПНЯ варто періодично перевіряти стан функції щитоподібної залози та надниркових залоз.

ЯК ПОСТАВИТИ ДІАГНОЗ ПЕРВИННА НЕДОСТАТНІСТЬ ЯЄЧНИКІВ?

Якщо ви молодші 40 років і у вас уже припинились або стали нерегулярними менструації, зверніться до вашого лікаря для з'ясування причини. Лікар запитатиме про перебіг ваших менструальних циклів та про менопаузальноподібні симптоми, які ви, можливо, маєте. Будуть проведені лабораторні дослідження крові для того, щоб визначити рівень секреції гормонів і з'ясувати, чи нормально працюють ваші яєчники. Також можуть бути проведені додаткові обстеження для перевірки наявності можливих генетичних чи автоімунних процесів, які теж можуть мати стосунок до порушення роботи яєчників.

ЯК ЛІКУВАТИ ПЕРВИННУ НЕДОСТАТНІСТЬ ЯЄЧНИКІВ?

Лікування залежить від вашої симптоматики та серйозності ризику для здоров'я. Найчастіше використовується гормональне лікування. Воно передбачає використання одночасно естрогенів та прогестерону, інших статевих гормонів. Разом ці два гормони імітують природний баланс гормонів у вашому організмі. Гормональна терапія зменшує менопаузальні симптоми та допомагає попередити розвиток остеопорозу. Гормональна терапія проводиться шляхом прийому таблеток або нанесення на шкіру гелей, спреїв чи пластирів. Вагінальні кільця також можуть постачати естрогени до організму.

У старших, постменопаузальних, жінок гормональна терапія може посилювати ризик розвитку раку молочних залоз, хвороб серця та інсультів. У молодших жінок із ПНЯ ці ризики значно нижчі, тому що жінки цієї вікової групи мають високий рівень естрогенів у нормі. Зазвичай гормональна терапія припиняється, якщо жінка з ПНЯ досягає віку природної менопаузи (близько 50 років).

Якщо ви не можете або не бажаєте приймати гормональну терапію, вам, можливо, допоможе негормональне лікування. Як додаток до медикаментозної терапії ви можете понизити ризик розвитку

остеопорозу і хвороб серця шляхом здорового харчування та регулярної фізкультури.

ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ

- Які переваги та недоліки кожної лікувальної методики?
- Що ще я можу зробити, щоб залишатися здоровою?
- Чи зможу я після лікування в майбутньому завагітніти?
- Чи слід мені спостерігатися в ендокринолога?

Синдром полікістозних яєчників

ЩО ТАКЕ СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ?

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — це гормональне порушення, яке супроводжується групою ознак та симптомів. До них належать:

- Нерегулярність або відсутність менструальних циклів.
- Безпліддя.
- Втрата маси тіла (особливо в талії).
- Акне (гнійничкові висипи).
- Надлишкове оволосіння обличчя й тулуба.
- Втрата волосся на маківці.

У жінок із СПКЯ часто знаходять в яєчниках багато маленьких неболочих кіст (звідси назва «полікістозні»). Ці кісти не злоякісні.

СПКЯ уражає від 7 до 10 % жінок дітородного віку і є найчастішою причиною безпліддя. У США орієнтовно від 5 до 6 мільйонів жінок мають СПКЯ.

СПКЯ впливає не лише на репродукційну сферу. Це також загальне порушення обміну речовин, яке може уражати різні системи організму.

ЧИ ЗНАЄТЕ ВИ?

СПКЯ — найчастіше гормональне порушення в жінок репродуктивного віку, але багато з них не знають, що вони хворі.

ЯКІ ПАТОЛОГІЧНІ СТАНИ МОЖУТЬ СУПРОВОДЖУВАТИ СПКЯ?

Деякі наслідки СПКЯ можуть бути потенційно серйозними.

У багатьох жінок із СПКЯ спостерігається зниження чутливості до інсуліну — гормону, який регулює рівень глюкози (цукру) в крові. Цей стан, відомий як інсулінорезистентність, слугує найголовнішим чинником ризику в розвитку цукрового діабету 2 типу.

Жінки із СПКЯ часто хворіють на цукровий діабет 2 типу, мають низький рівень «хорошого» холестерину (ліпопротеїди високої щільності) і високі рівні «поганого» холестерину (ліпопротеїди низької щільності) та інших жирів крові, зокрема тригліцеридів. Ці фактори можуть посилювати ризик розвитку серцевої патології та інфарктів у подальшому житті.

