

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

№ 4 // 2013

Журнал зареєстровано
в міжнародних наукометричних системах РІНЦ
www.elibrary.ru
та Google Scholar

ПП «ІНПОЛ АТМ»
Київ // 2013

www.vitapol.com.ua

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

UKRAINIAN JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

Головний редактор Плехова О. І.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Багацька Н.В. (Харків)
Бережний В.В. (Київ)
Большова О.В. (Київ)
Будрейко О.А. (Харків)
(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)
Кураева Т.А. (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 № 20437-10237 ПР
від 28.11.2013 р.

Співзасновники

- ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»
- ВГО «Асоціація дитячих ендокринологів України»
- ПП «ІНПОЛ АТМ»

Рекомендовано Вченою радою
ДУ «Інститут охорони здоров'я
дітей та підлітків НАМН
України»
Протокол № 14 від 19.12.2013 р.

Видавець ПП «ІНПОЛ АТМ»

Відповідальний секретар
О.М. Берник

Літературний редактор
С.В. Онисенко

Комп'ютерна верстка
І.А. Совенко
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
23.12.2013 р.

Формат — 60×84/8
Папір крейдований
Друк офсетний
Ум. друк. арк. — 10,69
Замовлення № 0413Е

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: journals@vitapol.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

© ПП «ІНПОЛ АТМ», 2013

www.vitapol.com.ua

© Український журнал

дитячої ендокринології, 2013

PEKAWA

PEKAWAMA

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 7 Особенности медико-социальной реабилитации детей, больных сахарным диабетом 1 типа, с когнитивными нарушениями
Э.А. Михайлова, Е.А. Будрейко, Д.А. Мителев, С.А. Чумак
-
- 13 Стан симпато-адреналовой та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем у підлітків із систолічною дисфункцією серця
Л.Ф. Богмат, А.І. Рак
-
- 20 Индекс свободного эстрадиола при вторичной аменорее у девочек-подростков
С.А. Левенец, Т.А. Начетова
-
- 24 Статеві особливості екскреції мелатоніну в підлітків з ожирінням
С.І. Турчина, О.А. Будрейко
-

ЛЕКЦІЇ

- 29 Септооптическая дисплазия в практике педиатра и эндокринолога
А.С. Сенаторова, Т.В. Чайченко, Н.Р. Бужинская, Е.В. Омельченко, Т.В. Лутай, Н.В. Шульга, Е.С. Рыбка
-

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

- 34 Фактори ризику формування ускладненого перебігу ожиріння в дітей та підлітків
Методичні рекомендації
О.А. Будрейко, Л.Д. Нікітіна, С.О. Чумак, Н.В. Шляхова, Е.А. Михайлова, О.В. Бузницька
-

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

- 46 Оцінка, лікування та профілактика дефіциту вітаміну D
Клінічні практичні настанови Ендокринологічного товариства
- 66 Практичні алгоритми в дитячій ендокринології
- Первинна аменорея та аномальна будова геніталій
 - Вторинна аменорея або олігоменорея
 - Ановуляторні розлади
- Підготувала Н.Б. Зелінська**
-

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

- 73 Нарушение половой дифференцировки: синдром нечувствительности к андрогенам, полная форма
Ю.А. Щербак
-
- 78 Дифференціальна діагностика синдрому тиреотоксикоза у дітей
Е.В. Прохоров, Е.А. Толстикова
-

ІНФОРМАЦІЙНА РОБОТА З ПАЦІЄНТОМ

- 82
- Діабет 2 типу в дітей
 - Вітамін D, кальцій та здоров'я кісток
 - Первинний гіперпаратиреоз
- Підготував Ю.С. Єрін**
-

З'ЇЗДИ, КОНГРЕСИ, КОНФЕРЕНЦІЇ

- 88 Конгрес Міжнародного товариства з вивчення діабету в дітей та підлітків (ISPAD)
Підготували В.О. Дівінська, Л.О. Лантух, С.Л. Грабар
-

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

- 91 Умови публікації в «Українському журналі дитячої ендокринології»
92 Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському журналі дитячої ендокринології»

Особенности медико-социальной реабилитации детей, больных сахарным диабетом 1 типа, с когнитивными нарушениями



Э.А. Михайлова, Е.А. Будрейко,
Д.А. Мителев, С.А. Чумак

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

Цель работы — определение эффективности диагностики когнитивных нарушений и разработка подходов к их коррекции с использованием полипептидного препарата «Семакс» (гептапептид) у детей, больных сахарным диабетом 1 типа, с диабетической энцефалопатией.

Материалы и методы. С применением соматоневрологического, психопатологического, нейрофизиологического (электроэнцефалография, доплерография сосудов головного мозга, реоэнцефалография, магнитно-резонансная томография), нейропсихологического методов исследования проведено комплексное обследование 250 детей в возрасте 6—18 лет, больных сахарным диабетом 1 типа, которые были разделены на три группы: первая с длительностью заболевания сахарного диабета до 1 года, вторая — от 1 года до 5 лет и третья — свыше 5 лет. Проведен сравнительный ретроспективный анализ результатов обследования 84 детей, получающих современные препараты инсулина, а также исследование клинической эффективности полипептидного препарата (гептапептида) для коррекции когнитивных нарушений у детей с сахарным диабетом 1 типа.

Результаты и обсуждение. Сахарный диабет 1 типа у детей характеризуется развитием на определенных этапах заболевания диабетической энцефалопатии с присущим ей снижением нейрокогнитивных функций, степень выраженности которых зависит от длительности заболевания и сроков его манифестации. Использование новых технологий в лечении сахарного диабета, удовлетворительная компенсация углеводного обмена снижает частоту тяжелых неврологических осложнений, но полностью не предотвращает формирование сосудистых нарушений и диабетической нейропатии. Использование полипептидного препарата (гептапептида) позволяет добиться регресса когнитивных нарушений при минимальной фармакологической нагрузке.

Выводы. Дети с сахарным диабетом 1 типа нуждаются в постоянном мониторинге состояния нервной системы и когнитивного функционирования, ранней диагностике субклинических и легких клинических форм диабетической энцефалопатии, проведении курсов адекватной современной фармакологической коррекции.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, дети, диабетическая энцефалопатия, когнитивные функции, гептапептид.

Сахарный диабет (СД) 1 типа у детей и подростков представляет собой неуклонно прогрессирующее заболевание с вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем. Несмотря на научные достижения последних десятилетий, широкое использование новых видов инсулина и методов их введения, оптимизации тактики ведения больных, для СД 1 типа характерно развитие различных осложнений, которые манифестируют уже в детском возрасте и в

дальнейшем могут приводить к развитию жизнеугрожающих состояний [1].

Ткань нервной системы наиболее чувствительна к изменениям уровня глюкозы и одной из первых проявляет свою реактивность в ответ на декомпенсацию углеводного обмена.

В соответствии с классификацией диабетической нейропатии выделяют центральную нейропатию (к которой относится диабетическая энцефалопатия, острые нервно-психические расстрой-

Стаття надійшла до редакції 18 грудня 2013 р.

Михайлова Емілія Аурелівна, д. мед. н., ст. наук. співр.,
провідний наук. співр. відділення психіатрії
Тел. (0572) 62-41-47
E-mail: emiliam2013@ukr.net

ства на фоні декомпенсації метаболізму, гострі порушення мозгового кровообігу) і периферическу неуропатію, середі котрої найбільше часто зустрічаються сенсорна дистальна полінейропатія і автономна (вегетативна) неуропатія. Одним із основних проявів ураження нервної системи при СД є діабетическа енцефалопатія (ДЭП) [2], формування і розвиток котрої обумовлено підвищеним рівнем глікозилюваного гемоглобіна, довготривалим захворюванням і наявністю мікроциркуляторних ускладнень на фоні можливого перинатального неблагополуччя. ДЭП представляє собою симптомокомплекс різних патологіеских процесів, супроводжуваних порушенням гемодинаміки і ликвородинаміки, в основі котрого лежать метаболіескі зміни в головному мозку. Патогенетическою основою ураження головного мозку при СД є діабетическі мікро- і макроангіопатії, приводячі до дистрофіеских, гіпокіеских змін, викликаючи структурні порушення, іноді неіобратимі [7, 8]. Багато авторів вважають, що до ураження цереброваскулярної системи приводять складні порушення обміну речовин, в основі котрих лежить інсулінова недостатність. По мненню інших дослідників, головну роль в порушенні мозгового кровообігу іграє атеросклероз, котрий у хворих СД розвивається раніше і швидше прогресує, ніж у осіб без СД [4]. Встановлено, що розвиток ДЭП відбувається з переважним ураженням структур лімбіко-ретікулярного комплексу мозку в результаті складної взаємодії патологіеских процесів — нейрональної гіпоксії, реактивного гліоза, підвищення проникності гематоенцефаліеского бар'єра, зниження нейротрофіескої захисти, активації продукції орексина А, ендотеліальної дисрегуляції, приводячі до погіршення цереброваскулярного забезпечення і нейрофізіологіеских процесів в серединних структурах мозку, підвищенню рівня гіпоксії в період ночного сну [5].

Найбільше характерними клініескими ознаками ДЭП є розсіяна мікроочагова неврологіеска симптоматика, астениеский симптомокомплекс, когнітивна дефіцитарність, психопатологіескі порушення. В дитячому віці ДЭП розвивається поступово, її прояви довгий час носять субклініеский характер, що часто приводить до пізньої діагностики подібних патологіеских станів і несвоєчасного початку терапевтіеских заходів. В свою чергу недостатність цілоесного сприйняття окремих симптомів як прояви єдиного процесу в організмі слугує перешкодою до проведення комплексної патогенетическої терапії.

Ураховуючи достовірно більш високу частоту виникнення у хворих СД 1 типу транзиторних ішеміеских атак, геморагіеских і іше-

міеских інсультів, хроніеских порушень мозгового кровообігу, когнітивних і емоціональних порушень, стає очевидною необхідність своєчасної верифікації ранніх проявів ураження нервної системи і церебральної гемодинаміки, проведення превентивної ангіо- і нейропротекторної терапії в підлітковому віці.

Слід також ураховувати, що ймовірність виникнення і перебіг діабетическої неуропатії і енцефалопатії залежить від стану і функціонування нервної системи (центральної і вегетативної) як на фоні СД, так і її маніфестації [6].

