

ISSN 2304-005X

ІНСТИТУТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ НАМН УКРАЇНИ  
АСОЦІАЦІЯ ДИТЯЧИХ ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ

# УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

UKRAINIAN JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

Заснований у листопаді 2010 року  
Виходить 4 рази на рік

---

№ 3 // 2013

Журнал зареєстровано  
в міжнародних наукометричних системах РІНЦ  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)  
та Google Scholar

---

ПП «ІНПОЛ АТМ»  
Київ // 2013

[www.vitapol.com.ua](http://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)  
**(відповідальний секретар)**  
Давидов В.В. (Харків)  
Диннік В.О. (Харків)  
Єрін Ю.С. (Львів)  
Зелінська Н.Б. (Київ)

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

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

**Голова редакційної ради**  
Петеркова В.А. (Москва,  
Російська Федерація)

Базарбекова Р.Б. (Алмати,  
Казахстан)  
Валеева Ф.В. (Казань,  
Російська Федерація)

Волосовець О.П. (Київ)  
Горовенко Н.Г. (Київ)  
Іванов Д.Д. (Київ)  
Кураєва Т.Л. (Москва,  
Російська Федерація)  
Моїсеєнко Р.О. (Київ)  
Рахімова Г.Н. (Ташкент,  
Узбекистан)

Татарчук Т.Ф. (Київ)  
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 № 8 від 17.09.2013 р.

**Видавець** ПП «ІНПОЛ АТМ»

**Відповідальний секретар**  
О.М. Берник

**Літературний редактор**  
С.В. Онисенко

**Комп'ютерна верстка**  
А.В. Корженівська  
ПП «ІНПОЛ АТМ»

**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  
24.09.2013 р.

Формат — 60×84/8  
Папір крейдований  
Друк офсетний  
Ум. друк. арк. — 11,6  
Замовлення № 0313Е

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

**PEKAWA**

**PEKAWAMA**

# ЗМІСТ

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 7 Особенности проявления оксидативного стресса у подростков с ожирением  
**Д.К. Кулешова, В.В. Давыдов**
- 
- 12 Застосування імуногенетичного аналізу у прогнозі клінічних форм затримки статевого розвитку у хлопців  
**Н.В. Багацька**
- 
- 17 Патологічні зміни гепатобіліарної системи в дітей і підлітків з ожирінням  
**Л.К. Пархоменко, Л.А. Страшок, О.В. Бузницька**
- 
- 22 Клинико-иммунологическая характеристика аутоиммунного тиреоидита у детей  
**Е.В. Прохоров, Е.А. Толстикова, М.А. Мацынина**
- 
- 26 Залучення батьків до організації психологічного супроводу хлопців із затримкою статевого розвитку в умовах стаціонару  
**О.О. Кирилова**
- 

## АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

- 31 Стан надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією в Україні у 2012 році та перспективи її розвитку  
**Н.Б. Зелінська, А.В. Терещенко, Н.Г. Руденко**
- 

## ОГЛЯДИ

- 40 Мелатонин: физиология и патология развивающегося организма (обзор литературы и собственные данные)  
**Е.И. Плехова**
- 
- 46 Метаболічний синдром у дітей та підлітків: етіологія, патогенез і клінічні вияви  
**О.В. Большова, Т.М. Маліновська**
- 

## ЛЕКЦІЇ

- 54 Генетически детерминированные гиперлипидемии  
**Ю.А. Щербак**
- 

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 62 Синдром Альстрема  
**О.О. Фіщук, Н.А. Кравчук, Н.І. Гуріна**
- 

## СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

- 66 Безперервний моніторинг рівня глюкози в крові.  
Клінічні практичні настанови Ендокринологічного товариства (2011 р.)
- 78 Практичні алгоритми в дитячій ендокринології
- Мікропеніс від 1 року до пубертату
  - Надлишкова маса тіла й ожиріння
  - Пізній або відсутній розвиток молочних залоз
  - Гіпертензія
- Підготувала Н.Б. Зелінська**
-

## ІНФОРМАЦІЙНА РОБОТА З ПАЦІЄНТОМ

- 93
- Черепно-мозкова травма: вплив на ендокринну систему
  - Анорексія
  - Затримка пубертату (статевого розвитку)

**Підготував Ю.С. Єрін**

---

## ДО ВІДОМА АВТОРІВ

- 99 Умови публікації в «Українському журналі дитячої ендокринології»  
100 Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському журналі дитячої ендокринології»

# Особенности проявления оксидативного стресса у подростков с ожирением



Д.К. Кулешова, В.В. Давыдов

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

**Цель работы** — выяснить особенности проявления оксидативного стресса в организме подростков на разных стадиях полового созревания.

**Материалы и методы.** Приведены результаты исследований содержания продуктов свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности крови у подростков 13–18 лет с ожирением на фоне инсулинорезистентности (ИР) и без нее.

**Результаты и обсуждение.** При ожирении на фоне ИР и без нее у подростков 13–15 лет и 16–18 лет возрастает содержание продуктов свободнорадикального окисления в крови. При этом скорость индуцированного перекисного окисления липидов у них поддерживается на исходном уровне, и лишь у 16–18-летних подростков с ИР она возрастает на 71 % по сравнению с величиной аналогичного показателя у сверстников с ожирением без ИР.

**Выводы.** В организме подростков с ожирением возникает оксидативный стресс. При этом антиоксидантная активность крови понижается только у 16–18-летних подростков с ожирением на фоне ИР.

**Ключевые слова:** пубертат, ожирение, инсулинорезистентность, оксидативный стресс.

Результаты многочисленных клинических исследований последних лет свидетельствуют об увеличении заболеваемости ожирением в подростковом возрасте [1, 2]. Это формирует негативную тенденцию к росту заболеваемости сердечно-сосудистой патологией в зрелом возрасте. Широкое распространение заболеваний сердца и сосудов приводит к инвалидизации трудоспособного населения и увеличению смертности в промышленно развитых странах [16], что в свою очередь возводит в ранг первостепенных задач разработку новых принципов лечения и профилактики ожирения у подростков. Представляется очевидным, что реального прогресса в данном направлении можно достичь, лишь в деталях изучив молекулярные механизмы формирования ожирения в подростковом возрасте. Однако до настоящего времени в их понимании все еще остается много неясного.

Данные литературы свидетельствуют о том, что ожирение у взрослых пациентов сопровождается

формированием оксидативного стресса [9, 14, 20], который выступает в роли важного неспецифического звена патогенеза многих заболеваний [4, 19]. Меньше известно об особенностях формирования оксидативного стресса при ожирении в подростковом возрасте.

Особое значение в возникновении оксидативного стресса при ожирении может иметь понижение мощности антиоксидантной системы организма [15, 21]. Вместе с тем, особенности формирования этого состояния при ожирении и роли антиоксидантной системы в его возникновении у подростков все еще остаются недостаточно изученными. Не установлены также и особенности изменения антиоксидантной системы при ожирении в подростковом возрасте на фоне инсулинорезистентности (ИР). Выяснение этого вопроса особенно актуально в связи с широким распространением ИР при ожирении на этапе полового созревания [5, 7].

Стаття надійшла до редакції 12 липня 2013 р.

**Цель работы** — изучение содержания продуктов свободнорадикального окисления и скорости индуцированного перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови подростков разного возраста с ожирением, сопровождающимся инсулинорезистентностью, и без нее.

### Материалы и методы

Исследования выполнены у 80 мальчиков-подростков 13–15-летнего и 16–18-летнего возраста. Каждую возрастную группу обследованных в свою очередь делили на 3 подгруппы: 1 — здоровые (без соматической патологии, с нормальной массой тела), 2 — подростки с ожирением без проявлений ИР и 3 — подростки с ожирением на фоне ИР. Обследуемые 2 и 3 групп имели I и II степень ожирения.

ИР выявляли путем оценки величины индекса НОМА [3]. Содержание инсулина в крови измеряли радиоиммунологическим методом с помощью наборов Insulin(e) IRMAKIT, Beckman Coulter (Чехия). Концентрацию глюкозы в крови определяли с использованием биосенсорного электрохимического анализа на приборе SuperGL (Германия) при помощи наборов Glucosapil.

В сыворотке крови исследовали концентрацию веществ, дающих положительную реакцию с 2-тио-барбитуровой кислотой (ТБК-реактивных веществ) [10], шиффовых оснований [18] и диеновых конъюгатов [6].

Помимо этого, в сыворотке крови проводили измерение скорости индуцированного восстановленным железом ПОЛ. С этой целью 0,2 мл сыворотки смешивали с 3,8 мл 0,05 М калий-фосфатного буфера рН 7,4 и 0,25 мл 0,001 М раствора  $KMnO_4$ . Реакционную смесь интенсивно перемешивали и инкубировали в течение 10 минут при 25 °С. После этого из нее отбирали пробу объемом 0,25 мл, которую переносили в стеклянную центрифужную пробирку, содержащую 0,5 мл 20 % трихлоруксусной кислоты (проба 1). В исходную реакционную смесь вносили 0,25 мл 0,01 М  $FeSO_4$ , интенсивно перемешивали и инкубировали в течение 10 минут при 25 °С. После этого из нее вновь отбирали пробу объемом 0,25 мл, которую переносили в следующую центрифужную пробирку, содержащую 0,5 мл 20 % трихлоруксусной кислоты (проба 2). В обе пробирки, содержащие пробы реакционной смеси и трихлоруксусную кислоту, вносили 0,25 мл 1М соляной кислоты и 0,5 мл 0,7 % 2-тио-барбитуровой кислоты, интенсивно перемешивали и помещали на 10 минут в кипящую водяную баню. После этого их охлаждали и центрифугировали в течение 15 минут при 2500 об/мин. Надосадочную жидкость осторожно декантировали и измеряли ее оптическую плотность

на спектрофотометре СФ-46 при 532 нм. Результаты измерений использовали для расчета содержания ТБК-реактивных веществ в пробах с учетом коэффициента молярной экстинкции малонового диальдегида [10]. Скорость индуцированного ПОЛ рассчитывали по разности содержания ТБК-реактивных веществ во 2 и 1 пробах и выражали в  $nmоль/л \cdot мин$ .

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием непараметрического метода Уилкоксона—Манна—Уитни.

### Результаты и обсуждение

Как следует из результатов исследований, представленных в таблице, у подростков 13–15 лет с ожирением в сыворотке крови возрастает содержание диеновых конъюгатов и ТБК-реактивных веществ на 330 и 57 % соответственно по сравнению с их величиной у здоровых сверстников. При этом концентрация шиффовых оснований у них остается на уровне здоровых сверстников.

У подростков 16–18 лет с ожирением имеет место повышение только уровня диеновых конъюгатов в крови на 151 % по сравнению с величиной аналогичного показателя у сверстников контрольной группы.

Полученные данные об увеличении содержания в крови диеновых конъюгатов и ТБК-реактивных веществ указывают на то, что в организме подростков с ожирением возникает оксидативный стресс. Его проявления в 13–15-летнем и в 16–18-летнем возрасте выражены примерно в одинаковой мере.

Как видно из рисунка, увеличение содержания отдельных продуктов свободнорадикального окисления у подростков обеих исследованных возрастных групп не сопровождается изменением скорости индуцированного ПОЛ в крови. Этот факт указывает на поддержание у них эффективного функционирования системы антиоксидантной защиты.

Анализируя возможные причины формирования оксидативного стресса при ожирении в организме подростков, можно предположить их взаимосвязь с усилением прооксидантных воздействий. Последние могут быть обусловлены увеличением содержания в крови свободных жирных кислот [8] как субстратов для ПОЛ или же повышением уровня прооксидантов, к числу которых относятся катехоламины [12].

При ожирении на фоне ИР в организме подростков выявляются некоторые возрастные особенности в проявлении оксидативного стресса. Из результатов, представленных в таблице, следует, что у 13–15-летних больных с ожирением и ИР повышается содержание в крови диеновых конъюгатов и ТБК-реактивных веществ на 375 и 57 % соответственно по сравнению с их вели-

Таблиця

Содержание продуктов свободнорадикального окисления в крови подростков разного возраста с ожирением (n = 5–15)

Группа обследуемых	Диеновые конъюгаты (мкмоль/л сыворотки)	Шиффовые основания (мкмоль/л сыворотки)	ТБК <sup>+</sup> -реактивные вещества (нмоль МДА/л сыворотки)
13–15 лет			
Контроль (здоровые)	7,8 (5,75 – 11,1)	280 (280 – 303)	0,8 (0,59 – 0,82)
Ожирение	37,0* (33,9 – 40,5)	326 (280 – 326)	1,06* (1,05 – 1,12)
Ожирение + ИР	42,2* (33,9 – 42,5)	303 (280 – 379)	1,09* (0,97 – 1,26)
16–18 лет			
Контроль (здоровые)	13,0 (12,1 – 16,3)	326 (326 – 326)	0,92 (0,69 – 1,1)
Ожирение	33,1* (29,9 – 47,7)	326 (280 – 326)	1,15 (0,89 – 1,23)
Ожирение + ИР	45,3* (37,6 – 49,9)	400* (379 – 466)**	1,15 (0,85 – 1,71)

Примечание. \* p &lt; 0,05 к контрольным; \*\* p &lt; 0,05 к подросткам с ожирением 16–18 лет.

чиной у здоровых сверстников. Причем, как следует из результатов, представленных в таблице, уровень диеновых конъюгатов и ТБК-реактивных веществ соответствует таковому у подростков данной возрастной группы с ожирением без ИР.

У больных 16–18-летнего возраста с ожирением на фоне ИР происходит повышение содержания диеновых конъюгатов и шиффовых оснований в сыворотке крови на 213 и 22 % соответственно по сравнению с его величиной у здоровых сверстников. При этом содержание диеновых конъюгатов и ТБК-реактивных веществ у них не отличается от такового у сверстников с ожирением без ИР. Вместе с тем концентрация шиффовых оснований в крови у больных 16–18-летнего возраста с ожирением на фоне ИР становится на 33 % выше, чем у сверстников с ожирением без ИР.

Сдвиги в содержании продуктов свободнорадикального окисления липидов в крови у обеих возрастных групп подростков с ожирением на фоне ИР не сопровождаются изменением интенсивности индуцированного ПОЛ в крови по сравнению с величиной аналогичного показателя у здоровых сверстников (рисунок). В то же время скорость индуцированного ПОЛ у 16–18-летних подростков данной группы становится на 71 % выше, чем у сверстников с ожирением без ИР.

Оценка полученных результатов дает основания для заключения о том, что ИР не вносит существенных корректив в проявление оксидативного стресса при ожирении у подростков 13–15-летнего возраста. Однако присоединение ИР в 16–18-летнем возрасте способствует увеличению проявлений оксидативного стресса при ожирении. Усиление оксидативного стресса при ожирении на фоне ИР способствует нарушению обменных процессов в организме больных и, как следствие того, ухудшению прогноза течения заболевания в позднем пубертатном возрасте, что не характерно для раннего периода полового созревания.

Повышение уровня оксидативного стресса при ожирении на фоне ИР у 16–18-летних подростков, очевидно, связано с понижением у них эффективности функционирования системы антиоксидантной защиты организма. На это указывает увеличение у них скорости индуцированного ПОЛ крови по сравнению с таковой у сверстников с ожирением без ИР.

Причины уменьшения антиоксидантной активности крови в позднем пубертатном возрасте при ожирении с ИР могут быть связаны с изменением продукции гормонов, обеспечивающих регуляцию скорости свободнорадикальных процессов в организме. Среди большого количества их представителей особого внимания заслуживает мелатонин, уровень которого во многом определяет величину антиоксидантной активности крови [11, 17]. Одним из факторов регуляции его секреции является инсулин [9]. Можно предположить, что в позднем периоде полового созревания в условиях ИР ограничивается реализация эффекта инсулина на данный гормон.

Выяснение конкретной причины понижения антиоксидантной активности крови в условиях

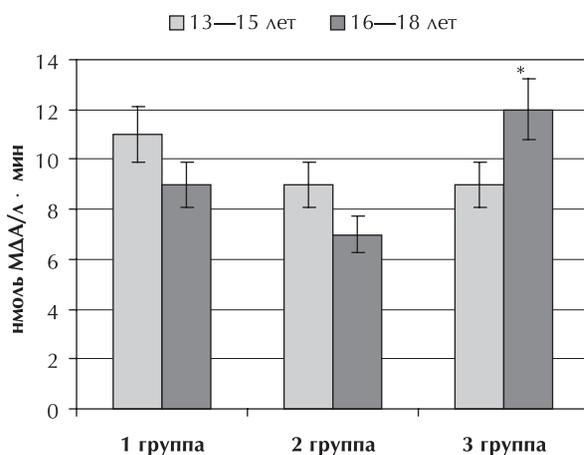


Рисунок. Интенсивность индуцированного ПОЛ в крови подростков разного возраста с ожирением МДА/л – малоновый диальдегид; \* p < 0,05 ко 2-й группе 16–18 лет.

ІР має великі перспективи в розробці нових підходів до лікування ожиріння на стадії статевого дозрівання. Детальному висвітленню цього питання будуть присвячені наші подальші дослідження.

### Висновки

1. В організмі підлітків з ожирінням виникає оксидативний стрес, в рівній мірі виражений у 13–15-річних і 16–18-річних пацієнтів.

2. У підлітків 13–15-річного віку інсулінорезистентність не вносить суттєвих змін у прояві оксидативного стресу при ожирінні, а у підлітків 16–18-річного віку вона посилює прояви оксидативного стресу при ожирінні.

3. Пониження ефективності функціонування системи антиоксидантної захисти організму виступає як одна з причин посилення свободнорадикальних процесів у підлітків пізнього пубертатного віку з ожирінням на фоні інсулінорезистентності.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Аверьянов А.П. Ожирение детей и подростков: клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложненных // *Международный эндокринологический журнал*.— 2009.— Т. 22, № 4.— С. 90–98.
2. Большова Е.В. Ранняя диагностика эндокринной патологии у детей и подростков // *Здоров'я України*.— 2007.— Т. 1, № 18.— С. 38–39.
3. Будрейко О.А., Нікітіна Л.Д., Чумак С.О. та ін. Діагностика інсулінорезистентності у дітей та підлітків з ожирінням: Методичні рекомендації.— К.: Нац. академія мед. наук України, МОЗ України, Укр. центр наук. мед. інформації та патентно-ліцензійної роботи, 2011.— 24 с.
4. Давыдов В.В., Божков А.И., Кульчицкий О.К. Физиологическая и патофизиологическая роль эндогенных альдегидов.— Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing, 2012.— 240 с.
5. Сенаторова А.С., Чайченко Т.В. Ремоделирование сердца как результирующая метаболических и гемодинамических влияний у подростков с избыточной массой тела и ожирением // *Здоровье ребенка*.— 2011.— Т. 31, № 4.— С. 21–25.
6. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // *Современные методы в биохимии*.— М.: Медицина, 1977.— С. 63–64.
7. Хижняк О.О. Метформин в профилактике метаболического синдрома у детей и взрослых // *Международный эндокринологический журнал*.— 2007.— Т. 10, № 4.— С. 43–47.
8. Boden G. Free fatty acid— the link between obesity and insulin resistance // *Endocr. Pract.*— 2001.— Vol. 1.— P. 44–51.
9. Bondia-Pons I., Ryan L., Martinez J.A. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity // *J. Physiol. Biochem.*— 2012.— Vol. 68, N 1.— P. 130–139.
10. Esterbauer H., Cheeseman K.H. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal // *Methods in enzymology*.— 1990.— Vol. 186.— P. 407–421.
11. Geins M.A., Vargas M.A., Gomez T.F. et al. Effect of melatonin in the antioxidant defense system in locomotor muscles of the estuarine crab // *Gen. and Compar. End.*— 2010.— Vol. 166.— P. 72–82.
12. Joshi A.A., Prabhakar V.K.B., White H.D., Diver M.J., Vora J.P. Obesity, hypertension and elevated catecholamines // *Endocrine Abstracts*.— 2006.— Vol. 11.— P. 118.
13. Kogawa M., Takano K., Asakawa K., Hizuka N., Tsushima T., Shizume P. Insulin stimulation of somatomedin: a product in monolayer cultures of rat hepatocytes // *Acta Endocrinol.*— 1983.— Vol. 103.— P. 385–390.
14. Li J., Romestaing C., Han X. Cardiolipin remodeling by ALCAT1 links oxidative stress and mitochondrial dysfunction to obesity // *Cell. Metab.*— 2010.— Vol. 12, N 2.— P. 154–165.
15. Molnar D., Decsi T., Koletsko B. // *Intern. J. of Obesity*.— 2004.— Vol. 28.— P. 1197–1202.
16. Nelson M.K. The burden of obesity among a national probability sample of veterans // *J. Gen. Intern. Med.*— 2006.— Vol. 9.— P. 915–919.
17. Reiter R.J., Tan D.X., Mayo J.C. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanism and pathophysiological implications in humans // *Acta Biochim. Pol.*— 2003.— Vol. 50.— P. 1129–1146.
18. Rice-Evans C.A., Diplock A.T., Symons M.C.R. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research.— London, 1991.— 346 p.
19. Uchida K. Role of reactive aldehydes in cardiovascular diseases // *Free Radical. Biol. Med.*— 2000.— Vol. 28, N 1.— P. 1685–1696.
20. Xu X.J., Gauthier M.S., Hess D.T. Insulin sensitive and resistant obesity in humans: AMPK activity, oxidative stress, and depot specific changes in gene expression in adipose tissue // *J. Lipid. Res.*— 2012.— Vol. 4.— P. 792–801.
21. Yun S., A Yong K., Jin Woo C. et al. Dysregulation of adipose glutathione peroxidase-3 in obesity contributes to local and systemic oxidative stress // *Molec. Endocrin.*— 2008.— Vol. 9.— P. 2176.

## Особливості виявів оксидативного стресу в підлітків з ожирінням

Д.К. Кулешова, В.В. Давидов

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

**Мета роботи** — з'ясувати особливості вияву оксидативного стресу в організмі підлітків на різних стадіях статевого дозрівання.

**Матеріали та методи.** Наведено результати досліджень вмісту продуктів вільнорадикального окиснення та антиоксидантної активності крові в підлітків 13–18 років з ожирінням на тлі інсулінорезистентності (ІР) і без неї.

**Результати та обговорення.** При ожирінні на тлі ІР і без неї в підлітків значно підвищений вміст продуктів вільнорадикального окиснення в крові. Швидкість індукованого перекисного окиснення ліпідів у цих підлітків зберігається на вихідному рівні, лише у 16–18-річних підлітків з ІР підвищується на 71 % порівняно з величиною аналогічного показника в однолітків з ожирінням без ІР.

**Висновки.** В організмі підлітків виникає оксидативний стрес. При цьому антиоксидантна активність крові знижена лише у 16–18-річних підлітків з ожирінням на тлі ІР.

**Ключові слова:** пубертат, ожиріння, інсулінорезистентність, оксидативний стрес.

## Features of oxidative stress manifestation in obese adolescents

D.K. Kulieshova, V.V. Davydov

Institute of Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine, Kharkiv

Increased incidence of obesity in adolescents determines the relevance of the study molecular mechanisms of this disease in adolescence. In this regard, the work attempts to clarify the features of manifestation of oxidative stress in adolescents at different stages of puberty.

**Materials and methods.** The article presents the results of surveys of free radical oxidation products and antioxidant activity at blood of adolescents 13–18 y. o. with obesity on a background of insulin resistance (IR) and without it.

**Results and discussion.** Adolescents with obesity on a background of IR and without it, have a significantly increased the concentration of free radical oxidation products. The rate of induced lipid peroxidation remains baseline, and only at children 16–18 y. o. with IR it increased up to 71 %, vs the same age obese patients without IR.

**Conclusions.** Adolescents developed an oxidative stress. The antioxidant activity of blood is decreased only at 16–18 y. o. adolescents with obesity on a background of IR.

**Key words:** puberty, obesity, insulin resistance, oxidative stress.

# Застосування імуногенетичного аналізу у прогнозі клінічних форм затримки статевого розвитку у хлопців



**Н.В. Багацька**

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

**Мета роботи** — визначення імуногенетичних маркерів схильності до двох клінічних форм затримки статевого розвитку (ЗСР) у хлопців.

**Матеріали та методи.** Досліджено антигенний склад HLA A-, B-, C-локусів у 120 хлопців із ЗСР віком 14–17 років (50 — з I формою та 70 — з II формою ЗСР). До контрольної групи ввійшов 731 здоровий донор, мешканець м. Харкова. Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми SPSS Statistics 17.0.

**Результати та обговорення.** Визначено збільшення частоти антигенів A24, A26, B38, B40 у хлопців з I формою та антигенів A25, A28, B40, B51 з II формою ЗСР, які мають прогностичне значення у формуванні патології. Використання критеріїв прогнозування окремих форм ЗСР при медико-генетичному консультуванні сприятиме ранньому виявленню хлопчиків з ризиком формування патології та дасть змогу проводити своєчасні профілактичні заходи, які запобігатимуть формуванню цього патологічного стану.

**Висновки.** Визначено антигени системи HLA, які мають прогностичне значення у формуванні окремих форм ЗСР.

**Ключові слова:** затримка статевого розвитку, хлопці, антигени, прогноз.

Становлення репродуктивної системи чоловічого організму — складний генетично детермінований процес, в основі якого лежить перебудова функціонування комплексу гіпоталамус-гіпофіз-статеві залози, унаслідок чого відбуваються вікові морфофункціональні перетворення в інших органах та системах [2, 6]. Процес статевого дозрівання визначається активацією імпульсного генератора (осцилятора), розташованого в медіабазальному гіпоталамусі, який забезпечує імпульсну секрецію гонадоліберину, що призводить до посилення продукції гонадотропних гормонів і становлення якісно нової «надбудови» гонадостату. У той же час при затримці статевого розвитку (ЗСР) ці процеси уповільнюються і статеве дозрівання у хлопців не настає [7]. Дотепер дискусійним лишається питання про механізми, які забезпечують гальмування процесу активації гіпофізарно-гонадної системи в дитячому віці та на початку пуберта-

ції. На сьогодні вже виділено ген *GPR54*, який локалізований у 19-й аутосомі людини й відповідає за початок пубертату та сприяє розумінню розвитку подій у процесі нормального статевого розвитку. За даними ряду дослідників, частота затримки статевого дозрівання в різних популяціях коливається від 2,0 до 6,0 % [8]. Відомо про негативний вплив ЗСР на фізичний і статевий розвиток хлопців, функціонування імунної, нервової, серцево-судинної, травної систем, порушення формування їх особистості, зниження працездатності та соціальної адаптованості підлітків. Стає зрозумілою необхідність розробки ранніх прогностичних критеріїв формування затримки статевого дозрівання, що забезпечить профілактику репродуктивного здоров'я чоловіків у майбутньому.

Відкритий більше ніж 50 років тому головний комплекс гістосумісності (МНС) залишається однією із найскладніших, найбільш досліджених

Стаття надійшла до редакції 9 вересня 2013 р.

Багацька Наталія Василівна, д. біол. н., ст. наук. співр., зав. лабораторії медичної генетики  
61153, м. Харків, просп. 50-річчя ВАКСМ, 52-А. Тел. (0572) 62-61-12  
E-mail: n\_bagatskaya@mail.ru

і водночас найзагадковіших структур у геномі людини. Встановлено, що система HLA (Human Leukocyte Antigens) складається з групи генів, які локалізовані на короткому плечі 6-ї хромосоми в регіоні p 21.33 і займають відстань, що дорівнює 1,6 сантиморгана. Антигени HLA — складні глікопротеїди, синтез яких контролюється 5 локусами, із котрих 3 основних — локуси A, B, C — належать до I класу й керують молекулами HLA на клітинній поверхні практично всіх клітин організму [3]. Комбінація алелей цих локусів надає необмежену кількість варіантів у популяції, що й зумовлює імунологічну індивідуальність кожного організму. Функціональне значення цього комплексу полягає в регуляції імунної відповіді організму; взаємодії з поверхневими рецепторами для пептидних гормонів та ростових факторів, при цьому складаються інtermолекулярні комплекси, які можуть впливати на експресію й функцію цих рецепторів; зумовлюють взаємодію не лише між імунокомпетентними клітинами, а й іншими клітинами організму, забезпечуючи тим самим його функціональну цілісність. Відомо про застосування антигенів системи HLA як раних маркерів схильності до багатьох захворювань (ендокринної та бронхолегеневої систем, шлунково-кишкових хвороб, патології системи крові, злоякісних новоутворень, хромосомної патології, ревматичних хвороб тощо). У дослідженнях, проведених нами раніше, визначено чинники ризику формування ЗСР і певні генетичні маркери (антигени системи HLA та дерматогліфічні показники), які дають змогу виявляти хлопчиків, у котрих може сформуватися хвороба [1, 4], але не встановлено раних імуногенетичних маркерів формування різних клінічних варіантів досліджуваного захворювання, що й зумовило необхідність проведення цього дослідження.

**Мета роботи** — визначення імуногенетичних маркерів схильності до двох клінічних форм затримки статевого розвитку у хлопців.

### Матеріали та методи

Імуногенетичний аналіз (типування антигенів HLA 1 класу A-, B-, C-локусів) проведено у 120 хлопців із ЗСР віком 14–17 років, які звернулись у ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». У 50 підлітків діагностували ЗСР, що не супроводжувалася суттєвими відхиленнями у фізичному розвитку, — ЗСР (I форма), у 70 — ЗСР, яка поєднувалася із затримкою фізичного розвитку (зросту), — ЗСР, 3 (II форма). До контрольної групи ввійшов 731 здоровий донор, що мешкає в м. Харкові. Статистична обробка результатів проводилася з використанням програми SPSS Statistics 17.0. Для визначення вірогідності розбіжностей між

ознаками, що порівнювались, використовувались критерії Стьюдента та  $\chi^2$ .

### Результати та обговорення

Проведення імуногенетичного аналізу показало, що у хлопців з I клінічною формою ЗСР преували антигени A24 (10,4 %), A26 (10,4 %), B8 (26 %), B38 (12,5 %), B40 (27,1 %), B51 (6,3 %) порівняно зі здоровими особами. Силу асоціації антигенів системи HLA з хворобою виражали через показники відносного (RR) і атрибутивного ( $\delta$ ) ризику. Відомо, що характер і ступінь визначеності асоціативних зв'язків антиген — захворювання коливається від сильного до слабо вираженого. При багатьох захворюваннях переважно виявляються слабо виражені асоціативні зв'язки, які широко використовуються для визначення ступеня ризику виникнення можливих захворювань у людини на основі комплексного аналізу всіх імовірних зв'язків [3]. У випадку, коли визначається багато антигенів, асоційованих із захворюванням, у котрих рееструються високі значення відносного ризику, проводиться відбір найбільш вірогідних асоціацій між антигенами та захворюванням за значеннями атрибутивного ризику. У табл. 1 подано результати порівняльного аналізу, проведеного між групами хворих із ЗСР та здорових осіб.

У хворих з I формою ЗСР найвищі значення атрибутивного ризику ( $\delta$ ) встановлено для антигенів B8 ( $\delta = 0,15$ ), B38 ( $\delta = 0,10$ ) та B40 ( $\delta = 0,20$ ). У хворих із II формою захворювання вірогідно частіше, ніж у контрольній групі, зустрічалися антигени A24 (4,8 %), A25 (11,3 %), A26 (6,5 %), A28 (30,7 %), B40 (30,7 %) і B51 (12,9 %). Значення атрибутивного ризику були найвищими для антигенів A28 ( $\delta = 0,21$ ), B40 ( $\delta = 0,24$ ) та B51 ( $\delta = 0,12$ ). Спільним для обох клінічних форм ЗСР було виявлення високих значень відносного ризику для антигенів A24, A26, B40, B51; атрибутивного ризику для антигенів B40 і B51. Порівняння результатів гістотипування антигенів системи HLA між групами хворих з двома клінічними варіантами захворювання свідчило про збільшення кількості носіїв антигену A28 у групі підлітків із ЗСР, 33 ( $\chi^2 = 5,36$ ;  $p < 0,05$ ) та антигену B40 ( $\chi^2 = 3,69$ ;  $p < 0,05$ ) у групі хворих підлітків із ЗСР. Можна припустити, що виникнення асоціацій різного ступеня вираженості зумовлено порушенням процесу нормальної взаємодії гормон-рецептор, тобто окремі молекули HLA мають структурну схожість із гормонами й тому конкурують у процесі фізіологічної взаємодії з рецепторами гормонів. Гормони мають вищу міру спорідненості саме до цих специфічних рецепторів, а не до алелей HLA. Крім того, рецептори розташовані тільки на клітинах-мішенях, а HLA-рецептори

Таблиця 1

**Порівняння антигенного складу HLA при двох клінічних варіантах затримки статевого розвитку**

HLA-антиген	Частота антигену, %			RR <sub>1</sub>	RR <sub>2</sub>	δ <sub>1</sub>	δ <sub>2</sub>
	I форма ЗСР (n = 50)	II форма ЗСР (n = 70)	Контрольна група (n = 731)				
A2	22,92	14,52	47,06	0,19	0,33	-0,62	-0,46
A9	6,25	4,84	20,93	—	0,25	—	-0,19
A24	10,42	4,84	0,82	6,14	14,09	0,04	0,10
A25	4,17	11,29	2,59	4,77	—	0,09	—
A26	10,42	6,45	0,96	7,13	12,03	0,06	0,10
A28	10,42	30,65	11,76	3,31	—	0,21	—
B8	25,00	11,29	11,35	—	2,60	—	0,15
B16	—	4,84	11,76	0,05	—	-0,92	—
B38	12,50	3,23	2,59	—	5,35	—	0,10
B40	27,08	30,65	8,89	4,53	3,81	0,24	0,20
B51	6,25	12,90	0,55	26,93	12,12	0,12	0,06

Примітка. R<sub>1</sub> і δ<sub>1</sub> — значення відносного й атрибутивного ризику в підлітків із ЗСР і контрольній групі; RR<sub>2</sub> і δ<sub>2</sub> — значення відносного й атрибутивного ризику в підлітків із ЗСР, 33 і контрольній групі.

на всіх клітинах організму, тож цілком закономірно, що пріоритетне зв'язування за певних умов належить гормонам із молекулами HLA, а це може призводити до формування ендокринних порушень.

Для виділення критеріїв прогнозу у формуванні різних варіантів ЗСР розроблено прогностичний алгоритм. Використано методику послідовної процедури Вальда з визначенням інформативності ознак за допомогою критерію Кульбака, який дає змогу кількісно виразити отримані відмінності та оцінити міру їх прогностичної значущості [5]. За допустиму помилку під час прогнозування захворювання приймали 5,0 % поріг. Використовували загальноприйнятту таблицю порогових сум прогностичних коефіцієнтів (ПК), за якою прогностичний поріг досягався сумою балів ПК, рівною ±13. На основі отриманих даних було складено таблицю прогнозування формування клінічних форм ЗСР, ознаки в ній розташовані в порядку зменшення інформативності (Інф.). Під час прогнозування форми захворювання в дитини проводилося підсумовування ПК до досягнення певного порога. При наборі /+/ або +/- порогової суми коефіцієнтів діагноз вважали достовірним. Потрібно зазначити, що величина показника інформативності не повною мірою відповідала вираженості ознаки у відносному обсязі, тобто найбільш виражена ознака не завжди була найінформативнішою, і навпаки. При I формі ЗСР прогностичне значення у формуванні цієї патології мало підвищене носійство хворими антигенів A24 (ПК = 11,1, Інф. = 0,56); A26 (ПК = 10,3, Інф. = 0,49); B38 (ПК = 6,8, Інф. = 0,36); B40 (ПК = 4,8, Інф. = 0,53); B51 (ПК = 10,6, Інф. = 0,31) (табл. 2); при II формі ЗСР — антигенів A25 (ПК = 6,4, Інф. = 0,30); A28 (ПК = 4,1,

Інф. = 0,49); B40 (ПК = 5,4, Інф. = 0,71) та B51 (ПК = 13,7, Інф. = 0,88) (табл. 3).

Превентивне значення у формуванні обох форм ЗСР мали антигени A2 та A9.

Прогностична таблиця була випробувана у 45 хлопців із двома клінічними формами ЗСР при ретроспективній її оцінці. Унаслідок перевірки встановлено, що використання прогностичних критеріїв мало позитивні відповіді у 37 (82,2 %) підлітків, негативні — у 5 (11,1 %), невизначені — у 3 (6,7 %) підлітків. Крім того, було проведено випробування надійності прогностичної таблиці на групі порівняння (25 підлітків, які не ввійшли до основної групи), що також підтвердило правильність прогнозування захворювання у 80,0 % випадків.

У середньому в обох досліджуваних групах правильність встановлення діагнозу підтверджувалася у 81,1 % спостережень, що дає змогу використовувати розроблену таблицю у прогнозуванні не тільки затримки статевого дозрівання, а і її клінічних форм. Отже, у хлопців-підлітків із різними клінічними формами затримки статевого дозрівання встановлено схожі відмінності в анти-

Таблиця 2

**Прогностичні ознаки при I формі затримки статевого розвитку у хлопців**

Ознака	Градація ознаки	ПК	Інформативність
антиген A24	є	+11,1	0,56
	немає	-0,4	
антиген B40	є	+4,8	0,53
	немає	-0,9	
антиген A26	є	+10,3	0,49
	немає	-0,4	
антиген B38	є	+6,8	0,36
	немає	-0,5	
антиген B51	є	+10,6	0,31
	немає	-0,3	

Таблиця 3  
Прогностичні ознаки при II формі затримки статевого розвитку у хлопців

Ознака	Градація ознаки	ПК	Інформативність
антиген В51	є	+13,7	0,88
	немає	-0,6	
антиген В40	є	+5,4	0,71
	немає	-1,1	
антиген А28	є	+4,1	0,49
	немає	-1,0	
антиген А25	є	+6,4	0,30
	немає	-0,4	

генному складі системи HLA порівняно зі здоровими донорами. У той же час для хворих із ЗСР, ЗЗ характерним було підвищення частоти носіїв антигену А28, а для підлітків із ЗСР — антигену В40.

Таким чином, отримані дані дають змогу висловити припущення, що в ході проведеного дослідження визначено антигени HLA, які можуть спричинити виникнення ЗСР у хлопчиків або мати превентивне значення у виникненні окремих форм цієї хвороби. Встановлені асоціації між антигенним складом тканин і захворюванням можуть визначити специфіку взаємодії чинників спадковості та

середовища, котрі беруть участь у формуванні цієї патології. Можливо, що цю схильність можуть модулювати й інші чинники навколишнього середовища (стрес, несприятливий екологічний вплив тощо).

## Висновки

1. У хлопців із двома клінічними формами затримки статевого розвитку визначено схожі відмінності в антигенному складі системи HLA порівняно зі здоровими донорами.

2. Для кожної форми захворювання встановлено певні антигени, які є маркерами схильності: прогностичне значення при затримці статевого розвитку мали антигени А24, А26, В38, В40, при ЗСР, ЗЗ — антигени А25, А28, В40 та В51. Превентивне значення у виникненні обох форм захворювання мало визначення антигенів А2 та А9 у хворих.

3. Широке використання критеріїв прогнозування окремих форм затримки статевого розвитку під час медико-генетичного консультування сприятиме ранньому виявленню хлопчиків з високим «генетичним ризиком» та дасть змогу проводити своєчасні профілактичні заходи, які запобігатимуть формуванню цього патологічного стану.

## ЛІТЕРАТУРА

- Багацька Н.В. Генетические признаки в прогнозировании задержки полового развития у мальчиков-подростков // Вісник проблем біології і медицини. — 2002. — Вип. 2. — С. 63–66.
- Болотова Н.В., Райгородская Н.Ю. Задержка полового развития мальчиков // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т. 55, № 5. — С. 19–23.
- Бондаренко А.П. HLA и болезни. — Киров, 1999. — 194 с.
- Вародова О.В., Багацька Н.В. Фактори ризику виникнення порушень статевого дозрівання хлопців — мешканців села та міста // Проблеми ендокринної патології. — 2011. — № 3. — С. 58–64.
- Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. — Л.: Медицина, 1973. — 141 с.
- Плехова Е.И., Хижняк О.О., Левчук Л.П. и др. Задержка полового развития мальчиков / Под ред. Е.И. Плеховой. — М.: Знание — М., 2000. — 112 с.
- Плехова Е.И. Гипонадрогения в подростковом возрасте // 100 избранных лекций по эндокринологии: Рук. / Под ред. Ю.И. Караченцева и др. — Харьков, 2009. — С. 672–690.
- Плехова Е.И. Задержка полового развития // Избранные лекции по клинической андрологии: Монография / Под ред. Е.В. Лучицкого и В.А. Бондаренко. — К. — Харьков, 2010. — С. 6–34.

## Использование иммуногенетического анализа в прогнозе клинических форм задержки полового развития у мальчиков

Н.В. Багацька

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

**Цель работы** — выявление иммуногенетических маркеров предрасположенности к двум клиническим формам задержки полового развития (ЗПР) у мальчиков.

**Материалы и методы.** Изучен антигенный состав HLA A-, B-, C-локусов у 120 мальчиков с ЗПР в возрасте 14–17 лет (50 — с I формой и 70 — со II формой ЗПР). Контрольную группу составил 731 здоровый донор, житель г. Харькова. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS Statistics 17.0.

**Результаты и обсуждение.** Установлена повышенная частота антигенов А24, А26, В38, В40 у мальчиков с I формой и антигенов А25, А28, В40, В51 со II формой ЗПР, которые имеют прогностическое значение в формировании патологии. Использование критериев прогнозирования отдельных форм ЗПР при медико-генетическом консультировании будет способствовать раннему выявлению мальчиков с риском формирования патологии и позволит проводить своевременные профилактические мероприятия, способствующие предотвращению формирования данного патологического состояния.

**Выводы.** Выделены антигены системы HLA, которые имеют прогностическое значение в формировании отдельных форм ЗПР.

**Ключевые слова:** задержка полового развития, мальчики, антигены, прогноз.

## The use of immunogenetic analysis in a prediction of clinical forms delayed puberty in boys

N.V. Bagatska

Institute of Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine, Kharkiv

**Aim.** To determine immunogenetic markers of predisposition to the two clinical forms of DP in boys.

**Materials and methods.** The antigenic composition of HLA A, B, C loci was studied in the group of 120 boys with two clinical forms of DP, aged from 14 to 17 y. o. (form I – 50, form II – 70 boys); the control group had 731 healthy residents from Kharkiv, Ukraine. Statistical analysis was performed by using the program «SPSS Statistics 17.0».

**Results and discussion.** An increase frequency of antigens A24, A26, B38, B40 in boys with form I and antigens A25, A28, B40, B51 in boys with form II have been detected. These antigens have been suggested as prognostic markers for DP. The use of prognosing criterias of certain forms DP at medical and genetic counseling will facilitate to early identification boys with risk of pathology formation and permit to perform timely preventive measures to prevent the developing of pathological condition.

**Conclusions.** HLA antigens with a prognostic significance in a formation of some DP forms were found.

**Key words:** delayed puberty, boys, antigens, prognosis.

# Патологічні зміни гепатобіліарної системи в дітей і підлітків з ожирінням



Л.К. Пархоменко, Л.А. Страшок,  
О.В. Бузницька

Харківська медична академія післядипломної освіти

**Мета роботи** — визначити функціональний стан гепатобіліарної системи в дітей і підлітків з ожирінням.

**Матеріали та методи.** В умовах відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» було обстежено 226 хворих на ожиріння віком 8–18 років. Контрольну групу склали 20 практично здорових дітей аналогічного віку. Всім дітям було проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження.

**Результати та обговорення.** У дітей та підлітків з ожирінням виявлено скарги з боку шлунково-кишкового тракту, інсулінорезистентність, ознаки атерогенної дисліпідемії та наявність морфофункціональних змін печінки.

**Висновки.** Результати здійсненого дослідження демонструють наявність початкових етапів формування стеатогепатозу в дітей та підлітків з ожирінням.

**Ключові слова:** діти, підлітки, неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння.

На сучасному етапі ожиріння розглядається як важлива медико-соціальна проблема суспільства, яка набула планетарного масштабу та привертає до себе увагу внаслідок його значного поширення серед дитячого населення. У більшості випадків ожиріння в дітей із віком не зникає, а продовжує прогресувати і в майбутньому призводить до розвитку серйозних ускладнень, які на сьогодні об'єднуються в поняття «метаболічний синдром» (МС) [1, 8, 16]. Традиційно в літературі згадується асоціація МС із абдомінальним типом ожиріння, інсулінорезистентністю (ІР) з відносною гіперінсулінемією, неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), артеріальною гіпертензією, атерогенною дисліпідемією та гіперурикемією [11, 13, 18]. При цьому все більше дослідників звертають увагу на зростання частоти патології печінки у дорослих з МС та ожирінням [2, 5, 7, 9]. На початку XXI століття було зроблено припущення про те, що жирова інфільтрація печінки слугує предиктором інсулінорезистентності й основою поліорганої патології у хворих з МС [14, 19].

Точних статистичних даних щодо поширеності НАЖХП немає, однак, на думку багатьох авторів,

це захворювання зустрічається у 20–30 % населення різних країн Європи й у 57–74 % людей з ожирінням та надлишковою масою тіла [12]. У підлітків НАЖХП більше поширена серед хлопчиків з ожирінням, ніж у дівчат (44 і 7 % відповідно). Так, у країнах Євросоюзу ця патологія спостерігається у 2,6 % дітей, при цьому серед дітей з надлишковою масою тіла — у 22,5–52,8 % випадків [15, 17]. З підвищенням ступеня ожиріння, тяжкості ІР підвищується ризик розвитку НАЖХП [3, 6, 20]. У хворих на ожиріння вирізняють послідовні морфологічні етапи ураження печінки (стеатоз, стеатогепатит, стеатофіброз та стеатодироз), що виявляються у формі НАЖХП.

Достовірних неінвазивних — біохімічних, імунологічних, інструментальних критеріїв цих стадій захворювання дотепер не виявлено [21, 22]. Таким чином, на сучасному етапі проблема діагностики та прогнозування уражень печінки при МС та ожирінні стає все більш актуальною, що зумовлено зростанням захворюваності на цю патологію як серед дорослих, так і серед дітей. Відсутність чітких рекомендацій з діагностики, лікування, визначення чинників ризику НАЖХП

Стаття надійшла до редакції 4 липня 2013 р.

у педіатричній практиці диктує необхідність систематизації накопичених знань для розробки діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

**Мета роботи** — визначити функціональний стан гепатобіліарної системи в дітей і підлітків з ожирінням.

### Матеріали та методи

В умовах відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» було обстежено 226 хворих на ожиріння віком 8–18 років: 129 юнаків ((57,08 ± 3,29) %) і 97 дівчат ((42,92 ± 3,29) %). Встановлення діагнозу ожиріння та обстеження дітей проводилося згідно з протоколом надання медичної допомоги дітям, хворим на ожиріння, що затверджений наказом МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. [10]. Контрольну групу склали 20 здорових дітей аналогічного віку. Усім пацієнтам було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження. Для оцінки функціонального стану печінки в дітей та підлітків з ожирінням використовували біохімічне дослідження крові з визначенням показників ліпідного, білкового обміну, рівнів печінкових ферментів та білірубину за допомогою стандартних наборів реактивів фірми *Human* для мікроаналізатора *Curmay multy* (Польща). Для оцінки наявності ІР обчислювали індекс НОМА-ІР =  $(G_0 \cdot Ins_0) / 22,5$ ; де  $G_0$  — рівень глюкози плазми крові натще, ммоль/л;  $Ins_0$  — вміст імунореактивного інсуліну в сироватці крові натще, мкОД/мл. Результат  $\geq 3,5$  од. свідчив про наявність ІР [4]. Для оцінки структурно-функціонального стану органів черевної порожнини проводили ультразвукове дослідження за допомогою апарата SLE-101 PC MEDELCOM. Для характеристики стану гемодинаміки печінки використовували реогепаатографію, яку проводили за допомогою апарата «РГ-03-11» за стандартною методикою.

Створення бази даних і статистичну обробку результатів здійснювали з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS Statistics 17.0. Для оцінки вірогідності відмінностей застосовували t-критерій Стьюдента (p).

### Результати та обговорення

Встановлено, що за рівнем індексу НОМА-ІР у 113 ((50,0 ± 3,33) %) хворих з ожирінням наявна ІР.

У (72,7 ± 4,6) % дітей і підлітків з ожирінням відзначалися скарги на біль у животі. Найчастішою локалізацією болю в обстежених була епігастральна ділянка: (50,4 ± 3,3) %, з них з ІР — у (55,8 ± 4,6) %, без ІР — у (45,1 ± 4,7) % (p > 0,05). Другою за частотою була локалізація болю в обстежених з ожирінням у ділянці правого підбер'я ((40,7 ± 3,2) %). Хворі з ІР статистично

значуще частіше скаржились на біль у зазначеній ділянці ((62,8 ± 4,5) %), ніж обстежені без ІР ((18,6 ± 3,6) %) (p < 0,001). Наявність болю в пілородуоденальній зоні відмічали (46,9 ± 3,3) % хворих, при цьому пацієнти з ІР — удвічі частіше ((61,1 ± 4,6) %), ніж хворі без ІР ((32,7 ± 4,4) %) (p < 0,001). Біль у лівому підбер'ї спостерігалась лише у (19,5 ± 2,6) % хворих на ожиріння, причому в дітей та підлітків з ІР — утричі частіше ((29,2 ± 4,3) %), ніж у пацієнтів без ІР ((9,7 ± 2,8) %) (p < 0,001). Під час аналізу болювого синдрому було виявлено зв'язок із прийомом їжі, до того ж в осіб з ожирінням та ІР біль, пов'язаний із прийомом їжі, спостерігався значно частіше — у 82 ((72,6 ± 4,2) %), ніж в осіб без ІР — у 57 ((50,4 ± 4,7) %) випадків (p < 0,001).