У жінок з СПКЯ, які мають надлишкову масу тіла або ожиріння, під час сну може розвиватися стан, що називається обструктивне апное, коли у сні неодноразово зупиняється дихання. Цей стан може посилювати інсулінорезистентність і кардіоваскулярні порушення в жінок із СПКЯ.

У зв'язку з нерегулярними менструальними циклами та відсутністю овуляцій слизова оболонка матки не виділяє свій секрет так, як повинна. Якщо не лікуватись, це посилює ризик розвитку злоякісних утворень в ендометрії.

ЯКІ ПРИЧИНИ СПКЯ?

Точна причина розвитку СПКЯ невідома. Фактично, може бути кілька причин. У цілому ця патологія спричинена гормональним дисбалансом. Цю патологію також називають «яєчничково-андроєний пік», тому що яєчники продукують чоловічі гормони (андроєни), кількість яких зростає.

Можливо, СПКЯ успадковується. Родичі по жіночій лінії або діти пацієнток із СПКЯ мають підвищений ризик його розвитку.

ЯК ДІАГНОСТУЮТЬ СПКЯ?

Окрім нерегулярних циклів, першим симптомом СПКЯ може бути посилений ріст волосся на обличчі й тулубі, облісіння маківки, акне, втрата маси тіла. Схуднення спостерігається не завжди — жінки з нормальною масою тіла теж можуть мати СПКЯ.

Окрім виявлення названих ознак та симптомів СПКЯ, лікарі вивчають анамнез захворювання, оглядають пацієнтів та визначають рівні гормонів у крові. Також може призначатись ультразвукове обстеження органів малого таза, визначення рівня лібуозм у крові.

ЯК ЛІКУЮТЬ СПКЯ?

Хоча СПКЯ не виліковується, на окремі його симптоми можна вплинути медикаментами, змінами в харчуванні та фізичній активності. Гормональний дисбаланс корегується оральними контрацептивами та антиандроєнами. Також використовуються медикаменти, які посилюють чутливість організму до інсуліну. У жінок із безпліддям, яким не допомагають зміни способу життя, додатково призначають медикаменти, що стимулюють овуляцію.

ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ

- Чи є в мене СПКЯ?
- Яке мені потрібне лікування?
- Які переваги і які недоліки кожного із призначених мені методів лікування?
- Чи буду я безплідна після лікування та чи можна мені вагітніти?
- Чи потрібен мені огляд 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 з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів (українською, російською та англійською мовами). Додатково надаються прізвища, імена, по батькові всіх авторів трьома мовами. **УВАГА! Прізвища та імена редакцію не коригуються, друкуються в авторській редакції. Просимо перевіряти правильність написання.** Транслітерація згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею»;
- назву установи, в якій працюють автори, місто (трьома мовами). Якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно значками 1, 2, 3 персоніфікувати їх;
- 3–7 ключових слів чи словосполучень трьома мовами;
- фото першого за списком автора. Якщо в статті два автори, надсилаються дві фотографії;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (поданий на наступній сторінці);
- пошту та електронну адресу, номери телефонів усіх авторів та дані автора, відповідального за листування, для опублікування в журналі, а також додаткові номери телефонів, що забезпечать оперативний зв'язок редакції з авторами.

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 під-

креслюються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові і нарядкові літери та цифри.

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

Статті, що містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і вміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають містити такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямі (Постанова Президії ВАК України від 15.01.2003 р. «Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України»).

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Обсяг резюме — одна друкована сторінка.

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлюватися інакше.

Якщо стаття містить опис експериментів над людьми, зазначте, чи відповідала методика їхнього проведення Гельсінкській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року. Повідомте, чи методи 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 уміщено статтю.

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

Посилання на періоджерела, 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 автором 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

Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському журналі дитячої ендокринології»

Ліцензіар _____

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю «Українського журналу дитячої ендокринології» ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»,
безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову
статтю, і передає йому такі права:

- 1) на опублікування статті в «Українському журналі дитячої ендокринології»;
- 2) на розміщення наукової статті повністю або частково в мережі Інтернет на сайті журналу;
- 3) на адаптацію та переклад статті згідно з редакційними вимогами;
- 4) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали)
шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- 5) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 6) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно
до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар

(М.П. наукової установи,
що засвідчує підпис Ліцензіара)



Шановні читачі!

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС — 68182