Основною причиною метаболіеских змін, ведучих до розвитку клініеских проявів СД, є абсолютний або відносний дефіцит інсуліна. В нормі інсулін забезпечує метаболіескі процеси, порушення котрих приводять до прогресуванню системних, в тому числі неврологіеских ускладнень СД. Негативний вплив на адаптацію до інсулінотерапії вліть до відмови від неї викликають емоціонально-особистіесні порушення, внаслідок котрих хворі діти і підлітки часто бувають малодоступні для продуктивного психотерапевтіеского впливу, з трудом змінюють життєві стереотипи. Формування ДЭП негативно відірається на успішності ребека в школі, проявляється зниженням мотивації до навчання, підвищеною втомою, зниженням здатності до концентрації уваги, апатією, подразливістю, погіршенням якості ночного сну. Встановлено, що по мірі збільшення тривалості захворювання і прогресування ДЭП когнітивні порушення у дітей з СД набувають клініески виражений характер навіть при задовільній компенсації вуглеводного обміну [3].

Цель роботи — визначення ефективності діагностики когнітивних порушень і розробка підходів до їх корекції з використанням поліпептидного препарату «Семакс» (гептапептид) у дітей, хворих сахарним діабетом 1 типу, з діабетическою енцефалопатією.

Матеріали і методи

Методи дослідження: соматоневрологіеский, психопатологіеский, нейрофізіологіеский (електроенцефалографія, доплерографія судин головного мозку, реоенцефалографія, магнітно-резонансна томографія), нейропсихологіеский (тест Тулуз-П'єрона, проба на запам'янування 10 слів для дослідження особливостей короткочасної слухової пам'яті). Тест Тулуз-П'єрона первічно направлений на дослідження властивостей уваги (концентрації, стійкості, переключності) і психомоторного темпа. Вторічно він оцінює точність і надійність переробки

информации, волевую регуляцию, личностные характеристики работоспособности и динамику работоспособности во времени.

В исследование включено 250 детей в возрасте 6—18 лет, больных СД 1 типа, которые были разделены на три группы: первая группа — дети с длительностью заболевания СД до 1 года, вторая — от 1 года до 5 лет и третья — свыше 5 лет.

Результаты и обсуждение

Диабетическая энцефалопатия (ДЭП) диагностирована у большинства пациентов (92,0 %). Клинически ДЭП у детей и подростков включала психопатологический симптомокомплекс в виде церебрастении, неврологический дефицит, нейрофизиологические нарушения (патологические паттерны дисфункции мозга), нейропсихологический (нейрокогнитивный дефицит).

Практически у всех детей с СД диагностированы высокий уровень тревоги, депрессии (от субклинической до выраженной степени). Все дети и подростки с длительностью заболевания от периода манифестации и до одного года выполняли тестовое задание с нормальной скоростью. В группе детей, больных СД, с длительностью заболевания от одного года до пяти лет их число составило 64,6 %, в группе пациентов с длительностью 5 лет и более только 56,4 % испытуемых работали со скоростью в пределах возрастной нормы. Количество больных, скорость выполнения теста у которых попадает в зону патологии, плавно возрастала с 29,1 % в первой группе до 35,4 % во второй и до 43,6 % — в третьей ($p < 0,05$), что позволяет говорить о значимом снижении показателя скорости выполнения теста Тулуз-Пьерона по мере увеличения длительности заболевания. Данные корреляционного анализа подтверждают полученную закономерность: коэффициент корреляции между длительностью заболевания и скоростью выполнения теста положителен и составил $r = 0,216$ ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция отмечается и в отношении точности выполнения тестового задания: по мере увеличения длительности заболевания достоверно уменьшается количество детей, выполнивших тест с точностью в пределах нормы (с 89,1 % в первой группе до 76,9 % — в третьей, $r_{1,3} < 0,05$). Признаками минимальной мозговой дисфункции (ММД) являются: попадание показателя точности в зону патологии при любом показателе скорости; попадание показателя точности в зону слабого развития в сочетании со скоростью в зоне патологии; попадание показателя точности в зону слабого развития в сочетании со скоростью также в зоне слабого уровня.

Признаки ММД зарегистрированы у 38,2 % больных в дебюте заболевания (до 1 года), у 46,2 % больных со стажем заболевания от 1 года до 5 лет

и у 62,8 % детей и подростков, которые болеют СД более 5 лет.

Эти данные отражают отчетливую закономерность: по мере увеличения стажа заболевания увеличивается количество детей, у которых зарегистрированы признаки ММД. ММД — это наиболее легкие формы церебральной патологии, возникающие вследствие самых разнообразных причин, но имеющие однотипную, невыраженную, стертую неврологическую симптоматику и проявляющиеся в виде функциональных нарушений, обратимых и нормализуемых по мере роста и созревания мозга при условии здорового образа жизни ребенка. Симптомокомплекс ММД складывается из таких первичных дефектов, как быстрая умственная утомляемость и снижение работоспособности; резко сниженные возможности самоуправления и произвольности в любых видах деятельности. ММД включает и значительные сложности в формировании произвольного внимания — неустойчивость, отвлекаемость, трудности концентрации, слабое распределение, проблемы с переключением в зависимости от преобладания лабильности или ригидности; снижение объема оперативной памяти, внимания, мышления; трудности перехода информации из кратковременной памяти в долговременную. Таким образом, по мере течения СД у детей значительно нарастают признаки ММД, которые проявляются в повышенной истощаемости психических процессов, нарушении внимания и оперативной памяти. Прослежена отчетливая закономерность — увеличение числа диагностированной ММД по мере увеличения длительности СД, что позволяет говорить о постепенном клинко-патопсихологическом оформлении дисфункции нервной системы по мере развития СД ($r_{2,3} < 0,05$; $r_{1,3} < 0,01$). Обращает на себя внимание ригидный тип ММД, частота диагностики которого достоверно возрастала пропорционально увеличению стажа заболевания от 0 % в первой группе до 6,7 % — во второй и 30,6 % — в третьей группе при $r_{1,2} < 0,01$; $r_{1,3} < 0,001$, что отражает нарастание повышенной утомляемости (замедленной вработываемости и плохой переключаемости) у детей и подростков с СД. Аналогичную динамику имеет и астенический тип (дисбаланс нервных процессов в сторону торможения), который не диагностируется в дебюте заболевания, но появляется у больных второй и третьей группы, причем с достоверно большей частотой (13,3 % в первой группе при $r_{1,2} < 0,01$ и 19,4 % во второй группе при $r_{1,3} < 0,001$). Установлено, что для подростков с длительностью заболевания СД более 5 лет характерны более выраженные нарушения внимания и умственной работоспособности, что находит свое выражение в ММД и прогрессивности ДЭП. Количество подростков, продуктивность запоминания которых с первой пробы оказалась ниже нормы, составило

12,0 % в первой группе, 13,5 % — во второй группе и 16,8 % — в третьей группе. Еще одним важным показателем продуктивности памяти является динамика запоминания 10 слов. Согласно полученным данным, у большинства больных во всех трех группах диагностируется нормальная динамика запоминания: 74,0, 57,7 и 52,2 % соответственно. Однако частота диагностики этого типа достоверно уменьшается при переходе от первой группы ко второй ($p_{1,2} < 0,05$), а потом остается практически на прежнем уровне при сохранении достоверных различий между первой и третьей группами ($p_{1,3} < 0,05$). Следовательно, по мере увеличения длительности заболевания существенно уменьшается количество детей с нормальной динамикой запоминания, причем эта тенденция становится заметной уже при стаже болезни более 1 года. Минимальное количество испытуемых проявляют астенический тип динамики запоминания. Он совсем не регистрируется в первой группе и проявляется у 3,8 и 12,0 % больных второй и третьей групп соответственно, причем по частоте диагностики этого типа третья группа достоверно отличается от двух других ($p < 0,05$). Выявленную закономерность можно сформулировать следующим образом: чем больше длительность заболевания СД, тем чаще диагностируется астенический тип запоминания. Исследование кратковременной памяти выявило ее специфические нарушения у детей и подростков, больных СД: нарушения динамической стороны мнестической деятельности при практической сохранности первоначального объема запоминания. Следовательно, нейрокогнитивная дефицитарность находится в прямой зависимости от длительности заболевания и его манифестации в детском возрасте.

В течение последнего десятилетия отмечается интенсивное развитие современных технологий лечения СД 1 типа (новые препараты инсулина, помповая инсулинотерапия), что привело к патоморфозу осложнений с исчезновением тяжелых осложнений СД и, в частности, неврологических.

Для изучения тенденций, произошедших в клинической картине СД, было проведено сравнительное ретроспективное исследование, в которое были включены 84 ребенка 6—18 лет, получающие изначально новые препараты инсулина. Часть из них посещала занятия в школе самоконтроля для детей с СД, где пациенты проходят обучение и получают всесторонние знания и навыки по режиму дня, питанию, инсулинотерапии и другим вопросам. Анализ полученных результатов показал формирование ДЭП у 66,7 % детей, однако ее манифестация носила постепенный характер с более длительным периодом субклинических проявлений заболевания.

Исследование церебральной гемодинамики подтвердило наличие гемодинамических изменений в виде неустойчивого сосудистого тонуса с тенден-

цией к гипертонусу артериальных сосудов, снижение линейной скорости кровотока в отдельных сосудистых бассейнах, затруднение венозного оттока, что согласуется со стойким цефалгическим синдромом у всех обследованных. Изменения в структуре вещества головного мозга характеризовались множественными очагами глиоза, кортикальной гипотрофии при длительности заболевания от 3-х лет и более. Показатели состояния когнитивных функций в данной группе были сопоставимы с таковыми в первой группе, но приобретали подобную степень выраженности при более длительных сроках заболевания (5 лет и более).

За последнее десятилетие стали реже отмечаться тяжелые гипогликемические комы, выраженные проявления периферической дистальной сенсорной полинейропатии, улучшились показатели качества жизни детей с СД, однако наряду с этим чаще отмечаются случаи поздней диагностики диабетической нейропатии вследствие снижения целенаправленной диагностической активности и соответствующей настороженности.

Так как ДЭП у детей представляет собой прогрессирующее диффузное мелкоочаговое поражение головного мозга, клинически выраженное сочетанием симптомов очагового поражения головного мозга и астенических проявлений, то это диктует необходимость осуществления на всех этапах заболевания СД неврологического и нейропсихологического мониторинга. Различные структуры нервной системы достаточно рано и obligato вовлекаются в патологический процесс при СД у детей, что требует своевременной фармакотерапевтической коррекции. Известно, что развитие мозга, формирование его структур и организация различных форм поведения находится под постоянным контролем регуляторных факторов. Способность нейротрофических факторов влиять на рост и дифференцировку нервных клеток, а также стимулировать синтез других физиологически активных субстанций лежит в основе регуляции развивающегося мозга. Роль ростовых и нейротрофических факторов является значительной практически на всех уровнях реализации многообразных функций мозга. Нейротрофика, нейропротекция и нейропластичность — фундаментальные процессы, естественно и постоянно протекающие в нервной системе. Нейропротективная терапия является наиболее приоритетным направлением в терапии синдрома умеренных когнитивных нарушений.