Скарги диспепсичного характеру були також досить поширеними серед дітей і підлітків, хворих на ожиріння. Підвищення апетиту спостерігалось у (65,9 ± 3,1) % обстежених, достовірно частіше — в осіб з ІР ((76,1 ± 4,0) %) на відміну від осіб без ІР ((55,8 ± 4,6) %) (p < 0,01). Печія відмічалась у (61,9 ± 4,5) % пацієнтів з ІР та у (38,9 ± 4,6) % без неї (p < 0,001). Скарги на нудоту були у (52,2 ± 4,7) % підлітків з ІР та у (31 ± 4,3) % без ІР (p < 0,001). Наявність відрижки достовірно частіше спостерігалась в осіб з ІР ((46,0 ± 4,7) %) порівняно з хворими без ІР ((24,8 ± 4,0) %) (p < 0,001). У чверті обстежених з ожирінням ((28,3 ± 4,2) % з ІР, (21,2 ± 3,8) % без ІР) відзначалась схильність до закрепів (p > 0,05).

Під час об'єктивного огляду збільшення розмірів печінки було встановлено у (37,8 ± 3,2) % обстежених з ожирінням, статистично значуще частіше це реєструвалося в осіб з ІР ((50,4 ± 4,7) %) порівняно з хворими без ІР ((24,8 ± 4,0) %) (p < 0,001).

Результати дослідження рівнів загального білірубину, печінкових ферментів та показників білкового обміну печінки перебували в межах вікової норми та не мали статистичних відмінностей залежно від наявності ІР (табл. 1).

Дослідження показників ліпідограми залежно від наявності ІР у дітей і підлітків з ожирінням виявило (табл. 2), що показники загального

Таблиця 1  
Показники біохімічного аналізу крові у хворих на ожиріння (M ± σ)

Показник	Наявність ІР	
	ІР + (n = 113)	ІР - (n = 113)
Загальний білок, г/л	72,88 ± 0,91	71,7 ± 0,91
Альбуміни, г/л	44,17 ± 0,66	44,3 ± 0,69
Протромбіновий індекс, %	96,0 ± 1,3	95,27 ± 0,97
АЛТ, О/л	18,58 ± 0,95	16,8 ± 0,59
АСТ, О/л	17,43 ± 0,61	16,24 ± 0,56
ЛФ, О/л	134,86 ± 7,33	126,45 ± 6,35
ГГТП, О/л	11,38 ± 0,59	11,39 ± 0,59
Загальний білірубін, мкмоль/л	14,21 ± 0,31	14,02 ± 0,31

Таблиця 2  
Характеристика ліпідного спектра крові у хворих на ожиріння (M ± σ)

Показник	Наявність ІР		Статистична значущість різниці
	ІР + (n = 113)	ІР – (n = 113)	
ЗХС, ммоль/л	4,12 ± 0,87	4,17 ± 0,83	p > 0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,03 ± 0,31	1,11 ± 0,29	p > 0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	3,50 ± 0,96	3,58 ± 1,03	p > 0,05
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,58 ± 0,27	0,45 ± 0,26	p < 0,05
ТГ, ммоль/л	1,29 ± 0,60	0,99 ± 0,57	p < 0,05
КА, ум. од.	3,18 ± 0,18	3,01 ± 0,16	p > 0,05

холестерину (ЗХС) крові в обох групах були на однаковому рівні і статистично не відрізнялися від норми (p > 0,05). Вміст ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у хворих перебував у межах норми, але мав тенденцію до зниження: (1,11 ± 0,29) ммоль/л – в осіб без ІР та (1,03 ± 0,31) ммоль/л – у пацієнтів з ІР (p > 0,05).

Рівні холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) були вищі за норму в обстежених основної групи як з ІР ((3,50 ± 0,96) ммоль/л), так і без неї ((3,58 ± 1,03) ммоль/л) (p > 0,05). Концентрація найбільш атерогенних фракцій – ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) була підвищеною у хворих на ожиріння, причому статистично значуще більше в осіб з ІР – ((0,58 ± 0,27) ммоль/л) на відміну від осіб без ІР – ((0,45 ± 0,26) ммоль/л) (p < 0,001).

Встановлено, що рівень тригліцеридів (ТГ) мав тенденції до збільшення в пацієнтів з ожирінням, статистично значуще вищим був у групі з ІР ((1,29 ± 0,60) ммоль/л), ніж у хворих без ІР ((0,99 ± 0,57) ммоль/л) (p < 0,01). Коефіцієнт атерогенності (КА) був підвищеним у хворих на ожиріння без статистично значущої різниці за наявності ІР (p > 0,05).

За даними УЗД було встановлено збільшення розмірів печінки у (38,0 ± 4,0) % обстежених з ожирінням, при цьому статистично значуще частіше в підлітків з ІР ((49,4 ± 5,4) %) на відміну від осіб без ІР ((23,5 ± 5,1) %) (p < 0,01). Зниження ехогенності печінки також статистично значуще переважало в обстежених з ІР ((24,7 ± 4,6) %), ніж в осіб без ІР ((13,2 ± 4,1) %) (p < 0,01); підвищення ехогенності органа відмічалось лише в групі хворих з ІР ((9,4 ± 3,1) %), що свідчило про несприятливу динаміку патологічних змін печінки. Ущільнення судин печінки було досить поширеною ультразвуковою ознакою, але статистично значущої різниці в частоті виявлення цієї ознаки у групах виявлено не було ((36,5 ± 5,2) і (33,8 ± 5,7) % відповідно) (p > 0,05).

Збільшення розмірів жовчного міхура зустрічається практично у всіх обстежених з ожирінням ((99,4 ± 0,65) %), статистично значуще частіше – в осіб з ІР ((100,0) %), ніж в обстежених без ІР

((98,5 ± 1,46) %) (p < 0,01), яке супроводжувалось ущільненням його стінок ((90,0 ± 2,5) %), наявністю згустків жовчі ((93,0 ± 2,0) %), без статистично значущої різниці у групах (p > 0,05). Серед дискінетичних розладів жовчного міхура в дітей і підлітків з ожирінням переважно спостерігався гіпотонічно-гіпокінетичний тип ((63,4 ± 3,9) %) без статистично значущої різниці у групах за наявності ІР (p > 0,05). Ультразвукова картина підшлункової залози характеризувалась наявністю підвищеної зернистості ((71,8 ± 4,8) % з ІР і (55,9 ± 6,0) % без ІР) та підвищеної ехогенності ((2,4 ± 1,6) % з ІР і (7,4 ± 3,1) % без ІР) зі статистично значущою відмінністю у групах залежно від наявності ІР (p < 0,001).

За даними реогепаатографії нормальне кровонаповнення судин печінки відмічали у (25,0 ± 12,5) % хворих – однаково в обох групах. Зниження кровонаповнення – у (41,7 ± 14,2) % – також реєстрували з однаковою частотою в обох групах. Утруднення венозного відтоку спостерігалось переважно в пацієнтів без ІР ((25,0 ± 12,5) %), а комбінація зниження кровонаповнення та утруднення венозного відтоку – в осіб з ІР ((25,0 ± 12,5) %). Статистично значущої різниці між групами не виявлено (p > 0,05). Оцінка гемодинаміки печінки за допомогою реогепаатографії дає змогу виявляти ранні ознаки порушення в системі кровообігу печінки, які вказують на початкові патологічні зміни органа.

Таким чином, результати інструментальних методів дослідження засвідчили наявність ознак порушення морфофункціонального стану гепатобілярної системи в дітей і підлітків з ожирінням.

## Висновки

Наявність інсулінорезистентності встановлено у 50 % дітей і підлітків з ожирінням. Показники білковосинтезувальної функції печінки, рівні загального білірубину та печінкових ферментів у дітей і підлітків з ожирінням перебували в межах норми та статистично значуще не відрізнялись у групах залежно від наявності інсулінорезистентності (p > 0,05).

У всіх дітей і підлітків з ожирінням встановлено ознаки атерогенної дисліпідемії, які були більш вираженими в обстежених з інсулінорезистентністю (p < 0,05). Це робить можливим визначення груп ризику щодо розвитку метаболічного синдрому.

За даними УЗД у хворих на ожиріння спостерігалися ознаки стеатогепатозу. У хворих з інсулінорезистентністю порівняно із пацієнтами без неї патологічні зміни були більш вираженими, частіше (p < 0,05) відзначалися збільшення розмірів та зміна ехогенності печінки, що свідчить про несприятливі тенденції перебігу захворювання на тлі інсулінорезистентності. Результати реогепаатографії відображали наявність розладів кровонаповнення

та венозного відтоку в судинах печінки майже в половині підлітків з ожирінням незалежно від наявності інсулінорезистентності ( $p > 0,05$ ).

Встановлені зміни у функціональному стані гепатобілярної системи в дітей і підлітків з жи-

рінням потребують подальшого вивчення, що в перспективі дасть змогу вдосконалити лікувально-профілактичні заходи й попередити прогресування жирової хвороби печінки та виникнення небезпечних ускладнень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Аверьянов А.П., Болотова Н.В., Зотова Ю.А. Ожирение в детском возрасте // Лечащий врач. — 2010. — № 2. — С. 69–75.
2. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Состояние проблемы // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 4 (30). — С. 8–12.
3. Бабак О.Я. Тактика ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Новости медицины и фармации. — 2010. — № 2 (307). — С. 17–20.
4. Будрейко О.А., Нікітіна Л.Д., Чумак С.О., Філіпова Н.В. Диагностика інсулінорезистентності у дітей та підлітків з ожирінням: Методичні рекомендації. — К.: СПДФО, 2010. — 24 с.
5. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени — современный взгляд на проблему // Лечащий врач. — 2010. — № 5. — С. 57–60.
6. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. — М.: «МЕДпресс-информ», 2012. — 436 с.
7. Корочина И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — № 1. — С. 26–35.
8. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М.: Анахарсис, 2009. — 182 с.
9. Мельниченко Г.А., Елисеева А.Ю., Маевская М.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2012. — № 2. — С. 45–52.
10. Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» [Електронний ресурс] // Режим доступу: [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua).
11. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. et al. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome a new worldwide definition // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1059–1062.
12. Bellentani S., Scaglioli F., Marino M., Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease // Dig. Dis. — 2010. — N 28. — P. 155–161.
13. Daniel S.R., Arnett D.K., Eckel R.H. et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention and treatment // Circulation. — 2005. — Vol. 111, N 15. — P. 1999–2012.
14. Franco-Bourland R., Mendez-Sanchez N. The liver is the key organ for the development of metabolic syndrome // Annals of Hepatology. — 2011. — N 2. — P. 216–217.
15. Janczyk W., Socha P. Non-alcoholic fatty liver disease in children // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. — 2012. — N 36 (3). — P. 297–300.
16. Malonda A.A., Tangkililisan H.A. Comparison of metabolic syndrome criteria in obese and overweight children // Paediatr Indones. — 2010. — Vol. 50, N 5. — P. 1289–1292.
17. Mencin A.A., Lavine J.E. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease // Pediatr. Clin. North Am. — 2011. — N 58 (6). — P. 1375–1392.
18. Mohsin F., Mahbuba S., Begum T., Azad K. et al. Prevalence of Impaired Glucose Tolerance among Children and Adolescents with Obesity // Mymensingh Med. J. — 2012. — N 21 (4). — P. 684–690.
19. Nobili V., Bedogni G., Berni R., Brambilla P. et al. The potential role of fatty liver in paediatric metabolic syndrome: a distinct phenotype with high metabolic risk? // Pediatr. Obes. — 2012. — N 7 (6). — P. 75–80.
20. Sanal M.G. Nonalcoholic fatty liver disease: the concept and confusion // Minerva Gastroenterol. Dietol. — 2011. — N 57 (4). — P. 419–426.
21. Sinatra F.R. Nonalcoholic fatty liver disease in pediatric patients // JPEN. — 2012. — N 36 (1). — P. 43–48.
22. Wu F. Clinical study on prevention efficacy of Jianpi Huatan Fang in treating non-alcoholic fatty liver disease in children // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. — 2012. — N 37 (16). — P. 2465–2468.

## Патологические изменения гепатобилиарной системы у детей и подростков с ожирением

Л.К. Пархоменко, Л.А. Страшок, Е.В. Бузницкая

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Цель исследования** — изучить функциональное состояние гепатобилиарной системы у детей и подростков с ожирением.

**Материалы и методы.** На базе отделения эндокринологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины» было обследовано 226 больных ожирением в возрасте 8–18 лет. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых детей. Всем детям было проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование.

**Результаты и обсуждение.** У детей и подростков с ожирением выявлены жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, инсулинорезистентность, признаки атерогенной дислипидемии и наличие морфофункциональных изменений печени.

**Выводы.** Результаты проведенного исследования демонстрируют наличие начальных этапов формирования стеатогепатоза у детей и подростков с ожирением.

**Ключевые слова:** дети, подростки, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение.

## Pathological changes of hepatobiliary system in children and adolescents with obesity

L.K. Parkhomenko, L.A. Strashok, E.V. Buznytskaya

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education

**Aim.** To study the functional state of a hepatobiliary system in children and adolescents with obesity.

**Materials and methods.** On the base of endocrinology department of Institute of Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine were investigated 226 obese patients 8–18 y. o. A control group had 20 healthy children. All children underwent complex clinical, laboratory and instrumental investigation.

**Results and discussion.** In children and adolescents with obesity identified a complaints from the gastro-intestinal tract, insulin resistance, atherogenic dyslipidemia and signs of the presence of morphofunctional changes in the liver.

**Conclusions.** The results of this study demonstrate the presence of the initial stages of formation steatohepatosis in children and adolescents with obesity.

**Key words:** children, adolescents, non-alcoholic fatty liver disease, obesity.

# Клинико-иммунологическая характеристика аутоиммунного тиреоидита у детей



Е.В. Прохоров,  
Е.А. Толстикова, М.А. Мацынина

Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

**Цель исследования** — оценить клинико-иммунологические особенности аутоиммунного тиреоидита (АИТ) у детей.

**Материалы и методы.** Обследованы 46 детей с АИТ. Показатели экспрессии мононуклеарами крови молекул CD3, CD4, CD8, CD20, CD95 определяли с помощью реакции прямой иммунофлюоресценции, концентрацию антител к тиреопероксидазе, тиреоглобулину в сыворотке крови — с помощью иммуноферментного анализа. Тест на наличие антител считали положительным при уровне антител, превышающем референтные значения (содержание антител к глутамат-декарбоксилазе — 0–1 ЕД/мл, к инсулину — 0–10 ЕД/мл, к клеткам островков Лангерганса — 0–1, к тиреопероксидазе — 0–30 ЕД/мл, к тиреоглобулину — 0–100 ЕД/мл).

**Результаты и обсуждение.** Из сопутствующих заболеваний у 27 (57,8 %) детей с АИТ зарегистрирована патология желудочно-кишечного тракта, у 22 (47,8 %) — хронический тонзиллит, у 16 (34,8 %) — отягощенный аллергоанамнез, у 6 (13,1 %) — патология нервной системы. Наличие множественных внешних стигм дисплазии соединительной ткани отмечено у 27 (57,8 %) детей. Увеличение щитовидной железы I степени наблюдали в 6,75 раза чаще, чем II степени. У 39,1% детей имел место эутиреоз, у 34,7 % — субклинический гипотиреоз, у 21,7 % — гипотиреоз, у 2,2 % — субклинический гипертиреоз, еще у 2,2 % — манифестный гипертиреоз. Установлено угнетение Т-системы иммунитета (снижение уровня CD3<sup>+</sup>-клеток (общих Т-лимфоцитов)), относительное повышение содержания CD4<sup>+</sup>-клеток, тогда как количество CD8<sup>+</sup>-клеток (Т-цитотоксических/супрессоров) было в норме. При исследовании В-клеточного звена иммунитета зафиксировано достоверное повышение уровня CD20<sup>+</sup>-клеток. Выявлено достоверное увеличение содержания «предготовленных» к апоптозу лимфоцитов CD95<sup>+</sup>. Процессы антителообразования наиболее выражены у детей в состоянии субклинического гипотиреоза.

**Выводы.** При АИТ в иммунном статусе отмечены отклонения в системе Т-клеточного иммунитета в виде статистически достоверного снижения общего числа Т-лимфоцитов и повышения количества общих В-лимфоцитов. Выявлено увеличение экспрессии CD95<sup>+</sup> на лимфоцитах, преимущественно при гипофункции щитовидной железы.

**Ключевые слова:** аутоиммунный тиреоидит, клиника, иммунологический статус, антителообразование, дети.

В структуре патологии щитовидной железы (ЩЖ) важное место занимают заболевания с аутоиммунным механизмом развития, в частности аутоиммунный тиреоидит (АИТ) [2–5]. Распространенность АИТ в детской популяции составляет 0,1–4,0 % [1, 7]. На частоту встречаемости АИТ влияют климато-географические, расово-национальные, генетические, половые и возрастные факторы [5–7].

**Цель исследования** — оценить клинико-иммунологические особенности аутоиммунного тиреоидита у детей.

## Материалы и методы

Обследованы 46 пациентов, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении областной детской клинической больницы г. Донецка. Контрольную группу составили 30 практически здоровых сверстников.

Показатели экспрессии мононуклеарами крови молекул CD3, CD4, CD8, CD20, CD95 определяли с помощью реакции прямой иммунофлюоресценции, концентрацию антител к тиреопероксидазе (АТ–ТПО) и тиреоглобулину (АТ–ТГ) в сыворотке крови — с помощью иммунофермент-

Стаття надійшла до редакції 20 вересня 2013 р.

Прохоров Євген Вікторович, д. мед. н., проф., зав. кафедри педіатрії № 1  
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16. Тел. (050) 473-44-09  
E-mail: aevg-pro-17@yandex.ru

ного аналізу. Тест на наявність антител вважали позитивним при рівні антител, перевищують референтні значення (к глутаматдекарбоксилазі — 0–1 ЕД/мл, к інсуліну — 0–10 ЕД/мл, к кліткам островків Лангерганса — 0–1, к тиреопероксидазі — 0–30 ЕД/мл, к тиреоглобуліну — 0–100 ЕД/мл).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням системи Statistica for Windows в відповідності з типом даних і чисельністю досліджуваної групи. Для парного порівняння середніх значень в двох незалежних групах використовували U-критерій Манна–Уїтні, для порівняння структури груп в процентах —  $\phi$ -критерій Фішера (кутне перетворення Фішера).

### Результати і обговорення

У 16 (34,8 %) дітей тривалість АІТ не перевищала одного року, у 27 (58,7 %) — від 1 року до 5 років і лише у 3 (6,5 %) — більше 5 років.

При оцінці фізичного розвитку дітей з АІТ встановлено, що 58,0 % пацієнтів мали гармонічне розвиток, інші — дисгармонічне. Частка хворих з середньодисгармонічним розвитком (25,8 %) була вище, ніж пацієнтів з різко дисгармонічним розвитком (16,2 %). Дослідження ознак статевих розвиток у дітей з АІТ виявило наявність І стадії у 6 (13,1%) дітей, ІІ — у 11 (24,0 %), ІІІ і ІV стадії зареєстровані у однакової кількості дітей (26,0 %), V стадія — у 5 (10,9 %) пацієнтів.

Згідно анамністичних даних, із супутніх захворювань патологія шлунково-кишкового тракту зареєстрована у 27 (57,8%) дітей, хронічний тонзиліт — у 22 (47,8 %). Тяжкоцітний алергоанамнез встановлено у 16 (34,8 %) дітей. Відносно рідко зустрічалися патологічні відхилення з боку нервової системи — у 6 (13,1 %) досліджуваних.

При об'єктивному огляді у 27 (57,8 %) пацієнтів зафіксовано наявність багаточисельних зовнішніх стигм дисплазії з'єднаної тканини. Пальпаторно збільшення ЩЗ (різної ступені) встановлено у всіх дітей. При цьому збільшення залози І ступені спостерігалося в 6,75 разів частіше, ніж ІІ ступені. Пальпаторно у всіх досліджуваних відзначено м'якоеластича консистенція ЩЗ без патологічних утворень. Не виявлено збільшення шийних лімфатических вузлів. В 9 (19,6 %) випадках визначався систолічний шум на верхівці і в V точці. У 20 (44,4 %) дітей мала місце помірна захворюваність в пілородуоденальній області.

У 18 (39,1 %) дітей діагностовано еутиреоз, у 16 (34,7 %) — ознаки субклінічного гіпотиреозу, у 10 (21,7 %) — гіпотиреоз. В одному випадку

встановлено субклінічний гіпертиреоз і ще в одному — гіпертиреоз.

Згідно результатам загального аналізу крові у 9 (19,6 %) дітей встановлено залізодефіцитна анемія легкої ступені, у 5 (10,8 %) — помірна гіперлейкоцитоз, у 7 (15,2 %) — помірна еозінофілія, у 6 (13,0 %) — лімфоцитопенія, у 10 (21,7 %) — незначительний лімфоцитоз. СОЕ виявилася підвищеною у 7 (15,2 %) пацієнтів.

За даними ультрасонографічного дослідження у всіх дітей виявлено збільшення ЩЗ. Рівномірне дифузне зниження ехогенності тканини залози візуалізувалося у 38 (82,6 %) пацієнтів, нерівномірне зниження ехогенності за рахунок гіпоехогенних включень — у 34 (73,9 %), гіперехогенних — у 10 (21,7 %) дітей. В половині випадків візуалізувалося ущільнення капсули залози, в 13 (28,3 %) — зниження чіткості. Деформація заднього краю ЩЗ виявлена у 28 (60,9 %) дітей.

Аналіз результатів дослідження імунологічного статусу свідчить про угнетення Т-системи імунітету в формі зниження рівня CD3<sup>+</sup>-кліток (загальних Т-лімфоцитів) до  $(42,1 \pm 1,4) \%$  порівняно з показателем групи контролю  $((46,7 \pm 1,3) \%; p < 0,05)$ . Встановлено також відносне підвищення вмісту CD4<sup>+</sup>-кліток  $((22,3 \pm 1,8) \%)$ , у дітей контрольної групи аналогічний показник становив  $(20,3 \pm 4,5) \%$  ( $p > 0,05$ ). Зареєстровано нормальне значення кількості CD8<sup>+</sup>-кліток (Т-цитотоксических/ супресорів) —  $(12,9 \pm 0,9) \%$ , у здорових дітей цей показник становив в середньому  $(12,5 \pm 0,7) \%$  ( $p > 0,05$ ). Імунорегуляторний індекс у дітей з АІТ не мав достовірних відмінностей від показателя групи контролю (відповідно  $1,7 \pm 0,3$  і  $1,6 \pm 0,4$ ;  $p > 0,05$ ). При дослідженні В-клітинного ланцюга імунітету встановлено достовірне підвищення рівня CD20<sup>+</sup>-кліток порівняно з відповідними показателями дітей контрольної групи (відповідно  $(7,7 \pm 0,9)$  і  $(5,5 \pm 0,5) \%$ ;  $p < 0,05$ ).

Встановлені відхилення свідчать, з однієї сторони, про зниження рівня Т-супресорів, а з іншої — про паралельне підвищення вмісту В-лімфоцитів, які активно виробляють аутоантитіла з послідовною активізацією гуморальних механізмів пошкодження тиреоїдної тканини.

Наряду з цим виявлено достовірне збільшення вмісту «предуготовлених» до апоптозу лімфоцитів CD95<sup>+</sup> порівняно з групою контролю (відповідно  $(15,5 \pm 1,1)$  і  $(10,5 \pm 1,6) \%$ ;  $p < 0,05$ ). Крім того, рівень презентації рецепторів CD95<sup>+</sup> на лімфоцитах у досліджуваних дітей з АІТ в стані еутиреозу відповідав такому у здорових дітей (відповідно  $((12,1 \pm 0,95)$  і

( $10,5 \pm 1,6$ ) %;  $p < 0,05$ ). В групі дітей з признаками гіпофункції отмечено достовірне збільшення кількості лімфоцитів CD95+ по порівнянню з нормою в середньому в 1,36 рази. Рівень презентації рецепторів CD95+ при субклінічному гіпотиреозі склав ( $14,5 \pm 0,7$ ) %, а при гіпотиреозі — ( $14,3 \pm 0,8$ ) %, в групі здорових дітей — ( $10,5 \pm 1,6$ ) % ( $p < 0,05$ ). В випадках субклінічного гіпертиреозу і гіпертиреозу показники склали ( $0,37 \pm 0,09$ ) і ( $0,38 \pm 0,05$ ) % відповідно, однак із-за того, що 4-я і 5-я підгрупи представлені лише одним хворим, розглядати даний індекс як якість достовірного не можна.

Таким чином, активація запрограммованої смерті клітин (преимущественно при гіпофункції) свідчить про запуск аутоімунного процесу ураження ЩЗ.

При вивченні процесів антителоутворення АТ—ТПО виявлені у всіх досліджуваних даної групи. Антитіла до тиреоглобуліну виявлені у 29 (63 %) пацієнтів. Тиреоїдні антитіла достовірно частіше виявляли у дітей з АИТ по порівнянню з групою контролю, причому АТ—ТПО — в 1,5 рази частіше, ніж АТ—ТГ. Отримані результати статистично достовірно відрізнялися від показників контрольної групи ( $p < 0,001$ ).

Антитіла до тиреопероксидази зустрічалися у всіх досліджуваних, незалежно від функціонального стану ЩЗ. Антитіла до тиреоглобуліну виявлені у 11 (68,7 %) дітей з АИТ в стані субклінічного гіпотиреозу, і у 12 (63,1 %) — в стані еутиреозу. Рідше антитіла виявляли

ли серед дітей в стані гіпотиреозу (у 4 (44,4 %)). Во всіх випадках субклінічного гіпертиреозу і манифестного гіпертиреозу виявлені антитіла до тиреоглобуліну, але із-за того, що ці підгрупи представлені лише 1 хворим, даний показник не був достовірним.

Процеси антителоутворення найбільш виражені у дітей в стані субклінічного гіпотиреозу. При цьому частота АТ—ТПО склала 100 %, а АТ—ТГ — 68,7 %.

## Висновки

Серед дітей з АИТ переважають хворі з гармонічним фізичним розвитком (58,0 %) і III—IV стадіями статевих органів (52 %).

У 27 (57,8 %) дітей з АИТ діагностовано різну патологію шлунково-кишкового тракту, у 22 (47,8 %) — хронічний тонзиліт, у 16 (34,8 %) — тяжкий алергоанамнез, у 6 (13,1 %) — патологія нервової системи.

У 57,8 % дітей з АИТ реєструють зовнішні і внутрішні стигми синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

В імунному статусі помічені відхилення в системі Т-клітинного імунітету в формі статистично важливого зниження загальної кількості Т-лімфоцитів і достовірного підвищення кількості загальних В-лімфоцитів. Виявлено збільшення експресії CD95+ на лімфоцитах, переважно при гіпофункції щитовидної залози.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гук-Лешневська З.О. До питання етіології і діагностики аутоімунного тиреоїдиту // Укр. мед. альм. — 2002. — Т. 5, № 3. — С. 39—41.
2. Дедов І.І., Трошина Е.А., Антонова С.С. Аутоімунні захворювання щитовидної залози // Пробл. ендокринол. — 2002. — № 2. — С. 6—13.
3. Казамірчук В.Є., Ковальчук Л.В. Клінічна імунологія і алергологія. — Вінниця: Нова Книга, 2006. — 528 с.
4. Курмачева Н.А. Аутоімунний тиреоїдит у дітей: особливості клінічного перебігу, сучасні принципи діагностики і лікування // Рос. мед. журн. — 2000. — Т. 8, № 3—4. — С. 43—45.
5. Муравьєва О.В. Особливості клінічного перебігу та комплексного лікування аутоімунного тиреоїдиту: дис. ...канд. мед. наук. — Полтава, 2006. — 152 с.
6. Radetti G., Gottargi E. Thyroid function changes little with time in many children with Hashimoto thyroiditis // Clinical Thyroidology. — 2007. — N 1. — P. 16—19.
7. Tomer Y., Greenberg D., Villanueva R. Autoimmune thyroid disease // Clin. Endocrinol. — 2005. — Vol. 76, suppl. 1. — P. 48—51.

## Клініко-імунологічна характеристика аутоімунного тиреоїдиту в дітей

Є.В. Прохоров, О.О. Толстікова, М.О. Мациніна

Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

**Мета дослідження** — оцінити клініко-імунологічні особливості аутоімунного тиреоїдиту (АИТ) у дітей.

**Матеріали та методи.** Обстежено 46 дітей з АИТ. Показники експресії мононуклеарами крові молекул CD3, CD4, CD8, CD20, CD95 визначали з допомогою реакції прямої імунофлюоресценції, концентрацію антитіл до тиреопероксидази, тиреоглобуліну у сироватці крові — імуноферментним аналізом. Тест на наявність антитіл був позитивним за рівня антитіл, вищого за референтні значення (вміст антитіл до глутаматдекарбоксілази — 0—1 ОД/мл, до інсуліну — 0—10 ОД/мл, до клітин острівців Лангерганса — 0—1, до тиреопероксидази — 0—30 ОД/мл, до тиреоглобуліну — 0—100 ОД/мл).

**Результати та обговорення.** Із супутніх захворювань у 27 (57,8 %) дітей з АИТ зареєстровано патологію шлунково-кишкового тракту, у 22 (47,8 %) — хронічний тонзиліт, у 16 (34,8 %) — тяжкий алергоанамнез, у 6 (13,1 %) — патологію нервової системи. Наявність багатьох зовнішніх стигм дисплазії сполучної тканини відзначено у 27 (57,8 %) дітей. Збільшення щитоподібної залози I ступеня спостерігали у 6,75 рази частіше, ніж II ступеня. У 39,1 % дітей був еутиреоз, у 34,7 % — субклінічний гіпотиреоз, у 21,7 % — гіпотиреоз, у 2,2 % — субклінічний гіпертиреоз, ще у 2,2 % — манифестний

гіпертиреоз. Установлено пригнічення Т-системи імунітету (зниження рівня CD3<sup>+</sup>-клітин (загальних Т-лімфоцитів)), відносно підвищення рівня CD4<sup>+</sup>-клітин, кількість CD8<sup>+</sup>-клітин (Т-цитотоксичних/супресорів) було в нормі. При дослідженні В-клітинної ланки імунітету зафіксовано вірогідне підвищення вмісту CD20<sup>+</sup>-клітин. Виявлено вірогідне підвищення рівня «підготовлених» до апоптозу лімфоцитів CD95<sup>+</sup>.

Процеси антитілоутворення є найвираженішими у дітей у стані субклінічного гіпотиреозу.

**Висновки.** В імунному статусі при АІТ відзначено відхилення у системі Т-клітинного імунітету у вигляді статистично вірогідного зниження загальної кількості Т-лімфоцитів і вірогідного підвищення рівня загальних В-лімфоцитів. Виявлено підвищення експресії CD95<sup>+</sup> на лімфоцитах, переважно при гіпофункції щитоподібної залози.

**Ключові слова:** автоімунний тиреїдит, клініка, імунологічний статус, антитілоутворення, діти.

## Clinical and immunological characteristics of autoimmune thyroiditis in children

Y.V. Prohorov, E.A. Tolstikova, M.A. Matsynina

Donetsk National Medical University of Maxim Gorky

**Aim.** To evaluate the clinical and immunological features of autoimmune thyroiditis (AIT) in children.

**Materials and methods.** 46 children with AIT were examined. The indicators of expression by blood mononuclear molecules CD3, CD4, CD8, CD20, CD95 were determined by direct immunofluorescence reaction. The concentration of antibodies to thyroid peroxidase (AT–TPO) and thyroglobulin (AT–TG) in the blood – with use of immunoferment assay. Test to the presence of antibodies was positive for antibody levels, higher than the reference value (content of antibodies to glutamatdecarboxylase – 0–1 Unites/ml, to insulin: 0–10 Unites/ml, to Langerhans island cells: 0–1 Unites/ml, to thyroid peroxidase: 0–30 Unites/ml and to thyroglobulin: 0–100 Unites/ml).

**Results and discussion.** It was established that among the comorbid diseases in children with AIT the different abnormalities of gastrointestinal tract were in 27 children (57.8 %), chronic tonsillitis – in 22 children (47.8 %), allergic anamnesis – in 16 (34.8 %), a pathology of the central nervous system – in 6 (13.1 %). The presence of many external stigmas connective tissue dysplasia was observed in 27 (57.8 %) children. I st. goiter of was observed in 6.75 times more likely than the II st. 39.1 % of children were euthyroid, in a 34.7 % – a subclinical hypothyroidism was observed, in a 21.7 % – hypothyroidism, in a 2.2 % – a subclinical hyperthyroidism, in a 2.2 % – a manifest hyperthyroidism. Established an inhibition of T-system immunity (deceased level of CD3<sup>+</sup>-cells (total T-lymphocytes), the relative increase of CD4<sup>+</sup>-cells, but amount of CD8<sup>+</sup>-cells (T-cytotoxic suppressors) was normal. At investigation of B-cell elements immunity was observed significant increase of CD20<sup>+</sup>-cells. It was revealed a significant increase level of «trained» to apoptosis of lymphocytes CD95<sup>+</sup>. The process of antibody formation is more pronounced in children with subclinical hypothyroidism.

**Conclusions.** In the immune status with AIT children observed disorders in system T-cell immunity with statistically significant reduction in the total number of T-lymphocytes and a significant increase in total B-lymphocytes. We found increased expression on CD95<sup>+</sup> lymphocytes, mainly in thyroid gland with hypofunction.

**Key words:** autoimmune thyroiditis, clinics, immunological status, antibodies formation, children.

# Залучення батьків до організації психологічного супроводу хлопців із затримкою статевого розвитку в умовах стаціонару



**О.О. Кирилова**

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

Представлено комплексний підхід до організації психологічного супроводу хлопців із затримкою статевого розвитку в умовах стаціонарного лікування. Описано можливі ускладнення особистісного функціонування цих хлопців у соціумі. Доведено необхідність психологічної роботи з такими хворими, яка має враховувати не лише їхні психологічні особливості, а й вплив батьків на формування адекватного сприйняття хвороби підлітками із затримкою статевого розвитку. Визначено важливість залучення батьків до побудови системи психологічної підтримки хворих підлітків.

**Ключові слова:** хлопці, батьки, затримка статевого розвитку, психологічний супровід.

Останніми роками в Україні спостерігається негативна динаміка захворювань репродуктивної сфери підлітків, тому проблема збереження та зміцнення здоров'я наступного покоління є центральною у фахівців різних галузей науки [5].

Учені, які займаються лікуванням хлопців із затримкою статевого розвитку (ЗСР), зазначають, що вона негативно позначається на фізичному розвитку підлітків і супроводжується відхиленнями у формуванні особистості та призводить до соціальної дезадаптації [8, 11]. Навіть у випадках призначення гормональної терапії, коли фізіологічне запізнення в підлітка вирівнюється, без психотерапевтичної реабілітації психосоціальна затримка може мати серйозні наслідки в соціальному функціонуванні вже дорослої людини [1, 20, 23]. Дослідники вказують на наявність у цих підлітків заниженої самооцінки, інтровертованості, підвищеної тривожності або агресивності, негативного сприйняття образу власного тіла [6, 12, 18, 19], а також відмічають ускладнення особистісного функціонування цих хлопців у соціумі [2].

У більшості сучасних праць наголошено на важливості психодіагностичних досліджень цього контингенту хворих та необхідності отримання ними психологічних консультацій, навчання соціально-комунікативним навичкам та формування поведінки, спрямованої на збереження здоров'я [4, 17, 21, 22]. Запропоновано формули психологічної роботи для корекції поведінкових відхилень і неадекватних навичок емоційного реагування в ситуаціях фрустрації [7]. Психологи встановили, що стосунки між батьками та дітьми – важливий чинник формування поведінки дітей, і саме від цих стосунків залежить, яку увагу репродуктивному здоров'ю приділятимуть підлітки [9, 16].

Тому процес психологічного супроводу підлітків із ЗСР потребує комплексного підходу, який полягає в залученні не лише лікаря та психолога, а й батьків хворого, що сприятиме підвищенню ефективності медичних заходів і якості процесу медико-психологічної реабілітації. Діяльність лікарів і психологів має бути спрямована на пла-

Стаття надійшла до редакції 9 вересня 2013 р.

Кирилова Олена Олександрівна, мол. наук. співр. групи психології розвитку  
61153, м. Харків, просп. 50-річчя ВЛКСМ, 52-А  
E-mail: ekirilova@mail.ua

нування й розробку профілактичних програм, які би базувались на суб'єктивному підході до процесу психологічного супроводу підлітка із ЗСР, урахуванні переживань пацієнта, особливостей особистості, ставлення до хвороби та власного здоров'я, а також залучення до процесу психологічної допомоги батьків.

**Мета роботи** — удосконалення системи психологічного супроводу хлопців із затримкою статевого розвитку в умовах стаціонару шляхом залучення батьків до процесу медико-психологічної реабілітації.

## Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі відділення ендокринології клініки ДУ ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Обстежено 85 хлопців 14–17 років, у яких було діагностовано ЗСР, і 39 батьків хворих підлітків.

Під час дослідження використовували напівструктуроване інтерв'ю для батьків та підлітків із ЗСР і комплекс психодіагностичних методик: методику дослідження внутрішньої картини здоров'я (МД ВКЗ) [10]; «колірний тест ставлень» [15]; методику діагностики самооцінки психічних станів за Айзенком [13]; методику діагностики ставлення до хвороби дитини [3].

Статистичну обробку отриманих емпіричних даних здійснювали за допомогою методів встановлення вірогідностей відмінностей (за  $\phi$ -критерієм кутового перетворення Фішера,  $G$ -критерієм знаків,  $t$ -критерієм Стюдента — Фішера), методу ієрархічної кластеризації та факторного аналізу (з використанням методу «варимакс» обертання) [14].

## Результати та обговорення

При вивченні психологічних особливостей хлопців із ЗСР встановлено, що їм притаманна зверненість до свого внутрішнього світу, наявність деяких проблем у спілкуванні з оточенням. Майже чверть (24,7 %) властивий підвищений рівень тривожності ( $9,21 \pm 0,53$ ,  $p_t < 0,01$ ) та фрустрованості ( $10,16 \pm 0,51$ ,  $p_t < 0,02$ ). 28,7 % підлітків мали високий показник ригідності ( $11,13 \pm 0,82$ ,  $p_t < 0,05$ ); вони характеризувались інертністю, млявістю, відсутністю схильності до швидких та різких змін у житті, низькою мотивацією до вирішення поставлених завдань.

Аналіз ставлення хлопців із ЗСР до здоров'я, хвороби та лікування показав: майже половина (42,9 %) хлопців із ЗСР негативно ставилися до свого захворювання, 38,1 % виявляли байдужість із приводу наявності в них цієї хвороби. Близько 20 % хлопців із ЗСР вказали на наявність психологічних труднощів з однолітками, підлітки вказували на те, що їх дратують та сміються з них. Близько 65 % підлітків не задоволені собою, із

них: 12,2 % задоволені своїм зростом, але не задоволені своїм тілом; 60,9 % не задоволені своїм зростом при загальному прийнятті свого тіла; 26,9 % — не задоволені собою взагалі. Більше половини (63,5 %) усіх опитаних хлопців не були достатньо поінформовані щодо наслідків ЗСР. Лише третина (30,2 %) пацієнтів зазначали, що обговорюють із батьками тему свого захворювання, порушують питання, які стосуються статевого розвитку, та мають емоційну підтримку. Переважна більшість хлопців із ЗСР (85,8 %) очікували від лікування позитивних результатів.

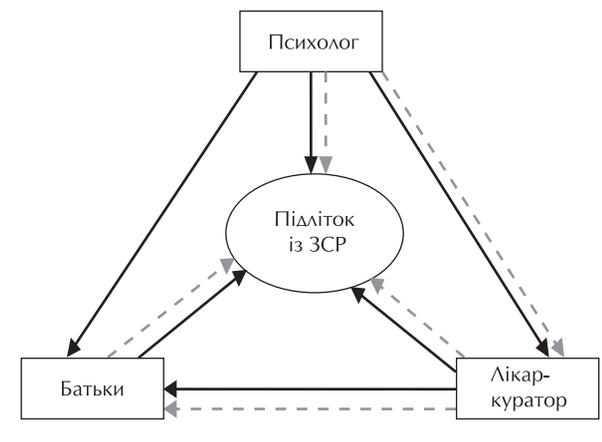
Шляхом факторного аналізу отриманих показників було визначено чинники, що впливають на систему уявлень підлітків із ЗСР щодо здоров'я. Найбільш значущими виявились: достатня інформованість підлітка щодо наслідків захворювання та наявність підтримки підлітка родиною в ситуації наявності хвороби.

Здійснено аналіз результатів психодіагностичного дослідження батьків та на підставі кластеризації результатів виокремлено два типи батьківського ставлення до здоров'я хворих дітей: підтримка та ігнорування.

Встановлено, що 51,3 % батьків підлітків із ЗСР визнавали наявність тривоги та хвилювання з приводу здоров'я власної дитини, усвідомлювали свою відповідальність за її здоров'я, виявляли активність у напрямі збереження здоров'я дитини й невідкладно зверталися по медичну допомогу з приводу ЗСР. Ці батьки здебільшого обізнані щодо можливих наслідків ЗСР, обговорювали з дитиною питання, пов'язані з її захворюванням, та надавали емоційну підтримку.

48,7 % батьків підлітків із ЗСР не виявляли власної активності щодо збереження здоров'я дитини, були схильні відстрочити звернення по медичну допомогу. У них присутні аназогнозичні настанови щодо ЗСР у дітей (заперечення наявності захворювання), вони не відчували хвилювання і тривоги з приводу хвороби та її наслідків, щодо яких вони не були обізнані. Ці батьки уникали обговорювань із дитиною питань, пов'язаних з її захворюванням, та не надавали емоційної підтримки підліткові в ситуації наявності хвороби.

Визначено вплив батьківського ставлення до здоров'я підлітка із ЗСР на формування певного ставлення до здоров'я та захворювання хворого підлітка. Встановлено, що підтримка батьків сприяє формуванню адекватного ставлення до захворювання (55,0 проти 15,7 % при ігноруванні батьками ЗСР підлітка,  $p_\phi < 0,001$ ), формує позитивні сподівання підлітка на одужання та швидше подолання хвороби (20,0 проти 5,3 %,  $p_\phi < 0,05$ ), розуміння залежності свого здоров'я від власних зусиль (55,0 проти 15,7 %,  $p_\phi < 0,01$ ). Ігнорування батьками захворювання дитини, нехтування станом розвитку підлітка веде до формування аназогнозичних настанов (52,6 проти 10,0 % при



**Рисунок. Комплексний підхід при організації психологічного супроводу підлітків із ЗСР**

— організація психологічного супроводу підлітків із ЗСР за підтримки батьків підлітка в ситуації наявності ЗСР  
-- організація психологічного супроводу підлітків із ЗСР за ігнорування батьками ЗСР підлітка

батьківській підтримці,  $p_{\phi} < 0,001$ ) та формування екстернального локусу-контролю власного здоров'я (розуміння залежності свого здоров'я від впливу зовнішніх чинників) (73,7 проти 40,0 %,  $p_{\phi} < 0,04$ ).

Тому при організації системи психологічного супроводу хлопців із ЗСР в умовах стаціонарного лікування важливим є комплексний підхід у роботі із хворим підлітком, який охоплює не лише роботу психолога, а й співпрацю із лікарем-ендокринологом та консультування батьків підлітка із ЗСР (рисунок).

Характер психологічної роботи залежав від типу батьківського ставлення до здоров'я підлітка із ЗСР.

Якщо батьки хворого підлітка були зацікавлені у співпраці із психологом, то вони розглядалися як партнери для побудови системи психологічної допомоги підлітку і напрямку впливу на уявлення підлітка щодо здоров'я реалізувався додатково через консультування батьків. Батькам надавали рекомендації щодо питань формування здорового способу життя підлітка, його підтримки в ситуації статевого дозрівання.

Якщо в батьків була відсутня внутрішня мотивація до роботи з психологом, то напрям роботи психолога зміщувався на співпрацю з лікарем-куратором. Під час консультування лікаря надавалася інформація щодо особливостей сприйняття батьками захворювання дитини та особливостей дитячо-

батьківської комунікації в ситуації захворювання. Лікар-ендокринолог, з яким батьки змушені були спілкуватися в процесі перебування дитини в стаціонарі, передавав батькам інформацію, яка надавалася психологом, та питання щодо ЗСР і її наслідків, якщо не приділяти уваги медичним рекомендаціям.

Співпраця психолога з лікарем-куратором містила обмін інформацією, яка сприяла індивідуальному підходу до формування програм психологічного супроводу. Від лікаря психолог отримував необхідну інформацію про історію хвороби підлітка, стан його здоров'я, ставлення до госпіталізації та лікувальних процедур, особливості поведінки, що зумовлені захворюванням. Лікар дізнавався про ставлення підлітка із ЗСР до свого здоров'я, особливості його емоційного стану та особистості, а також тип батьківського ставлення до здоров'я підлітка із ЗСР, що сприяло визначенню ролі лікаря у психологічному супроводі хворого підлітка. Так, результати проведеного дослідження вказували на те, що майже половина (49,21 %) підлітків із ЗСР мають позитивне ставлення до процесу лікування, тому лікарі були залучені не тільки до роботи з батьками хворих підлітків, а й до реалізації інформаційного напрямку роботи з підлітками в процесі їх лікування.

Головним завданням лікаря та психолога при консультуванні батьків хворого підлітка було заручитися їхньою підтримкою, забезпечивши їх достатньою кількістю інформації щодо ЗСР та доказами ефективності медикаментозного лікування. Планування роботи з батьками проводилося після обговорення психолога з лікарем-куратором отриманих даних, що віддзеркалюють ставлення батьків до здоров'я підлітка. Під час планування роботи брали до уваги наявність або відсутність досвіду цього захворювання в членів родини та його вплив на формування їхнього ставлення до цього захворювання; оцінка впливу соціального оточення на формування ставлення батьків до захворювання підлітка; ставлення батьків до медичних препаратів, що приймає їхня дитина у зв'язку з наявністю ЗСР. Залежно від отриманих даних психолог і лікар-ендокринолог визначали напрями роботи з батьками (таблиця), проводили роботу, спрямовану на інформаційну едукацію батьків підлітків із ЗСР щодо наслідків хвороби та способів її подолання, надавали інформацію щодо емоційної підтримки хворому підліткові після виписки зі стаціонару з урахуванням його психологічних особливостей.

Таблиця

**Напрями роботи з батьками підлітків із ЗСР**

За підтримки батьків підлітка в ситуації наявності ЗСР	За ігнорування батьками захворювання (ЗСР) підлітка
<ul style="list-style-type: none"> <li>• рекомендації щодо питань формування здорового способу життя дитини;</li> <li>• консультації з питань, що виникають під час взаємодії з лікарем та психологом</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• підвищення інформованості щодо ЗСР та її наслідків;</li> <li>• оптимізація міжособистісних стосунків з дитиною;</li> <li>• формування комплаєнсу та мотивації до лікування дитини</li> </ul>

Під час роботи з батьками підлітків із ЗСР застосовувались прийоми когнітивно-поведінкової та роз'яснювальної терапії, комплаєнс-терапії, сфокусовані бесіди та дискусії.

Розроблена система психологічного супроводу підлітків із ЗСР показала свою ефективність. Зафіксовано достовірну позитивну динаміку та стійкі зміни у ставленні до здоров'я хлопців із ЗСР. Зафіксовано достовірне зниження показників психоемоційного стану, а саме: тривожності, фрустрованості та агресивності ( $p < 0,05$ ), і поліпшення соціального функціонування пацієнтів.

## Висновки

Отже, процес психологічного супроводу підлітків із затримкою статевого розвитку потребує

комплексного підходу, який полягає в залученні медичного психолога, лікаря-ендокринолога та батьків хворого підлітка, що сприятиме підвищенню якості процесу реабілітації. В основу психологічного супроводу підлітків із затримкою статевого розвитку покладено принцип індивідуальності. Програми психологічного супроводу будуються на підставі індивідуального аналізу показників, отриманих при психодіагностичному обстеженні підлітків та їхніх батьків.

У результаті дослідження доведено вплив ставлення батьків до здоров'я підлітків із затримкою статевого розвитку на формування їхніх уявлень щодо власного здоров'я, тому батьки повинні залучатися до процесу роботи для пролонгування психологічної підтримки після виписки підлітка зі стаціонару.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Баканова Т.Д., Семичева Т.В. Лечение андрогенами конституциональной задержки роста и пубертата у мальчиков // Пробл. эндокрин. патологии. — 2004. — № 4. — С. 26–29.
2. Большова-Зубковская Е.В., Тронько Н.Д. Патология роста и полового развития у детей и подростков. — К., 2002. — 100 с.
3. Каган В.Е., Журавлева И.П. Методика диагностики отношения к болезни ребенка // Психодиагностические методы в педиатрии и детской психоневрологии: методическое пособие / Под ред. Д.Н. Исаева, В.Е. Кагана. — СПб, 1991. — С. 30–34.
4. Кон И.С. Подростковая сексуальность на пороге XXI века // Социально-психологический анализ. — Дубна: Феникс+, 2001. — 207 с.
5. Кореньев М.М., Даниленко Г.М. Медико-соціальні проблеми формування здоров'я підростаючого покоління та шляхи їх вирішення // Медико-соціальні проблеми формування здоров'я дітей та підлітків, шляхи їх вирішення: матеріали наук.-практ. конф. — Х., 2010. — С. 10–13.
6. Косовцова А.В. Психологические особенности мальчиков с задержкой полового развития и их динамика в процессе реабилитации // Невротичні розлади та порушення поведінки у дітей та підлітків: матеріали наук.-практ. конф. — Х., 2001. — С. 43–44.
7. Косовцова Г.В. Затримка статевого розвитку у хлопців-підлітків та підходи до їх реабілітації: автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Х., 2003. — 17 с.
8. Кочарян Г.С. Гипосексуальный паттерн поведения и некоторые нюансы диагностики // Здоровье мужчины. — 2010. — № 2 (33). — С. 114–116.
9. Линде Н.Д. Коррекция психологических проблем детей через эмоционально-образную терапию родителей // Вестн. психосоц. и коррекц.-реабилитац. работы. — 2006. — № 4. — С. 23–31.
10. Методика дослідження внутрішньої картини здоров'я підлітків: метод. рек. / ДУ «ІОЗДП НАМН»; уклад.: Г.В. Кукуруза [та ін.]. — К., 2008. — 24 с.
11. Плехова О.І. та ін. Репродуктивний потенціал хлопців в сучасному соціумі // Здоров'я жінки. — 2009. — Т. 44, № 8. — С. 160–161.
12. Поберская В.А., Загоруйченко И.В., Кожелупенко Л.В., Янченко Т.С. Особенности психологического состояния подростков с нарушением физического и полового созревания во время санаторно-курортного лечения // Физиология і патологія становлення чоловічої статевої системи: матеріали наук.-практ. конф. — Х., 2002. — С. 113–116.
13. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика // Методики и тесты. — Самара: Издательский дом Бахрах-М, 2002. — 672 с.
14. Сидоренко Е.В. Методы математической обработки в психологии. — СПб: Речь, 2007. — 349 с.
15. Цветовой тест отношений [Текст]: метод. рек. / Сост. Е.Ф. Бажин, А.М. Эткинд. — Л., 1985. — 18 с.
16. Ahmadi F., Anoosheh M., Vaismoradi M., Safdari M. The experience of puberty in adolescent boys: an Iranian perspective // International Nursing Review. — 2009. — N 56 (2). — P. 257–263.
17. Edouard T., Tauber M. Delayed puberty // Archives de pediatrie. — 2010. — N 17 (2). — P. 195–200.
18. Kim B., Park M.J. The influence of weight and height status on psychological problems of elementary schoolchildren through child behavior checklist analysis // Yonsei Medical Journal. — 2009. — N 50 (3). — P. 340–344.
19. Molinari E., Sartori A., Ceccarelli A. et al. Psychological and emotional development, intellectual capabilities, and body image in short normal children // Journal Endocrinol. Invest. — 2002. — N 25. — P. 321–328.
20. Park M.J., Shin Y.J., Shin H.J., Kim D.H. Psychosocial adaptation in children with growth hormone deficiency // Journal Korean Social Pediatric Endocrinol. — 2000. — N 5. — P. 83–92.
21. Seiffge-Krenke I., Aunola K., Nurmi J.E. Changes in stress perception and coping during adolescence: the role of situational and personal factors // Child. Development. — 2009. — N 80 (1). — P. 259–279.
22. Semiz S. et al. Factors affecting onset of puberty in Denizli province in Turkey // The Turkish Journal of Pediatrics. — 2009. — N 51 (1). — P. 49–55.
23. Wyold T. Psychosocial adaptation to short stature — an indication for growth hormone therapy? // Hormone Research. — 2002. — N 58 (3). — P. 20–23.

## Привлечение родителей к организации психологического сопровождения мальчиков-подростков с задержкой полового развития в условиях стационара

Е.А. Кириллова

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

Представлен комплексный подход к организации психологического сопровождения мальчиков-подростков с задержкой полового развития в условиях стационарного лечения. Описаны возможные осложнения их личностного функционирования в социуме. Доказана необходимость психологической работы с такими больными, которая должна учитывать не только их психологические особенности, но и влияние родителей на формирование адекватного восприятия подростками задержки полового развития. Определена важность привлечения родителей к построению системы психологической поддержки больных подростков.

**Ключевые слова:** мальчики-подростки, родители, задержка полового развития, психологическое сопровождение.

## Parental involvement in organization of psychological support of adolescent boys with delayed puberty in a hospital

E.A. Kirillova

Institute of Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine, Kharkiv

The article presents a comprehensive approach to psychological support at boys with delayed puberty at in-patient treatment. Possible complications of their personal functioning in a society are described. The authors prove the need of psychological work with such patients which have to take into account not only their psychological features but also parental impact on the formation of an adequate perception delayed puberty by adolescents. The importance to involve parents in a building of psychological support system for adolescent was determined in our study.

**Key words:** adolescent boys, parents, delayed puberty, psychological support.

# Стан надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією в Україні у 2012 році та перспективи її розвитку



**Н.Б. Зелінська<sup>1</sup>, А.В. Терещенко<sup>2</sup>,  
Н.Г. Руденко<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> Міністерство охорони здоров'я України, Київ

## Кадри і штати дитячої ендокринологічної служби

У 2012 р. спеціалізовану ендокринологічну медичну допомогу дітям у системі Міністерства охорони здоров'я України надавали 233 фахівці з дитячої ендокринології (0,03 на 1000 дитячого населення віком 0—17 років).

Найменше забезпечені дитячими ендокринологами Миколаївська (0,01) та Харківська (0,01) області, що зменшує доступність та затримує надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринними розладами, кількість яких невпинно зростає. Тому керівникам охорони здоров'я цих областей слід звернути увагу на забезпечення медичних закладів відповідними фахівцями. Найвищий рівень забезпеченості дитячими ендокринологами у м. Києві (0,08), що зумовлено наявністю в місті лікувальних закладів, не підпорядкованих ГУОЗ м. Києва (НДСЛ «Охматдит», заклади МОЗ та НАМН України).

Значна кількість дитячих ендокринологів працюють у лікувальних закладах системи НАМН України і надають допомогу дітям з ендокринною патологією у поліклінічних та стаціонарних відділеннях цих закладів: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (м. Харків), ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), ДУ «Науковий центр радіа-

ційної медицини НАМН України» (м. Київ). Крім того, лікувальну роботу проводять працівники кафедр ендокринології (або педіатрії) медичних університетів.

Кількість лікарів, які мають кваліфікаційну категорію з дитячої ендокринології і працюють у лікувальних закладах, підпорядкованих МОЗ України, протягом останніх 5 років перевищує 70 % (рис. 1). У 2012 р. кваліфікаційну категорію мали 170 (73,0%) дитячих ендокринологів, з них вищу кваліфікаційну категорію — 82, першу — 59, другу — 29 лікарів (рис. 2).

Протягом останніх п'яти років збільшилася кількість лікарів, які мають вищу кваліфікаційну категорію. Так, у Рівненській та Чернігівській областях усі лікарі мають цю категорію (по 7 лікарів), у Житомирській і Луганській — по 6 лікарів, у Херсонській — 5, у Кіровоградській — 4, у Миколаївській — 2 лікарі. Найбільша кількість неатестованих дитячих ендокринологів працюють у м. Києві — 10 (23 атестованих із 38 фахівців). У Київській області неатестованими залишаються 8 фахівців, у Донецькій — 5, у АР Крим та Вінницькій області — по 4, у Запорізькій, Львівській, Одеській та Чернівецькій — по 3, у Волинській, Івано-Франківській, Тернопільській та Чернівецькій — по 2, у Дніпропетровській, Закарпатській, Полтавській, Сумській, Харківській, Хмельницькій областях та м. Севастополі — по 1 фахівцю.

Стаття надійшла до редакції 26 вересня 2013 р.

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

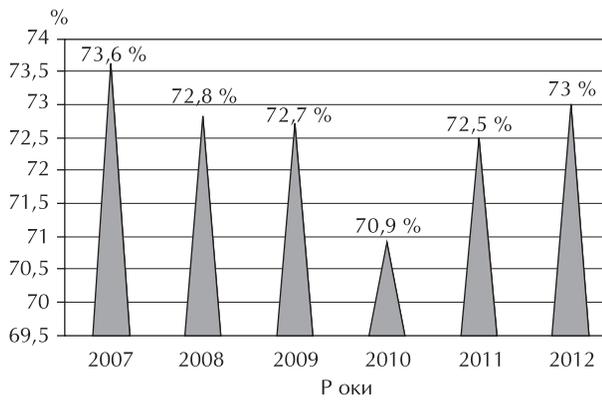


Рис. 1. Частка дитячих ендокринологів, які мають атестаційні категорії

Укомплектованість штатних посад дитячих ендокринологів у лікувально-профілактичних закладах досить висока. У 2012 р. в обласних дитячих лікарнях вона становила 97,30 %, у центральних районних лікарнях — 67,23 %, у поліклініках — 84,37 % (рис. 3). У дитячих поліклініках та дитячих обласних лікарнях сконцентровано більшість фахівців-ендокринологів, що забезпечує своєчасне виявлення ендокринних порушень у дітей та кваліфікований підхід до діагностики та лікування цих порушень.

У цілому у закладах охорони здоров'я, які перебувають у сфері управління МОЗ України, укомплектованість штатних посад дитячих ендокринологів становила 86,32 %, основними працівниками на зайнятих посадах — 74,09 %. Наприкінці 2012 р. різниця між штатними посадами та основними працівниками у лікувально-профілактичних закладах дещо зменшилась і досягла 76,25 посади, тоді як у 2011 р. цей показник становив 80,50, у 2010 р. — 87,75, у 2009 р. — 82,75, у 2008 р. — 79,75, у 2007 р. — 77,75 посади.

Найбільша різниця між штатними посадами та основними працівниками у 2012 р. зберігалась у Київській (9,25) та Дніпропетровській (7,00)

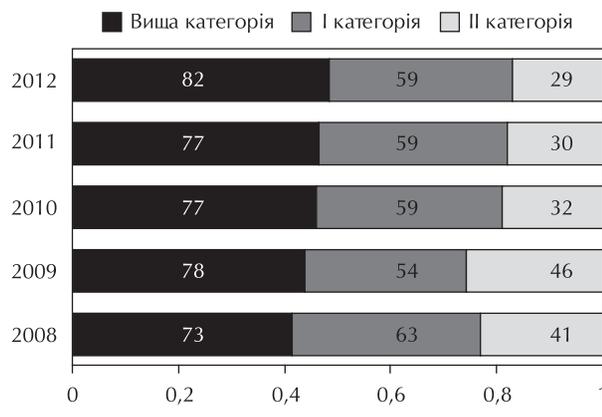


Рис. 2. Кількість дитячих ендокринологів, які мають кваліфікаційні категорії

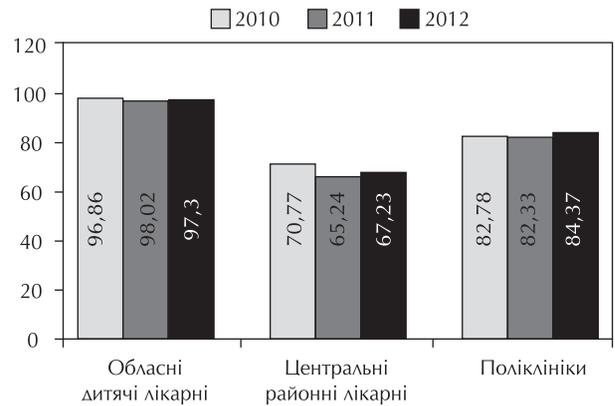


Рис. 3. Укомплектованість штатних посад дитячих ендокринологів у різних типах лікувальних закладів

областях, м. Києві (6,25), на що потрібно звернути увагу на місцях.

### Поширеність захворювань ендокринної системи серед дітей віком 0—17 років

Поширеність захворювань ендокринної системи, розладів харчування у дітей віком 0—17 років у 2012 р. становила 87,24 випадку на 1000 дитячого населення, тоді як у 2008 р. — 97,57 випадку (рис. 5), з них уперше зареєстровано відповідно 19,45 і 22,27 випадку (рис. 6).

Протягом останніх років поширеність та захворюваність на ендокринну патологію у дітей невпинно зменшується, незважаючи на загальну світову тенденцію до їх зростання у дітей різного віку. Це пов'язано зі зменшенням виявлення через погіршення діагностики цієї патології на первинному рівні.

Найвищий рівень поширеності захворювань ендокринної системи, розладів харчування зареєстровано у дітей віком 0—17 років включно у Рівненській (207,52), Волинській (204,81) та Київській (188,79) областях, а найменші показники — у м. Севастополі (11,50), Одеській (33,15), Запорізькій (36,56), Херсонській (36,74), Луганській (37,95) та Полтавській (38,77) областях.

В окремих вікових групах дитячого населення спостерігається зростання поширеності і захворюваності на патологію ендокринної системи, розладів харчування серед дітей підліткового віку (15—17 років) на тлі зниження цих показників серед дітей віком 0—14 років (рис. 7 і 8).

У 2012 р. хвороби ендокринної системи в структурі дитячих захворювань посіли 4-те місце (табл. 1).

У структурі зареєстрованих хвороб ендокринної системи за поширеністю, як і у попередні роки, перше місце посідає дифузний зоб I ступеня, друге — ожиріння, третє — дифузний зоб II—III ступеня, четверте — цукровий діабет. Частка решти захворювань щитоподібної залози (гіпотиреоз — 0,41 %,

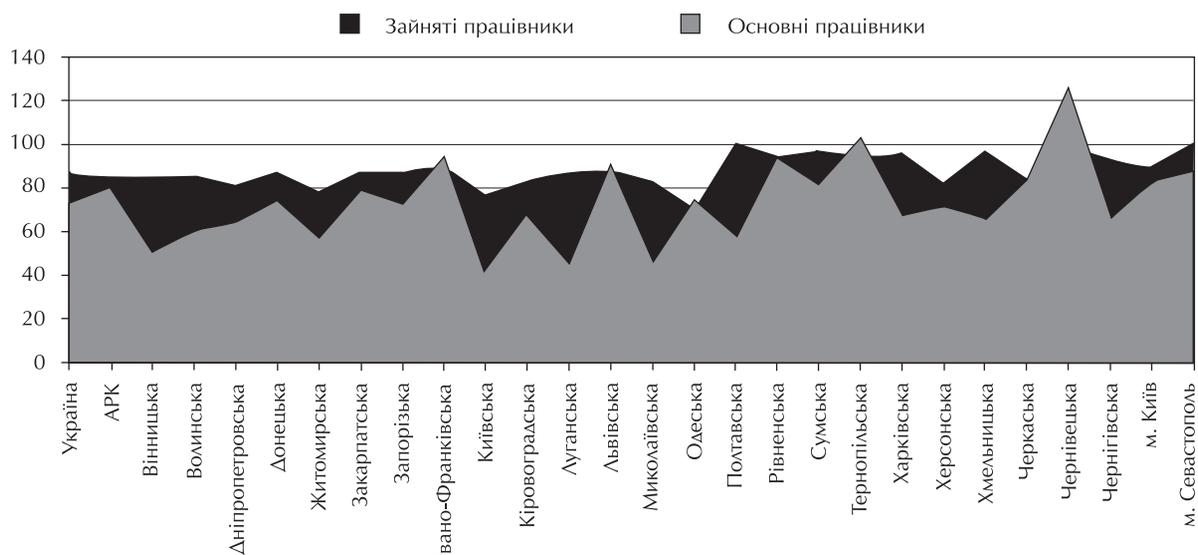


Рис. 4. Укомплектованість штатних посад та кількість основних працівників у регіонах у 2012 р.

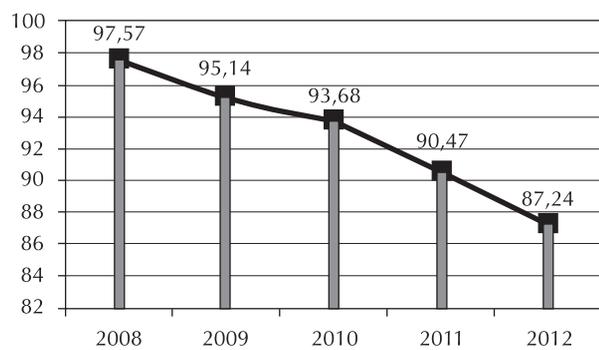


Рис. 5. Поширеність захворювань ендокринної системи серед дітей віком 0—17 років у 2008—2012 рр., кількість випадків на 1000 дитячого населення

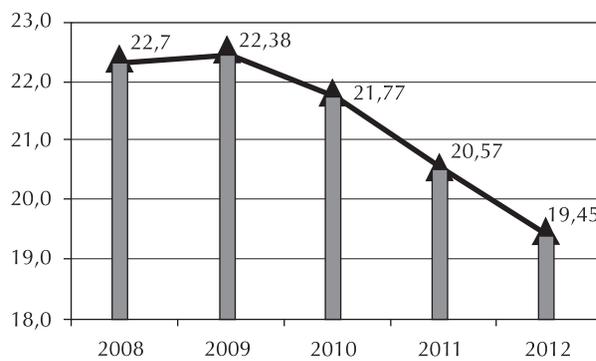


Рис. 6. Захворюваність на патологію ендокринної системи серед дітей віком 0—17 років у 2008—2012 рр., кількість випадків на 1000 дитячого населення

Таблиця 1

Структура зареєстрованих хвороб у дітей віком 0—17 років в Україні у 2012 р.

Клас захворювань	Поширеність	Захворюваність
Усього захворювань	100,00	100,00
— деякі інфекційні та паразитарні хвороби	3,39	4,05 (4-е місце)
— новоутворення	0,47	0,26
— хвороби крові та кровотвірних органів	2,14	1,08
— хвороби ендокринної системи	4,54 (4-е місце)	1,40
— розлади психіки та поведінки	1,74	0,39
— хвороби нервової системи	3,21	1,54
— хвороби ока та придаткового апарату	5,48 (3-є місце)	3,43
— хвороби вуха та соскоподібного відростка	2,44	3,08
— хвороби системи кровообігу	2,00	0,75
— хвороби органів дихання	50,44 (1-е місце)	65,36 (1-е місце)
— хвороби органів травлення	7,21 (2-е місце)	3,63
— хвороби шкіри	4,50	5,37 (2-е місце)
— хвороби кістково-м'язової системи	4,40	2,18
— хвороби сечостатевої системи	2,82	2,08
— уроджені аномалії	1,52	0,44
— симптоми, ознаки, відхилення від норми	0,14	0,15
— травми та отруєння	3,07	4,14 (3-є місце)

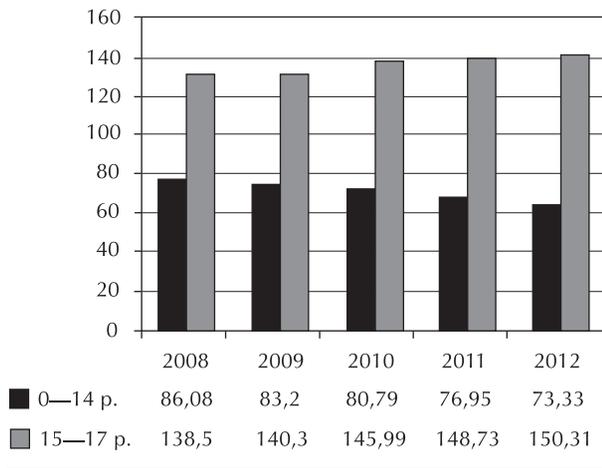


Рис. 7. Поширеність захворювань ендокринної системи серед дітей віком 0—14 років і підлітків віком 15—17 років, кількість випадків на 1000 дитячого населення

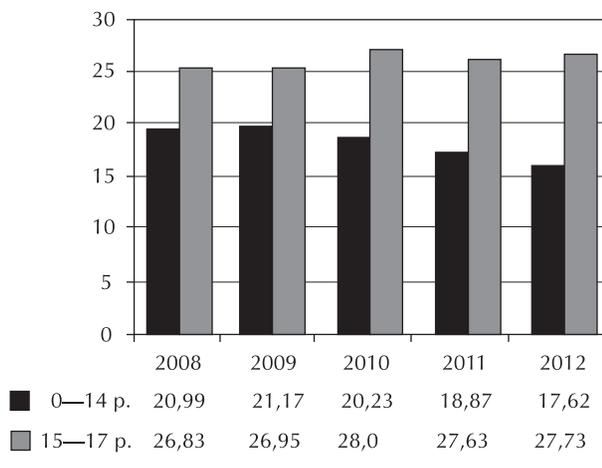


Рис. 8. Захворюваність на патологію ендокринної системи серед дітей віком 0—14 років і підлітків віком 15—17 років, кількість випадків на 1000 дитячого населення

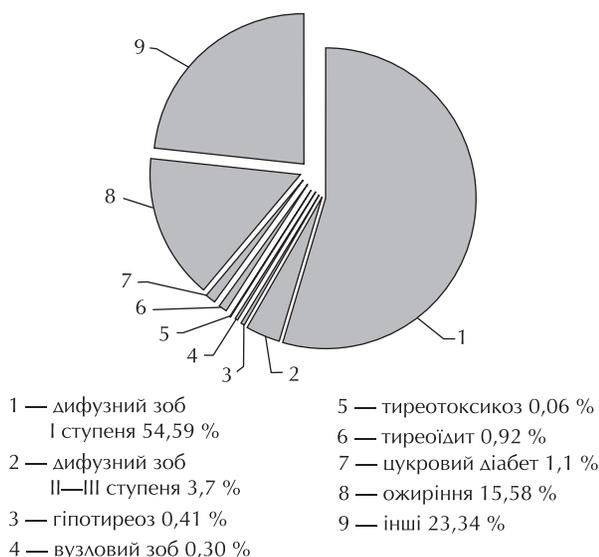


Рис. 9. Поширеність захворювань ендокринної системи у дітей у 2012 р.

вузловий зоб — 0,30 %, тиреотоксикоз — 0,06 %, тиреоїдит — 0,92 %, післяопераційний гіпотиреоз — 0,02 %) — менше ніж 1,0 % (рис. 9).

Аналогічна картина спостерігається й у структурі захворювань ендокринної системи, зареєстрованих уперше в житті (захворюваність). Перше місце посідає дифузний зоб I ступеня (39,98 %), друге — ожиріння (16,13 %), третє — дифузний зоб II—III ступеня (2,72%). Частота інших захворювань щитоподібної залози (гіпотиреоз — 0,35 %, вузловий зоб — 0,34 %, тиреотоксикоз — 0,05 %, тиреоїдит — 1,00 %, післяопераційний гіпотиреоз — 0,02 %) та цукровий діабет (0,69 %) — менше ніж 1,0 %.

Аналіз статистичних даних щодо поширеності захворювань ендокринної системи в окремих вікових групах дітей виявив, що найвищий показник зареєстровано серед дітей віком 7—14 років, цей показник перевищував аналогічний показник у популяції дітей віком 0—14 років (рис. 10).

Структура поширеності захворювань ендокринної системи в окремих вікових групах дітей аналогічна структурі у популяції дітей віком 0—17 років.

Поширеність захворювань ендокринної системи дітей віком 0—17 років значно відрізняється залежно від місця проживання. В цілому в Україні у сільських мешканців цей показник значно перевищує відповідний показник у міських мешканців — 103,96 проти 78,12 (рис. 11).

У міських дітей частіше реєструють такі нозологічні форми, як гіпотиреоз, вузловий зоб, тиреотоксикоз, тиреоїдит, цукровий діабет, у сільських — дифузний зоб та ожиріння (табл. 2).

На початку 2013 р. в Україні зареєстровано 8178 дітей віком 0—17 років, хворих на цукровий діабет, що становить 10,26 на 10 тис. дитячого населення. Протягом останніх 5 років в Україні поширеність цукрового діабету у дітей віком 0—17 років невинно зростає (рис. 12). Відзначено чітку тенденцію до збільшення кількості випадків цукрового діабету у дітей до підліткового віку (0—14 років) і зменшення кількості хворих на діабет підлітків віком 15—17 років (рис. 13). Це супроводжується зростанням поширеності захворювань у всіх вікових групах дітей. Така негативна тенденція спостерігається на тлі скорочення загальної кількості дитячого населення України: за останніх 10 років (2001—2012 рр.) — понад 2,3 млн, зокрема за останніх 3 роки — понад 100 тис.

До останнього часу практично всі випадки маніфестації цукрового діабету у дітей зараховували до інсулінозалежного цукрового діабету 1 типу. Проте ЦД у дітей не завжди є інсулінозалежним. Йдеться, зокрема, про моногенний цукровий діабет, а саме неонатальний і MODY (діабет дорослого типу у молодих). За даними різних авторів, частота моногенного діабету становить 2,5—10,0 % усіх випадків діабету у дітей, тому можна припус-

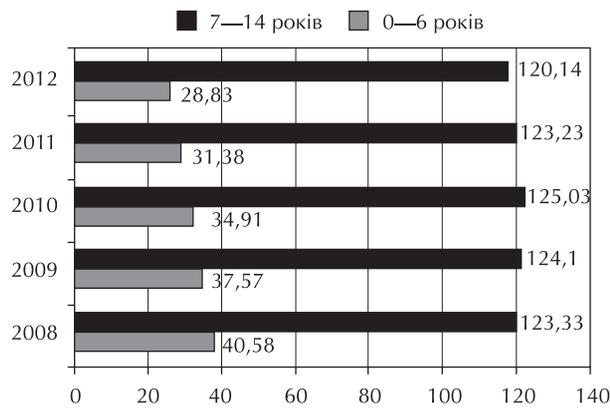


Рис. 10. Поширеність захворювань ендокринної системи у різних вікових групах дітей, на 1000 дитячого населення

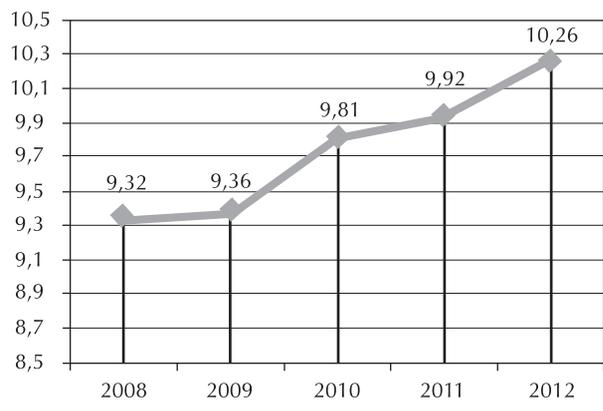


Рис. 12. Динаміка поширеності цукрового діабету серед дітей віком 0—17 років, на 10 тис. дитячого населення

титу, що кількість дітей з цим типом діабету в Україні становить 200—800 осіб. З розвитком молекулярної генетики з'явилася реальна можливість вивчення генетичних мутацій, що дає змогу в деяких випадках відмінити інсулінотерапію і призначити пероральні цукрознижувальні препарати, що сприяє значному поліпшенню перебігу захворювання і запобігає розвитку хронічних ускладнень хвороби. Натомість відсутність можливості проведення генетичної діагностики моногенного цукрового діабету у дітей не дає змоги призначити адекватну цукрознижувальну терапію, що призводить до декомпенсації захворювання і стрімкого виникнення ускладнень. Це обґрунтовує необхідність впровадження в Україні генетичної діагностики моногенного цукрового діабету.

Майже в усіх регіонах залишається низьким рівень діагностики патології зросту та статевого розвитку у дітей. Це зумовлено недостатньою ува-

гою лікарів первинної ланки до цієї проблеми: не проводяться регулярні щорічні антропометричні виміри дітей, не аналізується динаміка зросту і статевого розвитку. Це є причиною частих випадків пізньої діагностики патології зросту, насамперед зумовленої дефіцитом гормону росту, як виявом синдрому Шерешевського—Тернера, інших генетичних захворювань і несвоєчасного лікування та його недостатньої ефективності. Водночас відзначено певні позитивні тенденції до поліпшення діагностики і лікування цієї групи захворювань. За останніх 5 років кількість дітей з діагностованою соматотропною недостатністю збільшилася більше ніж на 40 %, із синдромом Шерешевського—Тернера — на 10 %. Це стало можливим завдяки лікуванню таких дітей препаратами гормону росту, придбаними за кошти з державного бюджету, і збільшенню уваги лікарів різного фаху, а також батьків до затримки зросту у дітей.

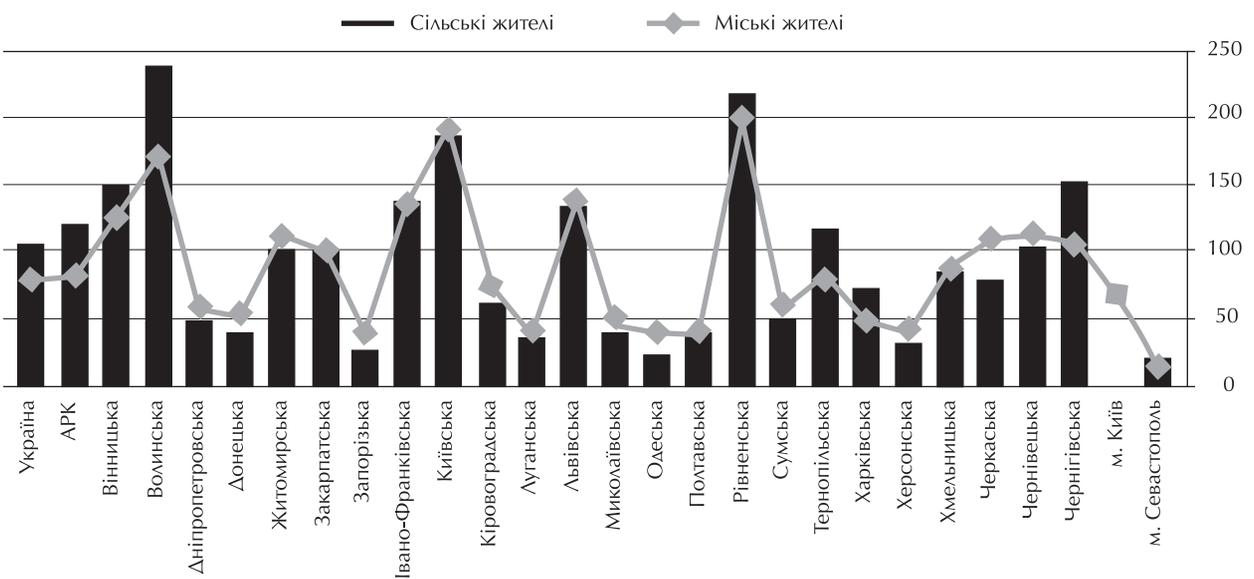


Рис. 11. Поширеність захворювань ендокринної системи серед дітей залежно від місця проживання, на 1000 дитячого населення

Таблиця 2

**Поширеність захворювань ендокринної системи серед дітей віком 0–17 років залежно від місця проживання у 2012 р., на 1000 дитячого населення**

Захворювання	Місто	Село
Усі хвороби ендокринної системи	78,12	103,96
Дифузний зоб I ступеня	37,42	63,85
Дифузний зоб II–III ступеня	2,93	3,62
Набутий та вроджений гіпотиреоз	0,47	0,28
Вузловий зоб	0,30	0,24
Тиреотоксикоз	0,06	0,04
Тиреоїдит	1,11	0,44
Цукровий діабет	1,17	0,75
Ожиріння	13,56	15,96
Післяопераційний гіпотиреоз	0,02	0,02

Актуальними проблемами залишаються незадовільна верифікація діагнозів ендокринних хвороб без дотримання рекомендацій протоколів з дитячої ендокринології, затверджених наказами МОЗ України, незадовільне використання сучасних діагностичних можливостей, рівень підготовки студентів у вищих медичних навчальних закладах та навчання лікарів на кафедрах післядипломної освіти.

Свідченням неефективного діагностичного процесу є низька реєстрація ожиріння у дітей, поширеність якого в Україні становить у середньому 14,41 (1,4 %) на 1000 дитячого населення віком 0–17 років, що значно нижче, ніж у більшості країн Європи, де частота ожиріння серед дітей становить 10–15 %, більший показник — серед підлітків. В Україні краще виявляють ожиріння у дітей віком 0–17 років у Вінницькій, Київській та Черкаській областях, найменша поширеність ожиріння (менше ніж 1 %) у м. Севастополі (3,7 на 1000 дитячого населення), Луганській (7,04) і Волинській (9,77) областях. У зазначених регіонах, за винятком м. Севастополя, відзначено зростання виявлення ожиріння впродовж 2012 р. (рис. 14).

Один з важливих показників, які характеризують медичну допомогу дітям з хворобами ендокринної системи, — рівень та повнота охоплення хворих із цією патологією диспансерним наглядом.

У середньому в Україні рівень диспансеризації дітей із захворюваннями ендокринної системи постійно погіршується. Так, у 2012 р. цей показник склав 61,71, тоді як у 2011 р. — 63,53, у 2010 р. — 65,32, у 2009 — 66,09, у 2008 — 66,29, у 2007 — 67,8 на 1000 дитячого населення віком 0–17 років.

Про якість диспансерного спостереження за дітьми з хворобами ендокринної системи можна судити на підставі аналізу повноти і своєчасності охоплення диспансерним спостереженням, плановості спостереження, виконання призначених діагностичних і лікувально-оздоровчих заходів, їх видів, повноти та комплексності. З огляду на зростання випадків злоякісних новоутворень щитоподібної залози у дітей, зокрема під маскою мікроаденом, неприпустимим є проведення пункційної біопсії вузлів щитоподібної залози в умовах лікувальних закладів на рівні обласних (міських) дитячих установ, які не мають достатнього досвіду їх патоморфологічної вірифікації, тим більше — оперативного лікування дітей з вузловим зобом.

Якість диспансерного спостереження, насамперед хворих на цукровий діабет, протягом останніх років поступово поліпшується, проте у більшості регіонів відсутня можливість регулярного визначення глікованого гемоглобіну — критерію адекватності лікування та мікроальбумінурії — важливого критерію діагностики діабетичної нефропатії.

Рівень загальної інвалідності серед дітей з ендокринною патологією в Україні має тенденцію до невинного зростання. Найвищий рівень інвалідності у 2012 р. зареєстровано серед дітей віком 15–17 років (2,17 випадку на 1000 відповідного населення), дещо менший — серед дітей віком 7–14 років (1,87).

Рівень первинної інвалідності серед дітей віком до 17 років становив у 2011–2012 рр. 0,20 на 1000 відповідного населення проти 0,19 — у 2010 р. і 0,17 — у 2009 р. Високі рівні первинної інвалідності дітей віком до 17 років включно внаслідок захворювань ендокринної системи зареєстровано

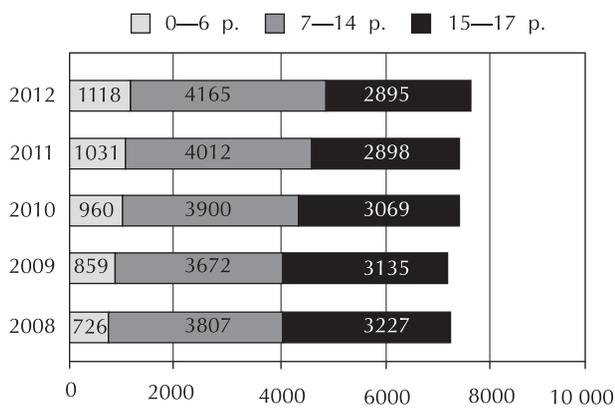


Рис. 13. Динаміка поширеності цукрового діабету серед дітей різного віку (абсолютна кількість хворих)

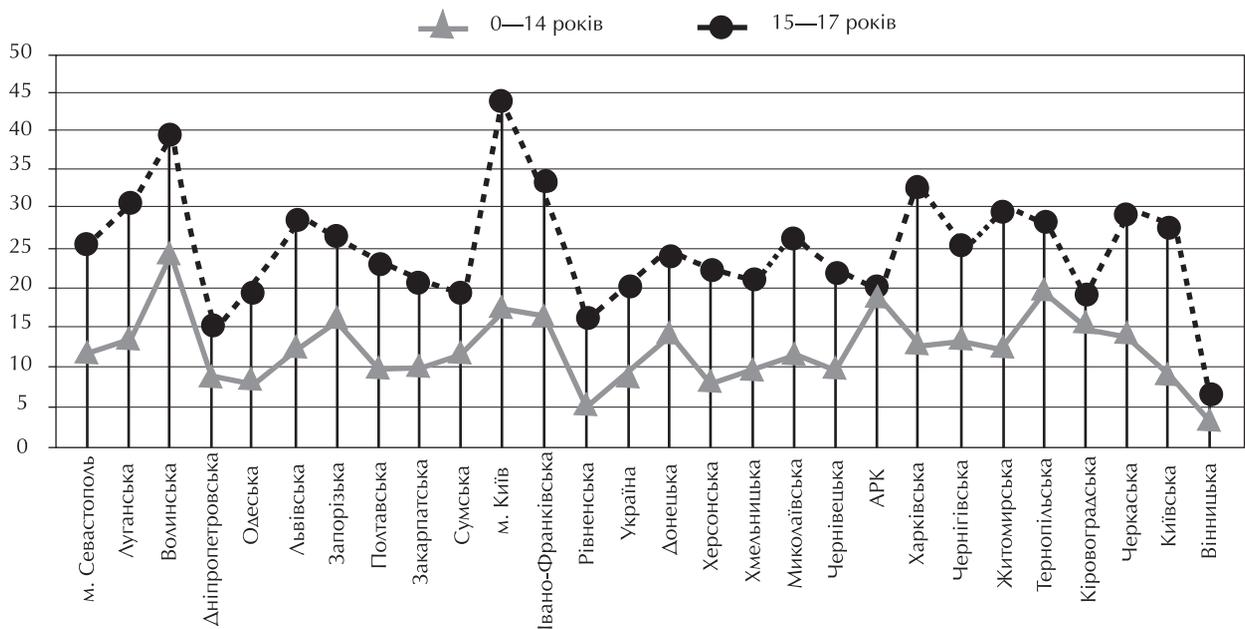


Рис. 14. Поширеність ожиріння серед дітей різного віку у 2012 р., на 1000 дитячого населення

у м. Києві (0,26), Харківській (0,25), Київській, Львівській та Рівненській областях (по 0,24), найнижчий рівень первинної інвалідності — у Закарпатській, Тернопільській (по 0,13) та Чернівецькій (0,14) областях.

#### Ліжковий фонд дитячої ендокринологічної служби

Загальна кількість дитячих ендокринологічних ліжок у системі Міністерства охорони здоров'я України у 2012 р. скоротилася і становила 607 ліжок, тоді як у 2011 р. — 614, у 2010 р. — 625, у 2007 — 627.

Забезпеченість ендокринологічними ліжками дитячого населення у 2012 р. дорівнювала 0,76 на 10 тис. дітей віком 0—17 років, що менше, ніж у 2010 і 2011 р. (0,77). З огляду на те, що останніми роками збільшується рівень інвалідизації дітей, які хворіють на ендокринну патологію, недостатня забезпеченість дитячими ендокринологічними ліжками впливає на доступність та якість надання спеціалізованої ендокринологічної допомоги в умовах стаціонару.

Звертає увагу низька забезпеченість дитячими ендокринологічними ліжками у 2012 р. у Луганській (0,15 на 10 тис. дитячого населення, тоді як у 2011 р. — 0,30), Вінницькій (0,33) та Закарпатській (0,39) областях.

Найбільша кількість дитячих ендокринологічних ліжок належить до ліжкового фонду обласних дитячих лікарень — 399 (65,73 %) ліжок. У 7 дитячих міських лікарнях розгорнуто 145 (23,89 %) ліжок, в ендокринологічних диспансерах — 35 (5,77 %), у 3 міських лікарнях для дорослих — 28 (4,61 %) ліжок.

Чисельність ліжок у дитячих обласних лікарнях до 2008 р. збільшувалася: з 354 у 2006 р. до 365—370

у 2007—2008 рр. У 2009 р. їх кількість зменшилася до 364 ліжок, у 2010 р. становила 369 ліжок, у 2011 р. — 384 ліжок, у 2012 р. — 399 ліжок.

У більшості регіонів України дитячі ендокринологічні ліжка розгорнуто у багатопрофільних обласних дитячих лікарнях, у Львівській та Вінницькій областях — в ендокринологічних диспансерах, де у відділеннях одночасно проходять стаціонарне лікування також дорослі хворі, від яких діти не відокремлені, при цьому не дотримуються санітарні норми, затверджені для дитячих відділень. Це негативно впливає як на санітарно-епідеміологічне оточення, так і на психологічний стан дітей.

До найважливіших показників роботи стаціонару належить середня кількість днів роботи ліжка за рік, середній обіг ліжка, середня тривалість перебування хворого на ліжку тощо. Середня кількість днів зайнятості дитячих ендокринологічних

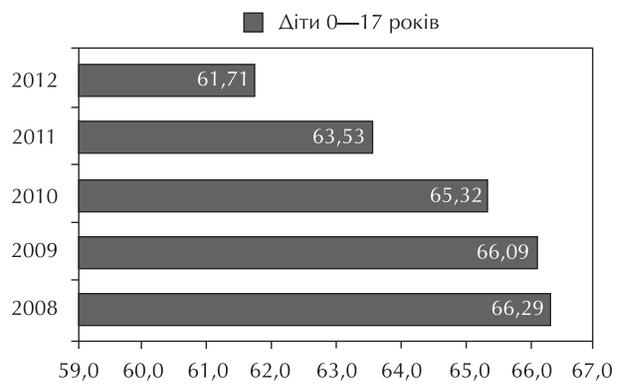


Рис. 15. Рівень диспансеризації дітей віком 0—17 років із захворюваннями ендокринної системи, на 1000 дитячого населення

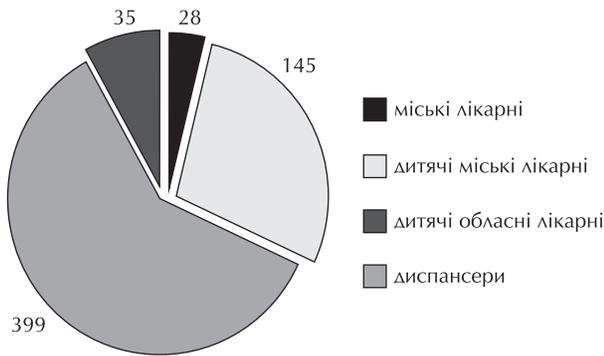


Рис. 16. Розподіл дитячих ендокринологічних ліжок за типами лікарняних закладів у 2012 р.

ліжок у 2012 р. в Україні становила 306,7 проти 306,5 і 315,6 дня у 2011 і 2010 рр. відповідно. Високі рівні зайнятості дитячих ендокринологічних ліжок зафіксовано у Київській (369,1), Луганській (360,8), Вінницькій (360,5) областях. Найменшу кількість днів були зайняті ендокринологічні ліжка у Волинській області (177,60) та м. Севастополі (183,5).

Подібну картину спостерігали і щодо середнього перебування хворого на дитячому ендокринологічному ліжку: у 2012 р. — 10,97, тоді як у 2011 і 2010 р. — 11,20 і 12,00 днів відповідно. Найвищий середній ліжко-день зафіксовано у м. Києві (12,59) та Херсонській області (12,42), низькі показники — у Волинській (6,70), Миколаївській (7,58) та Кіровоградській (7,92) областях.

Обіг ліжка, який дає уявлення про середню кількість хворих, котрі можуть пройти лікування протягом року на одному ліжку, у 2012 р. становив 27,96, у 2011 р. — 27,36, у 2010 р. — 26,30. Найвищим обіг ліжка був у Миколаївській області (45,05), низькі показники зафіксовано у Запорізькій (18,33) та Львівській (19,12) областях.

Зберігається практика госпіталізації дітей з ендокринною патологією, яка не потребує стаціонарної допомоги, їх обстеження можна проводити в амбулаторних умовах. Такі випадки можна розцінювати як недотримання протоколів (наказ МОЗ № 254 від 27.04.2006 р.), в яких чітко визначено показання до госпіталізації дітей з ендокринною патологією. Це стосується насамперед дифузного зоба, аутоімунного тиреоїдиту тощо. Також необґрунтовано тривалим було лікування дітей з дифузним зобом II–III ступеня: у 2012 р. — у Житомирській області (16,5) та АР Крим (15,6), у 2011 р. — у Дніпропетровській області та м. Києві, у 2010 році — у Вінницькій, Дніпропетровській і Чернігівській областях (14 днів і більше).

Летальність в умовах стаціонарних відділень хворих з ендокринною патологією та захворюваннями обміну речовин у 2012 р. становила 0,23 на 100 хворих, які вибули зі стаціонару, проти 0,22 і

0,24 — у 2011 і 2010 р. відповідно. Летальність дітей віком 0–17 років із цукровим діабетом у 2012 р. становила 0,06 на 100 госпіталізованих, тоді як у 2011 і 2010 р. — 0,03 і 0,08 відповідно. У 2012 р. померло внаслідок цукрового діабету 6 дітей: в Донецькій області — 2 хворих, у Дніпропетровській, Луганській, Харківській, Чернівецькій областях — по 1. Причиною смерті дітей був діабетичний кетоацидоз, який ускладнився набряком мозку. Основними причинами, які призвели до розвитку діабетичного кетоацидозу, були відсутність адекватного лікування (у дітей із соціально неблагополучних сімей, зокрема унаслідок відмови батьків від лікування інсуліном, самовільне і необґрунтоване зменшення дози інсуліну, пізні звернення по медичну допомогу тощо), приєднання тяжкого інфекційного захворювання.

## Висновки

В Україні спеціалізована допомога дітям з ендокринною патологією надається у лікувальних закладах системи МОЗ та НАМН України. Статистична звітність складається лише за даними звітів регіонів, без урахування показників надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією у закладах іншого підпорядкування. Це не дає змоги об'єктивно оцінити показники забезпечення лікарень дитячими ендокринологами, якості амбулаторного, стаціонарного лікування та диспансеризації тощо.

Збільшується кількість дитячих ендокринологів, які мають кваліфікаційні категорії, насамперед за рахунок зростання кількості лікарів вищої категорії.

У низці регіонів недостатньо є укомплектованість лікарень, насамперед поліклінічних відділень та районних лікарень, дитячими ендокринологами.

Поширеність ендокринної патології найбільша серед дітей віком 15–17 років і має тенденцію до збільшення, переважно за рахунок патології щитоподібної залози (дифузного зоба різного ступеня). Останніми роками серед дітей віком до 6 років та 7–14 років погіршилось виявлення ендокринної патології, яка у цих вікових групах представлена головним чином патологією зросту та надлишковою масою тіла (ожирінням). Причиною цього є відсутність виявлення і належної реєстрації захворювань як дитячими ендокринологами, так і лікарями первинної ланки.

У структурі поширеності захворювань ендокринної системи перше місце посідає дифузний зоб I ступеня, друге — ожиріння, третє — дифузний зоб II–III ступеня.

## Пропозиції

Згідно з резолюцією Європейської міністерської конференції ВООЗ з боротьби з ожирінням

(2006), слід поліпшити виявлення та профілактику ожиріння у дітей, а також проводити активне виявлення цукрового діабету 2 типу у цих хворих.

З метою адекватного патогенетичного лікування дітей з неонатальним цукровим діабетом та неонатальними гіпоглікеміями слід вчасно проводити генетичну діагностику цих розладів для обґрунтування належного лікування та збереження життя дітей.

Незважаючи на наявність затверджених наказом МОЗ України протоколів з дитячої ендокринології, де визначено показання до госпіталізації дітей з ендокринною патологією, у 2012 р. понад 20 % дітей було необґрунтовано госпіталізовано у спеціалізовані відділення. Для запобігання нецільовому використанню ліжок і коштів необхідно

дотримуватися показань для госпіталізації дітей у стаціонарні відділення.

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

Для поліпшення якості диспансерного спостереження за дітьми з діабетом, своєчасного виявлення хронічних ускладнень лікарі суміжних спеціальностей (неврологи, офтальмологи, хірурги) мають використовувати єдині підходи до їх діагностики та лікування згідно із затвердженими МОЗ України протоколами (наказ МОЗ № 254 від 27.04.2006 р.).

Необхідно розробити клінічні настанови щодо моніторингу цукрового діабету у дітей та щодо самоконтролю хвороби.

# Мелатонин: фізіологія і патологія розвиваючого організму (обзор літератури і власні дані)



**Е.И. Плехова**

ГУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України», Харків

Представлен аналітичний огляд літератури і результати власних досліджень за останні 30 років, присвячених вивченню ролі мелатоніну (МТ) в розвитку організму дитини, процесам його адаптації до середовищних факторів, участі в формуванні патологічних станів. Обговорюється можливість використання МТ як діагностичного критерію і лікувального фактора в педіатричній практиці.

**Ключові слова:** мелатонин, дитина, фізіологія, патологія.

Вперше інформація про мелатонин (МТ) як основний діючий речовина епіфізи (пінеальної залози) була опублікована в *Journal of American Chemical Society* вченим Йельського університету Аароном Лернером в 1958 році. Пізніше було встановлено, що попередником МТ є серотонін, а ключовими ферментами біосинтезу — N-ацетилтрансфераза і гідро-

ксилидол-O-метилтрансфераза (ГІОМТ) (рис. 1). Доведено, що інтенсивність утворення МТ у людини, як і у тварин, залежить від рівня освітленості з максимумом вночі протягом доби [13, 16, 39, 40, 60].

В середньому в організмі дорослої людини за добу синтезується близько 30 мг МТ. Рецептори до МТ (мембранні і ядерні) виявлені в різних органах і тканинах [2, 13, 49, 60]. Не зв'язаний з рецепторами МТ швидко гідроксидується або кон'югується з сульфатною або глюкуроновою кислотою в мікросомах печінки і виводиться з сечею у вигляді сульфатів і глюконідів. Основний метаболіт МТ в сечі — 6-гідроксимелатонін-сульфат, наявність якого в сечі дозволяє косвенно судити про продукцію МТ.

За останні 55 років після відкриття МТ чітко показано його участь в регуляції найважливіших фізіологічних процесів: формуванні біологічних ритмів, процесах адаптації, дозріванні і функціонуванні репродуктивної системи. МТ має імуномодулюючі, антиоксидантні, протипухлинні дії, впливає на метаболіс-

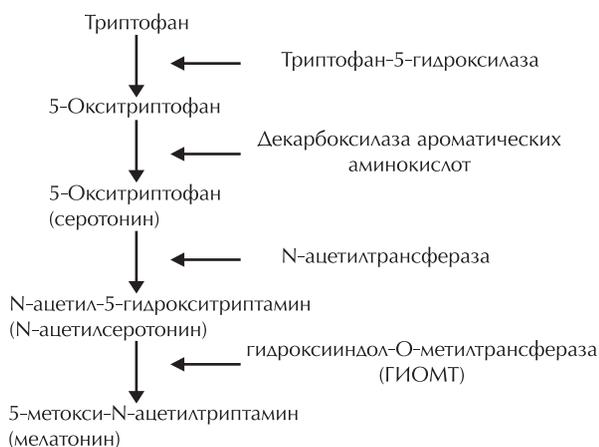


Рис. 1. Схема біосинтезу мелатоніну

Стаття надійшла до редакції 5 вересня 2013 р.