Одним из немногочисленных препаратов неистощающего типа из группы ноотропов, имеющих сбалансированный состав активных фрагментов нейротрофических факторов, является гептапептид. Фармакологическое действие гептапептида, идентичное механизмам естественных (репаративных) процессов, протекающих в организме,

определяет уникальные нейрометаболические, нейротрофические и нейропротекторные его возможности. Гептапептид является весьма перспективным препаратом для лечения метаболических и когнитивных нарушений. Нами была продемонстрирована эффективность применения гептапептида при ДЭП у детей и подростков с когнитивными нарушениями. Пациенты, у которых была зарегистрирована ДЭП с когнитивными нарушениями различной степени выраженности, были разделены на основную группу (54 ребенка) и группу сравнения (48 ребенка). Группы достоверно не различались по полу, возрасту, структуре ДЭП, степени тяжести когнитивных расстройств и находились на базовой оптимальной инсулинотерапии. Дети основной группы получали гептапептид («Семакс» 0,1% интраназальный спрей) по 1 капле 3 раза в день длительностью до 14 дней. В группе сравнения проводили стандартную терапию вазоактивными препаратами и витаминами группы В. Для объективизации оценки терапии использовали комплекс инструментальных, психологических методов диагностики и данные нейрофизиологического мониторинга. В результате проведенной терапии в основной группе зарегистрировано достоверное снижение астенической

симптоматики, регресс неврологической симптоматики, значительное улучшение нейрокогнитивного и эмоционального статуса. Клинический эффект стабильно сохранялся через 1 и 3 месяца после проведенной терапии.

Выводы

Полученные данные подтверждают необходимость использования нейропептидов в детской нейродиабетологии и эффективность коррекции метаболических и сосудистых механизмов возникновения неврологических и нейрокогнитивных осложнений сахарного диабета. Это позволяет осуществить превенцию развития и прогрессирования диабетической энцефалопатии, когнитивного дефицита у пациентов юного возраста. Учитывая непрекращающийся поиск путей оптимизации терапии и профилактики психоневрологических осложнений, перспективным является использование всесторонне исследованных препаратов, имеющих в основе действия фармакологические механизмы, максимально схожие с биологическими препаратами с минимальной токсичностью, быстрым откликом на проводимую терапию и возможностью достижения комплаенса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Диабетология. — М.: Медицина, 2000. — 435 с.
2. Котов С.В. Диабетическая нейропатия. — М.: Медицина, 2000. — 227 с.
3. Михайлова Е.А. Неврологические и психические расстройства у детей, больных сахарным диабетом // Международный медицинский журнал. — 2004. — № 1. — С. 42–46.
4. Мищенко Т.С., Перцева Т.Г. Сахарный диабет и хронические нарушения мозгового кровообращения // Международный неврологический журнал. — 2009. — № 3. — С. 23–27.
5. Пузикова О.З. Клинико-патогенетические аспекты формирования церебральных нарушений при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук: спец. 14.00.09 — «Педиатрия» / ФГУ «РНИИАП». — Ростов-на-Дону, 2008. — 47 с.
6. Филина Н.Ю. Церебральные нарушения у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа и их коррекция кортексином // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 6. — С. 12–18.
7. Ghaydaa S., Azza E. Cognitive Function and Event-Related Potentials in Children With Type 1 Diabetes Mellitus // J. Child. Neurol. — 2010. — Vol. 25, N 4. — P. 469–474.
8. Hershey T. et al. Hippocampal volumes in youth with type 1 diabetes // Diabetes. — 2010. — Vol. 59 (1). — P. 236–241.

Особливості медико-соціальної реабілітації дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, з когнітивними порушеннями

Е.А. Михайлова, О.А. Будрейко, Д.А. Мітельов, С.О. Чумак

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

Мета роботи — визначення ефективності діагностики когнітивних порушень і розробка підходів до їх корекції з використанням поліпептидного препарату «Семакс» (гептапептид) у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, з діабетичною енцефалопатією.

Матеріали та методи. Із застосуванням соматоневрологічного, психопатологічного, нейрофізіологічного (електроенцефалографія, доплерографія судин головного мозку, реоенцефалографія, магнітно-резонансна томографія), нейропсихологічного методів дослідження проведено комплексне обстеження 250 дітей віком 6–18 років, хворих на цукровий діабет 1 типу, які були розподілені на три групи: перша — із тривалістю захворювання цукрового діабету до 1 року, друга — від 1 року до 5 років і третя — понад 5 років. Здійснено порівняльний ретроспективний аналіз результатів обстеження 84 дітей, які отримують сучасні препарати інсуліну, а також дослідження клінічної ефективності поліпептидного препарату (гептапептиду) для корекції когнітивних порушень у дітей із цукровим діабетом 1 типу.

Результати та обговорення. Цукровий діабет 1 типу в дітей характеризується розвитком на певних етапах захворювання діабетичної енцефалопатії із властивим їй зниженням нейрокогнітивних функцій, ступінь вираженості яких залежить від тривалості захворювання й термінів його манифестації. Використання нових технологій у лікуванні цукрового діабету, задовільна компенсація вуглеводного обміну зменшує частоту важких неврологічних ускладнень, але повністю не запобігає формуванню судинних порушень і діабетичної нейропатії. Використання поліпептидного препарату (гептапептиду) дає змогу домогтися регресу когнітивних порушень при мінімальному фармакологічному навантаженні.

Висновки. Діти із цукровим діабетом 1 типу потребують постійного моніторингу стану нервової системи та когнітивного функціонування, ранньої діагностики субклінічних і легких клінічних форм діабетичної енцефалопатії, проведення курсів адекватної сучасної фармакологічної корекції.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, діти, діабетична енцефалопатія, когнітивні функції, гептапептид.

Features of medical and social rehabilitation of children with type 1 diabetes and cognitive disorders

E.A. Mykhailova, E.A. Budreyko, D.A. Mitelov, S.A. Chumak

SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Aim – to determine the effectiveness of diagnosis of cognitive disorders and developing approaches for their correction using polypeptide drug «Semaks» (heptapeptide) in children with type 1 diabetes and diabetic encephalopathy.

Materials and methods. This study was carried out with using somatoneurological, psychopathological, neurophysiological (electroencephalography, Doppler cerebrovascular rheoencephalography, MRI) and neuropsychological research methods. We studied 250 children aged 6–18 years with type 1 diabetes who were divided into three groups: 1st – with duration of diabetes up to 1 year, 2nd – from 1 to 5 years, and 3rd – more than 5 years. A comparative retrospective analysis of the survey results 84 children who receive modern insulin products, as well as clinical efficacy of the polypeptide drug (heptapeptide) for the correction of cognitive disorders in children with type 1 diabetes.

Results and discussion. Type 1 diabetes in children is characterized by development of diabetic encephalopathy at some stages of the disease with a decline of neurocognitive functions, the severity of which depends from the duration of the disease and the time of its manifestation. The use of new technologies in treatment of diabetes, satisfactory compensation of carbohydrate metabolism reduces the frequency of severe neurological complications, but does not completely prevent the formation of vascular disorders and diabetic neuropathy. Using polypeptide drug (heptapeptide) allows to achieve regression of cognitive disorders with minimum pharmacological stress.

Conclusions. Children with type 1 diabetes require constant monitoring of the nervous system and cognitive functioning, early diagnosis of subclinical and mild clinical forms of diabetic encephalopathy, an adequate courses of modern pharmacological correction.

Key words: type 1 diabetes, children, diabetic encephalopathy, cognitive function, heptapeptide.

Стан симпато-адреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем у підлітків із систолічною дисфункцією серця



Л.Ф. Богмат, А.І. Рак

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

Мета роботи — вивчення стану симпато-адреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем у підлітків із систолічною дисфункцією серця.

Матеріали та методи. Обстежено 226 дітей 10–18 років з патологією міокарда запального та незапального генезу. Групу контролю склали 73 здорових однолітків. Морфометричні характеристики серця й показники загальної гемодинаміки вивчалися за допомогою ЕхоКГ. Вивчали добову екскрецію катехоламінів (за методом Е.Ш. Матліної та співавт.), активність реніну плазми, вміст ангіотензину II та альдостерону крові — радіоімунологічним методом.

Результати та обговорення. У дітей з патологією міокарда запального й незапального генезу відбуваються процеси ремоделювання серця з переважанням дилатації лівого шлуночка на тлі активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. У третини підлітків відзначається ремоделювання дезадаптивного типу зі зниженням насосної та скорочувальної здатності міокарда.

Висновки. Систолічна дисфункція лівого шлуночка в підлітків з патологією міокарда супроводжується активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Зниження активації симпато-адреналової системи та рівня альдостерону крові, підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи зумовлюють неадекватну відповідь серця на фізичне навантаження в підлітків із патологією міокарда.

Ключові слова: систолічна дисфункція, хронічна серцева недостатність, діти й підлітки, симпато-адреналова система, ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

До пріоритетних напрямів сучасної кардіології належить профілактика прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН), що цілком можливо за умов ранньої діагностики її та адекватного патогенетичного лікування з позицій доказової медицини [5, 10, 14]. Проте діагностика ХСН на ранніх стадіях, за відсутності явних клінічних ознак утруднена, ці стани нерідко не фіксуються лікарями, бо виявляються лише під час додаткового фізичного навантаження [6, 8, 12].

Формування симптомокомплексу ХСН починається з появи дисфункції серця, що виявляється спочатку лише при перевантаженні. Пізніше у хворих з'являються характерні скарги та клініко-

інструментальні ознаки. Доведено, що патогенез цього процесу є послідовним ланцюгом нейрогуморальних і гемодинамічних реакцій [7, 11]. Зниження насосної функції міокарда відбувається поступово на тлі зменшення маси кардіоміоцитів, що нормально функціонують, унаслідок низки хвороб серця чи тривалої дії несприятливих гемодинамічних умов роботи серця. Структурно-функціональні зміни в серці, відбуваючись спочатку в кардіоміоцитах, а потім і на макрорівні, призводять до змін структури стінки міокарда й порожнини серця, тобто до його ремоделювання [4, 7, 9]. Найбільш рання ознака формування ХСН — активація симпато-адреналової системи (САС) і підви-

Стаття надійшла до редакції 19 листопада 2013 р.