Плехова Олена Ігорівна, д. мед. н., проф., заст. директора з наукової роботи  
61153, м. Харків, просп. 50-річчя ВАКСМ, 52-А. Тел. (0572) 62-31-48  
E-mail: iozdp@iozdp.org.ua

кие процессы. Имеется достаточно экспериментальных и клинических доказательств его влияния на деятельность нервной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем [1, 3, 5, 6, 9, 13, 34, 42, 47].

В настоящее время доказано, что эпифиз не является исключительным органом, в котором осуществляется синтез МТ. Основным источником экстрапинеального МТ являются энтерохромовые клетки кишечника, МТ-продуцирующие клетки обнаружены в легких, под печеночной капсулой и в желчном пузыре, в корковом слое почек, в надпочечниках, яичниках, плаценте, эндометрии [11–13, 35].

Таким образом, учитывая широкий спектр действия МТ, большое количество МТ-продуцирующих клеток не только в эпифизе, но и во многих органах, можно думать о том, что МТ не только выполняет функции классического гормона, но и является паракриной сигнальной молекулой для локальной координации клеточных функций и межклеточных связей.

Многообразие присущих МТ биологических эффектов объясняют его включение в развитие организма ребенка задолго до его рождения, начиная с имплантации. Для того чтобы эмбрион не был отторгнут, МТ выступает в роли иммуномодулятора, способствуя установлению необходимого баланса Т-хелперов 1-го и 2-го типа, контролирующей продукцию простагландинов, предотвращая спонтанное сокращение матки. МТ выполняет защитные функции в отношении эмбриона и плода как мощный антиоксидант [6, 51].

Еще в 70-х годах было показано увеличение продукции МТ у беременных с максимумом во втором триместре с резким снижением перед родами, т. е. для поддержания беременности необходима достаточная концентрация МТ, а при его снижении создаются предпосылки для прерывания беременности [9].

МТ матери, проникая через фетоплацентарный барьер, обеспечивает также становление суточных ритмов плода, происходит синхронизация биоритмов матери и плода. После рождения ребенка концентрация МТ в крови постепенно нарастает, достигая максимума к 6-ти месяцам у мальчиков и к 1,5–2 годам у девочек, и остается на таком достаточно высоком уровне до начала полового созре-

вания, что обеспечивает блокирование пульсаторной секреции гонадолиберина [55].

Собственный суточный ритм продукции МТ формируется к 9–12 неделям жизни ребенка с пиком в 1–3 часа ночи, у недоношенных детей этот процесс происходит на 2–3 недели позднее.

Нарушение продукции МТ, который является неотъемлемой частью нейроэндокринной системы как универсальной системы адаптации, контроля и защиты организма, приводит к нарушению развития детского организма, формированию патологических состояний.

У недоношенных новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию или инфекцию, родовую травму, регистрируются достоверно более низкие показатели МТ, значительное его снижение на 5–7-е сутки является плохим прогностическим критерием для выживания новорожденного [10]. Дисфункция пинеальной железы может быть причиной внезапной смерти у новорожденных [47].

Как показали исследования, выполненные в Институте охраны здоровья детей и подростков, угнетение синтеза МТ является одним из важнейших патогенетических звеньев формирования истинного преждевременного развития [7, 58].

Долгое время вопрос о роли МТ в половом созревании человека оставался дискуссионным [17, 25, 41, 48, 54, 56, 57]. Сегодня положение о причастности МТ к пусковым механизмам полового созревания человека — реактивации пульсаторной секреции гонадолиберина, является общепризнанным [52].

Определение МТ у детей и подростков позволило установить его тесную связь с этапами полового созревания [17, 20, 24, 44, 46]. Как показали наши исследования, уровень экскреции МТ достоверно выше у подростков мужского пола [19]. В ряде работ пишут о более высоком содержании МТ у девочек и девушек [44].

Продукция МТ изменяется в динамике менструального цикла и зависит от менструального возраста (таблица). Однако даже у девушек с менструальным возрастом более 3 лет уровень МТ в период предполагаемой овуляции не снижается с последующим повышением в лютеиновую фазу, как у женщин репродуктивного возраста [9], что свидетельствует о незрелости системы обратных связей. У менструирующих девушек установлена

Таблица

Суточная экскреция мелатонина в динамике менструального цикла с различным менструальным возрастом (М ± m)

Менструальный возраст	Дни менструального цикла				
	1–6	7–13	14–18	19–24	25–30
Менее года	27,75 ± 3,14	32,10 ± 2,28	28,40 ± 2,89	31,30 ± 3,80	29,00 ± 3,74
1–3 года	31,50 ± 2,18	39,90 ± 1,60*	39,56 ± 5,46	36,30 ± 2,55	37,20 ± 2,50
Более 3 лет	31,60 ± 2,51	41,93 ± 1,47*	38,00 ± 2,70	39,63 ± 1,74	41,43 ± 6,21

Примечание. \* Достоверность различий в разные фазы менструального цикла (p &lt; 0,05).

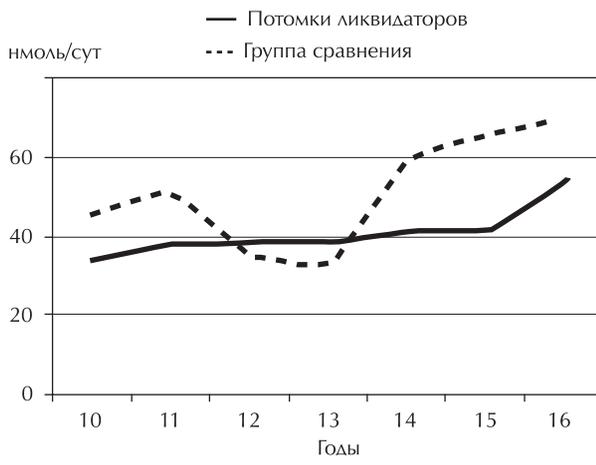


Рис. 2. Суточная экскреция мелатонина у потомков ликвидаторов аварии на ЧАЭС

положительная связь между МТ и эстроном ( $r = 0,56$ ) [17].

Обсуждается вопрос о взаимосвязи МТ и лептина в механизмах, контролирующих половое созревание человека. Не установлено прямых связей между МТ и гормоном жировой ткани, хотя каждый из них, по мнению авторов, причастен к процессу полового созревания [52].

Установлено, что высокое содержание МТ приводит к снижению продукции гонадотропных гормонов и задержке полового созревания независимо от пола [18, 22, 24, 43]. Необходимо подчеркнуть, что у больных с дисгенезией гонад, синдромом Шерешевского—Тернера, первичным гипогонадизмом, продукция МТ находится в пределах возрастной нормы или даже понижена [17].

Изучение динамики суточной экскреции МТ у потомков ликвидаторов аварии на ЧАЭС в течение полового созревания позволило выявить более раннее снятие мелатонинового блока (рис. 2), сопровождающееся активизацией гонадотропной функции и продукции тестостерона, на 1–1,5 года

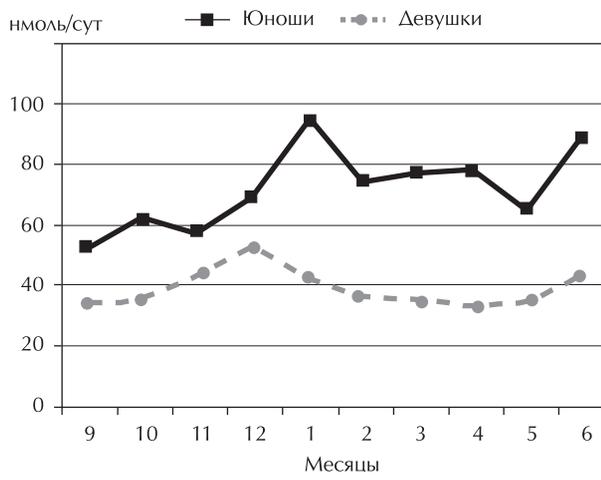


Рис. 3. Сезонные колебания продукции мелатонина у здоровых подростков

раньше по сравнению с жителями города Харькова, что и обеспечивало ускоренное начало полового созревания [33].

У здоровых подростков отчетливо прослеживаются сезонные колебания продукции МТ с максимумом в январе и достоверно более низкими показателями в осенние и весенние месяцы (рис. 3) [19, 37].

Сегодня имеются клинические исследования, подтверждающие участие МТ в формировании и прогрессировании ряда эндокринных заболеваний в детском возрасте: ожирения различного генеза, сахарного диабета 1 типа, диффузного нетоксического зоба. Более низкие показатели МТ зарегистрированы у мальчиков-подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода [26], что рассматривается авторами как риск формирования атеросклероза [31]. Аналогичная ситуация складывается у потомков ликвидаторов аварии на ЧАЭС, для которых характерно длительное снижение МТ в сочетании с дислипидопротеидемией атерогенной направленности [33]. При наследственно-конституциональной форме ожирения продукция МТ по результатам определения его основного метаболита повышена [46]. Возможно, у мальчиков это может быть одной из причин ожирения в подростковом возрасте. Снижение МТ зарегистрировано у детей с сахарным диабетом 1 типа [36], которое ассоциируется с тяжестью течения заболевания, нарушениями в липидном спектре, патологическими изменениями в нервной и сердечно-сосудистой системах. Разнонаправленные изменения продукции МТ имеют место и у подростков с диффузным нетоксическим зобом, частота и направленность которых определяется в значительной мере полом ребенка, изменениями в течении полового созревания, содержанием тиреоидных гормонов [32].

Клинические наблюдения последних двух десятилетий подтверждают значение нарушений продукции МТ и в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе язвенной болезни, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца у взрослых, что связывают со снижением продукции МТ в темное время суток; ревматоидного артрита, рака молочной железы, матки, яичников и простаты, гортани, щитовидной железы [2, 8, 11, 13, 14, 35, 45].

Значительно меньше изучается участие МТ в формировании патологических состояний в педиатрической практике.

Показано, что МТ играет важную роль в формировании гастродуоденита у потомков ликвидаторов аварии на ЧАЭС, а его уровень в пре- и раннем пубертате может использоваться как высокоинформативный прогностический показатель формирования хронической патологии желудочно-кишечного тракта у этого контингента [30]. О причастности МТ к развитию заболеваний

пищеварительной системы в детском возрасте пишут и другие исследователи [15, 38].

Имеются клинические наблюдения, подтверждающие участие МТ в формировании невротических расстройств, нарушений ритма сна и бодрствования в подростковом возрасте [23, 53].

Возникает вопрос, в какой мере определение концентрации МТ в крови, уровня суточной его экскреции или основного метаболита может использоваться в диагностике, прогнозе течения отдельных заболеваний? Сегодня имеется достаточно клинических наблюдений, позволяющих дать положительный ответ.

Определение МТ имеет большое значение в диагностике некоторых форм нарушения полового созревания, низкорослости, ожирения, прогноза течения сахарного диабета, формирования заболеваний пищеварительной системы, тяжести течения невротических расстройств, в том числе гиперактивности, депрессии [4, 23, 26, 46, 50, 53, 56].

Применение препаратов МТ у взрослых имеет многолетний опыт и с успехом используется для улучшения адаптации при смене часовых поясов, для нормализации сна при различных состояниях, препараты МТ оказывают положительное действие на интеллектуально-мнестические функции и эмоционально-личностную сферу. Препараты МТ используются у больных с артериальной гипертензией, в комплексном лечении ишемической болезни сердца, заболеваниях ЖКТ, при опухолях и нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона) [1, 2, 5, 11, 13, 14].

В последние годы появились клинические исследования использования МТ как лекарственного средства в педиатрии при нарушении сна различного генеза, аутизме, эпилепсии, фебрильных судорогах. У новорожденных МТ применяется как антиоксидант при асфиксии, внутриутробной инфекции. Описывается возможность применения МТ в адаптированном детском питании для употребления в дневное и ночное время, использования МТ как анальгезирующего препарата [53].

Доказана целесообразность и высокая эффективность применения МТ при полной форме преждевременного полового созревания у девочек [7].

Увеличение продолжительности светового дня в осенне-зимний период до 16 часов с использованием люминесцентных ламп дневного света (ЛПД — 4х — 20-001), по спектру излучения наиболее приближенных к спектру дневного света (освещенность 150–200 лк в различных точках палаты), позволило достоверно снизить МТ-продуцирующую активность у подростков с задержкой полового созревания, что сопровождалось выраженным повышением гонадотропных гормонов, особенно ФСГ и тестостерона [21, 27, 29].

С целью активизации сниженной продукции МТ у подростков с гипоталамическим синдромом нами предложено использование препарата метионина в возрастной дозировке. Являясь донатором метильных групп в реакции О-метилирования, он обеспечивает превращение N-ацетилсеротонина в МТ, что позволило повысить продукцию МТ до возрастной сезонной нормы [28, 29].

Таким образом, использование медикаментозных и немедикаментозных методов регуляции продукции МТ при ее нарушении вполне оправдано и может быть использовано в педиатрической практике.

Наблюдение за состоянием здоровья детей, длительное время получавших МТ в дозе 0,3–10,0 мг, не выявило отклонений в их развитии по сравнению с контрольной группой [53].

Учитывая важную роль МТ в развитии и формировании здоровья ребенка, следует принять во внимание, что нарушение режима сон-бодрствование (ночные дискотеки, работа в ночное время за компьютером), курение, употребление алкоголя, кофеин (кофе, чай, напитки типа кока-колы) могут привести к угнетению МТ-продуцирующей способности и, как следствие, к снижению адаптационных возможностей, нарушению функционирования ряда регуляторных и жизнеобеспечивающих систем, послужить основанием для возникновения патологических состояний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине // Русский мед. журнал. — 2004. — Т. 14, № 4. — С. 269–273.
2. Анисимов В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. — СПб: Система, 2007. — 40 с.
3. Арушунян Э.Ю., Арушунян Л.Г. Модуляторные свойства эпифизарного мелатонина // Пробл. эндокринологии. — 1991. — Т. 37, № 3. — С. 65–68.
4. Арушунян Э.Ю., Ованесова К.Б. Роль эпифиза в патогенезе депрессий // Журн. Высшей нервной деятельности. — 1991. — Т. 41, № 4. — С. 822–827.
5. Арушунян Э.Б. Уникальный мелатонин (биологические свойства и фармакология). — Ставрополь: СтГМА, 2006. — 400 с.
6. Беспятовых А.Ю., Бродский В.Я., Буракова О.В. и др. Мелатонин: теория и практика / Под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Голиченкова. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2009. — 100 с.
7. Верхованова О.Г. Лікування дівчаток із передчасним ізольованим телархе // Педіатрія. — 2011. — Т. 73, № 2. — С. 99–101.
8. Вознесенская Л.А. Продукция мелатонина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ...канд. мед. наук. — М., 1998. — 27 с.
9. Грищенко В.И. Роль эпифиза в физиологии и патологии женской половой системы. — Х.: Вища школа, 1979. — 248 с.
10. Кварацхелия Т.М. Діагностична та прогностична значущість індоламінів у недоношених новонароджених: автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Х., 2005. — 20 с.
11. Кветная Т.В., Князькин И.В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии. — СПб: ВМедА, 2003. — 93 с.
12. Кветной И.М., Коновалов С.С., Полякова В.О., Кветная Т.В. Экстрапинеальный мелатонин: место и роль в нейроиммуноэндокринной регуляции гомеостаза // 50 лет мелатонину: итоги и перспективы исследований: Всероссийская

- научно-практическая конференция. — СПб, 2008. — С. 22–23.
13. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновский Н.К., Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и патологии. — М.: ИД «Медпрактика-М», 2004. — 308 с.
  14. Коркушко О.В., Бондаренко Л.А., Шатило В.Б. и др. Роль гипофиза в развитии нарушений липидного обмена: клинично-экспериментальные параллели // Журн. Національної академії медичних наук України. — 2012. — Т. 18, № 3. — С. 326–333.
  15. Мальцев С.В., Ишкина Л.А. Клинично-функциональное значение мелатонина при хроническом гастродуодените у подростков // Педиатрия. — 2005. — № 5. — С. 13–16.
  16. Науменко Е.В., Полова Н.К. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы. — Новосибирск: Наука, 1975. — 218 с.
  17. Плехова Е.И. Половое созревание девочек и механизмы формирования его задержки (клинично-экспериментальное исследование): автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — М., 1986. — 47 с.
  18. Плехова Е.И. Особенности обмена индоламинов у девочек-подростков с задержкой полового развития // Пробл. эндокринологии. — 1987. — № 2. — С. 40–43.
  19. Плехова Е.И., Турчина С.И. Функциональная активность эпифиза подростков, суточные и годовые ритмы // Вестн. пробл. биол. и мед. — 1998. — Вып. 20. — С. 95–97.
  20. Плехова Е.И., Турчина С.И., Хижняк О.О. и др. Экскреция мелатонина у здоровых мальчиков-подростков в процессе полового созревания // Вестн. пробл. биол. и мед. — 1998. — Вып. 23. — С. 89–93.
  21. Плехова О.І., Турчина С.І. Спосіб лікування затримки статевого розвитку у хлопчиків-підлітків світлотерапією: Пат. 28631, UA, МПКА61 № 5/16 № 97073955; заявл. 12.11.97; опубл. 29.12.99; Бюл. № 8.
  22. Плехова О.І., Турчина С.І., Голобородько А.В. Роль мелатоніну у формуванні затримки статевого розвитку хлопців // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 1999. — № 2. — С. 35–36.
  23. Плехова Е.И., Матковская Т.Н., Проскурина Т.Ю. Особенности экскреции мелатонина у мальчиков-подростков с неврозами и неврозоподобными состояниями // Укр. вісн. психоневрології. — 1999. — Т. 7, вип. 3. — С. 96–98.
  24. Плехова Е.И., Хижняк О.О., Левчук Л.П. и др. Задержка полового развития мальчиков / Под ред. проф. Е.И. Плеховой. — М.: Знание-М, 2000. — 112 с.
  25. Плехова О.І. Регуляція статевого дозрівання людини: суперечливі та невирішені питання // Фізіологічний журн. — 2002. — Т. 48, № 2. — С. 11–12.
  26. Плехова Е.И., Турчина С.И., Хижняк О.О. Роль гормона МТ в патогенезе метаболических нарушений у больных с гипоталамическим синдромом пубертатного периода // Пробл. эндокринной патологии. — 2003. — № 3. — С. 61–65.
  27. Плехова Е.И., Турчина С.И. Особенности эпифизарно-гипофизарно-гонадных взаимоотношений при нарушении полового созревания и подходы к их коррекции // Здоровье мужчины. — 2004. — № 3 (10). — С. 205–207.
  28. Плехова О.І., Турчина С.І. Спосіб лікування дисліпопротеїдемії у хлопців з гіпоталамічним синдромом шляхом підвищення продукції мелатоніну: Пат. 9074, UA, МПК7 А61К37/00; № 20041108948; заявл. 02.11.04; опубл. 15.09.05; Бюл. № 9.
  29. Плехова Е.И., Турчина С.И. Методы коррекции мелатонинпродуцирующей активности у подростков с различной эндокринной патологией // Буковинський медичний вісник. — 2006. — № 4. — С. 144–146.
  30. Плехова Е.И., Кашина В.А., Калмыкова Н.В. О роли мелатонина в формировании хронического гастродуоденита у потомков ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Проблемы эндокринной патологии. — 2008. — № 2. — С. 13–17.
  31. Плехова Е.И., Калмыкова Н.В., Костенко Т.П., Кашина В.А. Снижение содержания мелатонина – фактор риска формирования атерогенной дислипидемии в детском возрасте // 50 лет мелатонину: итоги и перспективы исследований: Всероссийская научно-практическая конференция. — СПб, 2008. — С. 32–33.
  32. Плехова Е.И., Турчина С.И. Мелатонин и его возможное участие в функционировании щитовидной железы в пубертатном периоде // Проблемы эндокринной патологии. — 2011. — № 2. — С. 29–35.
  33. Плехова О.І., Костенко Т.П., Бутенко А.І., Перевозчиков В.В. Особливості перебігу пубертатного періоду у дітей із сімей з радіаційно обтяженим анамнезом батька // Здоров'я нащадків ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції: монографія / Під ред. М.М. Коренева. — Х., 2011. — С. 82–120.
  34. Полякова В.О., Кветной И.М. Мелатонин: структурно-функциональное единство пинеальной железы и тимуса в нейроиммуноэндокринной регуляции гомеостаза // 50 лет мелатонину: итоги и перспективы исследований: Всероссийская научно-практическая конференция. — СПб, 2008. — С. 34.
  35. Рапопорт С.И., Жернакова Н.И., Процаев К.И., Кветной И.М. Мелатонин-продуцирующие клетки слизистой оболочки желудка при язвенной болезни // 50 лет мелатонину: итоги и перспективы исследований: Всероссийская научно-практическая конференция. — СПб, 2008. — С. 36.
  36. Турчина С.И., Будрейко Е.А. Изменение мелатонин-продуцирующей активности у подростков, больных сахарным диабетом // 50 лет мелатонину: итоги и перспективы исследований: Всероссийская научно-практическая конференция. — СПб, 2008. — С. 40.
  37. Турчина С.И., Шляхова Н.В. Сезонные ритмы продукции МТ и иммунореактивности у здоровых детей // 50 лет мелатонину: итоги и перспективы исследований: Всероссийская научно-практическая конференция. — СПб, 2008. — С. 41.
  38. Тяжка О.В., Боброва В.І., Хомінська З.Б. Клінічно-функціональне значення мелатоніну при хронічному гастродуоденіті у дітей // Педіатрія. — 2011. — Т. 73, № 2. — С. 7–11.
  39. Anisimov V.N. The solar clock of ageing // Acta Gerontol. — 1996. — Vol. 46. — P. 10–18.
  40. Arendt J. Melatonin and the mammalian pineal gland. — Chapman and Hall, 1995. — 331 p.
  41. Cavallo A. Melatonin and human puberty. Current perspectives // J. Pineal Res. — 1993. — Vol. 15. — P. 115–121.
  42. Carrillo-Vico A., Guerrero J.M., Lardone P.J., Reiter R.J. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system // Endocrine. — 2005. — Vol. 27. — P. 189–200.
  43. Cohen H.N., Hay I.D., Annesley T.M. et al. Serum immunoreactive melatonin in boys with delayed puberty // Clin. Endocrinol. — 1982. — Vol. 17. — P. 291–297.
  44. Crowley S.J., Acebo C., Carskadon M. Human puberty: Salivary melatonin profiles in constant conditions // Developmental Psychobiology. — 2012. — Vol. 54. — P. 468–473.
  45. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Sanchez-Sanchez J. et al. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease // J. Pineal Res. — 2010. — Vol. 49. — P. 14–22.
  46. Fideleff H., Boquete H., Fideleff G. et al. Gender-related differences in urinary 6-sulfatoxymelatonin levels in obese pubertal individuals // Journal of Pineal Research. — 2006. — Vol. 40. — P. 214–218.
  47. Gitto E., Aversa S., Reiter R. et al. Update on the use of melatonin in pediatrics // J. Pineal Res. — 2011. — Vol. 50. — P. 21–28.
  48. Gupta D. The pineal gland in relation to growth and development in children // J. Neural. Transmiss. — 1986. — Suppl. 21. — P. 217–232.
  49. Jan J., Reiter R., Wong P. et al. Melatonin has membrane receptor-independent hypnotic action on neurons: a hypothesis // J. Pineal Res. — 2011. — Vol. 50. — P. 233–240.
  50. Karasek M., Stawerska R., Smyczynska J., Lewinski A. Increased melatonin concentration in children with growth hormone deficiency // Journal of Pineal Research. — 2007. — Vol. 42. — P. 119–124.
  51. Lampiao F., S Du Plessis S. New developments of the effect of melatonin on reproduction // World J. Obstet. Gynecol. — 2013. — Vol. 2, N 2. — P. 15–22.
  52. Molina-Carballo A., Fernandez-Tardaguila E., Uberos-Fernandez J., Seiquer I. Longitudinal study of the simultaneous secretion of melatonin and leptin during normal puberty // Horm. Res. — 2007. — N 68. — P. 11–19.
  53. Sanchez-Barcelo E., Mediavilla M., Reiter R. Clinical uses of melatonin in pediatrics // International Journal of Pediatrics. — 2011. — <http://dx.doi.org/10.1155/2011/892624>.
  54. Sizonenko P.C. Physiology of puberty // J. Endocrinol. Invest. — 1989. — Vol. 12. — P. 59–63.
  55. Silman R.E. Melatonin and human gonadotrophin-releasing hormone pulse generator // J. Endocrinol. — 1991. — Vol. 128. — P. 7–11.
  56. Van Geijlswijk I., Mol R., Egberts T., Smits M. Evaluation of sleep, puberty and mental health in children with long-term melatonin treatment for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia // Psychopharmacology. — 2011. — Vol. 216. — P. 111–120.
  57. Waldhauser F., Steger H. Changes in melatonin secretion with age and pubescence // J. Neural. Transmiss. — 1986. — Vol. 21. — P. 183–197.
  58. Waldhauser F., Boepple P.A., Schemper M. et al. Serum melatonin in central precocious puberty is lower than in age-matched prepubertal // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73. — P. 793–796.
  59. Waldhauser F., Kitsmuller E., Hofmann B. Melatonin and gonadal abnormalities // Pineal Update. — 1997. — Vol. 966. — P. 245–254.
  60. Yu H-S., Reiter R.J. Melatonin. Biosynthesis, physiological effects, and clinical applications // Boca Raton. — FL: CRC Press, 1993. — 527 p.

## Мелатонін: фізіологія та патологія організму, що розвивається (огляд літератури і власні дослідження)

О.І. Плехова

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

Представлено аналітичний огляд літератури та результати власних досліджень за останніх 30 років, присвячених вивченню ролі мелатоніну в розвитку організму дитини, процесах її адаптації до чинників середовища, участі у формуванні патологічних станів. Обговорюється можливість використання мелатоніну як діагностичного критерію та лікувального засобу в педіатричній практиці.

**Ключові слова:** мелатонін, дитина, фізіологія, патологія.

## Melatonin: physiology and pathology of the developing organism (literature review and own research data)

O.I. Plekhova

Institute of Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine, Kharkiv

The article presents an analytical review of literature and the results of own researches over the last 30 years, devoted to the study of the melatonin role in the development of the child, the process of adaptation to environmental factors, participation in the formation of pathological conditions. The possible use of melatonin as a diagnostic criteria and therapeutic agent in pediatric practice is also considered.

**Key words:** melatonin, child, physiology, pathology.

# Метаболічний синдром у дітей та підлітків: етіологія, патогенез і клінічні вияви



**О.В. Большова, Т.М. Маліновська**

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

**Мета роботи** — вивчення клініко-лабораторних виявів метаболічного синдрому в дітей та підлітків.

**Матеріали та методи.** Обстежено 25 хворих віком від 10 до 18 років. У всіх пацієнтів оцінювали антропометричні параметри (маса тіла, індекс маси тіла, об'єм талії і стегон), визначали вміст глюкози натще, загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ), низької (ХС ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ХС ЛПОНЩ), а також імунореактивного інсуліну. Усім хворим проводили тест толерантності до вуглеводів.

**Результати та обговорення.** Проведений аналіз клініко-лабораторних показників у дітей та підлітків показав, що до складників метаболічного синдрому належать: абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія (підвищення рівня ЗХС, ТГ, зниження ХС ЛПВЩ), порушення вуглеводного обміну (гіперглікемія натще, порушення толерантності до вуглеводів, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність). Ступінь вираженості цих змін залежить від ступеня ожиріння.

**Висновки.** Виявлені порушення засвідчують, що вже в дитинстві відбувається формування патологічних ланок метаболізму, які в зрілому віці серйозно загрожують розвитком характерних для метаболічного синдрому серцево-судинних та інших ускладнень. Це вимагає розробки програм з виявлення, обстеження та обов'язкового диспансерного спостереження дітей із групи ризику розвитку метаболічного синдрому.

**Ключові слова:** діти, підлітки, метаболічний синдром, ожиріння.

**М**етаболічний синдром (МС) — комплекс патогенетично пов'язаних між собою метаболічних, гемодинамічних і гормональних порушень, що прискорюють розвиток і прогресування атеросклерозу, серцево-судинних захворювань та цукрового діабету (ЦД) 2 типу. На сьогодні основні ознаки МС — це абдомінальне ожиріння, порушення толерантності до глюкози (ПТГ) або ЦД 2 типу, артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпопротеїдемія [1, 4].

Тривалість порушень і відсутність явного моменту маніфестації розладів змушує шукати причини цієї патології в дитячому та підлітковому віці.

За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF, 2007), поширеність МС у світі становить близько 20–25 %. Дані у віковій групі від 12 до 19 років, отримані в ході Національного діагностичного дослідження, присвяченого здоров'ю й

харчуванню (NHANES III), з використанням модифікованих критеріїв АТР III для підлітків, показали, що від цього синдрому страждають приблизно 10 % населення. Основна ознака, яка дає підстави зарахувати пацієнта до групи ризику формування МС, — це ожиріння. Встановлено, що ожиріння вже в ранньому віці асоційоване з кардіоваскулярною патологією, порушенням психологічної адаптації та якості життя хворого [7, 9]. Спільність механізмів формування порушень із такими при ЦД 2 типу дала змогу розглядати МС як його предиктор, оскільки відомо, що інтолерантність до глюкози існує близько 5–6 років до моменту маніфестації діабету.

Встановлені такі чинники, що сприяють розвитку МС: ожиріння, малорухливий спосіб життя, висококалорійне харчування, вік, стать, генетична схильність.

Стаття надійшла до редакції 20 вересня 2013 р.

Большова Олена Василівна, д. мед. н.,  
керівник відділу дитячої ендокринної патології  
04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69. Тел. (044) 431-02-85

Певну роль відіграють різноманітні фактори, що впливають внутрішньоутробно та в перші роки життя дитини: гестаційний діабет у матері, низька маса тіла при народженні, особливості годування, генетичні й соціально-економічні чинники. У результаті формуються такі стани, як ожиріння, порушення рівня глюкози в крові, МС. Крім того, розвитку ожиріння сприяє урбанізація, незбалансована дієта й малорухливий спосіб життя [6, 11]. В останні 30 років частота надлишкової маси тіла та ожиріння серед дітей, і особливо підлітків, зростає майже втричі. Різне збільшення кількості підлітків з ожирінням відбувається практично у всіх країнах світу і становить від 3,8 до 51,7 %. В Україні ожиріння посідає стабільно друге місце у структурі дитячої ендокринної патології [2]. Щорічно діагноз ожиріння встановлюють 25–27 тис. хворим віком 0–17 років.

Серед зовнішніх факторів особливе значення має малорухливий спосіб життя людей, зумовлений економічним підйомом, процесами урбанізації, розвитком нових технологій. Надлишкове харчування з високим рівнем споживання насичених жирів і вуглеводів, що легко засвоюються, зниження фізичної активності сприяють формуванню абдомінального типу ожиріння й прогресуванню інсулінорезистентності (ІР) [9, 11].

Останніми роками з'явилися повідомлення про можливий внесок хронічних стресорних впливів у патогенез МС. Хронічна стрес-індукована стимуляція вісі гіпоталамус – гіпофіз – наднирники (ГГНВ) може викликати підвищену, з порушенням добового ритму, секрецію кортизолу. Найважливіші ефекти підвищеної секреції кортизолу на ранніх етапах дисрегуляції ГГНВ – централізація жиру й формування абдомінального типу ожиріння [9, 15].

Відповідно до сучасних уявлень можна виокремити такі механізми формування метаболічного каскаду.

#### **Фактори сприяння:**

- наявність ожиріння (до виникнення МС) незалежно від його генезу;
- генетичний дефект ліпопротеїдної асоціації;
- ураження підшлункової залози на різних стадіях онтогенезу;
- генетичний дефект інсулінових рецепторів або їхнє ураження в результаті внутрішньоутробних впливів.

#### **Фактори реалізації (розв'язання):**

- надлишкове споживання вуглеводів і ліпідів;
- малорухливий спосіб життя;
- частий вплив стресів.

#### **Таким чином, розвитку МС сприяють:**

- сімейний анамнез – ожиріння, АГ, ішемічна хвороба серця (ІХС), ЦД родичів першого ступеня споріднення;
- низька маса тіла при народженні (менше 3000 г);
- наростання маси тіла в динаміці;

- абдомінальне ожиріння;
- низька фізична активність;
- хронічний стрес.

Ключовим моментом формування МС є ІР, що запускає хибне коло симптомів, які призводять до тяжких серцево-судинних ускладнень [11, 12].

Поза залежністю від причини ІР компенсаторною реакцією організму стає підвищення продукції інсуліну підшлунковою залозою з формуванням гіперплазії β-клітин. Здатність реагувати на підвищені концентрації глюкози втрачається поступово. Гіперінсулінемія зменшує кількість рецепторів на клітинках-мішенях і сприяє формуванню ожиріння. У результаті виникає відносний дефіцит інсуліну, маркером якого слугує ПТГ зі зниженням її утилізації в тканинах. При цьому відбувається компенсаторна активація глікогенолізу в печінці, що призводить до додаткового продукування глюкози з гіперглікемією. На цьому етапі відбувається маніфестація ЦД [17, 18].

Важливий патогенетичний механізм формування ІР становить власне ожиріння [6]. Його перебіг характеризується дисліпопротеїдемією – збільшенням у крові вмісту тригліцеридів (ТГ) і зниженням вмісту ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у поєднанні з підвищенням концентрації ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [5, 6, 8].

Сполучення гіперінсулінемії, зниження вмісту ЛПВЩ та підвищення концентрації ЛПНЩ відоме під назвою «атерогенна метаболічна тріада». Маркерами атерогенної метаболічної тріади слугують показники обсягу талії понад 90 см і вміст ТГ більше ніж 2,3 ммоль/л [9].

У підлітків з МС, особливо при значному абдомінальному ожирінні, уже в 14–15 років діагностуються початкові вияви дисліпопротеїдемії. Виявлені в дітей порушення слугують чинниками підвищеного ризику розвитку атеросклерозу та інших серцево-судинних захворювань у дорослому віці, тому потребують своєчасної та ефективної медикаментозної корекції [12, 14, 16].

#### **Основні клінічні та лабораторні вияви МС:**

- абдомінально-вісцеральне ожиріння;
- ІР та компенсаторна гіперінсулінемія;
- дисліпідемія;
- АГ;
- ПТГ/ЦД 2 типу;
- прозапальний і протромбічний стан;
- ранній атеросклероз/ІХС;
- мікроальбумінурія.

МС розвивається поступово і тривалий час перебігає без явної клінічної симптоматики. Припускають, що в генетично схильних осіб спочатку розвивається абдомінально-вісцеральне ожиріння й/або ІР, а потім поступово формуються метаболічні порушення, що прогресують із часом, особливо на тлі наростання ожиріння і збільшення ІР під впливом таких чинників, як гіподинамія, висо-

Таблиця 1

**Критерії діагностики метаболічного синдрому (IDF, 2006)**

Центральне ожиріння (визначається відповідно до ОТ з етнічними особливостями)	За ІМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> вимір ОТ не потрібен
<b>+ будь-які два з наведених чинників:</b>	
Підвищення рівня ТГ	≥ 1,7 ммоль/л (≥ 150 мг/дл) або специфічна терапія дисліпідемії
Зниження ХС ЛПВЩ	Чоловіки: < 1,03 ммоль/л (< 40 мг/дл) Жінки: < 1,29 ммоль/л (< 50 мг/дл)
Підвищення рівня АТ	Систолічний АТ ≥ 130 мм рт. ст. Діастолічний АТ ≥ 85 мм рт. ст. або терапія раніше діагностованої АГ
Підвищення рівня глюкози крові	Рівень натще: 5,6 ммоль/л (> 100 мг/дл) або діагностований ЦД 2 типу При концентрації > 5,6 ммоль/л рекомендується проведення ОГТТ

кокалорійне харчування з надлишковим вмістом жирів, вік та ін. [13].

У зв'язку з надзвичайною клінічною й соціальною важливістю проблеми 2006 року IDF був прийнятий Консенсус по МС, що визначив ознаки цього захворювання, стратегію ведення таких пацієнтів і цільові параметри лікування. Діагностичні критерії МС представлено в табл. 1.

Оскільки МС у різному віці має свої особливості, IDF (2007) диференціювала нове визначення цієї патології залежно від віку на три групи: від 6 до 9 років, від 10 до 15 років, старше 16 років. У всіх трьох групах абдомінальне ожиріння — основна умова встановлення діагнозу «метаболічний синдром».

У дітей віком 10 років і більше можна діагностувати МС за наявності абдомінального ожиріння та двох або більше інших компонентів (підвищених

ТГ, зниженого холестерину ЛПНЩ, високого артеріального тиску (АТ), підвищеного рівня глюкози крові). Визначення маркерів МС у дитячому та підлітковому віці необхідно проводити в динаміці, оскільки на тлі зростання і статевого розвитку змінюються показники АТ, рівня ліпідів, чутливості до інсуліну, статура [5].

У комюніке Міжнародної діабетичної федерації в червні 2007 року були представлені нові критерії діагностики МС у дітей як предиктора формування ЦД 2 типу (табл. 2).

Діти до 6 років вилучені, тому що на сьогодні переконлива доказова база щодо цієї групи відсутня.

IDF вважає, що МС не може бути діагностований у дітей молодше 10 років, однак вони потребують ретельного обстеження, негайних заходів

Таблиця 2

**Критерії діагностики метаболічного синдрому в дітей та підлітків (IDF Consensus, 2007)**

Вік	Ожиріння	ТГ	ЛПВЩ	АТ	Глюкоза (ммоль/л)
6–10 років	> 90 перцентиля	МС не може бути діагностований, але зазначені дослідження слід зробити у випадку наявності в сімейному анамнезі МС, ЦД 2 типу, дисліпідемії, кардіоваскулярної патології, АГ й/або ожиріння			
<b>МС</b>					
10–16 років	> 90 перцентиля	> 1,7 ммоль/л (≥ 150 мг/дл)	< 1,03 ммоль/л (< 40 мг/дл)	Систолічний АТ: ≥ 130 мм рт. ст. або діастолічний АТ: ≥ 85 мм рт. ст.	> 5,6 ммоль/л (> 100 мг/дл) або діагностований ЦД 2 типу При концентрації > 5,6 ммоль/л рекомендується проведення ОГТТ
<b>МС (використовуються критерії IDF для дорослих)</b>					
> 16 років	Центральне ожиріння: ОТ > 94 см у чоловіків і > 80 см у жінок європейської раси (з етноспецифічними особливостями для інших груп)	> 1,7 ммоль/л (≥ 150 мг/дл)	Для чоловіків: < 1,03 ммоль/л (< 40 мг/дл) Для жінок: < 1,29 ммоль/л (< 50 мг/дл) Або специфічна терапія таких порушень в анамнезі	Систолічний АТ: ≥ 130 мм рт. ст. або діастолічний АТ: ≥ 85 мм рт. ст.	> 5,6 ммоль/л (> 100 мг/дл) або діагностований ЦД 2 типу При концентрації > 5,6 ммоль/л рекомендується проведення ОГТТ

щодо зниження маси тіла та суворого контролю за цим показником і надалі підлягають постійному нагляду. Це особливо актуально у випадках обтяженості сімейного анамнезу МС, ЦД 2 типу, дисліпідемією, серцево-судинними захворюваннями, АГ та/або ожирінням [5].

У дітей старше 10 років МС діагностується за абдомінального ожиріння, наявності двох і більше інших ознак: підвищення концентрації ТГ, ЛПВЩ, рівня АТ, глюкози крові.

У підлітків старше 16 років використовуються всі критерії IDF для дорослих, зокрема оцінка окружності талії.

## Матеріали та методи

Обстежено 25 дітей та підлітків (із них 11 хлопчиків та 14 дівчаток) із МС віком від 10 до 18 років, які пройшли обстеження та лікування у відділенні дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Середній вік становив ( $13,6 \pm 2,4$ ) року.

У всіх хворих вивчали анамнез життя, оцінювали антропометричні параметри (маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ) та стегон (ОС), їх співвідношення ОТ/ОС). Для діагностики надлишку маси тіла та ожиріння застосовували ІМТ або індекс Кетле, який розраховували відповідно до співвідношення маси тіла до зросту, піднесеного у квадрат ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Відповідно до рекомендацій ВООЗ (1997) ІМТ у межах  $20\text{--}24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$  визначали як нормальну масу тіла, ІМТ  $25\text{--}29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$  оцінювали як надлишкову масу, ІМТ  $30,0\text{--}34,9 \text{ кг}/\text{м}^2$  – як ожиріння (I ступеня),  $35,0\text{--}39,0 \text{ кг}/\text{м}^2$  – як виражене ожиріння (II ступеня),  $> 39,0 \text{ кг}/\text{м}^2$  – дуже виражене ожиріння (III ступеня). Критерієм абдомінального ожиріння вважали  $\text{ОТ} > 80 \text{ см}$  у дівчаток і  $> 94 \text{ см}$  у хлопчиків. При значеннях  $\text{ОТ}/\text{ОС} > 0,85$  у дівчаток та  $> 0,9$  у хлопчиків констатували абдомінально-вісцеральну або андройдну (верхню) форму ожиріння, а індекс  $\text{ОТ}/\text{ОС}$ , менший указаних значень, відповідав глотеофеморальному, або гіноїдному (нижньому), типу ожиріння. У результаті усі обстежувані з надлишком маси тіла й ожирінням були розділені на 2 групи залежно від показника індексу  $\text{ОТ}/\text{ОС}$ : 1 група (18 пацієнтів) із вісцероабдомінальним жировідкладенням (55,7 % дівчаток, 44,3 % хлопчиків); 2 група (7 пацієнтів) – із глотеофеморальним (48 % дівчаток, 52 % хлопчиків).

АТ вимірювали на правій руці, рівні АТ оцінювали за віковими критеріями. Стан вуглеводного обміну оцінювали за результатами стандартного глюкозотолерантного тесту при пероральному навантаженні глюкозою з розрахунку  $1,75 \text{ г}/\text{кг}$  маси тіла за методикою ВООЗ. Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидантним методом.

Нормальними значеннями вважали  $3,3\text{--}5,5 \text{ ммоль}/\text{л}$ . ПТГ діагностували за рівнем глюкози  $7,8\text{--}11,1 \text{ ммоль}/\text{л}$  через 120 хв після навантаження глюкозою. Рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ЛПВЩ і ТГ визначали ферментативним оксидазним методом за допомогою стандартних наборів фірми Boehringer-Mannheim (Mannheim, Німеччина). ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Фрідвальда:  $\text{ХС ЛПНЩ} (\text{ммоль}/\text{л}) = \text{ЗХС} - (\text{ТГ} : 2,2 + \text{ХС ЛПВЩ})$ . Атерогенність сироватки оцінювали за критеріями, рекомендованими Європейським товариством з вивчення атеросклерозу. Показники ліпідів, ліпопротеїдів вважалися нормальними, якщо  $\text{ЗХС} < 5,0 \text{ ммоль}/\text{л}$ ,  $\text{ХС ЛПВЩ} > 1,55 \text{ ммоль}/\text{л}$ ,  $\text{ХС ЛПНЩ} < 3,34 \text{ ммоль}/\text{л}$ ,  $\text{ХС ЛПДНЩ} < 1,03 \text{ ммоль}/\text{л}$ ,  $\text{ТГ} < 1,7 \text{ ммоль}/\text{л}$ . Коефіцієнт атерогенності розраховували за формулою  $\text{ХС ЛПНЩ}/\text{ХС ЛПВЩ}$ . За норму прийняте його значення нижче 2,5.

Рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) визначали ферментативним методом наборами Siemens. Наявність ІР встановлювали за рівнем ІРІ понад  $20 \text{ мкОД}/\text{мл}$ . Для оцінки чутливості до інсуліну розраховували індекс ІР НОМА-ІР (Homeostatic Model Assessment – оцінка гомеостатичної моделі)  $[\text{інсулін крові натще} (\text{мкОД}/\text{мл}) \times \text{глюкоза крові натще} (\text{ммоль}/\text{л})/22,5]$ , який за норми не перевищує 2,77.

Синдром ІР встановлювали на основі таких діагностичних маркерів: вміст глюкози натще – більше  $6,1 \text{ ммоль}/\text{л}$ , через 2 год після навантаження глюкозою –  $7,8\text{--}11,1 \text{ ммоль}/\text{л}$ ; вміст у крові інсуліну натще – вище  $20 \text{ мкОД}/\text{мл}$  (норма  $7\text{--}17 \text{ мкОД}/\text{мл}$ ), показник НОМА-ІР  $[\text{інсулін крові натще} (\text{мкОД}/\text{мл}) \times \text{глюкоза крові натще} (\text{ммоль}/\text{л})/22,5]$ , який у нормі не перевищує 2,77; ІМТ – більше  $28 \text{ кг}/\text{м}^2$ ; ОТ – понад  $94 \text{ см}$  (у чоловіків/хлопців), понад  $80 \text{ см}$  (у жінок/дівчат); вмісту в крові ТГ – більше  $1,7 \text{ ммоль}/\text{л}$ ; вміст у крові ЗХС – вище  $5,2 \text{ ммоль}/\text{л}$ .

МС діагностували згідно з останнім протоколом міжнародного Консенсусу з дитячого ожиріння (2006) на підставі таких діагностичних критеріїв: вісцероабдомінальне ожиріння, рівень ТГ  $> 1,3 \text{ ммоль}/\text{л}$  (незалежно від статі), рівень ХС ЛПВЩ  $< 1,3 \text{ ммоль}/\text{л}$  у дівчаток і  $< 1,03 \text{ ммоль}/\text{л}$  у хлопчиків, АГ (рівень АД  $> 90$ -го перцентилія для цього зросту, віку і статі), глікемія натще  $> 5,5 \text{ ммоль}/\text{л}$ .

Хворих дітей розподілено на чотири клінічні групи залежно від ІМТ. До I групи ввійшло 17 дітей з ІМТ від  $25$  до  $29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ , до II групи – 28 пацієнтів з ІМТ  $30\text{--}34,9 \text{ кг}/\text{м}^2$  (ожиріння I ступеня), до III групи – 28 пацієнтів з ІМТ  $35,0\text{--}39,9 \text{ кг}/\text{м}^2$  (ожиріння II ступеня), до IV групи – 28 пацієнтів з ІМТ  $> 39,9 \text{ кг}/\text{м}^2$  – (ожиріння III ступеня).

Усім пацієнтам призначали гіпокалорійне харчування і традиційну терапію, яка включала вітаміни групи В, діуретики, препарати магнію та пре-

парати, що нормалізують судинний тонус. Розрахунок калорійності добового раціону проводився з урахуванням індивідуальних характеристик пацієнтів і в середньому складав 1400–1800 ккал/доба з умістом 25–30 % жиру від добової норми калорій і обмеженням надходження жирів тваринного походження (до 10 % від загальної кількості жиру), вуглеводів, що швидко засвоюються, і холестерину (до 250–300 мг/доба), збільшенням у раціоні продуктів з високим вмістом клітковини.

До контрольної групи ввійшло 15 здорових дітей відповідного віку (середній вік  $(15,6 \pm 1,9)$  року).

Статистичну обробку даних проводили методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента. Розходження вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

На момент обстеження основними скаргами дітей та підлітків з МС були: надлишкова маса тіла – у 25 (100,0 %) осіб, головний біль – у 15 (60,0 %), підвищення АТ – у 21 (84,0 %) дитини.

З'ясовуючи анамнез, особливу увагу звертали на спадковість. У 5 (20,0 %) обстежених надлишкова маса тіла була в обох батьків, у 8 (32,0%) – тільки в одного (у матері частіше, ніж у батька). Родичі, які страждали від ожиріння, були у 56,0 % обстежених, від ЦД 2 типу – у 4,0 % дітей.

Проаналізувавши значення ІМТ, у 2 (8,0 %) із 25 пацієнтів спостерігали надлишкову масу, ожиріння I ступеня виявили в 15 (60,0 %) дітей, II ступеня – у 7 (28,0 %), III ступеня – в 1 (4,0 %) дитини (рис. 1).

Відповідно до результатів наших досліджень серед 11 хлопчиків з ознаками МС ОТ більше ніж 94 см була у 8 дітей. В 1 (9,1 %) з 11 обстежених хлопчиків виявлено надлишкову масу (1 група), у 6 (54,5 %) – ожиріння I ступеня (2 група), у 3 (27,3 %) – ожиріння II ступеня (3 група), в 1 (9,1 %) – ожиріння III ступеня (4 група).

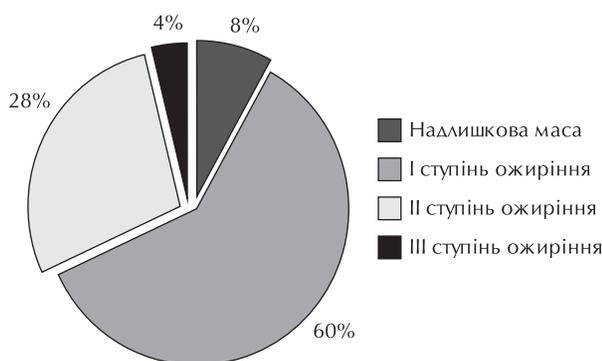


Рис. 1. Розподіл дітей та підлітків із МС залежно від ступеня ожиріння

В усіх дівчат (14) виявлено ОТ понад 80 см. В 1 (7,1 %) з них діагностували надлишкову масу (1 група), у 9 (64,3 %) – ожиріння I ступеня (2 група), у 4 (28,6 %) – ожиріння II ступеня (3 група) (табл. 3).

АГ у дітей і підлітків з надлишковою масою тіла й ожирінням – перший і найчастіше реєстрований клінічний вияв МС (у 75,6–77 % випадків) [12, 14].

В останніх рекомендаціях щодо розвитку ризиків серцево-судинних ускладнень при АГ перелік уже чинних ризиків поповнився гіперглікемією натще (ГН) і ПТГ [16]. Саме ці форми порушення вуглеводного обміну найпоширеніші в дітей і підлітків з надлишковою масою тіла й ожирінням.

Рівень глікемії натще залежав від ІМТ. Так, у дітей із надлишковою масою тіла концентрація глюкози натще була вірогідно вищою, ніж у здорових, згідно з критеріями діагностики ЦД та інших категорій гіперглікемії (ВООЗ, 1999). За наявності ожиріння (2 група) базальна і стимульована глікемія вірогідно вища ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем та групою дітей з надлишковою масою тіла (1 група). За нашими даними, ГН спостерігалась у 5 (20,0 %) пацієнтів з 25, ПТГ відмічалось у 3 (12 %) із 25 випадків. ІМТ при цьому в середньому становив  $(37,8 \pm 1,80)$  кг/м<sup>2</sup> (ожиріння II ступеня). Виявлені порушення вуглеводного обміну в підлітків дають підставу припустити, що у хворих, можливо, наявні приховані чи яскраво виражені порушення секреції та утилізації інсуліну. Вміст у крові інсуліну натще вірогідно ( $p < 0,05$ ) зростає в усіх групах обстежених, але більше в дітей з ожирінням, особливо II і III ступеня –  $34,12 \pm 6,82$  і  $42,0$  відповідно (див. табл. 3). Отже, гіперінсулінемія спостерігається не лише при ожирінні, а й за наявності надлишкової маси тіла.

Останніми роками доведено, що золотим стандартом діагностики ІР є розрахунок індексу НОМА-ІР. Він суттєво підвищений ( $p < 0,05$ ) у дітей з ожирінням. У 15 (60,0 %) з 25 пацієнтів з ожирінням виявлено підвищення середніх значень індексу НОМА-ІР порівняно з контрольною групою, що свідчить про наявність ІР в дітей з ознаками МС. Рівень гіперінсулінемії та ІР зростає залежно від ступеня збільшення маси тіла хворих.

Отже, порівняльний аналіз показників глюкози та інсуліну крові в дітей із МС свідчить про те, що найінформативніший показник ІР у них – це високе значення індексу НОМА-ІР.

Ліпідний обмін у дітей з МС оцінювали за вмістом ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ у сироватці крові (табл. 4). Серед дітей і підлітків з ожирінням дисліпідемія реєструється в 64 % осіб, і в переважній більшості випадків вона дебютує саме з ізольованого зниження рівня ХС ЛПВЩ (у 44,0 % досліджуваних).

Таблиця 3

Показники вуглеводного й ліпідного обміну, антропометричні дані в дітей та підлітків з ознаками метаболічного синдрому (М ± m)

Показники	Практично здорові особи (n = 15)	Діти з надлишковою масою (n = 2) 1 група	Діти з ожирінням I ступеня (n = 15) 2 група	Діти з ожирінням II ступеня (n = 7) 3 група	Діти з ожирінням III ступеня (n = 1) 4 група
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,18 ± 0,91	29,25 ± 0,70*	32,12 ± 1,07**	37,69 ± 1,38***	40,2***#
ОТ у хлопчиків, см	65,60 ± 1,25 (n = 6)	89,89 ± 6,93* (n = 1)	98,83 ± 2,14** (n = 6)	102,1 ± 10,5** (n = 3)	104,0** (n = 1)
ОТ у дівчаток, см	62,87 ± 3,28 (n = 9)	80,83 ± 2,22* (n = 1)	94 ± 2,16** (n = 9)	96,4 ± 3,36** (n = 4)	—
ОТ/ОС у хлопчиків	0,77 ± 0,03	0,84 ± 0,06	0,89 ± 0,12*	0,94 ± 0,11*	0,98*
ОТ/ОС у дівчаток	0,69 ± 0,05	0,78 ± 0,04*	0,87 ± 0,09*	0,96 ± 0,12*	—
АТс, мм рт. ст.	118,20 ± 0,85	117,1 ± 19,13	138,6 ± 18,18**	141,5 ± 16,12**	150,0**
АТд, мм рт. ст.	71,43 ± 0,57	73,53 ± 14,12	84 ± 13,24*	83,85 ± 7,68*	95,0*
Глюкоза натще, ммоль/л	3,99 ± 0,11	4,47 ± 0,54*	5,02 ± 0,37**	5,11 ± 0,83**	5,29**
Глюкоза через 120 хв	5,367 ± 0,42	5,48 ± 0,92	6,14 ± 1,38*	6,28 ± 1,15**	6,83**
Інсулін натще, мкОД/мл	11,61 ± 3,42	19,24 ± 2,07*	30,13 ± 5,12*	34,12 ± 6,82***	42,0***
Індекс НОМАІR	1,73 ± 0,58	2,97 ± 1,65	3,86 ± 1,46*	4,29 ± 1,28*	4,81*

Примітка. \*різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб (p < 0,05); \*\*різниця вірогідна порівняно з показником у дітей із надлишковою масою тіла (p < 0,05); \*\*\*різниця вірогідна порівняно з показником у дітей з ожирінням I ступеня (p < 0,05); #різниця вірогідна порівняно з показником у дітей з ожирінням II ступеня (p < 0,05).

За нашими даними, концентрація ЗХС підвищена у 8 (32,0 %) випадках, ТГ — у 6 (24,0 %), ЛПНЩ — у 5 (20,0 %). Вміст ТГ у дітей з надлишковою масою тіла вірогідно (p < 0,05) перевищував аналогічний показник контрольної групи. У дітей та підлітків з ожирінням I, II і III ступеня (2, 3, 4 групи відповідно) вміст ТГ у сироватці крові вірогідно (p < 0,05) вищий порівняно з контрольною групою та групою дітей із надлишковою масою тіла (1 група). Отже, ожиріння як один з маркерів МС у дітей та підлітків призводить до підвищення вмісту ТГ. Поєднання трьох і більше компонентів МС, тобто «повний» МС,

спостерігали у 80,0 % пацієнтів з ожирінням II і III ступеня.

Таким чином, складовими МС у дітей вважаються: абдомінальне ожиріння або надлишок маси тіла, АТ, дисліпідемія (підвищення рівня ЗХС, підвищення ТГ, зниження ЛПВЩ), порушення вуглеводного обміну (ГН, ПТГ, гіперінсулінемія, ІР). Виявлення маркерів МС уже в такому молодому віці, на наш погляд, буде досить цінним для здійснення профілактичних і лікувальних заходів, спрямованих на попередження розвитку типових для МС серцево-судинних захворювань та їх ускладнень.

Таблиця 4

Показники ліпідного спектра крові (ммоль/л) у хворих з метаболічним синдромом залежно від ступеня ожиріння

Ступінь ожиріння	ЗХС	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПОНЩ	ТГ	ІА
Надлишкова маса тіла (n = 2)	4,23 ± 0,2	1,15 ± 0,07	2,98 ± 0,1	1,16 ± 0,18	1,25 ± 0,17*	1,33 ± 0,21
I (n = 15)	4,27 ± 0,14	1,02 ± 0,05	3,08 ± 0,2	1,33 ± 0,21	1,51 ± 0,14*	2,8 ± 0,30
II (n = 7)	4,50 ± 0,16	0,99 ± 0,08*	3,35 ± 0,2	1,67 ± 0,11*	1,98 ± 0,11*	3,38 ± 0,25*
III (n = 1)	5,61 ± 0,26*	0,86 ± 0,05*	3,84 ± 0,4*	1,85 ± 0,17*	2,23 ± 0,21*	4,34 ± 0,4*
Контроль (n = 15)	3,46 ± 0,19	1,51 ± 0,11	2,88 ± 0,12	0,76 ± 0,18	0,97 ± 0,01	2,2 ± 0,07

Примітка. \* — p < 0,001 щодо контролю.

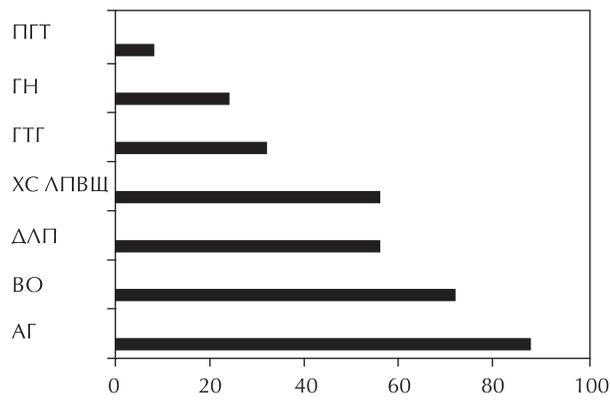


Рис. 2. Частота виявлення клініко-метаболических критеріїв МС у хворих, що перебували під спостереженням

У результаті верифікації діагнозу МС у дітей і підлітків основної групи з урахуванням рекомен-

дацій Міжнародної діабетологічної федерації (2001, 2005) і Всеросійського наукового товариства кардіологів (2007) повний його симптомокомплекс (> 5 критеріїв) зареєстровано у 8,0 % випадків. Частота виявлення клініко-метаболических критеріїв МС у досліджуваних основної групи представлена на рис. 2.

### Висновки

Порушення, виявлені нами, свідчать про те, що вже в дитинстві відбувається формування патологічних ланок метаболізму, які в зрілому віці серйозно загрожують розвитком характерних для метаболічного синдрому серцево-судинних та інших ускладнень. Це вимагає розробки програм з виявлення, обстеження та обов'язкового диспансерного спостереження дітей, що перебувають у групі ризику розвитку метаболічного синдрому.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Дронова Е.Г., Лазебникова С.В. Метаболический синдром — актуальная проблема современности. Роль рационального питания в его коррекции: Метод. рекомендации. — Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2002. — 19 с.
2. Довідник дитячого ендокринолога за 2012 рік. Міністерство охорони здоров'я України. ДЗ Центр медичної статистики МОЗ України. — К., 2012. — 102 с.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей. — СПб: Питер, 1999. — 78 с.
4. Метаболический синдром / Под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е. Ротберга. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 223 с.
5. Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией // Тер. архив. — 1998. — № 2. — С. 19—23.
6. Мітченко О.І. Ожиріння як фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань // Нова медицина. — 2006. — №3. — С. 24—29.
7. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 456 с.
8. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции // Кардиология. — 2001. — № 3. — С. 4—9.
9. Щербак М.Ю., Самсыгина Г.А., Мурашко Е.В. О первичной профилактике атеросклероза у детей группы высокого риска // Леч. врач. — 2000. — № 5—6. — С. 18—21.
10. Alberti K.G.M.M., Zimmet P.Z., Shaw J.E. The Metabolic Syndrome — A New Worldwide Definition from the International Diabetes Federation Consensus // Lancet. — 2005. — 366. — P. 1059—1062.
11. Bacha F., Saad R., Gungor N., Arslanian S.A. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? // Diabetes Care. — 2006. — 29. — P. 1599—1604.
12. Burke V., Beilin L.J., Simmer K. et al. Predictors of body mass index and associations with cardiovascular risk factors in Australian children: a prospective cohort study // Int. J. Obes. — 2005. — 29. — P. 15—23.
13. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome // Lancet. — 2005. — 365. — P. 1415—1428.
14. Freedman D.S., Dietz W.H., Stinivasan S.R., Barenson G.S. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study // Pediatrics. — 1999. — Vol. 327. — P. 1175—1182.
15. Gungor N., Bacha F., Saad R. et al. The Metabolic Syndrome in healthy children using in-vivo insulin sensitivity measurement (abstract) // Pediatr. Res. — 2004. — 55. — P. 145A.
16. Jolliffe C.J., Janssen I. Development of age-specific metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — 49. — P. 891—898.
17. Maffies C., Moghetti P., Grezzani A., Clementi M. Insulin resistance and the persistence of obesity from childhood into adulthood // J. Clin. Endocrinol. and Metab. — 2002. — Vol. 87, N 1. — P. 71—76.
18. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood cholesterol levels in children and adolescents. — 1991. — P. 1071—1084.
19. Rizzo M., Berneis K. Small, dense low-density-lipoproteins and the metabolic syndrome // Diabetes. Metab. Res. Rev. — 2007. — Vol. 23, N 1. — P. 14—20.
20. Zimmet P., Boyko E.J., Collier G.R. et al. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of the insulin resistance, leptin resistans and other players // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1999. — 89. — P. 25—44.

## Метаболический синдром у детей и подростков: этиология, патогенез и клинические проявления

Е.В. Большова, Т.Н. Малиновская

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев

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

**Материалы и методы.** Обследовано 25 больных в возрасте от 10 до 18 лет. У всех пациентов проводили оценку антропометрических параметров (масса тела, индекс массы тела, окружность талии и бедер), определяли содержание глюкозы натощак, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛПВП), низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), а также иммунореактивного инсулина. Всем больным проводили тест толерантности к углеводам.

**Результаты и обсуждение.** Проведенный анализ клинико-лабораторных показателей у детей и подростков показал, что составляющими метаболического синдрома являются: абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия (повышение уровня ОХС, ТГ, снижение ХС ЛПВП), нарушение углеводного обмена (гипергликемия натощак, нарушение толерантности к углеводам, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность). Степень выраженности данных изменений зависит от степени ожирения.

**Выводы.** Выявленные нарушения свидетельствуют, что уже в детстве происходит формирование патологических звеньев метаболизма, которые в зрелом возрасте серьезно угрожают развитием характерных для метаболического синдрома сердечно-сосудистых и других осложнений. Это требует разработки программ по выявлению, обследованию и обязательному диспансерному наблюдению детей из группы риска развития метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** дети, подростки, метаболический синдром, ожирение.

## Metabolic syndrome in children and adolescents: etiology, pathogenesis and clinical manifestations

O.V. Bolshova, T.M. Malinovska

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine, Kyiv

**Aim.** To study the clinical and laboratory manifestations of the metabolic syndrome in children and adolescents.

**Materials and methods.** 25 patients aged from 10 to 18 y.o. were examined. An assessment of anthropometric parameters (body weight, body mass index, volume of the waist and the hips), a measurements of fasting glucose, total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, and very low density cholesterol, immunoreactive insulin were performed. To all patients was performed also the carbohydrate tolerance test.

**Results and discussion.** The analysis of clinical and laboratory parameters in children and adolescents showed that the components of metabolic syndrome include: abdominal obesity, arterial hypertension, dyslipidemia (an increased level of total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL and very low density cholesterol), carbohydrate metabolism disorders (fasting hyperglycemia, impaired glucose tolerance, hyperinsulinemia, insulin resistance). The degree of these changes depends on the obesity degree.

**Conclusions.** Identified disorders indicate that already in a childhood performed a formation of pathological metabolism elements which in adulthood seriously threaten by the development of cardiovascular diseases and other complications. This requires the elaboration of programs for the identification, screening and mandatory follow-up for children with a risk of developing of metabolic syndrome.

**Key words:** children, adolescents, metabolic syndrome, obesity.

# Генетически детерминированные гиперлипидемии



**Ю.А. Щербак**

Национальная детская специализированная больница «Охматдет», Киев

Гиперлипидемии — заболевания, при которых повышен уровень холестерина и/или триглицеридов в плазме крови в результате нарушения синтеза, транспорта и/или расщепления липопротеидов. Описаны моногенные и полигенные формы. Используемая классификация описывает спектр изменений липидов крови как пять типов гиперлипопротеидемий, однако не учитывает уровень липопротеидов высокой плотности и роль генов, вызывающих липидные нарушения. Рассмотрены I (гиперхиломикронемия), II (классическая семейная гиперхолестеринемия, наследственная и вторичная комбинированная гиперлипопротеинемия) и III тип (ремнантная гиперлипидемия) гиперлипопротеидемий. Клинические признаки включают: кожные и сухожильные ксантомы, ксантелазмы, липемическую дугу по периферии роговицы глаза, атеросклеротическое поражение сердечно-сосудистой системы. Каждый из фенотипов гиперлипопротеидемий может быть первичным и вторичным. Клинические данные и изменения в липидограмме позволяют предположить диагноз, верифицировать который помогают молекулярно-генетические методы. Лечение гиперлипидемий включает контроль и нормализацию показателей липидного спектра крови, исключение и профилактику факторов риска. Основные принципы лечения: диетотерапия, физическая активность, фармакотерапия, методы экстракорпорального лечения, хирургические методы лечения, методы генной инженерии. Знание о каскадном семейном скрининге позволяет выделить группу риска среди детей по нарушениям липидного обмена.

**Ключевые слова:** гиперлипидемия, гиперлипопротеидемия, гиперхолестеринемия, липопротеины, нарушение липидного обмена, терапия, профилактика.

Гиперлипидемии представляют собой заболевания, при которых в результате нарушения синтеза, транспорта и/или расщепления липопротеидов повышается уровень холестерина (ХС) и/или триглицеридов в плазме крови. Описаны моногенные и полигенные гиперлипидемии, актуальность изучения которых обусловлена их ролью в патогенезе и клинике таких мультифакториальных заболеваний, как атеросклероз, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа [4, 15].

Так как липиды крови вследствие их нерастворимости в воде транспортируются только в виде комплексов с белками, то правильнее употреблять термин «гиперлипопротеидемия». Липопротеины (липопротеиды) представляют собой белково-липидные соединения, состоящие из свободного

ХС, эфиров ХС, фосфолипидов, триглицеридов и белков — аполипопротеинов А, В, С, Е. Главными липидами плазмы являются триглицериды и ХС, последний жизненно необходим для биосинтеза клеточных мембран, стероидов и желчных кислот [11, 12].

В зависимости от размера липопротеидных частиц и содержащихся в них компонентов они дифференцируются на классы: самые крупные частицы с наименьшей плотностью — хиломикроны, далее следуют липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), промежуточной плотности (ЛППП), низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) (табл. 1) [2, 4].

Главными переносчиками ХС являются ЛПНП (70 %), поэтому они обладают наибольшей атерогенностью. Антиатерогенными свойствами обла-

Статья надійшла до редакції 2 серпня 2013 р.

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

Таблица 1  
Функция различных классов липопротеинов [20]

Липопротеины	Аполипопротеины	Функция
Хиломикроны	A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III, E, B-48	Транспорт экзогенных триглицеридов, жирорастворимых витаминов и лекарственных препаратов
ЛПОНП	C-I-III, E, B-100	Транспорт эндогенных триглицеридов
ЛППП	C-II, E, B-100	Промежуточный продукт метаболизма ЛПОНП
ЛПНП	B-100	Продукт метаболизма ЛППП, транспорт ХС к внепеченочным тканям, регуляция биосинтеза ХС
ЛПВП	A-I, A-II, A-IV, C-I, C-III, D, E	Транспорт ХС к печени

дают лишь ЛПВП, которые могут забирать ХС с клеточных мембран и оказывать антиоксидантное действие.

Классификация гиперлипопротеидемий, предложенная ВОЗ и составленная на основе классификации Д. Фредриксона и Р. Лиса (1965), описывает весь спектр изменений содержания липопротеидов при наиболее распространенных гиперлипидемиях, однако она не учитывает уровень ЛПВП, который является важным фактором, снижающим риск атеросклероза, а также роль генов, вызывающих липидные нарушения (табл. 2) [4, 11, 12, 16, 18, 19].

I тип гиперлипопротеидемии — гиперхиломикронемия (экзогенная гиперлипемия; эссенциальная, индуцированная жирами гипертриглицеридемия; болезнь Бюржера-Грюцше) — выражается в гипертриглицеридемии при избытке хиломикронов и развивается при недостаточности липопротеинлипазы, обусловленной ее наследственным дефицитом или дефектом белка-активатора — апопротеина-С2. Это редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования возникает вследствие мутаций в гене липопротеинлипазы или в гене апопротеина-С2. Ферментная недостаточность приводит к неполному расщеплению хиломикронов и их накоплению в кровотоке. Заболевание проявляется уже в детском возрасте. Ведущими клиническими симптомами являются спленомегалия и рецидивирующие боли в животе, напоминающие острый панкреатит,

эруптивные ксантомы, липемия в сосудах сетчатки. Болевой синдром обусловлен жировой эмболией мелких сосудов органов брюшной полости. Уровень триглицеридов в плазме повышается до 50–100 ммоль/л. Диагноз обоснован, если активность липопротеинлипазы составляет менее 10 % его нормального содержания. Дифференциальный диагноз проводится с гиперлипидемией V типа. Витальный прогноз неблагоприятный, т. к. из-за осложнений, связанных с поражением печени, селезенки, поджелудочной железы, эти больные редко доживают до 20–30 лет [2, 4, 11, 12, 15, 16, 19].

II тип гиперлипопротеидемии — классическая семейная гиперхолестеринемия, наследственная комбинированная гиперлипопротеинемия, вторичная комбинированная гиперлипопротеинемия (при метаболическом синдроме). Подразделяется на 2 подтипа: IIa и IIб. При IIa типе повышается уровень ХС ЛПНП, а при IIб это дополняется умеренной формой гипертриглицеридемии за счет возрастания ЛПОНП. В основе лежит патология рецепторов ЛПНП [2–5, 11, 12, 15, 16, 19].

В зависимости от выявляемого генного дефекта выделяют такие моногенные заболевания:

- классическая семейная гиперхолестеринемия (*Familial hypercholesterolaemia*);
- «неклассическая» форма семейной гиперхолестеринемии (*Familial ApoB100 deficiency s. Familial defective Protein B-100*) — результат мутации

Таблица 2  
Классификация гиперлипопротеидемий (ВОЗ, 1970) [12]

Тип	ХС плазмы	ХС ЛПНП	Триглицериды	Нарушения липопротеидов	Клинические признаки
I	↑	↑ или N	↑	↑↑↑ хиломикроны	Абдоминальные боли, гепатомегалия, липемическая ретинопатия, ксантомы
IIa	↑ или N	↑	N	↑↑↑ ЛПНП	Ксантомы, ранний атеросклероз
IIб	↑	↑	↑	↑↑↑ ЛПНП и ЛПОНП	Ксантомы, ксантелазмы, ранний атеросклероз
III	↑	↓ или N	↑	↑↑↑ ремнанты хиломикронов и ЛППП	Ожирение, распространенный атеросклероз, ксантомы
IV	↑ или N	N	↑	↑↑↑ ЛПОНП	Абдоминальные боли, атеросклероз сосудов
V	↑	N	↑	↑↑↑ хиломикроны и ЛПОНП	Абдоминальные боли, панкреонекрозы, ожирение, ксантомы

гена, контролюючого синтез апоВ100, який здійснює зв'язок з рецепторами ЛПНП;

- аутосомно-рецесивна гіперхолестеринемія (*Autosomal Recessive Hypercholesterolemia, ARH*) — зв'язана з генетичним дефектом локуса в 1-й хромосомі, в результаті чого на клітинній мембрані довго задержується комплекс «рецептор ЛПНП — ЛПНП»;
- ситостеролемія (*Sitosterolaemia s. Phytosterolaemia*) — вторично знижується число рецепторів ЛПНП; в основі — мутації в генах, що регулюють продукцію білків-транспортних — ABCG-5, ABCG-8 і др., збільшується всмоктування в кишечнику фітостеролів і зменшується їх біліарна екскреція;
- сімейна гіперхолестеринемія, зв'язана з мутацією гена, що кодує синтез ферменту пропротеїн-конвертази (*PCSK-Proprotein Convertase Subtilisin Kexin, type 9*); останній може як стимулювати, так і затримувати активність рецепторів ЛПНП, а також впливати на тривалість їх життя.

Іа і Іб типи гіперліпопротеїдемії характерні для класическої сімейної гіперхолестеринемії. В основі лежить дефект рецепторів ЛПНП (порушення синтезу і/або функції рецепторів ЛПНП). Ген локалізований на короткому плечі 19-ї хромосоми. При гомозиготній формі захворювання рецептори ЛПНП відсутні, а при гетерозиготній кількість рецепторів різко зменшено. В нормі ЛПНП внаслідок зв'язуються з рецепторами, потім поглинаються клітинами, включаються в лізосоми, де білки руйнуються, а звільнений ХС пригнічує активність основного ферменту синтезу ХС — ГМГ-КоА-редуктази. При дефіциті або відсутності рецепторів активність цього ферменту не пригнічується, що веде до підвищеному синтезу ХС. Частота гомозиготної форми становить 1 випадок на 1 млн осіб, при цьому рівень ХС плазми досягає 12–25 ммоль/л. При гетерозиготній формі, яка зустрічається з частотою 1 : 500, рівень ХС коливається в межах 6–13 ммоль/л. Рекомендованими критеріями діагностики гетерозиготної форми є концентрація ХС сироватки крові вище 6,7 ммоль/л у дітей молодше 16 років або більше 7,5 ммоль/л — у дорослих, в поєднанні з наявністю сухожильних ксантом у пацієнта або родича I–II ступеня родства [2–5, 11, 12, 15, 16, 19, 20].

Патогномічними клінічними ознаками класическої сімейної гіперхолестеринемії є [2–5, 15, 16, 19]:

- шкірні і сухожильні прояви з видимими ксантомами і ксантелазмами на шкірі (відкладення ефірів ХС в товщі шкіри) (рисунки). Ксантоми або ксантоматозні пляшки можуть бути сухожильними, еруптив-

ними, туберозними. Сухожильні ксантоми представляють собою утолщення в області сухожиль (ахіллових, сухожиль п'ястно-фалангових сугавів, розгибачів ладоней і стоп), вони краще помітні при сгибании, іноді супроводжуються ознаками запалення. Шкіра над ксантомами не змінена. Відкладення ХС відбуваються в глибині сухожиль, і більша частина набутності представлена фіброзом, тому ксантоми при пальпації тверді. Ксантоми ахіллового сухожилья частіше краще помітні з-за значущих розмірів утолщення, але можуть бути і дрібними, діагностуєми тільки при пальпації сухожилья. Еруптивні ксантоми — відкладення дрібного розміру (звичайно не більше просіяного зернышка), розміщуються звичайно групами на шкірі туловища, коліней, ліктів, ягодиць, ладоней і навіть на слизистій оболонці порожнини рота. Туберозні ксантоми мають бугристу форму і локалізуються переважно на ліктях. Ксантелазми — вузлики жовтуватого кольору, розміщуються нижніми і на верхніх веках очей. Слід відзначити, що клінічні ознаки і терміни прояви захворювання залежать від рівня ХС в плазмі. Найбільш типовими є саме ксантоми.

Очні симптоми представлені липеміческою дугою по периферії роговиці очей (*Corneal arcus*).

Змінення з боку серцево-судинної системи обумовлені розвитком коронарного атеросклерозу і клінічно проявляються болючим синдромом по типу стенокардії. По даним ехокардіографії виявляється стеноз аорти, утолщення створок аортальних клапанів. Прогноз залежить від ступеня ураження судинного русла атеросклеротическим процесом. Клінічні прояви атеросклерозу при гомозиготних формах нерідко виявляються в ранньому дитячому і навіть немлячеському віці. Надклапанний стеноз аорти може стати причиною раптової смерті. У багатьох гомозиготних пацієнтів уже в дитячому віці розвивається стенокардія при фізическій навантаженні. Описані випадки інфаркту міокарда в віці 2 років. Очікувана тривалість життя, як правило, не перевищує початку третього десятиліття.

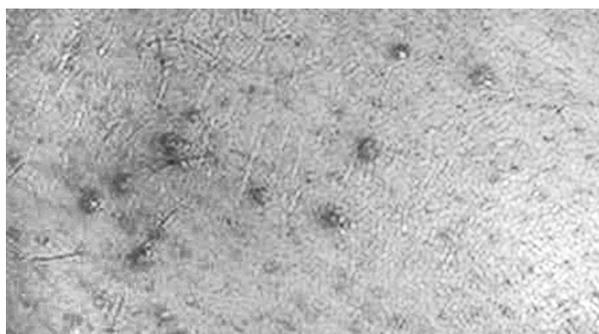
Гіперліпопротеїнемія III типу (ремнантна гіперліпідемія або дисбеталіпопротеїнемія; *Familial dysbetalipoproteinaemia*) проявляється збільшенням рівнів загального ХС і тригліцеридів, але патогномічним ознакою є наявність особливих ліпопротеїдів — ЛППП. В основі лежить генетически детермінований синтез аномальної форми апопротеїну-Е. Гомозиготна форма захворювання наслідуеться по аутосомно-рецесивному типу. Патогенез заключається в неможливості аномального апопротеїну-Е



Ксантомы ахиллова сухожилия



Ксантелазмы



Эруптивные ксантомы



Ксантоматозные бляшки



Рисунок. Кожные и сухожильные проявления гиперлипотеидемии

связываться с клеточными рецепторами, что резко замедляет метаболизм хиломикрон,  $\beta$ -ЛПОНП и ЛПВП, которые начинают инфильтрироваться в стенки артерий. Этот тип гиперлипотеидемии встречается с частотой 1 случай на 5000 человек с клинической манифестацией в возрасте старше 20 лет. Отличительной особенностью является высокая степень поражения атеросклеротическим процессом всего сосудистого русла. Наряду с симптоматикой ишемической болезни сердца имеются признаки поражения периферических сосудов, нередко с явлениями перемежающейся хромоты, напоминающие симптомы облитерирующего эндартериита. Характерно наличие кожных ксантом желтого или оранжевого цвета с локализацией на ладонях, в области локтей, коленей, ягодиц и реже на сухожилиях. Часто у больных

встречается ожирение, сахарный диабет, гипотиреоз [4, 11, 12, 15, 16, 19].

Гиперлипотеидемии IV и V типов редко проявляются в детском возрасте, в котором клиницисты, как правило, имеют дело с IIa, IIb и IV типами. Каждый из фенотипов гиперлипотеидемии может быть как первичным, так и вторичным (табл. 3) являющимся симптомом других заболеваний — гипотиреоза, сахарного диабета, билиарного цирроза печени, ХПН или результатом экзогенных воздействий — прием лекарственных препаратов (бета-блокаторы, антиретровирусные препараты, эстрогены, прогестины, глюкокортикоиды); малоподвижный образ жизни, злоупотребление алкоголем, употребление пищи, содержащей большое количество ХС, насыщенных жирных кислот.

Таблица 3  
Этиология фенотипов гиперлиппротеидемий [11, 12]

Тип	Первичные причины	Вторичные причины
I	Дефицит липопротеинлипазы Дефицит Апо-С-II	Системная красная волчанка (редко)
II a	Семейная гиперхолестеринемия	Гипотиреоз
II б	Семейная комбинированная гиперхолестеринемия	Сахарный диабет, нефротический синдром, неврогенная анорексия
III	Семейная гиперлиппротеинемия III типа	Гипотиреоз, сахарный диабет, ожирение
IV	Комбинированная семейная гиперлипидемия, семейная гипертриглицеридемия	Сахарный диабет, хронические заболевания почек
V	Семейная гипертриглицеридемия, недостаток Апо-С-II	Злоупотребление алкоголем, длительный прием диуретиков, контрацептивов

Рассмотренные пять типов гиперлиппротеидемий не исчерпывают всего разнообразия нарушений липидного обмена. Сейчас мы не рассматриваем генетически детерминированные нарушения в обмене ЛПВП (при которых гиперлиппротеидемия отсутствует и может даже наблюдаться снижение уровня общего ХС, однако в липидном составе крови определяется атерогенный сдвиг с клиническими проявлениями в виде раннего атеросклероза) и патологические состояния со сниженными показателями ЛПНП и триглицеридов (клинически ведущий признак — стеаторея).

**Лабораторная диагностика.** Главным поводом для исследования липидограммы является превышение нормативных значений общего ХС, клинические проявления гиперлиппротеидемии или семейный анамнез. Следует обратить внимание на то, что в каждой лаборатории могут быть свои нормативные значения липидов и разные единицы измерения.

Согласно современным Европейским рекомендациям [4, 11, 12, 15, 16, 19] уровень ХС:

- до 5,2 ммоль/л (200 мг/дл<sup>1</sup>) считается нормальным (отсутствие риска);
- 5,2–6,5 ммоль/л (200–250 мг/дл) расценивают как легкую гиперхолестеринемия;
- 6,5–7,8 ммоль/л (250–300 мг/дл) считают умеренной гиперхолестеринемией;
- > 7,8 ммоль/л (> 300 мг/дл) — выраженной гиперхолестеринемией (высокий риск).

При клиническом наблюдении и обследовании детей с показателями общего ХС более 6,7 ммоль/л в 95 % случаев выявляются наследственные нарушения обмена липидов [2].

Дифференциальную диагностику первичной гиперхолестеринемии необходимо проводить с гиперлиппротеинемиями типов IIa, IIb, III и V; поражением печени различной этиологии с формированием цирроза; поражением почек с исходом в хроническую почечную недостаточность; дислипидемиями при сахарном диабете, гипотиреозе, синдроме Кушинга, акромегалии; ятрогенными

факторами в виде особенностей питания (употребление продуктов с высоким содержанием жиров и ХС). Необходимо подчеркнуть, что длительный прием аскорбиновой кислоты, андрогенов, аспирина, бета-блокаторов, карбамазепина, циклоспорина, глюкокортикоидов, ибупрофена и высоких доз витамина D также может приводить к повышению уровня общего ХС в крови.

Следующим шагом в диагностике нарушений липидного обмена является липидограмма с исследованием в крови показателей общего ХС, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и расчет коэффициента атерогенности. Диагностика повышенного уровня липидов должна основываться на двух анализах, взятых с интервалом 2–3 недели. Триглицериды измеряются в образцах плазмы или сыворотки через 12 часов после последнего приема пищи, утром, разрешается прием воды или других жидкостей, не содержащих жиры.

Нормативные значения триглицеридов не превышают 2,3 ммоль/л. Показатели нормальных уровней ЛПНП варьируют в различных лабораториях, но оптимальным является уровень менее 2,59 ммоль/л. Для ХС ЛПОНП оптимальным считается уровень менее 1,03 ммоль/л. При оценке антиатерогенной фракции — ЛПВП — желательным является уровень более 1,68 ммоль/л для женщин и более 1,45 — для мужчин. Коэффициент атерогенности имеет возрастные особенности: для взрослых показатель до 3,0 Ед трактуется как отсутствие риска, а выше 2,0 Ед у детей — риск развития атеросклероза [2].

Дополнительными маркерами оценки тяжести поражения сердечно-сосудистой системы являются уровни в крови аполипопротеина-А-1 (основной компонент ЛПВП) и аполипопротеина-В (часть ЛПНП). Данные показатели меняются и при вторичных дислипидемиях: длительная декомпенсация сахарного диабета приводит к снижению значений АпоА1 и повышению АпоВ; декомпенсированный гипотиреоз — к снижению АпоВ.

Верифицировать диагноз призваны молекулярно-генетические методы (определение мутаций в гене-виновнике или выявление гене-

<sup>1</sup> Коэффициент пересчета: ммоль/л x 38,66 = мг/дл.

тических полиморфизмов). Мутации в гене LDRL приводят к классической семейной гиперхолестеринемии (*Familial hypercholesterolaemia*); в гене ApoB — к семейной гиперхолестеринемии из-за нарушения структуры ApoB100 (*Familial ApoB100 deficiency*); в гене ABCG5 или ABCG8 — к ситостеролемии (*Sitosterolaemia*); в гене LPL или ApoC2 — к семейной хиломикронемии (*Familial chylomicronaemia*); в гене Apo5 или LIPI — к семейной гипертриглицеридемии (*Familial hypertriglyceridaemia*); в гене ApoE — к семейной дисбеталипопротеинемии (*Familial dysbetalipoproteinaemia s. type III hyperlipidaemia*). Необходимо подчеркнуть, что с помощью доступных в настоящее время методов молекулярной генетики удастся идентифицировать мутации, ответственные за те или иные дислипидемии, лишь в 40–50 % случаев. Это объясняется многообразием генетических вариаций, участвующих в регуляции липидного метаболизма, и методическими трудностями для их определения [1, 4, 6–8, 11, 12, 14, 20].

Особое внимание уделяется генетическому полиморфизму. В структуре молекул ДНК у каждого индивидуума встречаются небольшие однонуклеотидные замены, но когда накапливается их определенное количество, они также могут приводить к нарушениям в виде резистентности или предрасположенности. Анализ полиморфизмов гена аполипопротеина-Е (ApoE) позволяет оценить предрасположенность к развитию гиперхолестеринемии, а анализ полиморфизмов в гене эндотелиальной NO-синтазы (NOS3), в генах ACE и AGT — предрасположенность к артериальной гипертензии и инфаркту миокарда [1, 6–8, 14].

**Терапия.** Главная цель в лечении гиперлипидемий — контроль и, по возможности, нормализация показателей липидного спектра крови, а также исключение и профилактика факторов риска ишемической болезни сердца.

Основные принципы лечения [2, 9–13, 20]:

- Диетотерапия.
- Повышение физической активности.
- Фармакотерапия.
- Методы экстракорпорального лечения.
- Хирургические методы лечения.
- Методы генной инженерии.

Диетотерапия является первым и необходимым компонентом при лечении любого вида гиперлипидемий. Основные правила диетотерапии — постоянное применение с изменением пищевых привычек всей семьи и ограничение потребления жиров до безопасного для растущего и развивающегося организма уровня с восполнением потребности в белках, витаминах и микроэлементах. Рекомендуется ограничение потребления жиров до 30 % от общей калорийности, но не менее 20 %. Суточное потребление ХС не должно превышать

300 мг (примерно такое его количество содержится в одном яичном желтке!). В случае неэффективности терапии потребление жиров ограничивается до 25 % от общей калорийности, суточное потребление ХС — до 200 мг. Желательно употреблять в пищу жиры, состоящие на 2/3 из растительных и лишь на 1/3 из животных жиров. Следует помнить, что свои полезные качества растительные жиры сохраняют в том случае, если они не подверглись термической обработке [9–13].

Более жесткое ограничение ХС в рационе ребенка не менее опасно, чем избыток, т. к. ХС необходим для процессов роста и развития организма, дифференцировки и формирования структуры клеток, функционирования мембранных ионных насосов, синтеза стероидных гормонов, процессов метаболизма витаминов и др.

По пищевому рациону можно привести рекомендации Европейского общества по изучению атеросклероза [2, 4, 9–13, 20].

- Рекомендуемые продукты — хлеб из муки грубого помола, рис, молоко и сыры с низкой жирностью — до 2 %, все свежие, высушенные, замороженные фрукты и овощи, морская рыба, рыбий жир, грецкие орехи, миндаль.
- Продукты, потребление которых следует ограничить, — макаронные изделия, жареный картофель, пирожные, бисквиты, арахис, фисташки, яичный желток (допускается 1 раз в неделю).
- Продукты, потребление которых не рекомендовано, — сдобная выпечка, сливки, жирные сорта сыров и йогуртов, икра, жареная рыба, мясо утки, все сорта жирного мяса (свинина, баранина), сосиски, ветчина, сало, пальмовое масло, сливочное масло, маргарин, майонез, чипсы, мороженое, шоколад.

Рекомендуется ограничить содержание поваренной соли, которая снижает активность ферментов, ответственных за расщепление жиров, и способствует повышению артериального давления.

**Медикаментозная терапия** назначается при неэффективности диетотерапии на протяжении 6–12 месяцев при сохранении в крови высокого уровня ХС ЛПНП (более 4,91 ммоль/л у детей старше 10 лет!). Соблюдение диеты обязательно. Гиполипидемические препараты могут быть разделены на основные группы [2, 4, 9–13]:

- препараты, препятствующие всасыванию липидов в кишечнике, — секвестранты желчных кислот (холестирамин, колестипол; неспецифические энтеросорбенты, специфические энтеросорбенты ХС);
- препараты, подавляющие синтез ХС, — ингибиторы ГМГ-коа-редуктазы (компактин, мевастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин);
- препараты, усиливающие катаболизм триглицеридов, — фибраты (клофибрат, безафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат, фенофибрат);

- препарати, знижуючі вироботку ЛПНП і ЛПОНП, — производні нікотинової кислоти (нікофураноза, аципимокс, ендурацин) і препарати на основі омега-3-поліненасичених жирних кислот (рибий жир, «Максеп», «Эйконол», «Полиен»);
- інгібітор всасування ХС із кишечника («Зетия», есетиміб);
- препарати, удешевлюють метаболізм ліпідів на клітинному рівні, — антиоксиданти (пробукол, ліпоєва кислота);
- препарати, удешевлюють транспортні властивості ЛПВП, — «Липостабил».

При тяжелих, особливо гомозиготних, формах сімейної гіперхолестеринемії застосовують плазмаферез або селективний ЛПНП-аферез, але процедура повинна проводитися кожні 2 тижні.

Пересадка печінки практично не застосовується через технічну складність і високу летальність. В майбутньому, ймовірно, стане можливим генно-інженерне втручання для виправлення генетичного дефекту.

Одним із найважливіших питань залишається проблема профілактики. Первинна профілактика включає раціональне харчування, боротьбу з гіподинамією, відмова від куріння (кожний п'ятий дитина пробував курити в віці 10–12 років, із них кожний шостий почав курити регулярно).

Групу ризику за порушеннями ліпідного обміну [15, 17] складають діти:

- батьки або прародители яких мають раніше (до 55 років) розвиток ангіографічно підтвердженого коронарного атеросклерозу, інфаркту міокарда, стенокардії, розповсюдженого атеросклерозу периферических судин, інсульту, раптової серцевої смерті;
- батьки яких мають високий рівень ХС навіть при відсутності явних клінічних проявів захворювань серцево-судинної системи;
- із сімей з «великими» факторами ризику атеросклерозу (артеріальна гіпертензія, куріння, гіподинамія, ожиріння, цукровий діабет) навіть при відсутності даних про сімейний анамнез атеросклерозу (каскадний сімейний скринінг).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.А. і др. Генотип людини і гени «предрасположенности». — СПб: Интермедика, 2000. — 271 с.
2. Зубов Л.А., Лебедев А.В., Триль В.Е. Наследственные гиперхолестеринемии у детей // Журн. совр. медицины. — 2004. — <http://www.content.mail.ru/arch/10278/658678.html?print>.
3. Константинов В.О., Либман И.С. Семейная гиперхолестеринемия // Доклинический атеросклероз. — 2006. — С. 43–64.
4. Липовецкий Б.М. Наследственные дислипидемии: Руководство для врачей. — СПб: СпецЛит, 2010. — 128 с.
5. Липовецкий Б.М. Семейная гиперхолестеринемия у родителей и детей // Рос. кардиол. журнал. — 2003. — № 2. — С. 30–33.
6. Мандельштам М.Ю. Что дало изучение семейной гиперхолестеринемии для понимания генетики дислипидемий? // Медицинская генетика. — 2003. — Т. 2 (12). — С. 509–519.
7. Мандельштам М.Ю., Васильев В.Б. Моногенные гиперхолестеринемии: новые гены, новые мишени для лечения // Генетика. — 2008. — № 9. — С. 1309–1316.
8. Пузырёв В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим // Медицинская генетика. — 2003. — Т. 2 (12). — С. 498–508.
9. Сусков А.В. Гиперлипидемия — современное состояние проблемы и методы ее медикаментозной коррекции // Русский мед. журнал. — 2003. — Т. 11 (5). — С. 3–7.
10. Сусков А.В., Котова В.П., Щербакова М.Ю. и др. Современные подходы к лечению наследственной гомозиготной гиперхолестеринемии у детей. — <http://www.incart.spb.ru/vestnic>.
11. Щербакова М.Ю. Нарушения липидного обмена // Педиатрия. — 2000. — № 4. — С. 76–80.
12. Щербакова М.Ю. Дислипидемии // Лечащий врач. — 1999. — № 7. — С. 2–5.
13. Шляхто Е.В., Красильникова Е.И., Беркович О.А., Сергеева Е.Г. Диетическое и медикаментозное лечение гиперлипидемий // Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии. — СПб, 2006. — С. 204–246.
14. Doevendans P., Jukema W., Spiering W. et al. Molecular genetics and gene expression in Atherosclerosis // Inter. J. Cardiol. — 2001. — Vol. 80. — P. 161–172.
15. Familial hypercholesterolemia: a global perspective. Report of a second WHO consultation. — Geneva, 1998. — 4 september.
16. Goldstein J., Brown M. Familial hypercholesterolemia // Stanbury J.B., Wyngaarden J.B. et al. The metabolic basis of inherited disease, 5th ed. — New York, 1983. — P. 672–712.
17. Prevention of IHD. Recommendation of the EAS // Nutrition, Metabolism and Cardiovasc. Dis. — 1992. — Vol. 2 (3). — P. 113–156.
18. Rader D. Molecular regulation of HDL metabolism and function // J. of Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116 (12). — P. 3090–3100.
19. Stokes J. III, Mancini M. (ed.). Hypercholesterolemia: clinical and therapeutic implication // Atherosclerosis Reviews. — 1987. — Vol. 18 — P. 85–94.
20. Zschocke J., Hoffmann G.F. Vademecummetabolicum: manual of metabolic paediatrics. — 1 ed. — Stuttgart: Schattauer, 1999. — P. 91–95.

## Генетично детерміновані гіперліпідемії

Ю.О. Щербак

Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», Київ

Гіперліпідемії — захворювання, при яких підвищується рівень холестерину і/або тригліцеридів у плазмі крові у результаті порушення синтезу, транспорту і/або розщеплення ліпопротеїдів. Описано моногенні та полігенні форми. Найважливіша класифікація охоплює спектр змін ліпопротеїдів при п'яти типах гіперліпопротеїдемій, проте не враховує рівень ліпопротеїдів високої щільності та роль генів, які детермінують ліпідні порушення. Розглянуті I (гіперхіломікронемія), II (класична сімейна гіперхолестеринемія, спадкова та вторинна комбінована гіперліпопротеїнемія) і III тип (ремнантна гіперліпідемія) гіперліпопротеїдемій. Клінічними ознаками є шкірні й сухожилні ксантоми, ксантелазми, ліпемічна дуга по периферії рогики ока, атеросклеротичне ураження серцево-судинної системи. Кожен з фенотипів гіперліпопротеїдемій може бути первинним

або вторинним. Клінічні дані та зміни в ліпідогамі дають змогу припустити діагноз, підтвердити який допомагають молекулярно-генетичні методи. Лікування гіперліпідемій включає контроль і нормалізацію показників ліпідного спектра крові, виключення і профілактику факторів ризику. Загальні принципи лікування: дієтотерапія, фізична активність, фармакотерапія, методи екстракорпорального лікування, хірургічні методи лікування, методи генної інженерії. Знання щодо каскадного сімейного скринінгу дає змогу виокремити групу ризику серед дітей з порушеннями ліпідного обміну.

**Ключові слова:** гіперліпідемія, гіперліпопротеїдемія, гіперхолестеринемія, ліпопротеїни, порушення ліпідного обміну, терапія, профілактика.

## Genetically determined hyperlipidemia

Y. Shcherbak

National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt», Kyiv

The hyperlipidemia is a disease with increasing level of cholesterol and/or triglycerides in blood as a result of disorders of synthesis, transport, and/or splitting lipoproteins.

The monogenic and polygenic forms were detected. In classification are distinguished 5 types of hyperlipidemia but it does not include the level of high density lipoproteins and the role of genes that determine lipid disorders. I–III types were considered (I – hyperchylomicronemia; II – familial hypercholesterolemia, hereditary and secondary hypercholesterolemia; III – remnant hyperlipidemia). The clinical features are: xanthomas and xanthelasmas, corneal lipemic arc on the cornea periphery, atherosclerotic failure of the cardiovascular system. Each hyperlipidemia phenotypes may be primary or secondary. Diagnosis can be suspected on the base of clinical data and hyperlipidemia. The molecular genetic methods help to confirm it. Treatment includes control and normalization of lipid profile, exclusion and prevention of risk factors. Diet, physical activity, pharmacotherapy, in vitro methods of treatment, surgical treatment, methods of gene engineering are general principles of treatment. The knowledge about family screening makes it possible to distinguish the group of children with risk of lipid disorders.

**Key words:** hyperlipidemia, hyperlipoproteidemia, high cholesterol, lipoproteins, lipid metabolism, treatment, prevention.

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X.— 2013.— № 3.— С. 62—65.

## Синдром Альстрема

О.О. Фіщук<sup>1</sup>, Н.А. Кравчук<sup>2</sup>, Н.І. Гуріна<sup>2</sup><sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова<sup>2</sup>Вінницький обласний клінічний ендокринологічний диспансер

Наведено випадок синдрому Альстрема в дівчини 18 років, основні вияви якого — вроджений горизонтальний ністагм, дебют цукрового діабету 2 типу в період пубертату з нефропатією на тлі ожиріння, прогресуюча нейросенсорна глухота, урологічні порушення.

**Ключові слова:** синдром Альстрема, вроджений горизонтальний ністагм, нейросенсорна глухота, цукровий діабет, нефропатія, ожиріння.

Синдром Альстрема — це рідкісне спадкове захворювання, що характеризується значною варіабельністю клінічної картини. Характерні ознаки — ністагм або пігментна дегенерація сітківки, ожиріння, прогресуюча нейросенсорна глухота, цукровий діабет, нефропатія та часто дилатаційна кардіоміопатія (КМП). Особливість цукрового діабету полягає в тому, що частіше він виникає на тлі дисліпідемії, підвищеного артеріального тиску, ожиріння, переважно тулубного. Уперше цей доволі рідкісний синдром 1959 року описав шведський офтальмолог Альстрем (С.Н. Alström). Виникнення синдрому Альстрема зумовлює мутація гена ALMS1, розташованого на короткому плечі 2-ї хромосоми (2p13). Ознаки та симптоми синдрому Альстрема різняться за ступенем тяжкості й не обов'язково виявляються у всіх хворих (таблиця).

## Клінічний випадок

**Хвора Ж.**, 18 років, переведена з реанімаційного до терапевтичного відділення № 1 Вінницького обласного клінічного ендокринологічного диспансеру в стані декомпенсації цукрового діабету зі скаргами на спрагу, біль і судоми в ногах, заніміння та зниження чутливості на ногах, погіршення зору та пам'яті, поганий слух, періодичний колю-

чий біль у ділянці серця без іррадіації, який зникає самостійно, загальну слабкість, періодичне підвищення артеріального тиску до 160/90 мм рт. ст.