щення секреції натрійуретичних пептидів [2, 8]. Активація САС стимулює скорочувальну здатність міокарда та сприяє збереженню оптимальних гемодинамічних взаємовідносин між центральною та периферійною ланками гемодинаміки. Певний час цього достатньо, проте поступово контррегулювальна система натрійуретичних пептидів стає неспроможною врівноважувати вазоконстрикторні ефекти САС, починають виявлятися негативні дії катехоламінів: тривала вазоконстрикція погіршує живлення тканин, здійснюється токсичний вплив на кардіоміоцити, тривале посилення та підвищення частоти серцевих скорочень виснажує серце.

Активація САС своєю чергою сприяє підвищенню активності реніну плазми, а той — ангіотензину II, і система ренін-ангіотензин-II-альдостерон (РААС) стає певний час фактором компенсації. Доведено також, що розвиток гіпертрофії та фіброзу міокарда відбувається під впливом локальної РААС за рахунок підвищення як синтезу ангіотензиногену й ангіотензин-перетворювального ферменту, так і збільшення щільності рецепторів до ангіотензину II. Вважається, що саме активація міокардіальної РААС стимулює формування дилатації порожнин серця й визначає прогресуюче пошкодження міокарда. До того ж довготривале підвищення циркуляційного ангіотензину II та альдостерону асоціюється з розвитком генералізованого периваскулярного фіброзу як навколо системних, так і коронарних артерій. Таким чином, поступово активація РААС стає потужним тригером прогресування ХСН [4, 7].

Для забезпечення функціональної здатності ремодельованого міокарда відбувається стимуляція нейрогуморальних систем на новому рівні, їх гіперактивація, і патологічний процес при ХСН набуває прогресуючого характеру [1, 3, 13].

Відомі механізми формування ХСН істотно не залежать від певного етіологічного чинника, який призвів до захворювання серцево-судинної системи [3, 5, 9, 12, 14]. У зв'язку з викладеним визначення активності нейрогуморальних систем у дітей із патологією міокарда на субклінічних стадіях ХСН, на стадії систолічної дисфункції стають важливими завданнями дитячої кардіології.

Мета роботи — вивчення стану симпато-адреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем у підлітків із систолічною дисфункцією серця.

Матеріали та методи

Під наглядом перебували 226 дітей 10–18 років із патологією міокарда (ПМ) запального та незапального генезу, які проходили обстеження й лікування у відділенні кардіоревматології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Середній вік пацієнтів становив $(14,86 \pm 0,15)$ року. До групи дітей з ПМ запально-

го генезу ввійшли 59 осіб з міокардіофіброзом (МФ), які перенесли ревматичний або неревматичний міокардит у середньому $(4,64 \pm 0,54)$ року тому. До групи ПМ незапального генезу ввійшли 150 пацієнтів із синдромом дисплазії сполучної тканини серця (ДСТС) та 17 дітей-спортсменів із синдромом перенапруження міокарда (СПМ). Із дослідження вилучали дітей із гострою патологією та загостренням хронічних вогнищ інфекції, патологією щитоподібної залози із порушеннями її функції.

Групу контролю склали 73 практично здорових однолітків (середній вік $(14,76 \pm 0,26)$ року), яких залучали в дослідження на підставі ретельного обстеження стану здоров'я та оцінки виконання ними функціональних проб.

Серед хворих було 144 хлопчики $((63,72 \pm 3,19) \%)$ та 82 дівчинки $((36,28 \pm 3,19) \%)$. Аналогічним було співвідношення дітей за статтю в групі контролю: 52 хлопчики $((71,23 \pm 5,30) \%)$ та 21 дівчинка $((28,77 \pm 5,30) \%)$.

Фізичний розвиток дітей оцінювався з урахуванням їх віку, статі та індексу маси тіла (ІМТ) згідно з Протоколом надання медичної допомоги дітям за Наказом МОЗ України № 55 від 03.02.2009 р.

Морфометричні характеристики серця й показники загальної гемодинаміки вивчали за допомогою ЕхоКГ за стандартною методикою. Функціональну здатність міокарда оцінювали як у стані спокою, так і після фізичного навантаження.

Оцінку функціонального стану САС проводили за вмістом у добовій сечі катехоламінів (адреналін, норадреналін, дофамін) та їхнього попередника диоксифенілаланіну (ДОФА) за методом Е.Ш. Матліної та співавт. (1965). Вміст кортизолу в сироватці крові визначали за допомогою радіоімуннологічних наборів фірми IMMUNOTECH (Чехія).

Дослідження системи РААС охоплювало вивчення активності реніну плазми, ангіотензину II і концентрації альдостерону в периферичній венозній крові за допомогою радіоімуннологічного аналізу, який проводили на гамма-лічильнику «Наркотест» із використанням наборів «Ангіотензин-1-ренін», «Ангіотензин-II», «Альдостерон» фірми «IMMUNOTECH» (Чехія).

Усі дослідження здійснювалися через 2–3 дні після надходження в стаціонар, в умовах вільного режиму, до початку лікування.

Статистичне опрацювання отриманих даних проводили за допомогою пакетів комп'ютерних прикладних програм Excel, Statgrafics-5, SPSS-17. Нормальність розподілу ряду параметрів, які вивчалися, перевіряли за допомогою показників ексцесу та нахилення рядів. Розраховували й аналізували середню арифметичну величину показника M та середню помилку її m , середнє квадратичне відхилення SD , медіану Me з інтерквартильним розмахом (LQ — нижній квартиль і UQ — верхній квартиль). Розходження між групами оцінювали

параметричними (t-критерій Стюдента) — у разі нормального розподілу змінних величин та непараметричними (u-критерій Вілкоксона–Манна–Уїтні; ϕ -критерій Фішера) методами математичної статистики. Проводився множинний кореляційний і регресійний аналізи.

Результати та обговорення

Характер скарг у пацієнтів не мав специфічних ознак щодо будь-якої патології, переважали кардіалгії колючого характеру (у $(39,45 \pm 3,81)$ % хворих). У дітей з МФ такою ж частою була скарга на підвищену стомлюваність — у $(40,00 \pm 7,30)$ %. У $(25,93 \pm 5,96)$ % підлітків, які перенесли міокардит, появу кардіалгій провокувало фізичне навантаження. Для дітей з ДСТС найбільш характерними були скарги на колючі кардіалгії ($(37,33 \pm 3,95)$ %), цефалгії ($(35,33 \pm 3,90)$ %) та посилене серцебиття ($(21,33 \pm 3,34)$ %). У той же час при СПМ однаково часто спостерігалися скарги на колючі ($(28,57 \pm 12,53)$ %) або давлячі кардіалгії ($(21,43 \pm 11,38)$ %), які у $(23,08 \pm 11,68)$ % випадків виникали після фізичного навантаження. Слід відмітити, що $(16,67 \pm 5,07)$ % хворих, котрі перенесли запальні ураження міокарда, $(30,67 \pm 3,77)$ % осіб із ДСТС та половина ($(50,00 \pm 13,87)$ %) підлітків із СПМ не мали жодних скарг.

Виявлені електрофізіологічні відхилення у пацієнтів представлені порушеннями ритму, провідності та реполяризації міокарда і спостерігалися за всіх форм ПМ. На тлі ДСТС частіше, ніж після перенесеної запальної патології серця, були різноманітні порушення провідності й ритму, а також фіксувалися ознаки гіпоксії міокарда.

Під час аналізу змін морфометричних характеристик серця урахували масо-зростові показники дітей, які нівелювалися розрахунковими індексними показниками, приведеними до площі поверхні тіла (індекси кінцевого діастолічного об'єму (ІКДО), кінцевого систолічного об'єму (ІКСО), маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ)). Однак треба зауважити, що діти з МФ, ДСТС та СПМ відрізнялися за особливостями будови тіла. Так, діти з ДСТС були вищими, ніж діти з МФ ($(169,75 \pm 0,98)$ та $(165,88 \pm 1,29)$) см відповідно; $p < 0,01$) за однакової маси тіла ($(59,57 \pm 1,10)$ та $(59,53 \pm 1,79)$ кг відповідно) і мали нижчий ІМТ ($(20,45 \pm 0,27)$ проти $(21,53 \pm 0,45)$ кг/м²; $p_u < 0,01$). Зріст дітей із СПМ значно перевищував показники хворих із МФ ($(174,82 \pm 2,72)$ см, $p_u < 0,01$), не відрізняючись від зросту дітей з ДСТС, а їх маса тіла була істотно більшою, ніж в інших хворих ($(64,08 \pm 2,27)$ кг; $p_u < 0,05$). Водночас ІМТ у них був таким же ($(20,93 \pm 0,46)$ кг/м²; $p_u > 0,1$). У групі контролю показник ІМТ був у діапазоні від 16,0 до 25,1 кг/м² та в середньому становив $(19,88 \pm 0,27)$ кг/м², що не відрізнялося від дітей з МЗ та ДСТС і було нижчим, ніж у дітей-спортсменів.

У 12,83 % хворих констатовано ІМТ від 25,0 до 29,8 кг/м², що свідчило про надлишкову масу тіла в них. У 21,68 % дітей з ПМ відзначалися низькі показники ІМТ, від 13,8 до 17,9 кг/м², причому це були діти з ДСТС.

Під час аналізу морфофункціональних параметрів серця виявлено, що в дітей з ПМ спостерігалось достовірне збільшення діаметра кореня аорти, розміру правого (ПШ) та лівого шлуночків (ЛШ). При цьому збільшувалися не тільки діастолічні розмір і об'єм ЛШ, а й розміри та об'єм його в систолу, що призводило до зниження фракції викиду (ФВ) та показника поздовжнього скорочення міокарда — % ΔS . Тому загальні середні показники насосної та скорочувальної функції міокарда достовірно нижчі, ніж у дітей контрольної групи: ФВЛШ = $(61,84 \pm 0,57)$ проти $(67,39 \pm 0,43)$ %; $p_u < 0,001$; % ΔS = $(33,65 \pm 0,44)$ проти $(37,26 \pm 0,37)$ %; $p_u < 0,001$. Хоча середні показники ударного (УО — $(60,57 \pm 1,35)$ мл) та хвилинного об'ємів (ХОК — $(4,3 \pm 0,10)$ л/хв) суттєво не відрізнялися від контрольних значень ($(61,05 \pm 1,71)$ і $(4,65 \pm 0,16)$ л/хв відповідно), загальний периферичний опір судин (ЗПСО) був достовірно підвищеним ($(1691,04 \pm 37,25)$ дин · с · см⁻⁵; $p < 0,05$), і це стало причиною превалювання в групі дітей з ПМ гіпокінетичного типу кровообігу, який констатовано у $(44,54 \pm 3,22)$ % випадків.