*Anamnesis morbi.* У 2007 р. у віці 13 років діагностовано цукровий діабет. Стаж цукрового діабету — 5 років. Цікавий той факт, що в дівчини цукровий діабет було вперше виявлено на тлі ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) перевищував 97-у перцентиль для статі й віку), рівень С-пептиду тоді складав 2,6 нг/мл (норма 0,7–1,9), у загальному аналізі сечі вже відмічалась протеїнурія. Перебіг цукрового діабету лабільний: схильність до частоті кетонурії. За роки хвороби пацієнтка неодноразово була госпіталізована до реанімаційного відділення в тяжкому стані з явищами діабетичного кетоацидозу 2 ступеня, який найчастіше виникав на тлі порушення дієти. Динаміка глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>): 2010 р. — 11,8 %, 2011 р. — 12,9 %; 9,9 %; 2012 р. — 11,3 %. Самоконтроль глюкози в крові був нерегулярним (виміряла глікемію в середньому двічі на тиждень), хвора не дотримувалась дієти, періодично порушувала режим інсулінотерапії, незважаючи на щорічне навчання у Школі самоконтролю цукрового діабету.

*Anamnesis vitae.* Дитина народилась від 1-ї вагітності і 1-х пологів з масою тіла 2900 г і зростом

Стаття надійшла до редакції 2 вересня 2013 р.

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

Таблиця

## Основні клінічні особливості, вік маніфестації і частота вияву синдрому Альстрема

Особливості	Вік маніфестації	Частота
Ністагм, пігментна дегенерація сітківки	5–15 міс.	100 %
Ожиріння	Від народження до 5 років (у середньому 2,5 року)	100 %
Прогресуюча нейросенсорна глухота	2–25 років (у середньому 9 років)	70 %
Дилатаційна КМП	3 тиж. — 4 міс.	35 %
Інфантильна Юнацька	Підлітки і старші 30 років	25 %
Цукровий діабет 2 типу	4–40 років (у середньому 16 років)	47–68 %
Затримка розумового розвитку	Юні	25–30 %
Низький зріст	Пубертатний період — дорослі	85 %
Гіпогонадотропний гіпогонадизм	1–3 роки	67 %
Урологічні порушення	Юнаки — дорослі	30% жінок, 23% чоловіків
Ниркова недостатність	Юнаки — дорослі	Прогресує з віком у всіх хворих
Печінкова дисфункція	8–30 років	50 %

49 см, упродовж першого року життя з'явилась надлишкова маса тіла. З перших місяців життя спостерігався ністагм і фотофобія. До 7-річного віку діагностовано катаракту обох очей і поганий слух із прогресивним зниженням, починаючи з 10 років. Розумовий розвиток не страждав. У хворої відмічалися швидкі темпи росту до пубертатного віку. Менструації розпочались в 11,5 року, нерегулярні. Обстежена в генетика, встановлено діагноз: синдром Альстрема.

*Об'єктивно:* загальний стан хворої задовільний. Свідомість ясна. Інтелект, пам'ять і працездатність збережені. Положення в ліжку активне. Зріст — 160 см, маса тіла — 74,5 кг, ІМТ — 29,1 кг/м<sup>2</sup> (вище за 97-у перцентиль). Спостерігається порушення постави, широкі ступні та кисті, короткі пальці на ногах і руках, глибоко посаджені очі, аномалії зубів верхньої щелепи. Шкіра бліда, чиста, нормальної вологості, тургор шкіри збережений. М'язи розвинені, пальпація їх безболісна. Щитоподібна залоза не збільшена, безболісна та рухома при пальпації та ковтанні, еластична. Додаткові утворення в її проекції не визначаються. Частота дихання — 18 на хв, аускультативно над легенями дихання везикулярне, перкуторно — легеневий звук. Лежачи, сидячи та стоячи на обох руках: АТ — 130/80 мм рт. ст., пульс — 102 уд./хв, ритмічний, нормального наповнення. Серцевий поштовх ослаблений, локалізується в 5-у міжребер'ї по *lin. medioclavicularis sinistra*. Тони серця рівномірно ослаблені, приглушені. Вислуховується слабкий систолічний шум над верхівкою та в точці Боткіна. Язик сухий, обкладений білим нашаруванням. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка на 1,0 см виступає нижче краю правої реберної дуги, край м'який, закруглений, безболісний. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Відзначається пастозність гомілок. Діурез — 0,9 літрів на добу.

*Дані лабораторних методів обстеження.* Загальний аналіз крові: Нв — 96 г/л, Ер —  $2,9 \cdot 10^{12}$  /л, КП — 0,9, гематокрит 0,30 (норма 0,40–0,44); лейк. —  $6,4 \cdot 10^9$ /л (п. — 2 %, с. — 58 %, е. — 1 %, л. — 37 %), ШОЕ — 44 мм/год, повторно — 32 мм/год; тромбоцити —  $180,0 \cdot 10^9$ /л. Глікемічний профіль на момент госпіталізації (в ммоль/л): 4:00 — 14,4; 8:00 — 12,9; 11:00 — 26,7; 14:00 — 18,5; 17:00 — 13,4; 20:00 — 15,4; на момент виписки: 4:00 — 7,3; 8:00 — 4,2; 11:00 — 7,6; 14:00 — 5,9; 17:00 — 7,7; 20:00 — 7,9.

НВА<sub>1c</sub> — 11,3 %, ТТГ — 2,64 мкМО/мл (норма 0,34–5,6). С-пептид — 3,5 нг/мл (норма 0,5–3,2). Загальний білок — 56,4 г/л (норма 65–85); залізо — 12,4 мкмоль/л (норма 10,7–26,9); сечовина — 4,0 ммоль/л (норма 1,17–3,0); швидкість клубочкової фільтрації — 177 мл/хв (за формулою Конкрофта–Голта); креатинін — 0,054 ммоль/л (норма 0,035–0,124); холестерин — 5,3 ммоль/л (норма < 4,5); тригліцериди — 1,8 ммоль/л (норма 0,5–1,67); білірубін загальний — 12,6 мкмоль/л (норма 3,42–20,5); АЛАТ — 14 МО/л (норма 4–36); АСАТ — 21 МО/л (норма 5–34); К<sup>+</sup> при госпіталізації — 1,89 ммоль/л, при виписці — 4,15 ммоль/л (норма 3,5 — 5,3); Na<sup>+</sup> — 136,2 ммоль/л (норма 135–148); Ca<sup>2+</sup> — 1,27 ммоль/л (норма 1,13–1,31); рН — 7,45 (норма 7,35–7,45); фібриноген — 2,9 г/л (норма 2–4); етаноловий тест — негативний.

*Загальний аналіз сечі:* колір, прозорість — у нормі, пит. вага 1024, реакція кисла, білок — 0,066 г/л, лейкоцити 1–3 в п/з, еритроцити свіжі 1–2 в п/з, епітелій плоский — поодинокі в п/з, солі — оксалати в незначній кількості. Ацетон сечі на момент госпіталізації 4 (+), на момент виписки — негативний. Добова протеїнурія — сліди білка, мікроальбумінурія — 162 мг/л (норма < 25); добова глюкозурія — 8,5 г.

*Консультації.* Окуліст: Visus OD = 0,4 (н/к); Visus OS = 0,5 (н/к). Діагноз: Непроліферативна діабетична ретинопатія обох очей. Початкова ускладнена катаракта обох очей. Горизонтальний ніс-

тагм обох очей. Хірург: Діабетична ангіопатія ніг II ступеня. Невролог: Вроджений горизонтальний ністагм обох очей. Дисциркуляторна енцефалопатія I ступеня змішаного генезу (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба). Діабетична дистальна сенсорна полінейропатія ніг, явна стадія. Гінеколог: гінекологічної патології не виявлено. Уролог: Діабетична нефропатія III ступеня. ХНН I ступеня. Хронічний пієлонефрит у стадії ремісії. Генетик: Синдром Альстрема, автосомно-рецесивний тип успадкування. ЛОР: нейросенсорна глухота.

*Дані інструментальних методів обстеження.*  
Аудіометрія: зниження слуху на праве вухо 60 %, ліве — 30 % ЕКГ: Ритм синусовий, регулярний, ЧСС = 100 в 1 хв, синусова тахікардія, порушення процесів реполяризації задньоперегородково-верхівкової ділянки лівого шлуночка; QT — 0, 30".  
УЗД ОЧП: печінка збільшена на 1,0 см за рахунок обох часток, контури рівні, чіткі, ехоструктура неоднорідна за рахунок мілької зернистості, жовчні протоки, жовчний міхур, селезінка, сечовий міхур — без змін. Підшлункова залоза неоднорідної дрібнозернистої ехоструктури. Нирки помірно збільшені, розміри правої 122 × 64 мм, лівої — 125 × 65 мм, синдром «видимих пірамідок», МЛК обох нирок розширений. УЗД щитоподібної залози: залоза розташована в типовому місці, не збільшена, капсула не ущільнена; у правій частці — утвір 8 мм округлої форми з чіткими межами, гіпоехогенний, ехоструктура неоднорідна за рахунок вогнищ фіброзу; решта тканини залози ізоехогенна, ехоструктура неоднорідна за рахунок чергування гіпо- й гіперехогенних ділянок; об'єм залози за методом Bupn: права частка 4,31 см<sup>3</sup>, ліва частка 3,62 см<sup>3</sup>. УЗД матки та додатків: матка 42 × 34 × 40 мм, ендометрій — 7,5 мм, ехоструктура однорідна; яєчники: правий — 31 × 20 мм з фолікулами до 8 мм у кількості 7, лівий — 30 × 21 мм з фолікулами до 7 мм у кількості 9. Допплерографія судин нижніх кінцівок: кровоплин на всій довжині артеріального русла симетричний, магістральний з нормальними швидкісними і спектральними характеристиками.

*Клінічний діагноз:* Синдром Альстрема. Цукровий діабет 2 типу, тяжка форма, глікемічний контроль високого ризику. Діабетичний кетоацидоз II ступеня. Діабетичний гепатоз. Непроліферативна діабетична ретинопатія обох очей. Початкова ускладнена катаракта обох очей. Вроджений горизонтальний ністагм обох очей. ХНН I ступеня. Діабетична нефропатія III ступеня. Діабетична дистальна сенсорна полінейропатія ніг, явна стадія. Дисциркуляторна енцефалопатія I ступеня змішаного генезу (діабетична, гіпертонічна). Дисметаболична кардіоміопатія. Синусова тахікардія. Дисліпідемія. СН 0. Хронічний пієлонефрит у стадії ремісії. Вузловий нетоксичний зоб I ступеня. Залізодофіцитна анемія I ступеня неуточненого генезу. Надлишкова маса тіла (ІМТ — 29,1). Прогресуюча нейросенсорна глухота. Вроджений горизонтальний ністагм обох очей.

*Клінічний діагноз:* Синдром Альстрема. Цукровий діабет 2 типу, тяжка форма, глікемічний контроль високого ризику. Діабетичний кетоацидоз II ступеня. Діабетичний гепатоз. Непроліферативна діабетична ретинопатія обох очей. Початкова ускладнена катаракта обох очей. Вроджений горизонтальний ністагм обох очей. ХНН I ступеня. Діабетична нефропатія III ступеня. Діабетична дистальна сенсорна полінейропатія ніг, явна стадія. Дисциркуляторна енцефалопатія I ступеня змішаного генезу (діабетична, гіпертонічна). Дисметаболична кардіоміопатія. Синусова тахікардія. Дисліпідемія. СН 0. Хронічний пієлонефрит у стадії ремісії. Вузловий нетоксичний зоб I ступеня. Залізодофіцитна анемія I ступеня неуточненого генезу. Надлишкова маса тіла (ІМТ — 29,1). Прогресуюча нейросенсорна глухота. Вроджений горизонтальний ністагм обох очей.

## Висновки

Наявність вродженого горизонтального ністагму, дебюту цукрового діабету 2 типу в період пубертату, до того ж одразу із явищами нефропатії на тлі ожиріння, прогресуючої нейросенсорної глухоти, урологічних порушень, генетичне підтвердження, а також фенотипові особливості дають змогу діагностувати синдром Альстрема в пацієнтки.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Щербачева Л.Н., Цитлидзе Н.М., Смирнова Г.Е. и др. Синдром Альстрема у подростков (первое описание в России) // Сахарный диабет.— 2007.— № 1.— С. 50—53.
2. Alter C.A., Moshang T. Growth hormone deficiency in two siblings with Alstrom syndrome // Am. J. Dis. Child.— 1993.— Vol. 147.— P. 97—99.
3. Altshuler D., Hirschhorn J.N., Klannemark M. et al. The common PPARγ Pro 12 Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes // Nat. Genet.— 2000.— Vol. 26.— P. 76—80.
4. Arden S.D., Zahn T., Steegers S. et al. Molecular cloning of a pancreatic islet-specific glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein // Diabetes.— 1999.— Vol. 48.— P. 531—542.

## Синдром Альстрёма

О.А. Фишук<sup>1</sup>, Н.А. Кравчук<sup>2</sup>, Н.И. Гурина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

<sup>2</sup>Винницкий областной клинический эндокринологический диспансер

Описан клинический случай синдрома Альстрёма у девушки 18 лет, основными проявлениями которого являются врожденный горизонтальный ни́стагм, дебют сахарного диабета 2 типа в период пубертата с нефропатией на фоне ожирения, прогрессирующая нейросенсорная глухота, урологические нарушения.

**Ключевые слова:** синдром Альстрёма, врожденный горизонтальный ни́стагм, нейросенсорная глухота, сахарный диабет, нефропатия, ожирение.

## Alström syndrome

O.O. Fishchuk<sup>1</sup>, N.A. Kravchuk<sup>2</sup>, N.I. Gurina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University

<sup>2</sup>Vinnitsia Regional Clinical Endocrinological Dispensary

The article describes the clinical case of Alström syndrome in a girl at the age of 18 y. o. Its main manifestations are: the congenital horizontal nystagmus, onset of diabetes mellitus type 2 with nephropathy in puberty on the background of obesity, progressive sensorineural deafness, urological disorders.

**Key words:** Alström syndrome, congenital horizontal nystagmus, sensorineural deafness, diabetes mellitus, nephropathy, obesity.

# Безперервний моніторинг рівня глюкози в крові

## Клінічні практичні настанови Ендокринологічного товариства (2011 р.)

David C. Klonoff, Bruce Buckingham, Jens S. Christiansen, Victor M. Montori,  
William V. Tamborlane, Robert A. Vigersky and Howard Wolpert\*

**Мета** полягає в розробці практичних настанов для визначення умов, за яких пацієнти, ймовірно, отримають користь від застосування безперервного моніторингу рівня глюкози.

**Учасники.** Ендокринологічне товариство призначило Цільову робочу групу експертів, а також методиста та укладача медичних текстів.

**Доказова база.** Ці науково обгрунтовані рекомендації було розроблено за допомогою Робочої групи з розробки, оцінки та експертизи ступеня обгрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE) для опису як ступеня переконливості рекомендацій, так і якості доказової бази.

**Процес узгодження.** Одна групова зустріч, кілька конференц-зв'язків, а також спілкування електронною поштою забезпечили досягнення консенсусу. Комітети та члени Ендокринологічного товариства, Товариство з розробки технологій для лікування діабету та Європейське ендокринологічне товариство вивчили та прокоментували попередні проекти цих рекомендацій.

**Висновки.** Цільова робоча група оцінила три потенційні ситуації застосування безперервного моніторингу рівня глюкози в крові (CGM): 1) безперервний моніторинг рівня глюкози в крові в режимі реального часу (RT-CGM) у дорослих, які перебувають у лікарняних умовах, 2) RT-CGM в амбулаторних пацієнтів дитячого та підліткового віку, 3) RT-CGM у дорослих амбулаторних пацієнтів. Цільова робоча група використовувала найкращі наявні дані для розробки науково обгрунтованих рекомендацій про те, в яких умовах CGM може бути корисним для підтримки цільових рівнів глікемії та обмеження ризику гіпоглікемії. У настановах враховано як ступінь переконливості рекомендацій, так і якість доказової бази.

\* **Відомості про належність авторів:** Mills-Peninsula Health Services (D.C.K.), San Mateo, California 94401; Stanford University School of Medicine (B.B.), Stanford, California 94305; Aarhus University Hospital (J.S.C.), 8000 Aarhus C, Denmark; Mayo Clinic (V.M.M.), Rochester, Minnesota 55905; Yale University School of Medicine (W.V.T.), New Haven, Connecticut 06510; Walter Reed National Military Medical Center (R.A.V.), Bethesda, Maryland 20889; and Joslin Diabetes Center (H.W.), Boston, Massachusetts 02215.

**Асоціації-учасники:** Товариство з розробки технологій для лікування діабету та Європейське ендокринологічне товариство.

**Відмова:** Клінічні рекомендації розроблено як допомогу ендокринологам та іншим лікарям наставляти та надавати рекомендації в окремих сферах їхньої практики. Рекомендації не повинні розглядатися як такі, що враховують усі належні підходи або методи, або такі, що їх виключають. Рекомендації не гарантують будь-яких конкретних результатів і не встановлюють стандарт лікування. Рекомендації не призначені диктувати лікування конкретного пацієнта. Рішення щодо лікування повинні прийматися з урахуванням незалежного судження лікарів та індивідуальних особливостей кожного пацієнта.

Ендокринологічне товариство не дає жодних гарантій, чітких або таких, що мають на увазі, стосовно рекомендацій і, зокрема, виключає будь-які гарантії комерційної цінності та придатності для конкретного використання або цілі. Товариство не несе відповідальності за прямі, непрямі, спеціальні, випадкові або подальші збитки, пов'язані з використанням інформації, що міститься в цьому документі.

### КОРОТКИЙ ВИКЛАД РЕКОМЕНДАЦІЙ

#### 1.0. RT-CGM у дорослих пацієнтів, які перебувають у лікарняних умовах

1.1. Ми не рекомендуємо використовувати RT-CGM лише для управління рівнем глюкози у відділеннях інтенсивної терапії або операційній залі, доки на основі подальших досліджень не буде надана достатня доказова база щодо точності та безпеки використання цієї системи в таких умовах (1 | ⊕○○○).

#### 2.0. RT-CGM у дітей та підлітків в амбулаторних умовах

2.1. Ми рекомендуємо використовувати RT-CGM за допомогою схвалених на цей момент часу приладів для дітей та підлітків, що мають цукровий

діабет (ЦД) 1 типу, в яких рівень глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) нижче за 7,0%, оскільки це сприятиме утриманню цільових рівнів HbA<sub>1c</sub>, обмежуючи при цьому ризик розвитку гіпоглікемії (1 | ⊕⊕⊕⊕).

2.2. Ми рекомендуємо використовувати прилади для RT-CGM для дітей та підлітків із ЦД 1 типу, в яких рівень HbA<sub>1c</sub> нижче 7,0 % і які можуть використовувати ці прилади майже щоденно (1 | ⊕⊕⊕⊕).

2.3. Ми не даємо жодних рекомендацій на користь або проти використання RT-CGM для дітей із ЦД 1 типу, яким менше ніж 8 років.

2.4. Ми пропонуємо, щоб принципи лікування надавалися пацієнтам для того, щоб вони могли безпечно й ефективно користуватися інформацією, що надається їм RT-CGM (2 | ⊕○○○).

2.5. Ми пропонуємо періодичне використання систем CGM, призначених для короткострокового ретроспективного аналізу, для дітей із ЦД, у випадках, коли лікарі мають підозру щодо нічної гіпоглікемії, синдрому «ранкової зорі» та постпрандіальної гіперглікемії; для пацієнтів, необізнаних у питаннях гіпоглікемії, і пацієнтів, які експериментують із важливими змінами у своєму діабетичному режимі (а саме використання нового інсуліну або перехід від багаторазових щоденних ін'єкцій до помпової інсулінотерапії) (2 | ⊕○○○).

### 3.0. RT-CGM у дорослих пацієнтів в амбулаторних умовах

3.1. Ми рекомендуємо використовувати прилади RT-CGM дорослим пацієнтам із ЦД 1 типу, в яких рівень HbA<sub>1c</sub> сягає принаймні 7,0 % і які довели, що можуть використовувати ці прилади щоденно (1 | ⊕⊕⊕⊕).

3.2. Ми рекомендуємо використовувати прилади RT-CGM дорослим пацієнтам із ЦД 1 типу, в яких рівень HbA<sub>1c</sub> нижче 7,0 % і які довели, що можуть використовувати ці прилади щоденно (1 | ⊕⊕⊕⊕).

3.3. Ми припускаємо, що періодичне використання систем CGM, призначених для короткострокового ретроспективного аналізу, може бути корисним для дорослих пацієнтів із ЦД для виявлення нічної гіпоглікемії, феномену «ранкової зорі» та гіперглікемії після прийому їжі, також щоб допомогти подолати необізнаність у питаннях гіпоглікемії і під час важливих змін у діабетичному режимі пацієнтів (а саме використання нового інсуліну або перехід від багаторазових щоденних ін'єкцій до помпової терапії) (2 | ⊕○○○).

### МЕТОД РОЗРОБКИ НАУКОВО ОБҐРУНТОВАНИХ КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Підкомітети з розробки клінічних рекомендацій Ендокринологічного товариства вважали безпе-

реверний моніторинг рівня глюкози в крові (CGM) пріоритетним напрямом, що потребує практичних керівних правил, та призначили Цільову робочу групу для опрацювання науково обґрунтованих рекомендацій. Цільова робоча група використовувала підхід, рекомендований Робочою групою з розробки, оцінки та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE), міжнародної групи, яка має досвід у розробці та впровадженні науково обґрунтованих рекомендацій [1]. Детальний опис схеми розробки було опубліковано в іншому документі [2]. Цільова робоча група використовувала докази на основі наявних досліджень, які визначили члени Цільової робочої групи, та одну офіційну систематичну літературну рецензію щодо проведення рандомізованих контрольованих досліджень з використання CGM [3], щоб повідомити про деякі рекомендації. Цільова робоча група також застосовувала погоджену термінологію та графічні описи як для переконливості рекомендацій, так і для якості доказової бази. Відповідно до ступеня переконливості рекомендацій переконливі рекомендації містять фразу «ми рекомендуємо» та цифру 1, а непереконливі рекомендації містять фразу «ми пропонуємо (припускаємо)» та цифру 2. Кола з перехрестям усередині вказують на якість доказової бази, наприклад, ⊕○○○ означає дуже низьку якість доказової бази; ⊕⊕○○ означає низьку якість; ⊕⊕⊕○ — середню якість; ⊕⊕⊕⊕ — високу якість доказової бази. Цільова робоча група впевнена, що люди, які отримують допомогу відповідно до переконливих рекомендацій, отримають у середньому більше користі, ніж шкоди. Непереконливі рекомендації потребують більш ретельного вивчення обставин хвороби, показників та уподобань пацієнта, щоб визначити найкращий курс лікування. До кожної рекомендації додається опис доказової бази та показники, які члени групи враховують для надання рекомендацій. Усі наші рекомендації становлять собою експертні висновки і є науково обґрунтованими. Деякі з цих висновків базуються на сильнішій доказовій базі, ніж інші. Для переконливих рекомендацій з доказовістю GRADE 1 Цільова робоча група надала рекомендації, а для непереконливих рекомендацій з доказовістю GRADE 2 — пропозиції. Що стосується рекомендацій у цьому посібнику, які базуються на доказах від низької до дуже низької якості, читач повинен звернути увагу на те, що наші не виражені прямо рекомендації потребують подальшого дослідження.

Цільова робоча група визнає, що CGM може бути освітньою та практичною підтримкою для пацієнтів та їх родин, а також те, що медичні працівники, які займаються лікуванням діабету, повинні бути доступні для консультування та навчання пацієнтів. Ми також визнаємо, що застосування цих технологій відповідно до наших реко-

мендацій та, зрештою, регулярне використання цих технологій вимагає витрат і буде залежати від прогресивного обчислення вартості відносно ефективності. Ми розглянули питання витрат і користі, що пов'язані з використанням CGM, і вважаємо, що клінічні переваги виправдовують витрати серед широкого кола пацієнтів, але ці переваги не можуть бути універсальними для певних медичних установ (наприклад, для установ, які мають обмежені ресурси, для клінік, котрі не в змозі надати адекватну підтримку пацієнтам та їхнім родинам). Приватні особи або системи охорони здоров'я можуть не погодитися з нашою порівняльною оцінкою, і в цих випадках наші рекомендації можуть не застосовуватися. Тоді необхідно буде вносити відповідні зміни до таких рекомендацій.

## ВСТУП

Люди, які хворіють на ЦД, щодня стикаються з проблемами, як керувати рівнем глікемії, а також уникнути гіпоглікемічного та гіперглікемічного стану. Випадки тяжкої гіпоглікемії та екстремальної гіперглікемії безпосередньо впливають на психічний та фізичний стан. Крім того, підтримання глікемічного контролю в межах, наближених до оптимального, значно знижує розвиток мікро- та макросудинних ускладнень хвороби [4–6].

Вимірювання рівня глюкози в капілярній крові за допомогою портативних приладів було використано для оцінки рівня глюкози в крові кілька разів на день, щоб надати пацієнтові достовірні рекомендації для лікування (зокрема поради для дотримання дієти), для корекції гіпо- або гіперглікемії. Однак навіть за умови частого забору крові для вимірювання рівня глюкози деякі пацієнти не можуть адекватно керувати своїм рівнем глікемії. Висловлювалося припущення, що такі пацієнти можуть отримати користь від системи, яка забезпечить їх показниками рівня глікемії за допомогою RT-CGM. Хоча цей аргумент легко сприймається на рівні інтуїції, залишається низка застережень, що необхідно брати до уваги, перш ніж удатися до безперервного моніторингу рівня глюкози в крові на рівні регулярного (або навіть спеціалізованого) режиму для поліпшення глікемічного контролю на тлі ЦД.

По-перше, підтримання прямого доступу до крові на постійній основі впродовж тривалого періоду виявилось непрактичним. Таким чином, були оцінені кілька різних методів, зокрема інвазивні й неінвазивні, для непрямой оцінки рівня глюкози в крові. По-друге, надійність із погляду точності й чіткості різних систем потребує належного документального оформлення перед регулярним застосуванням. По-третє, фінансові обмеження вимагають постійної оцінки соціально-економічних наслідків цих нових технологій, а

отже, можливі клінічні переваги їх використання мають бути задокументовані і збалансовані з витратами.

Концентрація глюкози в міжклітинній рідині виявилася прийнятно доступною, навіть під час довготривалого моніторингу в амбулаторних умовах, і нині переважна більшість доступних технологій, а також технології на стадії розробки прямо або опосередковано використовують міжклітинну рідину для моніторингу. У цьому контексті особливо цікаво зазначити, що концентрація глюкози в підшкірній міжклітинній рідині відображає концентрацію та динаміку глюкози в мозку [7]. Ці керівні принципи — не технічний огляд доступних технологій. Правильніше сказати, що цей документ ретельно вивчає наявні докази того, що CGM у міжклітинній рідині має клінічне значення для того, щоб отримувати й підтримувати глікемічний рівень, близький до звичайного, у різних клінічних ситуаціях та серед пацієнтів із ЦД [3].

## 1.0. RT-CGM У ДОРΟΣЛИХ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ У ЛІКАРНЯНИХ УМОВАХ

### Рекомендації

**1.1.** Ми не рекомендуємо використовувати RT-CGM лише для управління рівнем глюкози у відділеннях інтенсивної терапії або операційній залі, доки на основі подальших досліджень не буде надано достатньої доказової бази щодо точності та безпеки використання цієї системи за таких умов (1 | ⊕○○○).

### 1.1. Доказова база

Дослідження G. van den Berghe та співавт. [8], яке проводилося серед пацієнтів під час перебування їх у реанімаційних відділеннях і показало очевидне зниження захворюваності та смертності у хворих, які отримували інтенсивну інсулінотерапію, порівняно з традиційною інсулінотерапією, призвело до стрімкого зростання в усьому світі тенденції до агресивного лікування гіперглікемії в тяжкохворих пацієнтів. Проте в подальших дослідженнях, що проводилися серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії, зокрема в дослідженнях G. van den Berghe та співавт. [8], а також у дослідженнях, які проводилися серед пацієнтів хірургічних відділень та відділень інтенсивної терапії/відділень хірургічної реанімації, продублювати попередні результати виявилось неможливим [9–13]. Метааналіз, наведений у звіті NICE-SUGAR, по суті, підтвердив, що не було ніяких переваг інтенсивної інсулінотерапії [14] у пацієнтів реанімаційних відділень. Крім того, ці проспективні, рандомізовані контрольовані дослідження інтенсивної інсулінотерапії показали, що випадки гіпоглікемії значно частіше зустрічалися в тих

Таблиця 1

**Показники гіпоглікемії в пацієнтів реанімаційних відділень, які отримують інтенсивну інсулінотерапію (ІІТ) відносно традиційної інсулінотерапії (ТІТ)**

Перший автор, рік (номер у списку літератури)	Гіпоглікемія при ІІТ (%)	Гіпоглікемія при ТІТ (%)	P	Метод виміру рівня глюкози	Джерело цільної крові
Arabi, 2008 [9]	28,6	3,1	0,0001	Accu-Chek Inform	Артеріальна або капілярна
Brunkhorst, 2008 [10]	17,0	4,1	0,001	HemoCue	Артеріальна або капілярна
Devos, 2007 [11]	9,8	2,7	0,001	Не зазначено	Не зазначено
Grey, 2004 [78]	32,0	7,4	0,001	Не зазначено	Не зазначено
NICE-SUGAR, 2009 [12]	6,8	0,5	0,001	Аналізатор газів крові	Артеріальна (переважно)
Van den Berghe, 2001 [8]	12,7	0,76	?	ABI700	Артеріальна
Van den Berghe, 2006 [13]	3,1	18,7	0,001	HemoCue	Капілярна

пацієнтів, які отримували інтенсивну інсулінотерапію, ніж у хворих, котрі отримували традиційну інсулінотерапію. Дослідження NICE-SUGAR насправді показало вищі показники смертності в пацієнтів, які перебували на інтенсивній інсулінотерапії [12] (табл. 1). Хоча причини такої високої частоти неясні, висновок узгоджується з ретроспективним аналізом, який показує, що гіпоглікемія слугує незалежним фактором ризику смертності [15]. Однак в одній групі цей ризик був обмеженим пацієнтами зі спонтанною гіпоглікемією, але ятрогенна гіпоглікемія внаслідок інсулінотерапії не була пов'язана з більш високим ризиком смертності [16].

У цих дослідженнях використовувалися різні прилади для тестування глюкози в місцях лікування пацієнта, які зазначено (у вказаних випадках) у табл. 1. Прилади, зазначені в переліку, для визначення рівня глюкози використовують фермент глюкозодегідрогеназу. Останнім часом Управління з контролю за продуктами й ліками (Food and Drug Administration, FDA) попереджає, що цей метод спричиняє хибне підвищення рівня глюкози завдяки мальтозі, ікодекстрину, галактозі та ксилозі, хоча FDA не заборонило їх використання в лікарнях [17]. Навряд чи, хоча й можливо, що пацієнти, які брали участь у дослідженнях з інтенсивним контролем, є предметом таких помилок. Водночас прилади, що використовують глюкозооксидазу, потенційно надають хибно нижчі значення, ніж фактичні значення в умовах, коли є висока напруга кисню, який утворюється завдяки його додатковому надходженню [18]. На обидва методи можуть впливати різні лікарські препарати. Важливо зазначити, що вимоги щодо точності в умовах реанімаційних відділень ще не було визначено. G.J. Kost та співавт. [19] показали, що межа похибки у вимірюванні рівня глюкози в крові повинна бути в межах 15 мг/дл у разі контрольного вимірювання цукру в крові, що менший за 100 мг/дл, і в межах 15 %, якщо він перевищує 100 мг/дл під час інтенсивної терапії. Слід зазначити, що Міжнародна організація зі стандар-

тизації (ISO) [20] припустила, що похибка має бути в межах 15 мг/дл для цукру в крові менше за 75 мг/дл. Крім питання, які стандарти повинні застосовуватися, саме по собі є суперечливим здійсненням тестування там, де проводиться лікування (а не лабораторні дослідження) серед пацієнтів, що перебувають у критичному стані, через невирішені питання щодо впливу на точність загального стану, наприклад ацидоз, гіпотермія, гіпотензія, або лікарські препарати, наприклад, допамін, манітол, ацетамінофен, і використання лікарських засобів, що підвищують артеріальний тиск. За цих обставин знижується тканинна перфузія, що може роз'єднувати звичайне співвідношення між глюкозою підшкірною і з кровоносного русла. Таким чином, результати можуть відрізнятися залежно не тільки від джерела зразка – капілярна, венозна або артеріальна кров, а й від супутніх обставин і лікування пацієнта, що перебуває в реанімаційному відділенні. Серед кількох досліджень з точності тестування під час лікування в реанімаційних відділеннях деякі з них указують на достатню точність при використанні артеріальних зразків крові [18, 21], у той час як інші дослідження вказують на мінімальну або клінічно неприйнятну точність за умов використання капілярних зразків [22–28]. Незважаючи на ці висновки, капілярні зразки найчастіше використовуються для вимірювання глюкози в крові в реанімаційних відділеннях. Крім того, у деяких дослідженнях використовували зразки капілярної крові з метою перевірки в цих умовах CGM.

Що стосується умов відділень інтенсивної терапії, A. Kulkarni та співавт. [26] виявили значну розбіжність у точності серед тих пацієнтів, які отримували інтенсивну інсулінотерапію й мали гіпотензію та/або лікувалися за допомогою гіпотензивних препаратів, порівняно з тими, хто не мав гіпотензії/не використовував гіпотензивні засоби (2 SD від середньої різниці між вимірами в низькому діапазоні глікемії – 36,8 мг/дл). A. Haupt і співавт. [29] виявили, що гіпотермія

Таблиця 2

**Вплив різних умов та методів лікування на точність CGM у відділеннях інтенсивної терапії**

Перший автор, рік (номер у списку літератури)	Умови/метод лікування	Кількість пацієнтів	Кількість парних вибірок	Перешкоди точності
De Block, 2006 [31]	Інотропи	?	?	Так
Goldberg, 2004 [32]	Інотропи/набряк/гіпотензія	21	546	Ні
Holzinger, 2009 [33]	Інотропи	50	736	Ні
Monsod, 2002 [34]	Гіперінсулінемія	11	88	Так
Pfutzner, 2006 [35]	Кетоз	12	159	Ні
Price, 2008 [37]	Інотропи	17	371	Ні
Piper, 2006 [36]	Набряк/гіпотермія/інотропи	20	246	Ні

може бути причиною суттєвої недооцінки рівня глюкози в крові, а С.В. Hoedemaekers та співавт. [24] з'ясували, що три різні вимірювальні прилади (Accu-Chek, HemoCue та Precision) не дотримувалися критеріїв ISO, при цьому всі покази були вище стандартного зразка, що може призвести до потенційно серйозних передозувань інсуліном. Нещодавно D. Vlasselaers зі співавт. [30] виявили значні клінічні зміщення у використанні приладів Accu-Chek і HemoCue у порівнянні зі стандартними лабораторними тестуваннями й рекомендували бути обережними у використанні таких приладів для регулювання швидкості введення інсуліну.

CGM може мати перевагу над тестуванням у лікувальних установах, яка полягає в тому, що вона має потенціал, щоб зменшити ризик недиагностованих випадків гіпоглікемії, котрі можуть виникнути між вимірюваннями в умовах лікувальних закладів. Ці прилади використовують міжклітинну рідину, а не кров для вимірювання рівня глюкози, але зв'язок між клітинною рідиною і кров'ю в пацієнтів, які перебувають у критичному стані, був досліджений лише деякою мірою. Низка досліджень CGM оцінили його ефективність за умов, які поширені у відділеннях інтенсивної терапії, таких як гіпотонія з або без уживання інотропів, гіпотермія, набряки, ниркова й печінкова недостатність, гіперінсулінемія та ацидоз, але ці дослідження були незначними й загалом не могли оцінити кожен із цих варіантів (табл. 2) [31–37]. Наприклад, С. De Block та співавт. [31] у дослідженні, де брали участь 50 дорослих пацієнтів відділення інтенсивної терапії, гіршу точність відзначали у хворих, які вживали інотропи, а кращу точність — у пацієнтів з гострою нирковою недостатністю й септичним шоком порівняно з пацієнтами, котрі не використовували інотропи й не перебували в таких умовах. Проте U. Holzinger і співавт. [33] не виявили жодного істотного впливу на точність у 27 пацієнтів відділення інтенсивної терапії, які отримували нордреналін для лікування септичного шоку, порівняно з іншими 23-ма пацієнтами, котрі не лікувалися від септичного шоку, також відсутність впливу інотропів було помічено в інших дослідженнях [32, 37]. На резуль-

тати CGM не впливав слабкий кетоз без ацидозу в дослідженні, яке проводилося серед пацієнтів із ЦД 1 типу, у котрих їх інсулінову помпу тимчасово призупиняли в умовах неінтенсивної терапії [35], проте не було оцінено впливу кетоацидозу або лактоацидозу. Інші дослідження показали, що гіпотонія, гіпотермія й набряки не впливають на точність CGM [32, 36]. Цікаво зазначити, що гіперінсулінемія сама по собі знижує рівень глюкози за даними сенсора порівняно з показаннями рівня глюкози венозної крові майже на 20 % у людей [34]. Ці дані відрізняються від таких у гіперінсулінемічній та гіперглікемічній моделі собак, де динамічні характеристики давача залишалися незмінними в умовах різної концентрації інсуліну [38].

Було проведено дев'ять досліджень, які оцінювали точність визначення глікемії в інтерстиціальній рідині за допомогою CGM у відділеннях інтенсивної терапії [23, 32, 33, 36, 37, 39–42] (табл. 3), з них тільки в одному випадку планувалося використання CGM для контролю інтенсивної інсулінотерапії [40]. В інших дослідженнях застосовували ретроспективні порівняння референтних показників в умовах стаціонарних відділень з одночасними даними CGM. У кожному дослідженні брала участь невелика кількість пацієнтів (від 17 до 50 із загальної кількості 256 осіб), також незначні дані було отримано під час гіпоглікемії. Р.А. Goldberg та співавт. [32] виявили, що 98,7 % результатів були в зонах погрішностей А та В за сіткою Кларка [43], хоча вони використовували зразки капілярної крові як еталонний метод. Лише в чотирьох із 546 парних визначень рівень глюкози в крові виявився менше 60 мг/дл. А.М. Corstjens та співавт. [23] виявили, що 100 % показань серед пацієнтів, які перебували у відділеннях інтенсивної терапії, знаходились у зонах А та В. U. Holzinger і співавт. [33] також виявили відмінну клінічну узгодженість із 98,6 % у прийнятній зоні лікування та жодного узгодження в зоні, що загрожує життю. У пацієнтів відділення інтенсивної терапії з тривалою інфузією інсуліну А. Rabiee та співавт. [41] порівняли DexCom (прилад для CGM) з трьома різними методами визначення рівня глюкози — у двох випадках використовували капілярну кров, яку брали з пальця (глюкометри Accu-Chek та

Таблиця 3

## Точність систем CGM порівняно з лабораторним вимірюванням рівня глюкози в пацієнтів відділень інтенсивної терапії

Перший автор, рік (номер у списку літератури)	Прилад	Порівняння	Кількість пацієнтів	Місцеперебування	Кількість парних вибірок	Сітка Кларка, зони А, В (%)	Сітка Кларка, зони С, D, E (%)
Corstjens, 2006 [23]	CGM	Артеріальне ABL 715/ Precision PCx	19	Відділення інтенсивної терапії	165	100	0
Goldberg, 2004 [32]	CGM	Капілярне	21	Відділення інтенсивної терапії	546	98,7	1,3
Holzinger, 2009 [33]	CGM	Артеріальне ABL 700	50	Відділення інтенсивної терапії	736	98,6	1,4
Logtenberg, 2009 [39]	RT—CGM	Accu-Chek, капілярне/ капілярне	30	Післяопераційне хірургічне відділення інтенсивної терапії	275/216	96/92,1	4,1/7,9
Mraz, 2009 [40]	CGM/ модель інтелектуального алгоритму управління	Артеріальне	10	Хірургічне відділення інтенсивної терапії	24	97	3
Piper, 2006 [36]	CGM	Лабораторне	20	Післяопераційне хірургічне відділення інтенсивної терапії	246	98,8 <sup>a</sup>	1,2
Price, 2008 [37]	RT—CGM	Accu-Chek, капілярне/ артеріальне	17	Хірургічне відділення інтенсивної терапії?	366	Не виконано	Не виконано
Rabiee, 2009 [41]	CGM	Артеріальне: Hitachi 917	19	Хірургічне відділення інтенсивної терапії/ відділення інтенсивної терапії	84	100	0
		Капілярне: Accu-Chek	19		1065	99,25	0,75
		OneTouch	19		232	97,41	2,59
Yamashita, 2008 [42]	STG—22	Артеріальне ABL 800FLEX	50	Хірургічне відділення інтенсивної терапії	200	100	0

Примітка. <sup>a</sup> — аналіз титрування інсуліну.

OneTouch), а в одному випадку — сироватку (хімічний аналізатор крові Hitachi 917), і його було використано як золотий стандарт для прийняття клінічних рішень. У випадку використання Hitachi 917 — 85 парних визначень і 100 % значень знаходились у зонах А і В. Однак коли ці результати й парні визначення за допомогою Accu-Chek (1065 парних значень, порівняних з Dexcom) і OneTouch (232 парних значень, порівняних з Dexcom) були вивчені ретельніше, CGM взагалі переоцінила фактичний рівень глюкози в сироватці і пропустила 50 % з 30 фактичних гіпоглікемічних епізодів, як було визначено за допомогою Accu-Chek, що дало змогу авторам зробити висновок про недостатню безпеку CGM для використання в умовах відділення інтенсивної терапії. Виміри рівня глюкози в крові за допомогою лабораторних тестів було використано як стандартні методи дослідження точності CGM, але ці прилади надають показання зі зміщеннями до 20 % (або більше в деяких випадках) порівняно з еталонними значеннями.

У госпіталізованих пацієнтів анемія, тиск кисню, що не відповідає нормі, і гіпотонія можуть знизити точність показань цих приладів і ускладнити процес оцінки одночасних визначень CGM. К. Tonuyshkina та співавт. [44], а також М. Mraz та співавт. [40] за допомогою контрольного алгоритму комп'ютерної прогнозованої моделі у 10 посткардіохірургічних хворих показали, що 97 % показань були клінічно прийнятними (зони А та В), епізодів гіпоглікемії не було зафіксовано впродовж 24 годин, тоді як п'ять епізодів було зафіксовано у 10 пацієнтів з контрольною групою. У єдиному дослідженні, яке проводилося серед педіатричної популяції, Н.С. Piper та співавт. [36] виявили відмінну клінічну точність, 98,8 % у зонах А та В у 20 пацієнтів після операції на серці. Проте тільки два з 246 парних визначень були меншими за 75 мг/дл. Зрештою, К. Yamashita та співавт. [42], використовуючи систему внутрішньовенного CGM, виявили 100 % у зонах А і В. Проте ці обнадійливі результати були зменшені іншими дослід-

женнями. G.C. Price та співавт. [37] виявили слабку кореляцію між CGM і зразками капілярної та артеріальної крові, коли рівень цукру в крові був меншим ніж 81 мг/дл. Система CGM переоцінила рівень глюкози капілярної або артеріальної крові на 18 мг/дл і більше у 23 % визначень, які були нижчими за 80 мг/дл, хоча було тільки 36 порівнянь у цьому діапазоні. S.J. Logtenberg та співавт. [39], порівнюючи капілярні, артеріальні та венозні еталони в пацієнтів з відділень інтенсивної терапії після операції на серці, виявили, що 96,0, 92,1 та 84,6% відповідно знаходилися в межах зон А і В за сіткою погрішностей Кларка; а 3,3, 7,4 та 14,7 % відповідно були в зоні D. Цукор у крові нижчий за 60 мг/дл рідко зустрічався в їхньому дослідженні. Підсумовуючи, слід зазначити, що, хоча використання CGM видається перспективним, метод повинен пройти більш значні та суворі тестування в умовах інтенсивної терапії, перш ніж бути рекомендованим для використання у протоколах інтенсивної інсулінотерапії. Зрештою, в єдиному рандомізованому дослідженні M. Mraz та співавт. [40] виявили, що CGM забезпечував кращий глікемічний контроль без гіпоглікемії порівняно зі стандартним моніторингом для управління процесами глікемії (за допомогою моделі інтелектуального алгоритму управління) у протоколі інтенсивної інсулінотерапії. Це дослідження є передвісником «штучної підшлункової залози» і становить собою цінну галузь досліджень, які швидко прогресують і спрямовані на те, щоб визначити, чи справді застосування моделі інтелектуального алгоритму управління буде достатнім, щоб подолати неточності, властиві технологіям CGM.

### 1.1. Значення й переваги

Цільова група не рекомендує використання CGM в умовах інтенсивної терапії, де пацієнти, імовірно, будуть не в змозі відреагувати на гіпоглікемічні симптоми. Ця рекомендація базується на наявних обмежених даних, пов'язаних із точністю, і наших побоюваннях щодо потенційної небезпеки від їхнього використання для рекомендацій щодо введення інсуліну в умовах екстреної медичної допомоги, що переважає можливі зручності та тенденції усвідомлення того, що забезпечує технологія.

## 2.0. RT-CGM В АМБУЛАТОРНИХ ПАЦІЄНТІВ ДИТЯЧОГО ТА ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ

CGM за допомогою прихованих та неприхованих сенсорів забезпечує лікарів-дослідників потужним інструментом для оцінки нових результатів у дослідженнях з діабету, таких як наслідки нових методів лікування щодо мінливості рівня глюкози і впливу біохімічної гіпоглікемії.

Самоконтроль рівня глюкози в крові — важлива складова частина терапії для дітей та підлітків із ЦД 1 типу для оптимізації контролю глікемії, а також зниження ризику гіпоглікемії. Однак стандартні методи самоконтролю глікемії забезпечують пацієнтів тільки періодичними, станом на сьогодні, швидкими вимірами рівня глюкози. Інтерпретації часто пропускають відзначені та постійні гіпер- та гіпоглікемічні коливання [45], особливо вночі, коли перевіряти рівень глюкози в крові незручно [46, 47].

CGM було розроблено для змоги отримувати більш повний глікемічний профіль [48–50]. Проте перше покоління приладів, схвалених FDA, надавали дані тільки для короткострокового ретроспективного аналізу (MiniMed CGMS) або були занадто складними та незручними в користуванні (годинник GlucoWatch 2 Biographer) [51, 52]. Нові RT-CGM забезпечують поліпшену точність та функціональність і більшу толерантність пацієнта [48, 53–57]. Майбутні системи RT-CGM можуть містити програмне забезпечення, здатне аналізувати введені клінічні фактори і зміни глікемії для прогнозування майбутніх рівнів глюкози [58]. Однак доказова база щодо ефективності, безпеки, переносимості та суб'єктивні переваги цих приладів для різних пацієнтів із ЦД усе ще збирається.

### Рекомендації

**2.1.** Ми рекомендуємо використовувати RT-CGM за допомогою схвалених на сьогодні приладів для дітей та підлітків, що мають ЦД 1 типу, в яких рівень глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) нижче 7,0 %, оскільки це сприятиме підтримці цільових рівнів HbA<sub>1c</sub>, обмежуючи при цьому ризик розвитку гіпоглікемії (1 | ⊕⊕⊕⊕).

#### 2.1. Доказова база

Дослідницька фундація з вивчення безперервного моніторингу глюкози при юнацькому діабеті (JDRF CGM) [59] довела, що в пацієнтів із ЦД 1 типу, в яких рівень HbA<sub>1c</sub> нижче 7,0 %, RT-CGM може зменшити частоту біохімічної гіпоглікемії (яку вони визначили як рівень глюкози в крові нижче 70 мг/дл) і підтримувати рівень HbA<sub>1c</sub> нижче 7,0 % порівняно зі стандартним методом моніторингу глікемії впродовж 6-місячного періоду дослідження. Зі 129 обстежених пацієнтів 62 (48 %) були молодше 25 років, а 67 (52 %) мали близько 25 років. За добу середній час, протягом якого рівень глюкози становив 70 мг/дл або нижче, був меншим у групі, яка використовувала CGM, ніж у контрольній групі, однак різниця не була статистично суттєвою. У цьому дослідженні майже всі інші проаналізовані дані (зокрема кількість годин на добу з рівнем глікемії ≤ 60 мг/дл, кількість годин на добу з рівнем глікемії в межах 71–180 мг/дл і комбіновані результати, що вклю-

чали рівень  $HbA_{1c}$  у зв'язку з гіпоглікемією) були сприятливішими для групи, яка використовувала CGM, ніж для контрольної групи. Наслідки лікування загалом були схожі у всіх вікових групах.

## Рекомендації

**2.2.** Ми рекомендуємо використовувати прилади для RT-CGM для дітей та підлітків із ЦД 1 типу, в яких рівень  $HbA_{1c}$  нижче 7,0 % і які можуть використовувати ці прилади майже щоденно (1 | ⊕⊕⊕⊕).

### 2.2. Доказова база

Дослідження діабету в дітей з використанням приладів GlucoWatch 2 Biographer [52], Guard Control [60], STAR-1 [55] та рандомізовані клінічні дослідження JDRF CGM [61] продемонстрували залежність зниження рівня  $HbA_{1c}$  у молоді із ЦД 1 типу від частоти користування приладами. Наприклад, дослідження DirecNet GlucoWatch не виявило переваг CGM, перш за все оскільки майже ніхто з пацієнтів не використовував його регулярно. Протягом 6 місяців рандомізованих клінічних досліджень, проведених JDRF CGM, серед пацієнтів із ЦД 1 типу і рівнем  $HbA_{1c} \geq 7,0\%$  83 % дорослих носили прилади CGM 6–7 днів на тиждень і знизили рівень  $HbA_{1c}$  на 0,53 % порівняно з контрольною групою. CGM виявився менш ефективним для зниження рівня  $HbA_{1c}$  у пацієнтів молодшого віку, що асоціюється з набагато меншою частотою використання цього дослідження [61]. У пацієнтів віком від 8–17 років, які носили прилади CGM 6–7 днів на тиждень, рівень  $HbA_{1c}$  знизився на 0,8 % без збільшення частоти низької концентрації глюкози за даними сенсора [62]. Крім того, поліпшення глікемічного контролю підтримувалося впродовж усіх 12 місяців у цих пацієнтів (21 % дітей), які були в змозі часто використовувати ці прилади. Слід також зазначити, що кількість випадків тяжкої гіпоглікемії серед дітей склала лише 11,2 випадку на 100 пацієнто-років упродовж 12 місяців дослідження. Для порівняння, частота випадків тяжкої гіпоглікемії в підлітків, які проходили інтенсивне лікування під час дослідження DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), складала 86 випадків на 100 пацієнто-років [63]. Таким чином, CGM може підвищити безпеку інтенсивного лікування дітей та підлітків із ЦД 1 типу навіть тоді, коли вони використовують прилади менше 6–7 днів на тиждень.