Значне зниження насосної та скорочувальної здатності серця спостерігалось у третини ($(31,40 \pm 3,04)$ %) підлітків із ПМ. Діапазон значень ФВЛШ у них коливався від 40,0 до 59,6 % і в середньому становив $(50,70 \pm 1,10)$ %. Більш вираженим зниження ФВЛШ було у хворих з МФ, у $(25,42 \pm 5,67)$ % яких була діагностована ХСН І та ІІ-А стадії. Зниження систолічної функції серця констатовано також у $(17,8 \pm 3,8)$ % дітей з ДСТС і $(48,08 \pm 10,12)$ % підлітків із СПМ.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у дітей з ПМ відбуваються процеси перебудови структурно-функціональних параметрів серця й загальної гемодинаміки. Ця перебудова характеризується переважно дилатацією ЛШ й відсутністю ознак гіпертрофії міокарда та істотно не відрізняється у хворих із запальною й незапальною ПМ. Водночас збільшення порожнини ЛШ здебільшого не призводило (за законом Франка–Старлінга) до посилення насосної і скорочувальної здатності міокарда. Навпаки, воно супроводжувалося зниженням ФВЛШ, ударного і хвилинного об'ємів серця, відповідним підвищенням ЗПОС, тобто ремоделювання серця мало дезадаптивний характер.

Виявлено статеві розбіжності в морфофункціональних показниках серця, які характеризувалися збільшенням основних морфометричних показників серця, його ММЛШ та ІММЛШ у хлопчиків порівняно з дівчатками. Відповідно, у хлопчиків встановлено більші значення УО та ХОК за одна-

кової ФВ ЛШ та однаково часто формувалися нормокінетичний і гіперкінетичний типи кровообігу (у (43,79 ± 4,01) та (42,84 ± 3,49) % випадків відповідно). Навпаки, у хворих дівчаток переважав гіпокінетичний тип гемодинаміки (у (75,00 ± 4,72) %). При цьому показник ФВЛШ не залежав від статі і становив у хлопчиків (62,12 ± 0,69) %, а в дівчаток (61,42 ± 0,76) %. У групі контролю розміри порожнини серця хлопчиків також переважали над показниками дівчаток, хоча у здорових підлітків незалежно від статі превалював нормокінетичний варіант гемодинаміки. ФВЛШ у середньому становила у здорових хлопчиків (68,09 ± 0,71) %, у дівчаток – (67,70 ± 1,15) %.

Проведення ЕхоКГ із фізичним навантаженням виявило неадекватну реакцію на фізичне навантаження у (28,26 ± 2,97) % дітей з ПМ, у яких після проби спостерігалось суттєве зниження ФВЛШ, УО й ХОК зі значним підвищенням частоти серцевих скорочень. Це свідчить про наявність прихованої систолічної дисфункції міокарда в дітей з нормальними показниками насосної функції серця у стані спокою.

Аналіз показників систем нейрогуморальної регуляції у підлітків із ПМ не виявив істотної різниці в екскреції катехоламінів порівняно з контролем. Активність реніну плазми при ПМ широко варіювала в межах від 0,02 до 3,22 нг/мл/год та в серед-

ньому не відрізнялася від контрольних значень. Проте був достовірно підвищений рівень ангіотензину II плазми ((32,96 ± 2,84) пмоль/л; $p_u < 0,01$), що свідчить про активацію РААС у дітей з ПМ.

Під час індивідуального аналізу даних встановлено, що у восьми хворих ((6,45 ± 2,21) %) спостерігався високий рівень екскреції норадреналіну в межах від 180 до 250 нмоль/д. У цих дітей визначалися нижча активність реніну плазми ((0,30 ± 0,08) нг/мл/год; $p_u > 0,05$) та відсутність підвищення ангіотензину II (17,51 ± 3,33 пмоль/л; $p_u < 0,05$), ніж по групі в цілому. Можна констатувати адаптивну активацію САС у цих дітей і відсутність активації РААС на цьому етапі.

У ході аналізу показників нейрогуморальної регуляції залежно від форми захворювання суттєвих відмінностей між рівнями добової екскреції катехоламінів та їх попередників у дітей із МФ, ДСТС та в групі контролю не виявлено (табл. 1). Рівні кортизолу й альдостерону сироватки крові, активність реніну плазми також не відрізнялися в цих хворих, проте в них спостерігалось підвищення рівнів ангіотензину II, яке свідчило про те, що активація РААС не залежить від форми ПМ.

На відміну від дітей з МФ та ДСТС у підлітків із СПМ спостерігалось суттєве зниження добової екскреції катехоламінів із сечею, підвищення рівня

Таблиця 1

Показники нейрогуморальної регуляції серцевої діяльності дітей із ПМ

Показники	МЗ (n = 36)		ДСТС (n = 74)		СПМ (n = 7)		Контроль (n = 37)	
	1	2	3	4	5	6		
Адреналін, нмоль/д	M ± m		21,81 ± 1,73	24,40 ± 1,50	15,09 ± 1,43*	21,21 ± 1,10		
	Me		18,94	22,08	17,21	19,52		
	LQ – UQ		13,10 – 26,32	17,46 – 28,23	12,07 – 17,98	16,95 – 25,68		
Норадреналін, нмоль/д	M ± m		99,83 ± 7,86	103,64 ± 4,81	68,78 ± 6,99*	96,13 ± 4,53		
	Me		87,03	97,94	79,06	89,68		
	LQ – UQ		61,36 – 118,00	75,52 – 127,44	55,46 – 82,60	77,88 – 115,64		
Дофамін, нмоль/д	M ± m		503,46 ± 39,89	501,96 ± 23,73	325,53 ± 45,22*	472,91 ± 26,75		
	Me		426,16	486,07	383,39	446,08		
	LQ – UQ		309,45 – 607,59	346,96 – 608,58	251,59 – 417,47	367,38 – 602,50		
ДОФА, нмоль/д	M ± m		262,83 ± 29,07	293,21 ± 20,66	238,50 ± 31,92	244,28 ± 15,59		
	Me		192,78	248,61	281,01	232,02		
	LQ – UQ		137,02 – 340,14	182,01 – 339,15	171,84 – 323,17	185,58 – 321,71		
Кортизол, нмоль/л	M ± m		474,05 ± 38,72	489,05 ± 28,49	665,43 ± 101,81*	445,12 ± 40,28		
	Me		407,00	434,50	627,00	442,00		
	LQ – UQ		291,00 – 625,00	278,00 – 627,00	417,00 – 941,00	273,00 – 552,00		
Ренін, нг/мл/год	M ± m		0,51 ± 0,11	0,50 ± 0,05	0,51 ± 0,18	0,48 ± 0,06		
	Me		0,25	0,40	0,36	0,42		
	LQ – UQ		0,14 – 0,66	0,21 – 0,60	0,1 – 1,18	0,22 – 0,60		
Ангіотензин II, пмоль/л	M ± m		32,31 ± 3,29***	30,71 ± 3,03**	36,92 ± 18,68	17,16 ± 2,75		
	Me		29,35	24,90	28,00	18,27		
	LQ – UQ		20,67 – 45,70	18,00 – 46,00	18,00 – 65,85	7,60 – 19,2		
Альдостерон, пг/мл	M ± m		48,27 ± 5,69	52,68 ± 5,92	46,63 ± 8,33	42,08 ± 5,70		
	Me		45,00	42,50	45,00	27,00		
	LQ – UQ		14,00 – 88,00	14,50 – 68,00	33,00 – 51,50	17,00 – 59,00		

Примітка. * $p_u < 0,05$; ** $p_u < 0,005$; *** $p_u < 0,001$ між хворими і групою контролю.

Таблиця 2

Показники САС і рівень кортизолу в дітей з ПМ залежно від відповіді на фізичне навантаження під час ЕхоКГ (М ± m)

Показники	Неадекватна реакція (n = 36)		Адекватна реакція (n = 91)	
	n	M ± m	n	M ± m
Адреналін, нмоль/д	21,36	± 1,59*	24,82	± 1,66
Норадреналін, нмоль/д	90,85	± 6,57*	105,58	± 4,91
Дофамін, нмоль/д	454,58	± 32,64	515,96	± 23,92
ДОФА, нмоль/д	252,92	± 25,95	278,04	± 17,15
Кортизол, нмоль/л	489,33	± 98,46	543,63	± 54,65

Примітка. * p = 0,05.

кортизолу та ангіотензину II у крові (табл. 1). Очевидно, зниження насосної та скорочувальної здатності серця під час тривалого фізичного навантаження супроводжується виснаженням САС, стресовою активацією гормонів кори надниркових залоз та активацією РААС.

Отже, на цьому етапі спостереження в дітей із запальною та незапальною ПМ були відсутні ознаки активації САС, яка, очевидно, відбулася на більш ранньому етапі. Процеси ремоделювання серця та загальної гемодинаміки в цих хворих відбуваються на тлі активації РААС. Це також підтверджується підвищенням активності реніну плазми в підлітків із дилатацією ЛШ порівняно із хворими з нормальними параметрами ЛШ ((0,58 ± 0,28) і (0,49 ± 0,11) нг/мл/год відповідно; $p_u < 0,05$).

Встановлено деякі статеві особливості показників нейрогуморальної регуляції в підлітків із ПМ. Так, у хлопчиків із ПМ була підвищена добова екскреція катехоламінів із сечею порівняно з дівчатками: рівень адреналіну в хлопчиків складав (25,3 ± 1,73) нмоль/д (проти (21,47 ± 1,41) нмоль/д у дівчаток; $p_u = 0,08$), норадреналіну – (107,43 ± 5,17) нмоль/д (проти (93,83 ± 5,42) нмоль/д; $p_u < 0,04$). Рівень реніну плазми у хлопчиків також був дещо вищим і становив (0,55 ± 0,06) нг/мл/год (проти (0,49 ± 0,10) нг/мл/год у дівчаток; $p_u = 0,09$).

У результаті проведення множинного регресійного аналізу з покроковим виключенням незначущих змінних встановлено, що величина ФВЛШ в дітей з ПМ, яка характеризує функціональну здатність міокарда, залежить від розмірів ЛШ, активності реніну плазми та рівнів ангіотензину II й альдостерону в крові ($R^2 = 88,12\%$; $p < 0,001$).

Таблиця 3

Показники РААС у дітей з ПМ залежно від відповіді на фізичне навантаження під час ЕхоКГ

Показники	Неадекватна реакція		Адекватна реакція	
	n	M ± m	n	M ± m
Ренін, нг/мл/год	32	0,56 ± 0,08*	77	0,51 ± 0,07
Ангіотензин II, пмоль/л	17	31,27 ± 5,49	44	32,65 ± 3,44
Альдостерон, пг/мл	31	52,18 ± 9,71*	84	56,96 ± 5,24

Примітка. * $p_u < 0,01$.

З метою визначення нейрогуморального забезпечення функціонування серцево-судинної системи в дітей з ПМ проведено аналіз показників нейрогуморальної регуляції залежно від функціональної здатності серця. Встановлено, що в підлітків з неадекватною реакцією під час проведення стрес-ЕхоКГ відмічалися достовірно нижча екскреція адреналіну й норадреналіну сечі (табл. 2), а також дещо нижчі рівні екскреції їх попередників – дофаміну й ДОФА ($p_u = 0,08$; $p_u < 0,09$). Водночас спостерігалось підвищення активності реніну плазми та зниження рівня альдостерону крові (табл. 3).

Вірогідно, саме недостатність активації або, можливо, і виснаженість САС разом із низькими рівнями альдостерону крові зумовлюють відсутність адекватного приросту ФВЛШ, УО та ХОК у відповідь на фізичне навантаження, що служить ознакою прихованої систолічної дисфункції міокарда. При цьому вищі рівні активності реніну свідчать про більшу активацію РААС у цій ситуації.

Взаємозв'язок між морфофункціональними параметрами серця і станом загальної гемодинаміки та показниками нейрогуморальної регуляції підтверджується також за допомогою множинної кореляції. Виявлено особливості кореляційних зв'язків, вагомійші у хворих, що перенесли запальне захворювання міокарда. Так, у дітей з МФ показник добової екскреції норадреналіну корелював з розміром як ЛШ, так і ПШ ($r = 0,474$ та $r = 0,491$ відповідно; $p < 0,05$). Рівень альдостерону сироватки мав зворотний кореляційний зв'язок з розміром ЛШ ($r = -0,637$; $p < 0,02$), його об'ємом у діастолу – КДО ($r = -0,654$; $p < 0,01$), ІКДО ($r = -0,624$; $p < 0,02$), об'ємом ЛШ у систолу – КСО ($r = -0,520$; $p < 0,04$), товщиною міокарда й міжшлуночкової перетинки (відповідно $r = -0,479$; $p < 0,05$; $r = -0,499$; $p < 0,05$), ММЛШ й ІММЛШ ($r = -0,529$; $p < 0,04$; $r = -0,487$; $p < 0,05$), що підтверджує його вплив на процеси ремоделювання міокарда. Зворотний кореляційний зв'язок існував також між рівнем альдостерону й основними гемодинамічними параметрами: УО та ХОК (відповідно $r = -0,733$; $p < 0,01$; $r = -0,630$; $p < 0,02$; $r = -0,504$; $p < 0,05$), зумовлюючи пряму залежність ЗПОС від альдостерону ($r = 0,602$; $p < 0,02$).

У дітей із ДСТС також морфометричні показники серця корелювали з рівнем добової екскреції катехоламінів: КДО та ІКДО демонстрували зворотну залежність від адреналіну й норадреналіну ($r = -0,516$; $p < 0,05$; $r = -0,513$; $p < 0,05$). Від рівня центрального медіатора САС ДОФА певною мірою залежав показник поздовжнього скорочення міокарда ЛШ %ΔS ($r = 0,479$; $p < 0,05$). Активність реніну плазми мала зворотний кореляційний зв'язок з ІММЛШ ($r = -0,486$; $p < 0,05$). Отже, у дітей з ДСТС більше простежується вплив медіаторів САС на процеси ремоделювання ЛШ та його скорочувальну функцію. Із медіаторів РААС за цієї патології вагомий внесок

робить ренін. Ураховуючи послідовність активації каскаду нейрогуморальних реакцій, можна припустити, що в пацієнтів з ДСТС спостерігається більш ранній етап серцево-судинної перебудови.

Таким чином, проведений аналіз показав, що функціональна діяльність серцево-судинної системи, процеси ремоделювання серця й формування ХСН у дітей з ПМ контролюються системами нейрогуморальної регуляції — САС та РААС. Незважаючи на відсутність клінічних ознак ХСН, в обстежених спостерігається активація РААС, про що свідчать високі рівні ангіотензину II як у цілому в дітей з ПМ, так і при окремих формах патології запального й незапального генезу. Особливості нейрогуморальної регуляції пацієнтів із СПМ полягають у зниженні показників САС та значному підвищенні рівнів кортизолу крові та РААС. Це може бути пов'язано з виснаженням

САС і компенсаторною активацією кори надниркових залоз на тлі фізичного перенапруження.

Висновки

У дітей з патологією міокарда як запального, так і незапального генезу відбуваються процеси ремоделювання серця з переважанням дилатації його порожнин. У третини підлітків відзначається ремоделювання дезадаптивного типу зі зниженням насосної та скорочувальної здатності міокарда.

Систолічна дисфункція лівого шлуночка в підлітків з патологією міокарда супроводжується активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Зниження активації симпато-адреналової системи та рівня альдостерону крові, підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи зумовлюють неадекватну відповідь серця на фізичне навантаження в підлітків із патологією міокарда.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С. и др. Роль и целевой уровень отдельных компонентов ренин-ангиотензин-альдостеронової системы в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией // Рос. кардиологический журн. — 2009. — № 3. — С. 26–32.
2. Беленков Ю.Н., Привалов Е.В., Чекнева И.С. Мозговой натрийуретический пептид — современный биомаркер хронической сердечной недостаточности // Кардиология. — 2008. — № 6. — С. 62–69.
3. Гасанов А.Г., Басаргина Е.Н., Бершова Т.В. Динамика содержания матриксных металлопротеиназ в процессе лечения у детей с дилатационной кардиомиопатией с ранним дебютом // Педиатрическая фармакология. — 2011. — Т. 8, № 2. — С. 40–42.
4. Дзяк Г.В., Васильева Л.И. Блокада ренин-ангиотензин-альдостеронової системы как краеугольный камень лечения хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. — 2009. — № 1. — С. 18–30.
5. Жарінов О.І. Первинна профілактика серцевої недостатності // Серцева недостатність. — 2009. — № 1. — С. 41–46.
6. Карташова А. Сердечная недостаточность сегодня и завтра — нерешенные вопросы и приоритетные направления // Medicine review. — 2009. — № 2. — С. 29–34.
7. Савченкова Л.В., Белоусова И.П., Афонина Т.В. Патогенез хронической сердечной недостаточности: эволюция представлений (обзор литературы) // Журн. АМН України. — 2007. — Т. 13, № 1. — С. 216–228.
8. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е. Мелехов А.В., Борисов С.Н. Исследование уровня мозгового натрийуретического пептида на высоте физической нагрузки у больных с хронической сердечной недостаточностью и сохранной систолической функцией левого желудочка // Рос. медицинский журн. — 2010. — № 5. — С. 8–11.
9. Червонописька О.М. Виявлення маркерів ремоделювання на ранніх стадіях серцевої недостатності у пацієнтів з хронічним ішемічним ураженням міокарда // Укр. кардіологічний журн. — 2008. — № 8. — С. 78–81.
10. Aronow W.S. ACC/AHA guideline update: treatment of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction // Geriatrics. — 2006. — Vol. 61 (3). — P. 22–29.
11. Bursi F., Susan A. Weston, Margaret M. et al. Systolic and Diastolic Heart Failure in the Community // JAMA. — 2006. — Vol. 296 (18). — P. 2209–2216.
12. Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E. et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation // Circulation. — 2009. — Vol. 119 (14). — P. 1977–2016.
13. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis // Eur. Heart J. — 2003. — Vol. 24 (5). — P. 442–463.
14. Cowie M.R., Fox K.F., Wood D.A. et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study // Eur. Heart J. — 2002. — Vol. 23. — P. 877–885.

Состояние симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостеронової систем у подростков с систолической дисфункцией сердца

Л.Ф. Богмат, А.І. Рак

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

Цель работы — изучение состояния симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостеронової систем у подростков с систолической дисфункцией сердца.

Материалы и методы. Обследовано 226 детей 10–18 лет с патологией миокарда воспалительного и невоспалительного генеза. Группу контроля составили 73 здоровых сверстника. Морфометрические характеристики сердца и показатели общей гемодинамики изучались с помощью ЭхоКГ. Изучали суточную экскрецию катехоламинов (по методу Э.Ш. Матлиной и соавт.), активность ренина плазмы, содержание ангиотензина II и альдостерона в крови — радиоиммунологическим методом.

Результаты и обсуждение. У детей с патологией миокарда воспалительного и невоспалительного генеза происходят процессы ремоделирования сердца с преобладанием дилатации левого желудочка на фоне активации ренин-ангиотензин-альдостеронової системы. У трети подростков ремоделирование носит дезадаптивный характер со снижением насосной и сократительной способности миокарда.

Выводы. Систоліческая дисфункція лівого желудочка у підлітків з патологією міокарда супроводжується активацією ренин-ангіотензин-альдостеронової системи. Співпадіння активності симпатично-адреналової системи та рівня альдостерона крові, підвищення активності ренин-ангіотензин-альдостеронової системи обумовлюють неадекватну реакцію серця на фізичну навантаження у підлітків з патологією міокарда.

Ключевые слова: систоліческая дисфункція, хронічна серцева недостаточність, діти і підлітки, симпатично-адреналова система, ренин-ангіотензин-альдостеронова система.

State of sympatho-adrenal and renin-angiotensin-aldosterone system in adolescents with systolic heart dysfunction

L.F. Bogmat, L.I. Rak

SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The aim of the study was to investigate the state of sympatho-adrenal and renin-angiotensin-aldosterone system in adolescents with systolic heart dysfunction.

Materials and methods. 226 patients aged 10–18 with pathology of myocardial inflammatory and noninflammatory origin have been examined. The control group had 73 healthy peers. Morphometric characteristics of the heart and general hemodynamic parameters were studied using echocardiography. Daily excretion of urinary catecholamines was studied with the method by Matlina et al; plasma renin activity, angiotensin II and aldosterone blood levels were investigated with a radioimmune assay method.

Results and discussion. Patients with myocardial pathology inflammatory and noninflammatory origin had the processes of cardiac remodeling (with a predominance of left ventricular dilatation) on a background of activation of renin-angiotensin-aldosterone system. Remodeling was maladaptive in 1/3 of the patients who had a decreased myocardial pumping and contractile ability.

Conclusions. Systolic left ventricular dysfunction in adolescents with disorders of the myocardium is accompanied by an activation of renin-angiotensin-aldosterone system. Together with a decrease in sympathetic-adrenal system activity and aldosterone blood level it leads to inadequate cardiac response to physical activity in adolescents with myocardial pathology.