Повторні аналізи даних рандомізованих клінічних досліджень JDRF CGM свідчать, що існує кілька сильних провісників, що можуть бути використані для визначення того, які молоді пацієнти із ЦД 1 типу будуть використовувати сенсори майже щодня. Єдиною базовою ознакою, за винятком пацієнтів старшого віку, яка прогнозувала щоденне використання CGM, був щоденний конт-

роль рівня глюкози за допомогою глюкометра перед початком випробування [64].

Додаткові дані рандомізованих клінічних досліджень JDRF CGM показують, що для пацієнтів відчуття незручності використання сучасних приладів CGM є основною перешкодою для більш послідовного використання цих систем [65].

У рандомізованому контрольованому багаточетровому Європейському/Ізраїльському дослідженні як дітей (віком 10–17 років), так і дорослих із ЦД 1 типу, в яких рівень  $HbA_{1c}$  був менше ніж 7,5 %, аналіз постфактум відповідно до протоколів продемонстрував, що в дітей час перебування в гіпоглікемії нижче 63 мг/дл був скорочений на 64 % ( $p < 0,001$ ) [66].

## Рекомендації

**2.3.** Ми не даємо жодних рекомендацій на користь або проти використання приладів CGM для дітей із ЦД 1 типу, яким менше 8 років. У цій сфері необхідні додаткові дослідження.

### 2.3. Доказова база

Рандомізовані дослідження були розпочаті у групі пацієнтів молодшого віку, але ніяких результатів поки не надходило. Обмежені дані нерандомізованих досліджень показують, що пацієнти, яким менше 8 років [47, 67], можуть успішно користуватися цими приладами. Якість доказової бази недостатня для підтримки рекомендації на користь чи проти їхнього використання для цієї групи пацієнтів на нинішньому етапі.

## Рекомендації

**2.4.** Ми пропонуємо ознайомлювати пацієнтів із принципами лікування, для того щоб вони могли безпечно й ефективно користуватися інформацією, що надається їм RT-CGM (2 | ⊕○○○).

### 2.4. Доказова база

Дослідницька група DirecNet [68] розробила та запровадила корисні керівні настанови для ініціації використання RT-CGM. Пацієнти та медичні працівники потребують правильного навчання для належного використання RT-CGM [69]. Необхідні додаткові дослідження для оцінки ефективності поточних і майбутніх керівних настанов щодо розрахунку часу введення болюсного інсуліну перед їжею, спираючись на ті процеси, які відбуваються з рівнем глюкози під час тренування, і використовуючи RT-CGM перед початком терапії прамлінтидом (синтетичним аналогом аміліну).

## Рекомендації

**2.5.** Ми пропонуємо періодичне використання систем CGM, призначених для короткострокового

ретроспективного аналізу, у дітей із ЦД, у яких є підозра на нічну гіпоглікемію, феномен «ранкової зорі» та гіперглікемію після прийому їжі; у пацієнтів, необізнаних у питаннях гіпоглікемії, і пацієнтів, які експериментують з важливими змінами у своєму діабетичному режимі (а саме використання нового інсуліну або перехід від багаторазових щоденних ін'єкцій до помпової терапії) (2 | ⊕○○○). Ці пристрої становлять собою альтернативу для пацієнтів, котрі не можуть безпечно й ефективно використовувати інформацію RT-CGM.

### 2.5. Доказова база

Коли систему MiniMed CGM було вперше представлено для 3-го ретроспективного аналізу профілів глюкози плазми, дослідники негайно повідомили, що цей метод моніторингу глюкози виявив моделі гіперглікемії після прийому їжі та нічної гіпоглікемії, які не були очевидні під час стандартних методів самостійного контролю рівня глюкози в крові у дітей із ЦД 1 типу [45, 47]. У кількох невеликих клінічних дослідженнях було висловлено припущення, що навіть одне чи два використання приладів CGM могли призвести до корекцій лікування, які сприяли тривалому поліпшенню метаболічного контролю ЦД 1 типу [70–73]. Обґрунтованість цих висновків опинилася під сумнівом через результати досліджень з RT-CGM, які вказують на необхідність практично щоденного користування приладами для отримання й підтримки зниженні рівня HbA<sub>1c</sub> [61]. Проте, на думку багатьох лікарів, котрі займаються лікуванням діабету, ретроспективний аналіз короткочасних профілів CGM може бути корисним для окремих пацієнтів, у яких причини постійних підвищень рівня HbA<sub>1c</sub> не визначені.

### Помпова терапія, доповнена сенсором, у порівнянні з інсуліновою помпою із самоконтролем глікемії на початку хвороби в молодих пацієнтів із ЦД 1 типу

Використання CGM у поєднанні з помповою інсулінотерапією впродовж першого року ЦД не поліпшує метаболічний контроль порівняно з помповою інсулінотерапією зі стандартним самоконтролем глікемії, розпочатим у молодих пацієнтів із ЦД 1 типу на початку хвороби.

У дослідженні ONSET, у якому взяли участь 160 пацієнтів молодого віку (1–16 років) [74], через 12 місяців не спостерігалось істотних відмінностей у рівні HbA<sub>1c</sub> у пацієнтів, відібраних для помпової терапії, що доповнена сенсором (тобто помпа і CGM), у порівнянні з використанням інсулінових помп і стандартного моніторингу глюкози крові за допомогою глюкометра.

## 3.0. RT-CGM У ДОРΟΣЛИХ АМБУЛАТОРНИХ ПАЦІЄНТІВ

### Рекомендації

**3.1.** Ми рекомендуємо використовувати прилади RT-CGM дорослим пацієнтам із ЦД 1 типу, у яких рівень HbA<sub>1c</sub> сягає принаймні 7,0 % і які довели, що можуть використовувати ці прилади майже щоденно (1 | ⊕⊕⊕⊕).

#### 3.1. Доказова база

Рандомізовані клінічні дослідження, проведені JDRF CGM [59], дослідження GuardControl [60] і дослідження M.A. O'Connell та співавт. [75] показали, що в дорослих пацієнтів з рівнем HbA<sub>1c</sub> щонайменше 7,0 % спостерігається більше зниження рівня HbA<sub>1c</sub> з використанням RT-CGM, ніж з періодичним використанням самоконтролю рівня глюкози в крові. Крім того, на відміну від результатів самоконтролю глікемії, поліпшення рівня HbA<sub>1c</sub> під час CGM не супроводжується збільшенням біохімічної гіпоглікемії [54, 60]. Поліпшення рівня HbA<sub>1c</sub> у пацієнтів, які використовують CGM і які брали участь у 6-місячному дослідженні JDRF, підтримувалося впродовж 6-місячного періоду спостережень після завершення дослідження [76]. Така тривала перевага була, незважаючи на скорочення частоти відвідування лікарні впродовж цього періоду спостережень на рівні ((2,7 ± 1,2) відвідувань упродовж 6 місяців), подібному до повсякденного догляду. Крім того, частота випадків тяжкої гіпоглікемії знизилася з 20,5 випадку на 100 пацієнто-років упродовж перших 6 місяців рандомізованого дослідження до 12,1 випадку на 100 пацієнто-років упродовж 6-місячного періоду наступного спостереження. У рандомізованому контрольованому багатоцентровому Європейському/Ізраїльському дослідженні як дітей (віком 10 МА 17 років), так і дорослих із ЦД 1 типу, у яких рівень HbA<sub>1c</sub> був менше ніж 7,5 %, аналіз постфактум відповідно до протоколів продемонстрував, що в дітей час перебування в гіпоглікемії нижче 63 мг/дл був скорочений на 50 % (p = 0,02) у дорослих пацієнтів [66].

### Рекомендація

**3.2.** Ми рекомендуємо використовувати прилади RT-CGM дорослим пацієнтам із ЦД 1 типу, у яких рівень HbA<sub>1c</sub> нижче 7,0 % і які довели, що можуть використовувати ці прилади майже щоденно (1 | ⊕⊕⊕⊕).

#### 3.2. Доказова база

Дослідницька група JDRF CGM довела, що в пацієнтів із ЦД 1 типу, в яких рівень HbA<sub>1c</sub> нижче 7,0 %, використання RT-CGM може зменшити частоту біохімічної гіпоглікемії (яку вони визначали як рівень глюкози нижче 70 мг/дл) і допомогти підтримувати рівень HbA<sub>1c</sub> < 7,0 % у порівнянні зі

стандартним методом моніторингу рівня глюкози в крові впродовж 6-місячного періоду дослідження. Зі 129 осіб 62 пацієнти (або 48 %) були молодше 25 років, а 67 (або 52 %) були віком близько 25 років. За добу середній час із рівнем глюкози  $\leq 70$  мг/дл, виміряний шляхом CGM, був меншим у групі CGM, ніж у контрольній групі, однак різниця не була статистично значущою. У цьому дослідженні майже всі інші аналізи (зокрема час протягом доби з рівнем глюкози  $\leq 60$  мг/дл, час за добу між 71 та 180 мг/дл і комбіновані результати, що включали рівень  $HbA_{1c}$ , поєднаний з гіпоглікемією) були сприятливішими для групи, яка використовувала CGM, ніж для контрольної групи. Наслідки лікування загалом були схожими у всіх вікових групах [59]. Для користувачів CGM, яким виповнилося 25 років і старше, частота випадків тяжкої гіпоглікемії сягала 21,8 випадку на 100 людино-років упродовж 6-місячного рандомізованого контрольованого дослідження і 7,1 випадку на 100 людино-років упродовж 6 місяців безперервного використання CGM після висновків рандомізованого клінічного дослідження (після завершення дослідження розпочався період спостережень). Для цих користувачів CGM, у яких рівень  $HbA_{1c}$  був  $< 7,0$  %, така частота склала 23,6 випадку на 100 людино-років упродовж 6-місячного рандомізованого контрольованого дослідження і 0 випадків на 100 пацієнто-років упродовж 6 місяців безперервного використання CGM після завершення рандомізованого клінічного дослідження [76]. Це свідчення постійної кривої навчання й поліпшення глікемічного контролю впродовж тривалого часу вказує на залежність користувача від технологій CGM, і це може частково пояснити неспроможність інших рандомізованих досліджень за участю пацієнтів з гіршим глікемічним контролем [55] продемонструвати зниження тяжкої гіпоглікемії.

### Рекомендації

**3.3.** Ми вважаємо, що періодичне використання систем CGM, призначених для короткострокового ретроспективного аналізу, може виявитися корис-

ним для дорослих пацієнтів із ЦД для виявлення нічної гіпоглікемії, феномену «ранкової зорі», гіперглікемії після прийому їжі, а також може допомогти подолати необізнаність у питаннях гіпоглікемії та під час важливих змін у діабетичному режимі пацієнтів (а саме використання нового інсуліну або перехід від багаторазових щоденних ін'єкцій до помпової терапії) (2 | ⊕○○○). Ці прилади становлять собою альтернативу для пацієнтів, які не можуть безпечно й ефективно використовувати інформацію, надану їм RT-CGM.

### 3.3. Доказова база

Дослідження та висновки, про які йшла мова в рекомендаціях 2.6, стосуються як дорослих пацієнтів, так і дітей. Існують також докази того, що періодичні профілі можуть надавати додаткові дані про дорослих пацієнтів із ЦД 2 типу щодо рівня глюкози і його тривалості в межах цільового діапазону [77].

### Висновки

CGM може бути корисним для підтримки цільового рівня глікемії та обмеження ризику гіпоглікемії. Робоча група використовувала найкращі наявні дані, щоб надати рекомендації щодо використання CGM у трьох клінічних умовах: 1) RT-CGM у дорослих пацієнтів, які перебувають у лікарняних умовах, 2) RT-CGM у дітей та підлітків в амбулаторних умовах та 3) RT-CGM у дорослих пацієнтів в амбулаторних умовах. З різним ступенем переконливості та якості доказової бази Цільова група рекомендувала використовувати CGM у другому і третьому випадках. Регулярне використання цієї технології також залежатиме частково від майбутнього аналізу порівняння її вартості з її перевагами. Робоча група не рекомендувала використовувати CGM серед дорослих пацієнтів у лікарняних умовах на цьому етапі й не може надати жодних рекомендацій з приводу використання CGM серед дітей молодше 8 років через недостатню кількість даних.

### Скорочення:

CGM – безперервний моніторинг рівня глюкози в крові;

RT-CGM – безперервний моніторинг рівня глюкози у крові в режимі реального часу (Real-Time Continuous Glucose Monitoring);

ЦД 1 типу – цукровий діабет першого типу;

$HbA_{1c}$  – глікований гемоглобін;

JDRF – Дослідницька фундація юнацького діабету;

JDRF CGM – Дослідницька фундація з вивчення безперервного моніторингу глюкози при юнацькому діабеті.

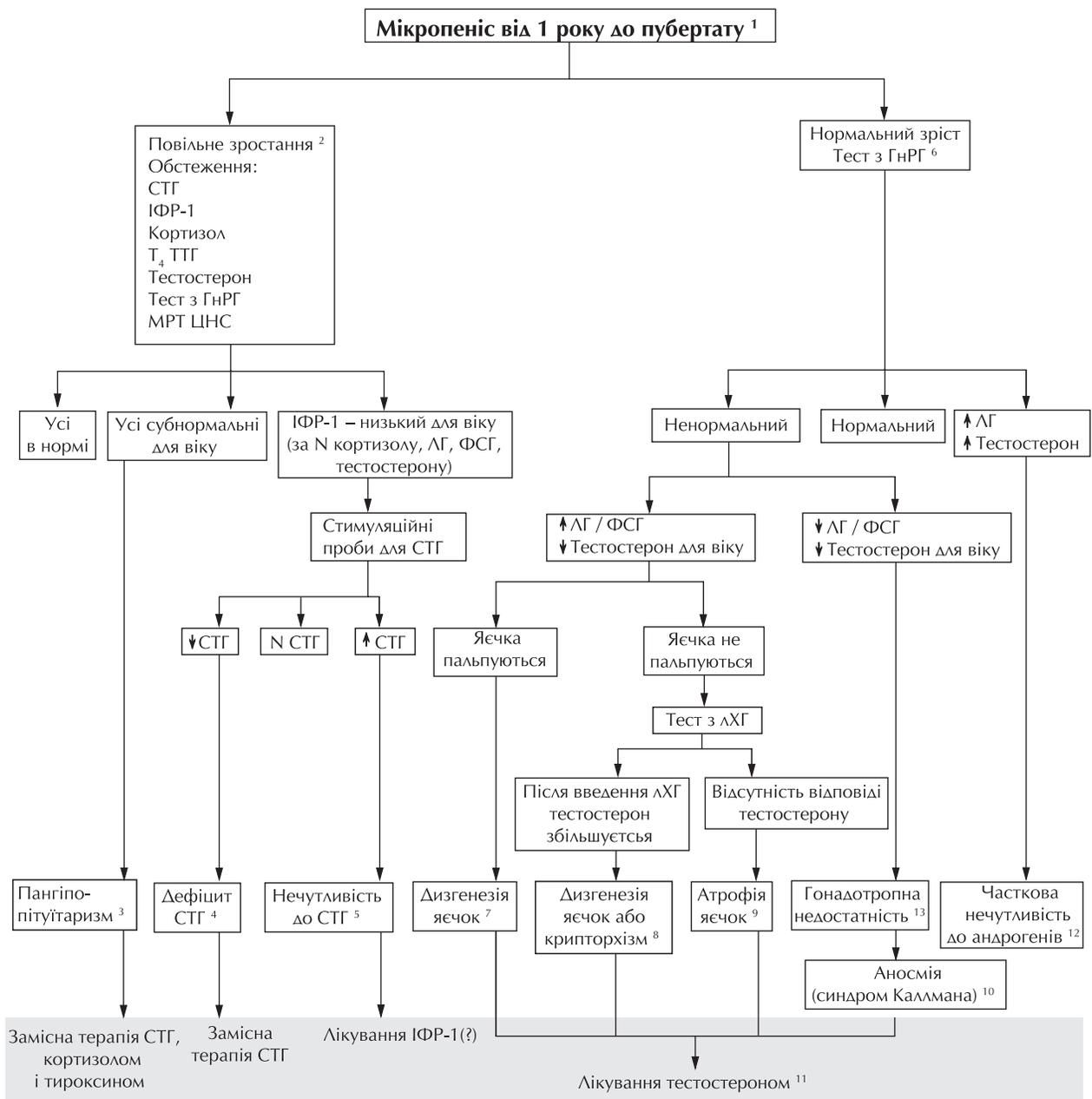
## ЛІТЕРАТУРА

- Atkins D., Best D., Briss P.A. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations // *BMJ*.— 2004.— 328.— P. 1490–1497.
- Swiglo B.A., Murad M.H., Schunemann H.J., Kunz R. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2008.— Vol. 93.— P. 666–673.
- Gandhi G.Y., Kovalaske M., Kudva Y. et al. Efficacy of continuous glucose monitoring systems in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *J. Diabetes Sci. Technol.*— 2011.— Vol. 5.— P. 952–965.
- Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y. et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group, Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S.M., Lachin J.M., Orchard T.J., Raskin P., Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 353.— P. 2643–2653.
- UK Prospective Study Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*.— 1998.— Vol. 352.— P. 837–853.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359.— P. 1577–1589.
- Nielsen J.K., Djurhuus C.B., Gravholt C.H. et al. Continuous glucose monitoring in interstitial subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle reflects excursions in cerebral cortex // *Diabetes*.— 2005.— Vol. 54.— P. 1635–1639.
- Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F. et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 345.— P. 1359–1367.
- Arabi Y.M., Dabbagh O.C., Tamim H.M. et al. Intensive versus conventional insulin therapy: A randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients // *Crit Care Med.*— 2008.— Vol. 36.— P. 3190–3197.
- Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 358.— P. 125–139.
- Devos P., Preiser J., Melot C. Impact of tight glucose control by intensive insulin therapy on ICU mortality and the rate of hypoglycemia: final results of the Glucontrol Study. Proc 20th European Society of Intensive Care Medicine Annual Congress, Berlin, Germany, 2007 (Abstract S189).
- Finfer S., Chittock D.R., Su S.Y. et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 360.— P. 1283–1297.
- Van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G., Meersseman W. Intensive insulin therapy in medical ICU // *N. Engl. J. Med.*— 2006.— Vol. 354.— P. 449–461.
- Wiener R.S., Wiener D.C., Larson R.J. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis // *JAMA*.— 2008.— Vol. 300.— P. 933–944.
- Krinsley J.S., Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes // *Crit. Care Med.*— 2007.— Vol. 35.— P. 2262–2267.
- Kosiborod M., Inzucchi S.E., Goyal A., Krumholz H.M. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction // *JAMA*.— 2009.— Vol. 301.— P. 1556–1564.
- Klonoff D.C. FDA is now preparing to establish tighter performance standards for blood glucose monitors // *J. Diabetes Sci. Technol.*— 2010.— Vol. 4.— P. 499–504.
- Louie R.F., Tang Z., Sutton D.V., Lee J.H. Point-of-care glucose testing: effects of critical care variables, influence of reference instruments, and a modular glucose meter design // *Arch. Pathol. Lab. Med.*— 2000.— Vol. 124.— P. 257–266.
- Kost G.J., Vu H.T., Lee J.H. et al. Multicenter study of oxygen-sensitive handheld glucose point-of-care testing in critical care/hospital/ambulatory patients in the United States and Canada // *Crit. Care Med.*— 1998.— Vol. 26.— P. 581–590.
- International Organization for Standardization In vitro diagnostic test systems. Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. 1st ed.— 2003.— ICS: 11.100.10. ISO 15197.
- Ray J.G., Hamielec C., Mastracci T. Pilot study of the accuracy of bedside glucometry in the intensive care unit // *Crit. Care Med.*— 2001.— Vol. 29.— P. 2205–2207.
- Atkin S.H., Dasmahapatra A., Jaker M.A., Chorost M.I. Accuracy of capillary glucose values in shock patients // *Am. J. Crit. Care*.— 1995.— Vol. 4.— P. 44–48.
- Corstjens A.M., Ligtenberg J.J., van der Horst I.C. et al. Accuracy and feasibility of point-of-care and continuous blood glucose analysis in critically ill ICU patients // *Crit. Care*.— 2006.— Vol. 10.— P. R135.
- Hoedemaekers C.W., Klein Gunnewiek J.M., Prinsen M.A. et al. Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients // *Crit. Care Med.*— 2008.— Vol. 36.— P. 3062–3066.
- Kanji S., Buffie J., Hutton B. et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults // *Crit. Care Med.*— 2005.— Vol. 33.— P. 2778–2785.
- Kulkarni A., Saxena M., Price G. et al. Analysis of blood glucose measurements using capillary and arterial blood samples in intensive care patients // *Intensive Care Med.*— 2005.— Vol. 31.— P. 142–145.
- Maser R.E., Butler M.A., DeCherney G.S. Use of arterial blood with bedside glucose reflectance meters in an intensive care unit: are they accurate? // *Crit. Care Med.*— 1994.— Vol. 22.— P. 595–599.
- Sylvain H.F., Pokorny M.E., English S.M. et al. Accuracy of capillary glucose values in shock patients // *Am. J. Crit. Care*.— 1995.— Vol. 4.— P. 44–48.
- Haupt A., Berg B., Paschen P., Dreyer M. The effects of skin temperature and testing site on blood glucose measurements taken by a modern blood glucose monitoring device // *Diabetes Technol. Ther.*— 2005.— Vol. 7.— P. 597–601.
- Vlasselaers D., Herpe T.V., Milants I., Eerdeken M. Blood glucose measurements in arterial blood of intensive care unit patients submitted to tight glycemic control: agreement between bedside tests // *J. Diabetes Sci. Technol.*— 2008.— Vol. 2.— P. 932–938.
- De Block C., Manuel-Y-Keenoy B., Van Gaal L., Rogiers P. Intensive insulin therapy in the intensive care unit // *Diabetes Care*.— 2006.— Vol. 29.— P. 1750–1756.
- Goldberg P.A., Siegel M.D., Russell R.R. et al. Experience with the Continuous Glucose Monitoring System in a medical intensive care unit // *Diabetes Technol. Ther.*— 2004.— Vol. 6.— P. 339–347.
- Holzinger U., Warszawska J., Kitzberger R., Herkner H. Impact of shock requiring norepinephrine on the accuracy and reliability of subcutaneous continuous glucose monitoring // *Intensive Care Med.*— 2009.— Vol. 35.— P. 1383–1389.
- Monsod T.P., Flanagan D.E., Rife F. et al. Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? // *Diabetes Care*.— 2002.— Vol. 25.— P. 889–893.
- Pfutzner J., Forst T., Butzer R., Forst S. Performance of the continuous glucose monitoring system (CGMS) during the development of ketosis in patients on insulin pump therapy // *Diabet Med.*— 2006.— Vol. 23.— P. 1124–1129.
- Piper H.G., Alexander J.L., Shukla A., Pigula F. Real-time continuous glucose monitoring in pediatric patients during and after cardiac surgery // *Pediatrics*.— 2006.— Vol. 118.— P. 1176–1184.
- Price G.C., Stevenson K., Walsh T.S. Evaluation of a continuous glucose monitor in an unselected general intensive care population // *Crit. Care Resusc.*— 2008.— Vol. 10.— P. 209–216.
- Rebrin K., Steil G.M., van Antwerp W.P., Mastrototaro J.J. Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring // *Am. J. Physiol.*— 1999.— Vol. 277.— P. E561–E571.
- Logtenberg S.J., Kleefstra N., Snellen F.T. et al. Pre- and postoperative accuracy and safety of a real-time continuous glucose monitoring system in cardiac surgical patients: a randomized pilot study // *Diabetes Technol. Ther.*— 2009.— Vol. 11.— P. 31–37.
- Mraz M., Kopecky P., Blaha J. et al. The use of continuous glucose monitoring combined with computer-based mMPC algorithm for tight glucose control in cardiothoracic ICU: a feasibility study. Proc 69th Scientific Sessions of the American Diabetes Association.— New Orleans, LA, 2009 (Abstract 210-OR) Search Google Scholar.
- Rabiee A., Andreasik R.N., Abu-Hamdah R. et al. Numerical and clinical accuracy of a continuous glucose monitoring system during intravenous insulin therapy in the surgical and burn intensive care units // *J. Diabetes Sci. Technol.*— 2009.— Vol. 3.— P. 951–959.
- Yamashita K., Okabayashi T., Yokoyama T. et al. Accuracy and reliability of continuous blood glucose monitor in post-surgical patients // *Acta Anaesthesiol. Scand.*— 2009.— Vol. 53.— P. 66–71.
- Clarke W.L., Cox D., Gonder-Frederick L.A. et al. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose // *Diabetes Care*.— 1987.— Vol. 10.— P. 622–628.
- Tonyushkina K., Nichols J.H. Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results // *J. Diabetes Sci. Technol.*— 2009.— Vol. 3.— P. 971–980.
- Boland E., Monsod T., Delucia M. et al. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care*.— 2001.— Vol. 24.— P. 1858–1862.
- Kaufman F.R., Austin J., Neinstein A. et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the continuous glucose monitoring system in pediatric patients with type 1 diabetes // *J. Pediatr.*— 2002.— Vol. 141.— P. 625–630.

47. Gandrud L.M., Xing D., Kollman C. et al. The Medtronic Minimed Gold continuous glucose monitoring system: an effective means to discover hypo- and hyperglycemia in children under 7 years of age // *Diabetes Technol. Ther.*— 2007.— Vol. 9.— P. 307–316.
48. Weinstein R.L., Schwartz S.L., Brazg R.L., Bugler J.R. Accuracy of the 5-day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System: comparison with frequent laboratory reference measurements // *Diabetes Care.*— 2007.— Vol. 30.— P. 1125–1130.
49. Tansey M., Tamborlane W., Kollman C., Fox L., Weinzimer S., Chase H.P. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Tansey M., Tamborlane W., Kollman C., Fox L., Weinzimer S., Chase H.P., Xing D., Buckingham B., Beck R., Ruedy K. The accuracy of the Guardian RT continuous glucose monitor in children with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.*— 2008.— Vol. 10.— P. 266–272.
50. Garg S., Zisser H., Schwartz S. et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial // *Diabetes Care.*— 2006.— Vol. 29.— P. 44–50.
51. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group Youth and parent satisfaction with clinical use of the GlucoWatch G2 Biographer in the management of pediatric type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 2005.— Vol. 28.— P. 1929–1935.
52. Chase H.P., Beck R., Tamborlane W. et al. A randomized multicenter trial comparing the GlucoWatch Biographer with standard glucose monitoring in children with type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 2005.— Vol. 28.— P. 1101–1106.
53. Wilson D.M., Beck R.W., Tamborlane W.V., Dontchev M.J. Direc Net Study Group The accuracy of the FreeStyle Navigator continuous glucose monitoring system in children with type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 2007.— Vol. 30.— P. 59–64.
54. Buckingham B., Beck R.W., Tamborlane W.V., Xing D., Kollman C., Fiallo-Scharer R. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Buckingham B., Beck R.W., Tamborlane W.V., Xing D., Kollman C., Fiallo-Scharer R., Mauras N., Ruedy K.J., Tansey M., Weinzimer S.A., Wysocki T. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes // *J. Pediatr.*— 2007.— Vol. 151.— P. 388–393, 393. e1–2.
55. Hirsch I.B., Abelson J., Bode B.W., Fischer J.S. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study // *Diabetes Technol. Ther.*— 2008.— Vol. 10.— P. 377–383.
56. Mastrototaro J., Shin J., Marcus A., Sulur G. The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.*— 2008.— Vol. 10.— P. 385–390.
57. Bailey T.S., Zisser H.C., Garg S.K. Reduction in hemoglobin A1C with real-time continuous glucose monitoring: results from a 12-week observational study // *Diabetes Technol. Ther.*— 2007.— Vol. 9.— P. 203–210.
58. Pappada S.M., Cameron B.D., Rosman P.M. Development of a neural network for prediction of glucose concentration in type 1 diabetes patients // *J. Diabetes Sci. Technol.*— 2008.— Vol. 2.— P. 792–801.
59. Beck R.W., Hirsch I.B., Laffel L. et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Beck R.W., Hirsch I.B., Laffel L., Tamborlane W.V., Bode B.W., Buckingham B., Chase P., Clemons R., Fiallo-Scharer R., Fox L.A., Gilliam L.K., Huang E.S., Kollman C., Kowalski A.J., Lawrence J.M., Lee J., Mauras N., O'Grady M., Ruedy K.J., Tansey M., Tsalikian E., Weinzimer S.A., Wilson D.M., Wolpert H., Wysocki T., Xing D. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 2009.— Vol. 32.— P. 1378–1383.
60. Deiss D., Bolinder J., Riveline J.P. et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring // *Diabetes Care.*— 2006.— Vol. 29.— P. 2730–2732.
61. Tamborlane W.V., Beck R.W., Bode B.W., Buckingham B. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane W.V., Beck R.W., Bode B.W., Buckingham B., Chase H.P., Clemons R., Fiallo-Scharer R., Fox L.A., Gilliam L.K., Hirsch I.B., Huang E.S., Kollman C., Kowalski A.J., Laffel L., Lawrence J.M., Lee J., Mauras N., O'Grady M., Ruedy K.J., Tansey M., Tsalikian E., Weinzimer S., Wilson D.M., Wolpert H., Wysocki T., Xing D. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 359.— P. 1464–1476.
62. Chase H.P., Beck R.W., Xing D. et al. Continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes: 12-month follow-up of the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial // *Diabetes Technol. Ther.*— 2010.— Vol. 12.— P. 507–515.
63. DCCT Research Group The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial // *J. Pediatr.*— 1994.— Vol. 125.— P. 177–188.
64. Beck R.W., Buckingham B., Miller K., Wolpert H. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Beck R.W., Buckingham B., Miller K., Wolpert H., Xing D., Block J.M., Chase H.P., Hirsch I., Kollman C., Laffel L., Lawrence J.M., Milaszewski K., Ruedy K.J., Tamborlane W.V. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 2009.— Vol. 32.— P. 1947–1953.
65. JDRF CGM Study Group Satisfaction with continuous glucose monitoring in adults and youth with type 1 diabetes. *Diabetes* 21 June 2011.
66. Battelino T., Phillip M., Bratina N. et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 2011.— Vol. 34.— P. 795–800.
67. Jaha G.S., Karaviti L.P., Anderson B. et al. Continuous glucose monitoring and the reality of metabolic control in preschool children with type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 2004.— Vol. 27.— P. 2881–2886.
68. Buckingham B., Xing D., Weinzimer S., Fiallo-Scharer R., Kollman C. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Buckingham B., Xing D., Weinzimer S., Fiallo-Scharer R., Kollman C., Mauras N., Tsalikian E., Tamborlane W., Wysocki T., Ruedy K., Beck R. Use of the DirecNet Applied Treatment Algorithm (DATA) for diabetes management with a real-time continuous glucose monitor (the FreeStyle Navigator) // *Pediatr. Diabetes.*— 2008.— Vol. 9.— P. 142–147.
69. Mastrototaro J., Welsh J.B., Lee S. Practical considerations in the use of real-time continuous glucose monitoring alerts // *J. Diabetes Sci. Technol.*— 2010.— Vol. 4.— P. 733–739.
70. Ludvigsson J., Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study // *Pediatrics.*— 2003.— Vol. 111.— P. 933–938.
71. Kaufman F.R., Gibson L.C., Halvorson M., Carpenter S. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects // *Diabetes Care.*— 2001.— Vol. 24.— P. 2030–2034.
72. Chase H.P., Roberts M.D., Wightman C., Klingensmith G. Use of the GlucoWatch biographer in children with type 1 diabetes // *Pediatrics.*— 2003.— Vol. 111.— P. 790–794.
73. Tanenberg R., Bode B., Lane W. et al. Use of continuous glucose monitoring system to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial // *Mayo Clin. Proc.*— 2004.— Vol. 79.— P. 1521–1526.
74. Kordonouri O., Pankowska E., Rami B. et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment // *Diabetologia.*— 2010.— Vol. 53.— P. 2487–2495.
75. O'Connell M.A., Donath S., O'Neal D.N. et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial // *Diabetologia.*— 2009.— Vol. 52.— P. 1250–1257.
76. Bode B., Beck R.W., Xing D. et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group; Bode B., Beck R.W., Xing D., Gilliam L., Hirsch I., Kollman C., Laffel L., Ruedy K.J., Tamborlane W.V., Weinzimer S., Wolpert H. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1c, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 2009.— Vol. 32.— P. 2047–2049.
77. Zick R., Petersen B., Richter M., Haug C. SAFIR Study Group Comparison of continuous blood glucose measurement with conventional documentation of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes on multiple daily insulin injection therapy // *Diabetes Technol. Ther.*— 2007.— Vol. 9.— P. 483–492.
78. Grey N.J., Perdrizet G.A. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control // *Endocr. Pract.*— 2004.— Vol. 10 (suppl. 2).— P. 46–52.

# Практичні алгоритми в дитячій ендокринології

## Мікропеніс від 1 року до пубертату



Стаття надійшла до редакції 3 вересня 2013 р.

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

### Примітки

1 — у цьому контексті мікропеніс визначають як статевий член, коротший від середньої довжини для відповідного віку більше ніж на 2 SD (довжина статевого члена в розтягнутому стані від лобкової кістки до верхівки головки < 2,5 — 4 см).

2 — мікропеніс може бути вторинним і зумовленим пангіпопітуїтаризмом або тяжкою ізольованою недостатністю гормону росту з або без гіпогонадотропного гіпогонадізму. Тому важливо оцінити швидкість зростання дитини у віці після 1 року. Слід зазначити, що ізольований гіпогонадотропний гіпогонадізм також спричиняє затримку зростання в підлітковому періоді. МРТ гіпоталамуса й гіпофіза може виявити гіпоплазію передньої частини гіпофіза та/або зміщення задньої частини гіпофіза, або агенезію мозолистого тіла, або септооптичну дисплазію, або агенезію ольфакторної частки мозку.

3 — слід якомога в більш ранньому віці почати замісну терапію тестостероном (див. нижче), а також кортизолом, тироксином і гормоном росту.

4 — ізольований дефіцит СТГ зазвичай не спричиняє формування мікропеніса. У такому разі дефіцит СТГ має бути дуже тяжким (можливо, унаслідок делеції гена СТГ).

5 — повна нечутливість до СТГ внаслідок дефектів рецепторів СТГ зазвичай характеризується малими розмірами статевого члена.

6 — нормальна швидкість зростання змушує засумніватися в дефіциті СТГ, однак гіпогонадотропний гіпогонадізм слід виключити на підставі тесту з ГнРГ, якщо хлопчик допубертатного віку.

7 — хромосомний мозаїцизм статевих хромосом може бути причиною мікропеніса, який у таких випадках зазвичай поєднується з гіпоспадією (див. відповідний алгоритм). Наявність більше двох X-хромосом (48 XXXY або 49 XXXXY) може перешкоджати розвитку яєчок у такій мірі, яка може зумовити мікропеніс.

8 — простий крипторхізм зазвичай не супроводжується мікропенісом. У дизгенетичних яєчок

функція зазвичай збережена, що забезпечує підвищення тестостерону після стимуляції ЛХГ.

9 — атрофія яєчок (іноді помилково називають алпазією) може бути причиною мікропеніса, якщо яєчка були відсутні на ранніх етапах внутрішньотрубного розвитку. Вимірювання антимюллерового гормона й інгібіну-В у крові може допомогти в діагностиці відсутності яєчок.

10 — у деяких хворих із синдромом Каллмана може бути частіше гіпоосмія, ніж аносмія, також може спостерігатися двобічний крипторхізм.

11 — незалежно від першопричини короткий курс лікування тестостероном може бути випробуваний у всіх хворих з мікропенісом. Ефект тим більше виражений, чим менший вік дитини, до того ж у таких дітей нижчий ризик несвоєчасного прискорення кісткового віку. Призначають тестостерону енантат у дозі 25–50 мг внутрішньом'язово раз на місяць (усього 3 ін'єкції). Таке лікування зазвичай сприяє деякому зростанню статевого члена, без супутнього прискорення кісткового віку. Можна використовувати також трансдермальні форми дигідротестостерону або тестостерону. У дітей з дефіцитом СТГ велике значення має замісна терапія препаратами СТГ на додаток до лікування тестостероном.

12 — часткова нечутливість до андрогенів унаслідок мутацій гена рецептора андрогенів може в рідких випадках виявлятися мікропенісом, хоча частіше — гіпоспадією (див. відповідний алгоритм). Пацієнти з мутаціями, що призвели до зниженої афінності між андрогенами та їх рецепторами, можуть частково відповісти на лікування великими дозами тестостерону або дигідротестостерону.

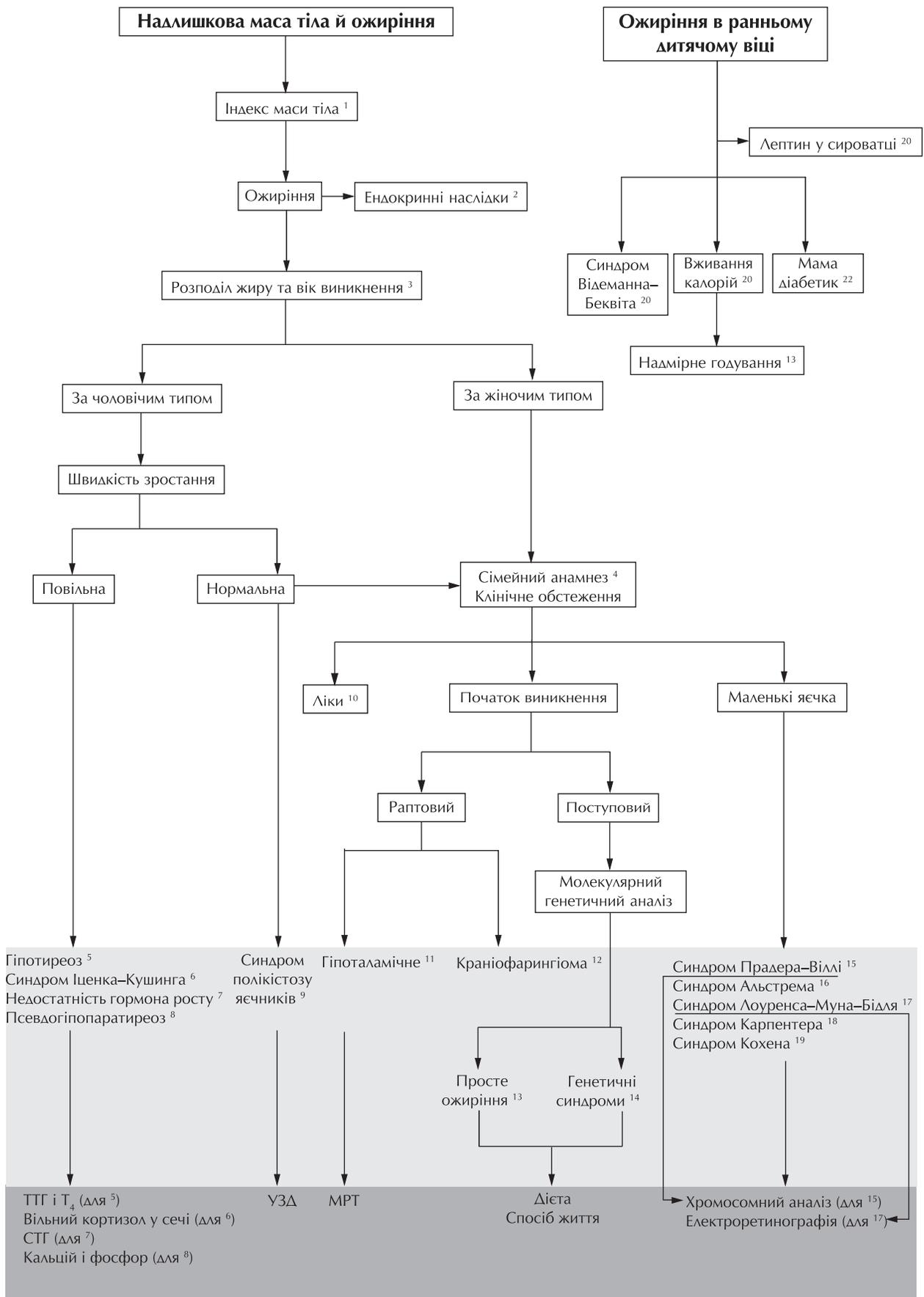
13 — див. алгоритм «Затримка або відсутність розвитку яєчок».

### Скорочення

ЛХГ — людський хоріонічний гонадотропін;

ГнРГ — гонадотропін-рилізінг гормон (гонадо-ліберин).

# Надлишкова маса тіла й ожиріння



### Примітки

1 — серед різних складних методів діагностики ожиріння найточніший — це визначення індексу маси тіла, що розраховується за формулою:  $IMT = \text{Маса (кг)} / \text{Зріст (м)}^2$ . Показники IMT залежать від статі й віку дитини й оцінюються за перцентильними графіками. У нормі IMT не перевищує 85-у перцентиль для відповідної статі й віку дитини. IMT у межах 85–97-а перцентилі розцінюється як надлишкова маса тіла (передожиріння), а понад 97-у — як ожиріння (WHO Child Growth Standart, 2007) (рис. 1–4). У дітей не визначається ступінь ожиріння, а динаміка маси тіла фіксується на графіку IMT.

2 — до ендокринних наслідків ожиріння зараховують зниження вмісту в крові гормону росту за нормального рівня ІФР-1; може бути підвищеним рівень Т3; у хлопчиків концентрація тестостерону знижена, а естрогенів — підвищена; у дівчаток підвищені показники й естрогенів, й андрогенів; відзначається інсулінорезистентність. До першочергових досліджень належить також оцінка ліпідного та біохімічного профілю, вимірювання активності печінкових ферментів, УЗД печінки, дослідження глюкози та інсуліну натще. Проведення орального глюкозо-толерантного тесту (із розрахунку 1,75 г/кг маси тіла дитини, але не більше ніж 75 г) для виключення порушення толерантності до глюкози (ПТГ) або цукрового діабету 2 типу (ЦД2) показано особам з високим ризиком розвитку ЦД2 або ПТГ (сімейний анамнез ЦД2 або метаболічний синдром).

3 — розподіл жиру за жіночим типом (гіноїдне ожиріння) переважно периферичний, або це ожиріння нижньої частини тіла, і розвивається на ранніх етапах життя, імовірно — ще до народження. Розподіл жиру за чоловічим типом (андроїдне) має переважно центральну локалізацію (абдомінальне ожиріння) і зазвичай розвивається, починаючи з віку близько 6 років. Абдомінальний розподіл жиру супроводжується підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних захворювань. ПТГ часто виникає у хворих, у яких ожиріння розвинулось у дошкільному віці, більшою мірою — за наявності acantosis nigricans.

4 — сімейне ожиріння може бути пов'язаним з відомими генетичними хворобами, невідомими генетичними чинниками, характером харчування в сім'ї або за поєднання різних факторів. У разі сімейного ожиріння рідше досягається успіх у зниженні маси тіла.

5 — за наявності гіпотиреозу, навіть субклінічного, ожиріння зумовлене низькими витратами енергії. Спостерігається затримка кісткового віку. Гормональні показники визначають підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) і знижений (чи нормальний — у разі субклінічного гіпотиреозу) рівень вільного Т4.

6 — основні ознаки — тулубне ожиріння зі зниженням темпів зростання. В осіб з ожирінням без

гіперглококортицизму рівень кортизолу в добовій сечі зазвичай не змінений. Гіперкортицизм може бути підтверджений результатами нічного тесту пригнічення з дексаметазоном (хворий отримує 20 мкг/кг дексаметазону о 23:00 з подальшим вимірюванням кортизолу в сироватці крові о 08:00). Уточнення етіології синдрому Іценка–Кушинга проводиться за результатами малого дексаметазонового тесту, тесту зі стимуляцією кортикотропін-рилізінг гормоном, а також візуалізаційних досліджень (див. алгоритм «Синдром Іценка–Кушинга»).

7 — відставання зростання й легке тулубне ожиріння можуть бути єдиними виявами. У разі тяжчого дефіциту СТГ тулубне або загальне ожиріння може бути більш вираженим. На тлі лікування гормоном росту ожиріння швидко усувається (див. алгоритм «Лікування гормоном росту»).

8 — у дітей з остеодистрофією Олбрайта ступінь ожиріння може бути різним.

9 — ожиріння, що розвинулось у препубертатному періоді (у середньому в 6 років), порушення менструального циклу, гірсутизм, акне змушують запідозрити синдром полікістозних яєчників (див. алгоритм «Гірсутизм»). Зменшення ожиріння знижує вияви вірилізації (див. алгоритм «Гірсутизм»).

10 — різні фенотіазини, антидепресанти, вальпроат, карбамазепін, глюкокортикоїди (у дозах вищих, ніж замісні) спричиняють підвищення маси тіла.

11 — травма гіпоталамуса (при народженні, унаслідок нещасного випадку або хірургічного втручання), а також пухлини гіпоталамуса можуть бути причиною некерованого апетиту. У таких випадках показано проведення МРТ головного мозку.

12 — ожиріння в поєднанні з відставанням у зростанні може бути ознакою краніофарингіоми, яка призводить до гіпопітуїтаризму. Та найчастіше патологічне ожиріння розвивається після часткового або повного видалення краніофарингіоми, наслідком чого стає пангіпопітуїтаризм. У разі нетривалого існування гіпопітуїтаризму зріст дітей може бути нормальним, незважаючи на низькі рівні гормону росту та знижену відповідь на стимулятори секреції гормону росту, проте темпи росту таких дітей будуть уповільненими.

13 — це найчастіший розлад аліментарного походження, що відзначається в розвинутому суспільстві. Виявляється в дитячому віці, характеризується нормальними темпами зростання, невеликим випередженням кісткового віку та сімейною спадковістю. Може спостерігатись раннє статеве дозрівання. Часто відзначаються психоафективні розлади, які можуть бути як першопричиною, так і наслідком надмірного харчування. До ускладнень належать гіперінсулінемія й порушення толерантності до глюкози, гіперліпідемія, артеріальна гіпер-

тензія, неалкогольна жирова дистрофія печінки (неалкогольний стеатогепатит), ішемічна хвороба серця, апное уві сні, гірсутизм. Перегородування дитини раннього віку може бути якісним (жири) або кількісним. Часто спостерігаються відрижка і блювання.

14 — молекулярний генетичний аналіз не є необхідним для встановлення діагнозу ожиріння, але його доцільно проводити за наявності в дитини патологічного ожиріння (ІМТ значно перевищує 97-у перцентиль для статі й віку), з анамнезом вираженої гіперфагії та ожиріння, що виникло в ранньому дитячому віці. Можна дослідити вміст лептину в сироватці й здійснити генетичний аналіз ключових генів-кандидатів.

15 — ожиріння виникає у віці 1–4 років. Характерні маленькі пухкі руки і стопи й гіпотонія в ранньому дитячому віці. Притаманна гіперфагія, прогресивне ожиріння. Затримка розумового розвитку перешкоджає ефективній дієтотерапії. Діагноз може бути підтверджений цитогенетичним або ДНК-пошуком мікрodelецій 15-ї хромосоми. Концентрації гормону росту і ІФР-1 в сироватці часто знижені. Лікування препаратами гормону росту позитивно впливає на зменшення маси тіла.

16 — у дітей і цим автосомно-рецесивним захворюванням нормальний зріст і розумовий розвиток. Ожиріння виникає у віці 2–5 років. Гіпогонадізм розвивається лише в осіб чоловічої статі.

17 — автосомно-рецесивне захворювання. Ожиріння виникає у віці 1–2 років. Зріст нормальний або низький. Зазвичай спостерігаються полідактилія, пігментна дегенерація сітківки ока, прогресивна нейросенсорна глухота, нефропатія, гіпогонадотропний гіпогонадізм, у дівчаток можливий гірсутизм, синдром полікістозу яєчників.

18 — автосомно-рецесивне захворювання. Характерна акроцефалія («баштовий» череп), дисморфії обличчя, полідактилія, синдактилія, нормальний чи низький зріст, можливі вади серця та відставання в розумовому розвитку.

19 — ожиріння виникає в середньому дитячому віці, в анамнезі — м'язова гіпотонія в періоді новонародженості. Маленькі кисті рук і ступні, характерне обличчя, розумова відсталість.

20 — концентрація лептину в сироватці має позитивну кореляцію зі ступенем ожиріння. Недостатність лептину відповідає на лікування лептином.

21 — синдром Відеманна–Беквітта (Wiedemann–Beckwith) маніфестує макросомією, вісцеромегалією, неонатальною гіперінсулінемічною гіпоглікемією, постнатальним гігантизмом. Притаманна значна м'язова маса, зокрема макрогловія, розвинений товстий шар підшкірного жиру. Підвищена схильність до злоякісних новоутворень.

22 — макросомія в дітей раннього віку від хворих діабетом матерів зумовлена гіперінсулінемією і зникає протягом кількох тижнів.