Key words: systolic dysfunction, chronic heart failure, children and adolescents, sympatho-adrenal system, renin-angiotensin-aldosterone system.

Индекс свободного эстрадиола при вторичной аменорее у девочек-подростков



С.А. Левенец, Т.А. Начетова

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

Цель исследования — изучение особенностей величин индекса свободного эстрадиола (ИСЭ) у девочек-подростков с вторичной аменореей (ВА).

Материалы и методы. В исследование включены 80 девочек 13—17 лет с ВА, группу контроля составили 78 девочек того же возраста с регулярным менструальным циклом, забор крови у них осуществляли на 5—7-й день цикла. В сыворотке крови определяли содержание эстрадиола и секстероидсвязывающего глобулина (ССГ). Всем девочкам проводили УЗИ органов малого таза, выполняли динамические кольпоцитологические исследования, рассчитывали по общепринятым методикам индекс массы тела и величину ИСЭ.

Результаты и обсуждение. Выявлены особенности уровней эстрадиола, ССГ и ИСЭ у девочек-подростков с ВА, показано, что уровень ИСЭ связан с рядом клинических особенностей заболевания, доказано, что снижение ИСЭ является фактором риска формирования ВА.

Выводы. У девочек-подростков с ВА обнаруживается не только сниженный, но и нормальный, и повышенный индекс свободных эстрогенов. Величина ИСЭ связана с показателями индекса массы тела, временем появления первой менструации, а также влияет на характер кольпоцитогаммы. Формирование ВА у больных с нормальными или повышенными значениями ИСЭ может быть следствием нарушения рецептивности матки к Э₂ (эстрогенорезистентности).

Ключевые слова: девочки-подростки, вторичная аменорея, эстрадиол, секстероидсвязывающий глобулин, индекс свободного эстрадиола.

Вторичная аменорея (ВА) у девочек-подростков относится к числу прогностически неблагоприятных расстройств менструальной функции (РМФ) [8]. Сопоставление результатов профилактических осмотров больших контингентов подростков в 1978—1979 и 2007—2008 годах показало, что за 30 лет распространенность ВА среди девочек увеличилась в 2 раза [7].

Одной из основных причин возникновения ВА считают гипоестрогению [10]. В клинической практике при оценке эстрогенной насыщенности организма врач обычно ориентируется только на содержание общего эстрадиола (Э₂) в крови. В то же время биологической активностью, способностью связываться с рецепторами Э₂ обладает только свободный, не связанный с секстероид-

связывающим глобулином (ССГ) гормон. В связи с этим в последнее время все шире начинает использоваться индекс свободного эстрадиола (ИСЭ) [11].

Цель исследования — изучение особенностей величин индекса свободного эстрадиола у девочек-подростков с вторичной аменореей.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели у 80 девочек 13—17 лет с ВА (задержкой менструации на 6 мес и более) исследовали содержание в сыворотке крови уровня Э₂ и ССГ (радиоиммунохимическим методом, установка «Наркотест», реактивы фирмы «Иммунотех», Чехия). У всех обследованных

Стаття надійшла до редакції 22 листопада 2013 р.

Левенець Софія Олександрівна, д. мед. н., проф., керівник відділення дитячої гінекології
61153, м. Харків, просп. 50-річчя ВАКСМ, 52-А. Тел. (0572) 62-41-27
E-mail: salevenets@mail.ru

индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по общепринятой формуле, выполняли УЗИ органов малого таза (УЗИ ОМТ) и динамические кольпоцитологические исследования. Для определения объема матки ($V_{\text{мт}}$) использовали формулу [13]:

$$V_{\text{мт}} = 0,5 \times L \times T \times AP \text{ мм}^3,$$

где L — длина матки, T — ширина, AP — толщина матки.

Величину ИСЭ рассчитывали по формуле [4]:

$$\text{ИСЭ} = (\text{Э}_2 / \text{ССГ}) \times 100 \text{ усл. ед.}$$

Группу контроля (ГК) составили 78 девочек того же возраста с регулярным менструальным циклом (РМЦ), забор крови у них осуществляли на 5–7-й день цикла.

Оценку кольпоцитогрaмм проводили в соответствии с общепринятой методикой [9]. К I типу кольпоцитогрaмм относили клеточную картину, представленную парабазальным эпителием и немногочисленными клетками базального эпителия, ко II типу — клетками всех рядов промежуточного эпителия. При III типе кольпоцитогрaмм наряду с клетками нижних рядов поверхностного слоя присутствовали клетки верхних рядов промежуточного эпителия, при IV — кольпоцитогрaмма была представлена клетками верхних рядов поверхностного эпителия.

Для оценки достоверности различий полученных результатов в сравниваемых группах использовали методы Стьюдента (t) и углового преобразования Фишера (ϕ) [5]. Информативность признака оценивали с помощью информационной меры Кульбака.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ Statgraphics Centurion, в том числе регрессионного анализа. У всех обследованных девочек и их родителей было получено информированное согласие на проведение исследований.

Результаты и обсуждение

Как показали результаты исследования, уровень Э_2 в ГК составил ($0,25 \pm 0,14$) нмоль/л ($M \pm SD$) и колебался от 0,11 до 0,39 нмоль/л. Содержание в сыворотке крови Э_2 равнялось ($0,24 \pm 0,17$) ($M \pm SD$) нмоль/л и не отличалось от значений девочек из ГК. Следует отметить, что у большинства (70,0 %) пациенток с ВА регистрировалась нормоэстрогенемия, почти у каждой пятой (18,8 %) имела место гипоэстрогенемия и у каждой десятой (11,2 %) — гиперэстрогенемия.

Уровень ССГ у девочек-подростков с регулярным циклом составил (59 ± 21) нмоль/л ($M \pm SD$) и был в пределах 38–80 нмоль/л. У девочек с ВА среднее значение ССГ (58 ± 31) нмоль/л, $M \pm SD$) соответствовало показателям девочек из ГК. При этом нормальный, сниженный и повышенный уровни ССГ отмечались у больных с ВА при-

мерно с одинаковой частотой — 39,2, 32,9, 27,9 % соответственно.

Расчет ИСЭ показал, что его нижний уровень в ГК составляет 0,47 усл. ед., верхний — 0,67 усл. ед. Величина ИСЭ в среднем составила в ГК $0,57 \pm 0,05$ ($M \pm m$), а в группе девочек с ВА имела примерно то же значение — $0,70 \pm 0,07$ ($M \pm m$). Анализ частоты различных уровней ИСЭ свидетельствовал о том, что только у 11,4 % девочек с ВА указанный показатель не выходил за пределы нормативных значений. Согласно литературным данным, у взрослых женщин уровень эстрогенов соответствовал показателям ранней фолликулярной фазы только при нормогонадотропной аменорее [2]. Снижение ИСЭ имело место более чем у половины пациенток с ВА (54,4 %) и обладало информативностью 0,61 как фактор риска формирования данной патологии. Полученные результаты согласуются с общепринятым мнением о том, что ВА возникает при снижении уровня эстрогенов [10]. В последнее время в литературных источниках появляются сведения о том, что в период пубертата при более коротких задержках менструации — при олигоменорее — возможна относительная гиперэстрогенемия [6]. Исследование уровня ИСЭ, впервые выполненное нами у девочек-подростков с ВА, показало его повышение у 34,2 % обследованных.

При этом следует отметить, что ни у одной больной с ВА, возникшей после предшествовавшего РМЦ, в отличие от больных с ВА, развившейся после других РМФ или сразу после менархе, значения ИСЭ, превышающие показатели девочек из ГК, не регистрировались. В то же время частота высокого ИСЭ в двух последних указанных группах не отличалась между собой и составила 40,0 %.

Частота низкого ИСЭ имела примерно одинаковые значения у больных с ВА независимо от характера менструального цикла, предшествующего ее возникновению. В то же время у пациенток с ВА, возникшей после предшествующего РМЦ, частота нормальных значений ИСЭ была значительно выше, чем у остальных пациенток с ВА (39,3 и 7,1 % соответственно; $p_0 < 0,05$).

Результаты исследования уровня общего Э_2 и ИСЭ при различных клинических проявлениях патологического течения пубертата показали тесную связь этих показателей с величиной ИМТ и сроком появления первой менструации (рисунок).

Так, при ожирении и избыточной массе тела величина ИСЭ была большей, чем при дефиците массы тела и нормальных значениях ИМТ.

Более высокие показатели ИСЭ при избыточной массе тела и ожирении могут объясняться тем, что при повышенном ИМТ значительно чаще, чем при нормальном весе или его дефиците, имеет место гиперинсулинемия, сопровождающаяся снижением уровня ССГ [16]. Внегонадный синтез эстрогенов в

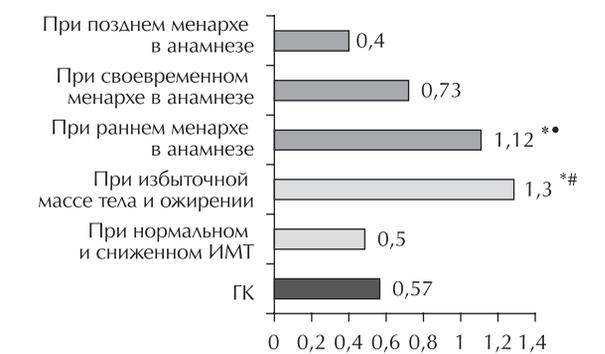


Рисунок. Значения ИСЭ у девочек-подростков с ВА и в ГК

* $p < 0,05$ по сравнению с ИСЭ в ГК; # $p < 0,05$ по сравнению с ИСЭ при нормальном и сниженном ИМТ; • $p < 0,05$ по сравнению с ИСЭ при позднем менархе

жировой ткани также более выражен при повышенных значениях ИМТ, чем при нормальных или сниженных его показателях, что может приводить к изменению ИСЭ [4]. Известно, что уровень эстрогенов детерминирует срок появления первой менструации [15], что и может объяснять разницу в полученных нами значениях ИСЭ у девочек-подростков с ВА с ранним и поздним менархе — у девочек-подростков с ВА с поздним менархе в анамнезе величина ИСЭ была ниже, чем у тех больных, менструации которых начинались до 11 лет.

Согласно полученным нами результатам исследования, не было выявлено достоверных различий в частоте различной длительности ВА (6 мес, 7—12 мес и более) в зависимости от уровня ИСЭ.

Результаты анализа частоты снижения ИСЭ при различном типе кольпоцитогамм указывали на то, что изменение биологической активности Э2 отражается на клеточном составе влагалищных мазков.