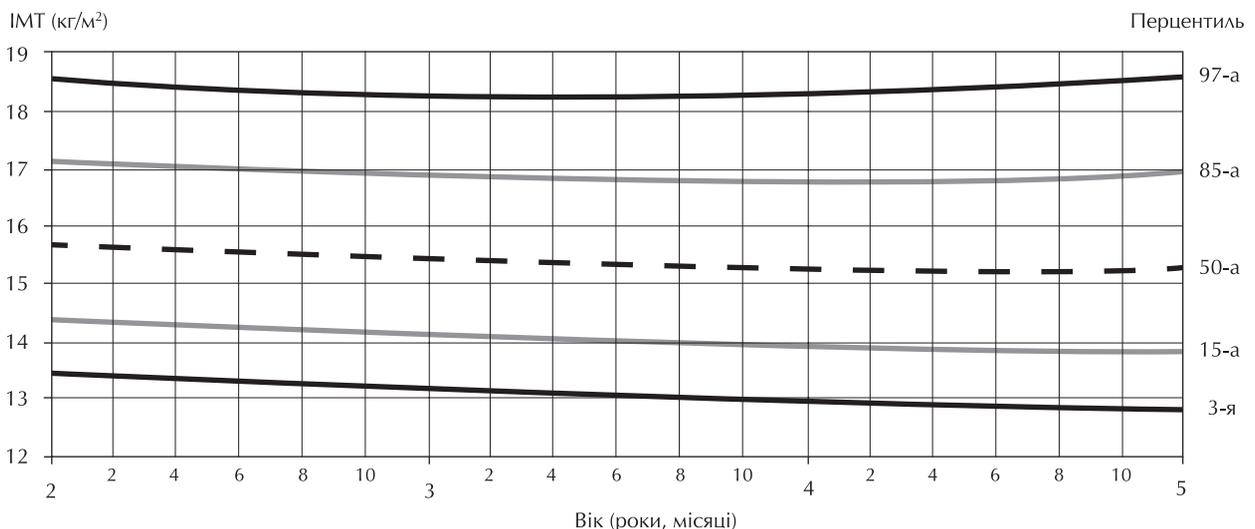


Рис. 1. ІМТ (кг/м²) у дівчаток віком 2–5 років (ВООЗ, 2007)

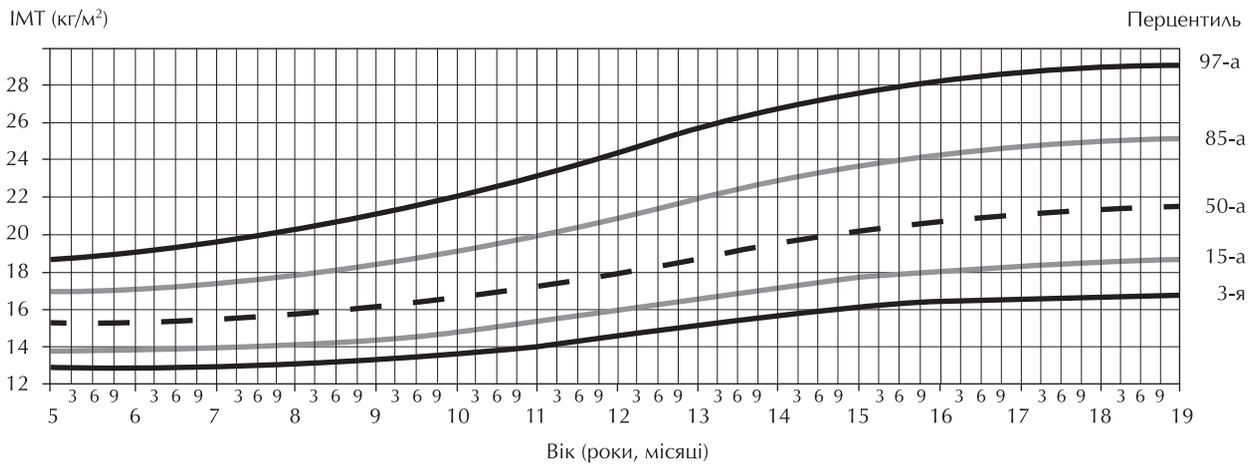


Рис. 2. ІМТ (кг/м²) у дівчаток віком 5—19 років (ВООЗ, 2007)

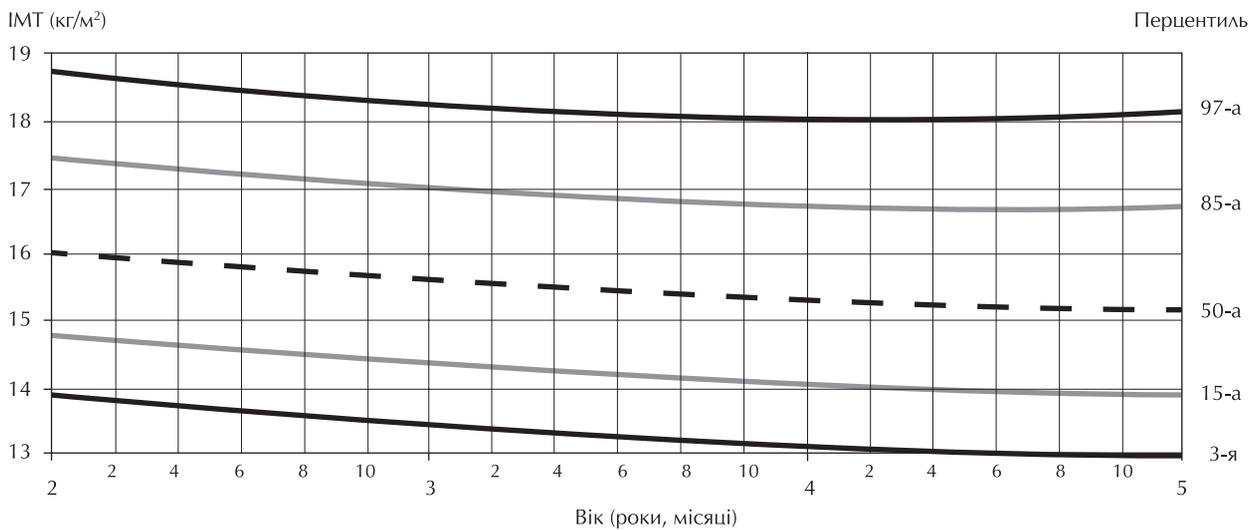


Рис. 3. ІМТ (кг/м²) у хлопчиків віком 2—5 років (ВООЗ, 2007)

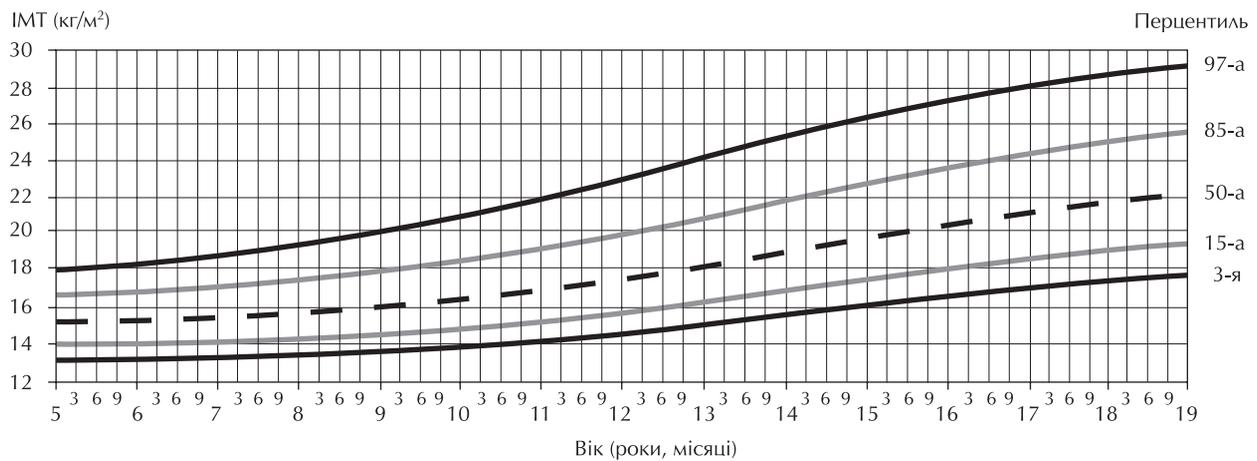
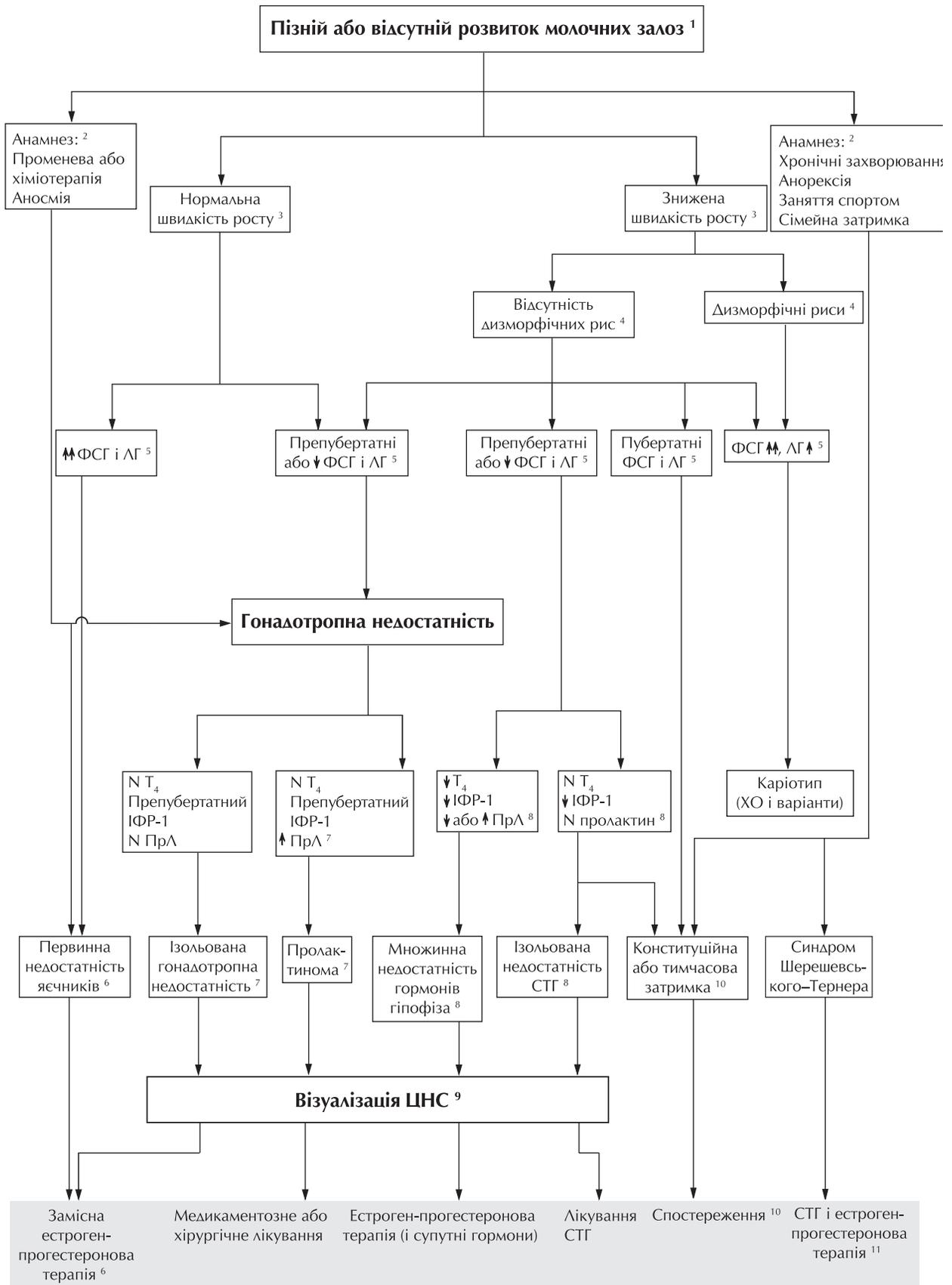


Рис. 4. ІМТ (кг/м²) у хлопчиків віком 5—19 років (ВООЗ, 2007)

# Пізній або відсутній розвиток МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ



### Примітки

1 — пізній розвиток молочних залоз (МЗ) означає відсутність їх розвитку в дівчинки віком старше 13–13,5 року. Для дітей різних етнічних груп, у різних умовах навколишнього середовища можуть використовуватися різні межі вікових норм; слід брати до уваги місцеві стандарти й досвід. Необхідно оцінити наявність росту волосся на лобку, однак поява пубархе можлива під дією андрогенів надниркових залоз, незалежно від дозрівання яєчників.

2 — анамнез проведення радіо- або хіміотерапії може вказувати на можливість первинної недостатності яєчників. Аносмія може свідчити про гонадотропну недостатність. Хронічні хвороби, такі як ревматичні захворювання, целіакія, запальні хвороби кишечника або гемолітична анемія, можуть зумовлювати вторинну й тимчасову затримку статевого дозрівання. Нервова анорексія або анорексія через острах виникнення ожиріння також можуть бути причинами тимчасової затримки розвитку МЗ. До ризику затримки статевого дозрівання схильні також діти, які займаються атлетикою, гімнастикою, або танцюристи. Анамнез може виявити також сімейний фактор — затримку менархе або зросту в батьків і сиблінгів. Це підтверджується результатами спостережень, згідно з якими генетичні чинники стають причиною більше ніж 50 % випадків затримки пубертату, і може свідчити про просту сімейну затримку розвитку, якщо уповільнений розвиток, що був у когось із батьків, у подальшому нормалізувався самостійно.

3 — зріст і темпи зростання слід оцінити, використовуючи стандартні ростограми (див. алгоритм «Низькорослість»). Існують також спеціальні ростограми для дівчаток із синдромом Шерешевського—Тернера. У хворих з гонадотропною недостатністю швидкість зростання зазвичай нормальна до того часу, поки не настала затримка пубертату, тоді темп зростання може сповільнитися. Такі хворі можуть бути нормального зросту доти, доки не настане пубертат. Часто відзначається різного ступеня запізнення кісткового віку, яке не дає підказок для диференціальної діагностики, але може бути інформативним щодо оцінки можливостей подальшого зростання й очікування настання нейроендокринного дозрівання.

4 — необхідно уважно шукати наявність дизморфічних ознак, притаманних синдрому Шерешевського—Тернера. У деяких хворих можуть відзначатися лише легкі ознаки або може не бути жодних видимих виявів (див. алгоритм «Синдром Шерешевського—Тернера»). У таких випадках єдиним методом діагностики є дослідження каріотипу. Приблизно у 25 % дівчаток із синдромом Шерешевського—Тернера можливі певні ознаки спонтанного пубертату.

5 — секреція гонадотропінів (ФСГ і ЛГ) при одноразовому базальному вимірі може виявитися

підвищеною (особливо ФСГ) у випадку первинної недостатності яєчників і синдрому Шерешевського—Тернера на початку нейроендокринного статевого дозрівання, зазвичай при кістковому віці 10–11 років. В інших випадках необхідно проведення дослідження гонадотропінів у динаміці, наприклад, з використанням класичної проби із синтетичним ГнРГ (дифереліном) (1 мкг/кг внутрішньовенно). У деяких дівчаток з конституціональною затримкою росту і статевого дозрівання може відзначатися пубертатний характер відповіді (ЛГ більше, ніж ФСГ). Допубертатна відповідь спостерігається в деяких хворих з конституціональною затримкою росту і статевого дозрівання, а також у разі гонадотропної недостатності. Таким чином, для уточнення діагнозу часто буває необхідним динамічне спостереження.

6 — первинна недостатність яєчників може бути результатом автоімунного захворювання, впливу цитотоксичних лікарських засобів або опромінення. До рідкісних причин належить інактивуюча мутація гена рецептора гонадотропіну або спадкова передчасна менопауза внаслідок точкової мутації X-хромосоми. Порушення глікозилювання білків можуть зумовлювати підвищення рівня імунореактивних гонадотропінів за відсутності первинної недостатності яєчників. У хворій з нормальним ростом і гіпергонадотропним гіпогонадизмом невідомої етіології рекомендується дослідження каріотипу для виключення синдрому Шерешевського—Тернера.

7 — ізольована гонадотропна недостатність може бути зумовлена різними причинами. Може бути доцільним виконання генетичних досліджень, зокрема генів KAL, FGFR1 та нещодавно описаного GPR54. Слід оцінити рівень ПРЛ в сироватці, оскільки гіперпролактинемія може бути причиною гіпогонадизму. У деяких із цих хворих під час обстеження гіпоталамогіпофізарної ділянки може бути виявлена пролактинома. У пацієток з гонадотропною недостатністю необхідна замісна терапія із застосуванням спочатку естрогенів, надалі — з додаванням прогестерону. Рекомендується почати введення естрогенів з дози, що становить 1/10–1/8 від замісної дози для дорослих. Це відповідає початковій дозі естрадіолу в депо-формі (для внутрішньом'язового введення) — 0,2–0,4 мг/міс, естрадіолу в трансдермальній формі — 6,25 мкг/добу, естрадіолу в пероральній мікронізованій формі щодня по 0,25 мг або етинілестрадіолу для прийому всередину — 0,1 мкг/кг/добу протягом перших 6–12 міс лікування з подальшим поступовим підвищенням дози протягом 2-х років до дози, що застосовується в дорослих. Циклічне введення низькодозованих естроген-прогестеронових препаратів може використовуватися на 3-му році для того, щоб добитися менструацій.

8 — множинна недостатність гормонів гіпофіза може включати вторинний гіпогонадизм, тоді як ізольована недостатність СТГ може супроводжуватися затримкою пубертату внаслідок уповільнення загального процесу росту й дозрівання, зокрема в разі пізньої діагностики в підлітковому віці. Визначення рівнів у сироватці Т4, ІФР-1, ПрЛ може бути корисним як перший діагностичний крок. Ізольоване зниження рівня Т4 може свідчити про гіпотиреоз (первинний або вторинний) як причину запізненого статевого дозрівання. Стимуляція секреції гормону росту екзогенними статевими стероїдами (30–50 мкг етинілестрадіолу всередину один раз на день протягом 3 днів перед дослідженням) може мати важливе значення для правильної діагностики недостатності СТГ у хворих з відставанням статевого дозрівання (див. алгоритми «Низькорослість» і «Лікування препаратами гормону росту»).

9 — у більшості хворих з недостатністю гормонів гіпофіза необхідне проведення візуалізаційних досліджень ЦНС для виключення органічних причин (зокрема пухлин) у гіпоталамо-гіпофізарній ділянці. МРТ може дати більше інформації, ніж КТ.

10 — конституціональна або тимчасова затримка статевого дозрівання в дівчаток зустрічається рідше, ніж у хлопчиків. У деяких сім'ях можна виявити анамнез конституціональної затримки

зросту і статевого дозрівання. Подальше спостереження повинно підтвердити спонтанне настання пубертату. Якщо настання пубертату в дівчинки запізнюється у зв'язку з хронічним захворюванням, обмеженням харчування (страх ожиріння), інтенсивними фізичними тренуваннями, статевий розвиток може бути відновлений після відповідного лікування вихідного захворювання, нормалізації харчування, обмеження тренувань. У деяких дівчаток з конституціональною затримкою зростання і статевого розвитку може бути розглянуте питання про тимчасове лікування естрогенами. Можливою довготривалою відстроченою проблемою в дівчаток із затриманим статевим розвитком є порушення мінерального складу кісток.

11 — у хворих із синдромом Шерешевського–Тернера позитивний ефект звичайно спостерігається на тлі відповідного лікування із застосуванням гормону росту і статевих стероїдів (див. алгоритм «Синдром Шерешевського–Тернера»).

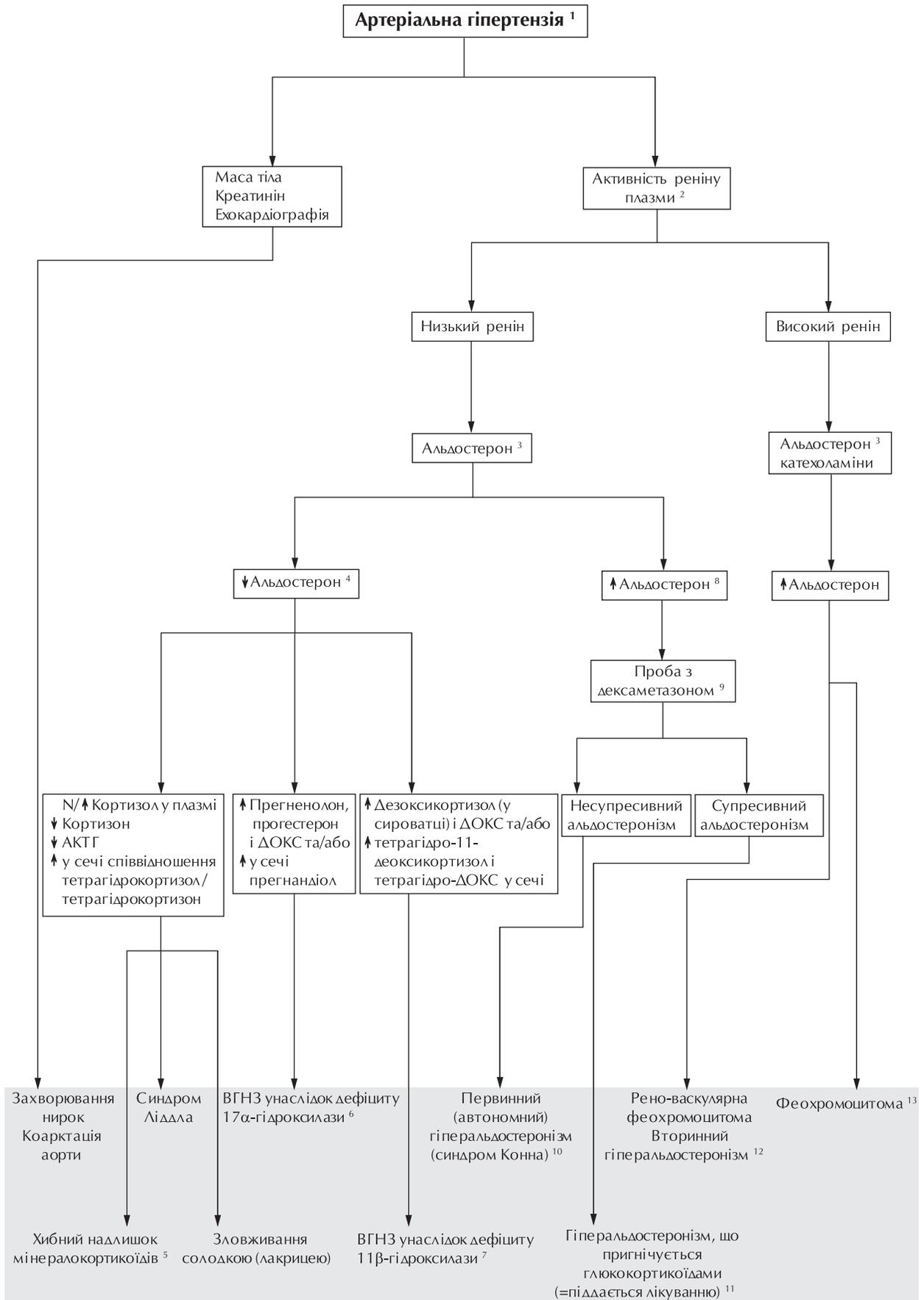
### Скорочення

ГнРГ — гонадотропін-рилізінг гормон, гонадо-ліберин;

ІФР-1 — інсуліноподібний фактор росту-1, соматомедин-С;

ПрЛ — пролактин.

# Гіпертензія



### Примітки

1 — нормативи артеріального тиску (АТ) залежать від статі, віку та зросту дитини. Для оцінки АТ слід використовувати таблиці (див. додаток). Спочатку слід виміряти зріст дитини й оцінити його за центильними таблицями/графіками (див. алгоритм «Затримка фізичного розвитку»), потім у таблиці нормативів АТ, у стовпці, що відповідає зросту (за перцентилями), визначити нормальний АТ. Про артеріальну гіпертензію (АГ) говорять у тому випадку, якщо середній систолічний та/або діастолічний АТ у дитини  $\geq 95$ -ї перцентилі для відповідної статі, віку та перцентилі зросту. Граничною АГ вважають за величини АТ, яка потрапляє між 90-ю і 95-ю перцентилями. Наприклад, у хлопчика 5 років, зріст якого відповідає 60-й перцентилі (тобто показники зросту знаходяться між 50-ю і 75-ю перцентилями), нормальний систолічний АТ не повинен перевищувати 107 мм рт. ст., а діастолічний АТ не повинен бути вищим за 65 мм рт. ст. Якщо при вимірюванні середній АТ визначиться, наприклад, як 115/70 мм рт. ст., це можна розцінювати як АГ. Для коректної оцінки АД його слід вимірювати манжеткою відповідного розміру, в положенні дитини лежачи на спині або сидячи. Рекомендується враховувати добовий профіль АТ, а не однократне його визначення.

2 — нормативні показники активності реніну плазми (АРП) залежать від віку, положення тіла під час забору крові (вертикальне, горизонтальне), водно-електролітного балансу.

3 — аналогічно, рівень альдостерону в плазмі залежить від віку, положення тіла під час забору крові (вертикальне, горизонтальне), водного балансу і співвідношення між іонами  $K^+$  і  $Na^+$ . У дітей раннього віку прямий (неекстрактивний, нехроматографічний) метод радіоімунного аналізу недостатньо надійний.

4 — гіпоренінемічний гіпоальдостеронізм із гіпертензією й гіпокаліємією.

5 — рідкісне автосомно-рецесивне захворювання, зумовлене порушенням окислення кортизолу в кортизон під впливом  $11\beta$ -гідрокситероїддегідрогенази ( $11\beta$ -HSD) унаслідок генетичної мутації. Неметаболізований кортизол зв'язується з рецепторами до мінералокортикоїдів у нирках, викликаючи гіпертензію й гіпокаліємію. Такі ж клінічні та лабораторні характеристики спостерігаються при синдромі Ліддла (Liddle) (порушений транспорт іонів натрію в ниркових каналцях; гіпокаліємія, що піддається корекції триамтереном) і при надмірному прийомі солодки (лакриці) (гліциррезинова кислота пригнічує активність  $11\beta$ -HSD).

6 — з дефіцитом статевих гормонів (в осіб з каріотипом XY — чоловічий псевдогермафродитизм, відсутність статевого дозрівання; з каріотипом XX — первинна аменорея) і синтезу кортизолу. Гіпертензія розвивається внаслідок надлишку ДОКС і альдостерону.

7 — з надлишком андрогенів (виявляється несправжнім передчасним статевим дозріванням), дефіцитом кортизолу, гіпоренінемічним гіпоальдостеронізмом. Гіпертензія розвивається внаслідок надлишку ДОКС. Необхідні високоспецифічні методи для визначення стероїдів у плазмі та/або сечі. Діагноз підтверджується за допомогою аналізу мутації ДНК гена CYP11B1 (див. алгоритм «ВГНЗ, що виявилась у постнатальному періоді» в подальшій публікації).

8 — високий альдостерон з низьким (пригніченим) реніном — це ознаки первинного гіперальдостеронізму з гіпокаліємією, гіперкаліурією, метаболічним алкалозом.

9 — почати з нічного (короткого) тесту пригнічення з дексаметазоном. У більшості випадків необхідні малий і великий тести з дексаметазоном.

10 — у дітей дуже рідко зустрічається альдостерон-продукувальна аденома клубочкової зони кори надниркових залоз (синдром Конна), дещо частіше — ідіопатичний гіперальдостеронізм з нормальними наднирковими залозами (НЗ) або з двобічною дрібноузловою гіперплазією НЗ (див. алгоритм «Гіпокаліємія» в подальшій публікації).

11 — при цьому рідкісному автосомно-домінантному захворюванні, яке називають також «гіперальдостеронізм, що пригнічується дексаметазоном», секреція альдостерону постійно (безперервно) стимулюється АКТГ. Це зумовлено химерною рекомбінацією тандемних генів CYP11B1 ( $11\beta$ -гідроксилази) і CYP11B2 (альдостерон-синтетази) на хромосомі 8q, що призводить до аномальної експресії CYP11B2 в пучковій зоні НЗ, з підвищеним синтезом мінералокортикоїдів 18 — гідроскікортикостерону, 18 — гідроскікортизолу, 18 — оксокортизолу (див. також алгоритм «Гіпокаліємія» в подальшій публікації).

12 — вторинний гіперальдостеронізм з гіпертензією (ренін завжди підвищений) може бути зумовлений пухлиною клітин, що виробляють ренін (первинна гіперренінемія) в юкстагломерулярному апараті, пухлинами Вільмса або екстра-ренальними злоякісними новоутвореннями (паранеопластичний синдром). Також він може бути наслідком нирково-судинної мальформації (вторинна гіперренінемія), тяжкої ниркової недостатності після трансплантації нирки, значної обструкції сечовивідних шляхів, феохромоцитом.

13 — феохромоцитома рідко зустрічається в дитячому віці. За розташування в мозковій речовині НЗ вона секретує адреналін і норадреналін. Екстрамедулярні пухлини секретують лише норадреналін.

### Скорочення

ДОКС — дезоксикортикостерон;

$11\beta$ -HSD —  $11\beta$ -гідрокситероїддегідрогеназа;

ВГНЗ — вроджена гіперплазія надниркових залоз;

НЗ — надниркові залози.

5-а перцентиль = - 1,645 SD;  
 10-а перцентиль = - 1,28 SD;  
 25-а перцентиль = - 0,68 SD;  
 50-а перцентиль = 0 SD;  
 75-а перцентиль = + 0,68 SD;  
 90-а перцентиль = + 1,28 SD;  
 95-а перцентиль = + 1,645 SD;  
 99-а перцентиль = + 2,326 SD

**АГ:** Стійке підвищення сАТ та/або дАТ  $\geq$  95-ї перцентилі для статі й віку

**Гранична АГ:** підвищення сАТ та/або дАТ у межах 90–95-ї перцентилі

Таблиця 1

**Рівень АТ для хлопчиків залежно від віку і зросту**

(The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents // Pediatrics. — August 2004. — Vol. 114, N 2. — P. 555–576)

Вік, роки	АТ, перцентиль	Систолічний АТ, мм рт. ст.							Діастолічний АТ, мм рт. ст.						
		Перцентилі зросту							Перцентилі зросту						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	50	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88

Продовження таблиці 1

9	50	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

Таблиця 2  
Рівень АТ для дівчаток залежно від віку і зросту

Вік, роки	АТ, перцентиль	Систолічний АТ, мм рт. ст.								Діастолічний АТ, мм рт. ст.					
		Перцентилі зросту								Перцентилі зросту					
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	50	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88

Продовження таблиці 2

11	50	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Підготувала Н.Б. Зелінська

Інформаційний бюлетень для хворих

# Черепно-мозкова травма: вплив на ендокринну систему

## ЩО ТАКЕ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВА ТРАВМА?

Черепно-мозкова травма (скорочено ЧМТ) — це раптове ураження мозку. Вона виникає внаслідок сильного удару чи кількох ударів по голові або після проникнення якогось предмета крізь череп усередину мозку.

Причинами ЧМТ можуть бути:

- падіння;
- автомобільні катастрофи;
- різні насильницькі дії, наприклад, вогнепальне поранення, жорстоке поводження з дітьми, побиття;
- спортивні травми або пошкодження під час бойових дій (наприклад, після вибуху).

## ЧИ ЗНАЄТЕ ВИ?

Гіпоталамус та гіпофіз, подібно до диригентів оркестру, регулюють секрецію гормонів у всіх ендокринних залозах, що впливає на всі аспекти здоров'я людини.

## ВИЗНАЧЕННЯ

Ендокринна система охоплює залози, що виробляють та вивільняють гормони, які хімічним шляхом сприяють нормальному функціонуванню організму. Вони контролюють зростання, статевий розвиток, обмін білків, жирів та вуглеводів (метаболізм), використання та накопичення організмом енергії, реакцію організму під час різних стресів, зокрема хвороби, тощо. Якщо рівень гормонів нормальний, людина почувається добре.

*Гіпоталамус* — частина мозку, яка контролює утворення та вивільнення гормонів у гіпофізі.

*Гіпофіз* — залоза, розташована в основі мозку, яку називають «головною залозою». Гормони, що утворюються в гіпофізі, стимулюють вироблення гормонів в інших ендокринних залозах (наприклад, щитоподібній або надниркових залозах).

*Щитоподібна залоза* розташована на передній частині ший, виробляє гормони, які регулюють обмін речовин, допомагають серцю, м'язам та іншим органам правильно працювати, у дітей впливають на процеси росту та розвитку.

*Надниркові залози* розташовані на верхівках обох нирок. Головний гормон, який виробляють ці залози, — це кортизол, котрий допомагає організму переносити стрес, хвороби і травми.

## ЯК ЧМТ ВПЛИВАЄ НА ЕНДОКРИННУ СИСТЕМУ?

Дві важливі частини ендокринної системи — гіпофіз та гіпоталамус — розташовані всередині або біля мозку. ЧМТ може пошкодити їх, зумовивши гормональні порушення, що можуть розвинути одразу або через декілька місяців (і навіть років) після отримання травми.

## ДЕЯКІ ГОРМОНИ ГІПОФІЗА ТА ЇХ ВПЛИВ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ

*АКТГ (адренкортикотропний гормон)* — указує наднирковим залозам, що треба виробляти кортизол («гормон стресу»).

*АДГ (антидіуретичний гормон)* — допомагає регулювати кількість рідини в організмі.

*ФСГ (фолікулостимулюючий гормон)* та *ЛГ (лютеїнізуючий гормон)* — сприяють нормальній роботі яєчників та яєчок.

*ГР (гормон росту)* — у дітей допомагає зростанню, збільшує масу м'язів, зменшує кількість жиру, у дорослих допомагає обміну речовин, утримує м'язи та кістки в здоровому стані.

*Пролактин* — стимулює секрецію молока після народження дитини; може впливати на статеві гормони.

*ТТГ (тироїдстимулюючий гормон)* — регулює секрецію гормонів у щитоподібній залозі.

Стаття надійшла до редакції 2 липня 2013 р.

## ЯКІ ГОРМОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ МОЖЕ ВИКЛИКАТИ ЧМТ?

Залежно від виду ЧМТ може виникати одне або кілька порушень.

Одразу після ЧМТ розвиваються такі порушення, як:

- Надниркова недостатність: коли надниркові залози не виробляють достатньої кількості гормонів; це призводить до втоми, втрати маси тіла, низького артеріального тиску, блювання та зневоднення. Надниркова недостатність може загрожувати життю, якщо її не лікувати.
- Нецукровий діабет: коли гіпофіз не виробляє достатньої кількості АДГ; розвивається часте сечовиділення та значна постійна спрага.
- Гіпонатріємія: коли гормональні проблеми порушують баланс солі й води в організмі; може виникати головний біль, втома, блювання, сплутаність свідомості та судоми.

Порушення, які можуть розвинути пізніше:

- Гіпотиреоз (недостатня кількість гормонів щитоподібної залози): втома, закрепи, збільшення маси тіла, нерегулярні менструації, постійне замерзання, у дітей — затримка темпів росту.
- Гіпогонадізм (недостатня кількість статевих гормонів): у дітей — відсутність настання статевого розвитку або його призупинення, у жінок — припинення менструацій та втрата волосся на тілі; у чоловіків — статева дисфункція, збільшення грудних залоз, втрата волосся на тілі, зменшення м'язів.
- Дефіцит гормону росту: у дітей — низькорослість та/або затримка темпів росту; у дорослих — збільшення маси жирової тканини, зменшення маси м'язів та кісток, слабкість.
- Гіперпролактинемія (надлишок пролактину): нерегулярні менструації, виділення з молочних залоз; у чоловіків — еректильна дисфункція.

## ЯК ДІАГНОСТУВАТИ ГОРМОНАЛЬНІ РОЗЛАДИ, ЗУМОВЛЕНІ ЧМТ?

Ваш лікар запитає вас про розвиток захворювання та проведе огляд. Буде виконано дослідження крові для перевірки гормонального статусу. Може виникнути потреба в дослідженні МРТ

головного мозку, щоб побачити гіпофіз і виявити пухлини, кісти чи іншу патологію.

## ЯК ЛІКУВАТИ ГОРМОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ, ЗУМОВЛЕНІ ЧМТ?

Можливо, вам доведеться приймати гормони для заміщення тих, які не виробляються у вашому організмі. Різні порушення потребують різного лікування. Наприклад, для лікування гіпонатріємії пропонується зменшення споживання рідини, проводяться внутрішньовенні введення сольових розчинів, призначаються препарати, що відновлюють вміст натрію; у разі гіпогонадізму призначають препарати статевих гормонів, а за наявності гіпотиреозу — препарати гормонів щитоподібної залози.

## ЯКИЙ ВІДДАЛЕНИЙ ПРОГНОЗ СТОСОВНО ГОРМОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ, СПРИЧИНЕНИХ ЧМТ?

Прогноз залежить від виду патології та від того, як вона лікується. Деякі ендокринні порушення можуть бути тимчасовими і припинитись протягом року після ЧМТ.

Гормональна терапія — дуже важлива складова лікування. Вона допоможе поновити здоров'я, полегшити симптоматику та поліпшити якість життя, у деяких випадках ця терапія може зберегти саме життя.

### ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ

- На роботу яких гормонів уплинула моя травма і як це можна виправити?
- Чи лікування полегшить мою симптоматику?
- Як довго я маю лікуватись?
- Які ризики та які переваги лікування?
- Як я зможу визначити чи відчувти, що моя гормональна функція відновилась?
- Як часто я маю проходити огляд?
- Чи змінюється доза гормонів з віком?
- Як мої близькі можуть допомогти мені під час лікування?

# Анорексія

## ЩО ТАКЕ АНОРЕКСІЯ?

Нервова анорексія (яку часто називають просто «анорексія») — це стан, коли людина хворобливо втрачає масу тіла на тлі дієти чи через виснажливе, надмірне фізичне навантаження, різноманітні «чистки організму». У людей з анорексією наявний брак маси тіла та змінений зовнішній вигляд, проте вони вважають себе товстими, навіть маючи значний дефіцит маси тіла. Медикам невідома точна причина цього харчового порушення.

## ЧИ ЗНАЄТЕ ВИ?

Через анорексію в розвинених країнах страждає близько 0,3–1 % жінок і 0,1 % чоловіків. Серед усіх хворих 40 % — це жінки віком 15–19 років. Серед усіх хворих з анорексією та булімією від 10 до 15 % — це чоловіки.

## ЯКІ ЧИННИКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АНОРЕКСІЇ?

До людей з найбільшим ризиком розвитку анорексії належить молодь (підлітки й молоді дорослі) та жінки. У минулому в них могли бути депресії, тривожні синдроми або неврози нав'язливих станів. Також схильність до розвитку анорексії можуть мати особи, в яких є члени родини з розладами харчової поведінки, психічними хворобами та схильністю до самогубств.

Деякі особисті якості можуть сприяти розвитку анорексії. Люди з груп ризику відчувають нав'язливу незадоволеність масою свого тіла, хворобливу потребу стати більш привабливими. Вони часто мають низьку самооцінку та постійно думають про харчування та інші сторони свого життя. Зазвичай такі особи спрямовують усі зусилля на те, щоб стати худими, займаються спортом, іншими видами фізичної активності, наприклад, гімнастикою чи балетом, завдяки чому сподіваються схуднути настільки, щоб досягти своєї мети.

## ВИЗНАЧЕННЯ

**Переїдання** — вживання великої кількості їжі за один раз, із втратою контролю під час їди; такі епізоди можуть виникати кілька разів за день упродовж тижнів або місяців.

**Чистка** — примусове блювання після певних видів їжі, або вживання послаблювальних, сечогінних засобів, або застосування клізми з метою втрати маси тіла.

**Нервова булімія** — стан, за якого людина й переїдає, й очищується (виділяє їжу), але не обмежує кількість калорій, що вживає.

## ЯКІ ОЗНАКИ МАЮТЬ НАСТОРОЖИТИ ЩОДО НАЯВНОСТІ АНОРЕКСІЇ?

- Значна втрата маси тіла.
- Відсутність бажання їсти.
- Зміна харчових звичок та/або одержимість у харчуванні та підрахунку калорій.
- Інтенсивні фізичні вправи або потяг до втрати маси тіла.
- Перебування в стані депресії або дратівливості.
- Відчуття ізольованості від своєї родини та/або друзів.

## ЯКІ СИМПТОМИ АНОРЕКСІЇ?

Основні клінічні симптоми такі:

- утомлюваність, слабкість та запаморочення;
- постійне відчуття холоду;
- затиснутість, відчуття роздутості та нездатність повноцінно харчуватися.

У деяких осіб з анорексією може випадати волосся, виникати сухість шкіри або ріст пушкового волосся на тілі.

## ЯКІ ХВОРОБИ МОЖУТЬ ПРИЗВОДИТИ ДО АНОРЕКСІЇ?

- Патологія серця, така як порушення серцевого ритму або вади серця.
- Зневоднення або порушення всмоктування, що може призводити до непритомності, судом або панкреатитів (запалення підшлункової залози).
- Анемія.
- Карієс та/або інфекції ротової порожнини.
- Серйозне погіршення стану здоров'я також може виникнути в людей, які після голодування починають приймати дуже велику кількість калорій за дуже короткий проміжок часу (так званий синдром поновленого харчування). Це може супроводжуватись серцевими розладами, порушенням дихальної системи, судомами й навіть раптовою смертю.

Також анорексія може виникати в деяких осіб із психічними порушеннями, наприклад, із намірами чи спробами самогубства.

## ЯК АНОРЕКСІЯ ВПЛИВАЄ НА ГОРМОНАЛЬНУ СИСТЕМУ?

Анорексія може призводити до зниження мінеральної щільності кісток, сприяючи їх ламкості. Ламкість кісток у підлітків під час зростання може зберігатись протягом усього подальшого життя, навіть якщо вони позбудуться анорексії. У таких осіб суттєво зростає ризик переломів кісток.

**До інших гормональних порушень належать:**

- затримка статевого розвитку та/або порушення росту в допідлітковому та підлітковому віці;
- аменорея (розлади менструального циклу);
- зниження рівня естрогенів у жінок, що зумовлює сухість слизової оболонки піхви та неплідність.

**ДЕ МОЖНА ОТРИМАТИ МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ?**

Вам може допомогти сімейний лікар, дієтолог, підлітковий лікар або психоневролог з досвідом лікування порушень харчових звичок. Якщо є підозра, що у вас чи у ваших рідних анорексія, звертатись по допомогу слід якнайшвидше.

**ЯК ЛІКУЮТЬ АНОРЕКСІЮ?**

Найефективніше лікування за участю команди лікарів різного фаху. Зазвичай лікування здійснюється амбулаторно, та в разі, якщо втрата маси тіла прогресує і вже викликає порушення загального стану, потрібна госпіталізація в денний стаціонар або до лікарні. До команди може входити лікар відповідного фаху (залежно від патології, що роз-

винулась унаслідок втрати маси тіла), психоневролог — для проведення індивідуальної та/або родинної терапії, а також дієтолог для корекції харчування.

**Мета лікування** — відновлення нормальної маси тіла людини та здорового психічного стану. Інколи людина потребує прийому певних ліків, наприклад, антидепресантів або гормонів (для жінок — естрогени).

Лікування повинно допомогти повністю подолати анорексію та проблеми, які прийшли з нею. Проте дехто вважає за потрібне й надалі продовжувати лікування для уникнення повторної анорексії в майбутньому.

**ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ**

- Чи мають мої близькі (або я) анорексію?
- Які існують види лікування?
- Який ризик та переваги в кожного з видів лікування?
- Як довго мої близькі (чи я) маємо лікуватись?
- Як мої близькі можуть допомогти мені під час лікування?

# Затримка пубертату (статевого розвитку)

## Що потрібно знати батькам

### ЩО ТАКЕ ПУБЕРТАТ (СТАТЕВИЙ РОЗВИТОК)?

*Пубертат* — це відрізок життя, коли дитячий організм перетворюється на дорослий.

У дівчаток пубертат може розпочатись у віці від 8 до 13 років. Спочатку розвиваються молочні залози, розширюються ареолярні ділянки. Надалі відбувається ріст волосся під пахвами та на лобку, прискорюються темпи росту. Зазвичай через 2–3 роки від початку збільшення молочних залоз починаються менструації.

У хлопчиків пубертат зазвичай починається між 9 та 14 роками. Перш за все в них збільшуються в розмірі яєчка та пеніс. Надалі відбувається ріст волосся під пахвами, на лобку та на обличчі, стає грубішим голос та прискорюються темпи росту (так званий ростовий стрибок). У хлопчиків ширшають плечі та краще розвивається мускулатура.

### ЩО ТАКЕ ЗАТРИМКА ПУБЕРТАТУ?

Про затримку пубертату говорять, коли зазначені зміни в організмі відбуваються пізніше вказаних вікових діапазонів.

Для дівчаток це означає, що молочні залози не почали розвиватися до 13 років або відсутні менструації до 16 років. Затримку пубертату у хлопчиків діагностують у разі, коли не відбулося збільшення яєчок до 14 років.

### ЩО СПРИЧИНЯЄ ЗАТРИМКУ ПУБЕРТАТУ?

- Затримка пубертату може бути спадковою. У багатьох підлітків, у яких пубертат відбувається із запізненням, наявні випадки подібного запізнення статево розвитку і в родині — в одного чи в обох батьків, братів чи сестер, інших близьких родичів.
- У деяких підлітків, які є «пізніми дітьми», початок пубертату може розпочинатися пізніше, ніж у більшості дітей їхнього віку. Саме в таких дітей найчастіше діагностують затримку статевого розвитку, яка не зумовлена органічними порушеннями й зазвичай не потребує лікування. У «пізніх дітей» статевий розвиток розпочинається самостійно, згодом вони «наздоганяють» однолітків.

#### *Менш часті причини затримки пубертату*

- Захворювання кишечника, зокрема целиакія, що заважають нормальному всмоктуванню харчових інгредієнтів.

- Відсутність належного харчування внаслідок недоїдання, розлади харчової поведінки, такі як анорексія.
- Розлади в роботі гіпофіза або щитоподібної залози, які виробляють гормони, що впливають на процеси росту та розвитку дітей.
- Патологія яєчників або яєчок, в яких виробляються статеві гормони.
- Генетична патологія: синдром Шерешевського–Тернера в дівчаток або синдром Клайнфельтера у хлопчиків.
- Деякі препарати, зокрема онкологічні, що пригнічують секрецію статевих гормонів.
- Препарати, які знижують апетит, наприклад, психостимулятори, що використовують у лікуванні синдрому дефіциту уваги та гіперактивності.
- Інколи в дівчат не починаються менструації внаслідок вад розвитку матки або піхви, підвищеного рівня гормону пролактину, а також патології під назвою «синдром полікістозних яєчників».

### ЧИ ПОТРЕБУЄ МОЯ ДИТИНА ОГЛЯДУ ЛІКАРЯ, ЯКЩО В НЬОГО/НЕЇ Є ЗАТРИМКА ПУБЕРТАТУ?

Найімовірніше, що затримка статевого розвитку вашої дитини не потребуватиме лікування. Проте якщо ви або ваша дитина стурбовані із цього приводу, доцільно проконсультуватись у лікаря, особливо якщо після початку статевого розвитку він раптом зупинився. Ваш сімейний лікар, педіатр або ендокринолог повідомлять, чи потрібно проводити спеціальні обстеження дитини. Часто єдине, що потрібно підліткам, це підтвердження того, що вони наздоженуть своїх однолітків.

### ЯКІ ОБСТЕЖЕННЯ ПРОВОДЯТЬСЯ В РАЗІ ПІДОЗРИ НА ЗАТРИМКУ ПУБЕРТАТУ?

Ваш лікар розпитуватиме вас про здоров'я підлітка та ліки, які він приймає. Також лікаря цікавитиме, коли ваша дитина помітила появу ознак пубертату, чи були в родині випадки затримки статевого розвитку. Вашу дитину оглянуть і, можливо, візьмуть зразки крові для оцінки рівня гормонів; проведуть оцінку фізичного розвитку, визначивши зріст та масу тіла, зроблять рентгенографію кисті, щоб з'ясувати, чи кістки не розвиваються повільніше, ніж треба. Лікар може побачити такі ознаки пубертату, які ви чи ваша дитина не зауважили. Деяким підліткам потрібне сканування мозку

(наприклад, МРТ) для виключення патології гіпофіза. Дівчатам, можливо, буде необхідно зробити ультразвукове обстеження, щоб побачити, чи їхні внутрішні статеві органи розвиваються нормально.

### **ЯК ЛІКУЮТЬ ЗАТРИМКУ ПУБЕРТАТУ?**

Якщо лікар не знайде патологічних ознак, то зазвичай підліток не потребує лікування і статевий розвиток у нього почнеться самостійно. Можливо, лікар рекомендуватиме контролювати динаміку пубертату в дитини.

Якщо підліток має патологію, лікар скерує вас до дитячого ендокринолога — фахівця з патології росту і статевого дозрівання.

Іноді дитині призначають короткочасну гормональну терапію для того, щоб стимулювати поча-

ток пубертату. Дівчатам призначають естрогени в таблетках або у вигляді шкірних пластирів, а хлопці отримують ін'єкції тестостерону. Деякі підлітки потребують довготривалої гормональної терапії в разі відсутності можливості самостійної секреції естрогенів або тестостерону.

#### **ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ**

- Чи має моя дитина затримку статевого розвитку?
- Що послугувало причиною затримки пубертату в моєї дитини?
- Чи потребує моя дитина лікування?
- Які види лікування використовують?
- Які ризики та переваги кожного виду лікування?
- Скільки часу триватиме лікування?

# 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);
- назву установи, в якій працюють автори, місто (трьома мовами). Якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно значками 1, 2, 3 персоналізувати 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);
- поштову 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.

Додатково надаються прізвища, імена, по батькові всіх авторів трьома мовами. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією 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».

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 підкрес-

люються синім олівцем, грецькі – червоним), підрядкові і надрядкові літери та цифри.

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

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

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

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

Якщо стаття містить опис експериментів над людьми, зазначте, чи відповідає 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 розміщено статтю.

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

Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформлюються аналогічно.

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

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

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

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

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

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

Ліцензіар \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю «Українського журналу дитячої ендокринології» ПП «ІНПОЛ ЛТМ»,  
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) шля-  
хом 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

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

(МП наукової установи,  
що засвідчує підпис Ліцензіара)



---

### Шановні читачі!

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

**ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС — 68182**