При проведении динамических кольпоцитологических исследований установлено, что, несмотря на длительную задержку менструации у больных, IV тип кольпоцитогамм имел место у 40,0 % пациенток. С такой же частотой регистрировались кольпоцитогаммы I и II типа (43,7 %), в то время как III тип кольпоцитогамм определялся значительно реже (16,3 %, $p < 0,05$). Известно, что в кольпоцитогамме по мере снижения насыщенности эстрогенами появляются элементы более глубоких слоев поверхностного слоя и лейкоциты. Установлено, что при низком ИСЭ почти в 2,5 раза

чаще отмечался III тип кольпоцитогамм, чем при его нормальных значениях (37,7 и 11,6 % соответственно, $p < 0,05$).

Анализ результатов УЗИ ОМТ свидетельствовал о том, что, несмотря на длительную задержку менструаций, у 20,0 % девочек с ВА размеры матки соответствовали возрастной норме. Гипоплазия матки определялась у подавляющего большинства девочек с ВА (80,0 %), и ее частота не зависела от уровня ИСЭ.

Применение регрессионного анализа в контрольной группе позволило установить статистически значимую связь ИСЭ с объемом матки.

$$V_{\text{ут}} = 32171,9 + 7457,55 \times \text{ИСЭ}$$

Ни в одной группе больных с ВА нами не были получены аналогичные результаты, что может косвенно свидетельствовать о метрорезистивности матки при ВА. Известно, что ВА у взрослых женщин может быть результатом повреждения рецепторного аппарата матки вследствие перенесенного эндометрита различной этиологии [12]. Однако в последние годы в литературных источниках приводятся сведения о других причинах нарушения рецептивности эндометрия, например, вследствие расстройств маточной гемодинамики, полиморфизма генов, кодирующих рецепторы эстрогена, незрелостью рецепторного аппарата в подростковом возрасте [1, 3, 14]. Эти данные подтверждают наше предположение о возможности эстрогенорезистентности у девочек-подростков с ВА, не связанной с перенесенными воспалительными заболеваниями.

Выводы

1. У девочек-подростков с вторичной аменореей обнаруживается не только сниженный, но и нормальный и даже повышенный индекс свободных эстрогенов.

2. Величина индекса свободного эстрадиола связана с показателями индекса массы тела, временем появления первой менструации, а также влияет на характер кольпоцитогаммы.

3. Формирование вторичной аменореи у больных с нормальными или повышенными значениями индекса свободного эстрадиола может быть следствием нарушения рецептивности матки к эстрадиолу (эстрогенорезистентности).

ЛИТЕРАТУРА

1. Адильханова А.Х., Кутушева Г.Ф., Силенко О.Н., Иващенко И.В. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков как медико-социальная проблема // Вестник педиатрической академии. — 2010. — № 8. — С. 16—20.
2. Бронфман С.А. Разработка индивидуально-ориентированной схемы восстановительного лечения женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — М., 2011. — 18 с.
3. Волкова Е.Ю., Корнеева И.Е., Силантьева Е.С. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия // Проблемы репродукции. — 2012. — № 2. — С. 57—62.
4. Григорян О.Р., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена: Научно-практическое руководство (второе издание, дополненное). — М.: ООО «Новелла», 2011. — 75 с.
5. Гублер Е.В. Вычислительные методики анализа и распознавания патологических процессов. — Л.: Медицина; 1978. — 294 с.
6. Карпушенко Н.А. Роль эндокринных и иммунных нарушений в

- генезе олигоменореї та аменореї у дівчаток-підлітків при нервовій анорексії: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — СПб, 2011. — 20 с.
7. Левенець С.О., Начьотова Т.А., Перевозчиков В.В. и др. Поширеність розладів функції статевої системи серед сучасних дівчаток та дівчат-підлітків та чинники ризику їх виникнення // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2010. — № 6. — С. 94–96.
 8. Нарзуллаева Е.Н. Диагностика и лечение гормонального бесплодия: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Душанбе, 2011. — 22 с.
 9. Полонская Н.Ю., Юрасова И.В., Егорова О.В. Профилактические осмотры и патологический скрининг шейки матки: Учебное пособие. — М.: Академия, 2008. — 80 с.
 10. Golden N.H., Carlson J.L. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2008. — N 1135. — P. 163–178.
 11. Mirza F.S., Padhi I.D., Raisz L.G., Lorenzo J.A. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. — N 95 (4). — P. 1991–1997.
 12. Myers E.M., Hurst B.S. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea // Fertil. Steril. — 2012. — N 97 (1). — P. 160–164.
 13. O'Donnell R.L., Warner P., Lee R.J. et al. Physiological sex steroid replacement in premature ovarian failure: randomized crossover trial of effect on uterine volume, endometrial thickness and blood flow, compared with a standard regimen // Hum. Reprod. — 2012. — N 27 (4). — P. 1130–1138.
 14. Ramoz N., Versini A., Gorwood P. Anorexia nervosa and estrogen receptors // Vitam. Horm. — 2013. — N 92. — P. 141–163.
 15. Shi L., Remer T., Buyken A.E. et al. Prepubertal urinary estrogen excretion and its relationship with pubertal timing // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2010. — N 299 (6). — P. 990–997.
 16. Wallace I.R., McKinley M.C., Bell P.M., Hunter S.J. Sex hormone binding globulin and insulin resistance // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2013. — N 78 (3). — P. 321–329.

Індекс вільного естрадіолу на тлі вторинної аменореї в дівчаток-підлітків

С.О. Левенець, Т.А. Начьотова

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

Мета дослідження — вивчення особливостей величин індексу вільного естрадіолу (ІВЕ) у дівчаток-підлітків із вторинною аменореєю (ВА).

Матеріали та методи. У дослідження залучено 80 дівчаток 13–17 років з ВА, групу контролю склали 78 дівчаток того ж віку з регулярним менструальним циклом, забір крові в них здійснювали на 5–7-й день циклу. У сироватці крові визначали вміст естрадіолу й секстероїдзв'язувального глобуліну (ССГ). Усім дівчаткам проводили УЗД органів малого таза, виконували динамічні кольпоцитологічні дослідження, розраховували за загальноприйнятими методиками індекс маси тіла й величину ІВЕ.

Результати та обговорення. Виявлено особливості рівнів естрадіолу, ССГ і ІВЕ у дівчаток-підлітків із ВА, показано, що рівень ІВЕ пов'язаний із низкою клінічних особливостей захворювання, доведено, що зниження ІВЕ слугує чинником ризику формування ВА.

Висновки. У дівчаток-підлітків із ВА виявляється не тільки знижений, а й нормальний і підвищений індекс вільних естрогенів. Величина ІВЕ пов'язана з показниками індексу маси тіла, часом появи першої менструації, а також впливає на характер кольпоцитограма. Формування ВА у хворих із нормальними або підвищеними значеннями ІВЕ може бути наслідком порушення рецептивності матки до E_2 (естрогенорезистентності).

Ключові слова: дівчатка-підлітки, вторинна аменорея, естрадіол, секстероїдзв'язувальний глобулін, індекс вільного естрадіолу.

Free estradiol index on a background of secondary amenorrhea in adolescent girls

S.A. Levenets, T.A. Nachotova

SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The aim of the study was to investigate the index values of free estradiol (IFE) in adolescent girls with secondary amenorrhea (SA).

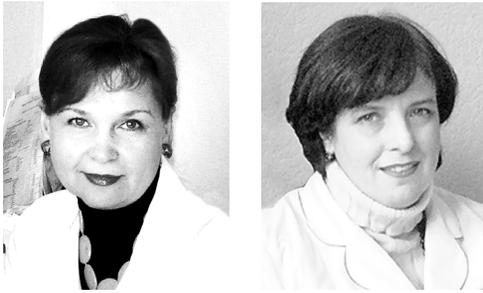
Materials and methods. The study involved 80 girls aged 13–17 with SA. The control group had 78 age-matched girls with a regular menstrual cycle. Blood samples were taken on 5–7th day of cycle. The serum levels of an estradiol and sex steroid-binding globulin (SSBG) were measured. All patients and control subjects underwent pelvic ultrasound and dynamic colpocytological examinations; body mass index (BMI) and IFE values were calculated according to a standard methods.

Results and discussion. The particularities of the estradiol, SSBG, and IFE values in adolescent girls with SA have been examined; it was shown that IFE value is associated with a number of clinical features of the disease; it has been proved that a decreased IFE level is a risk factor for SA.

Conclusions. Adolescent girls with SA had not only decreased IFE, but also normal and increased IFE values. IFE value in adolescent girls is associated with BMI and date of menarche; it also has an impact on the character of colpocytogram. The formation of SA in patients with normal and increased IFE may be consequence of impaired of uterine receptivity to estradiol (estrogen resistance).

Key words: adolescent girls, secondary amenorrhea, estradiol and sex steroid binding globulin, free estradiol index.

Статеві особливості екскреції мелатоніну в підлітків з ожирінням



С.І. Турчина, О.А. Будрейко

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

Мета дослідження — визначити статеві особливості екскреції мелатоніну (МТ) у підлітків з ожирінням.

Матеріали та методи. Обстежено 180 підлітків (89 дівчат та 91 хлопець) віком 10—18 років, хворих на ожиріння. Вивчали ступінь і тип ожиріння за показниками індексу маси тіла і співвідношення обводу талії та стегон. Наявність інсулінорезистентності (ІР) діагностували при рівні індексу НОМА вище ніж 3,5 Од. Ступінь розвитку вторинних статевих ознак оцінювали за W.A. Marshall і J.M. Tanner. Добову екскрецію МТ визначали флюорометричним методом. Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS 17.0.

Результати та обговорення. Доведено, що у хворих з ожирінням зберігаються статеві відмінності продукції МТ, про що свідчать вищі показники гормону у хлопців. У дівчат, на відміну від хлопців, рівень МТ не залежав від форми й типу ожиріння. Встановлено, що в дівчат старшого віку з ознаками ІР відбувається достовірне збільшення МТ, а у хлопців, навпаки, зменшення його вмісту порівняно з показниками, отриманими у хворих однолітків без ІР.

Висновки. Визначено статеві відмінності продукції МТ у підлітків з ожирінням, характер якої залежить від рівня статевого розвитку, форми захворювання та наявності ІР.

Ключові слова: мелатонін, ожиріння, підлітки.

На сьогодні доведено, що зміна продукції мелатоніну (МТ) слугує одним зі значущих факторів формування соматичної та ендокринної патології [6, 11]. Доведено, що зміни добового ритму продукції МТ як за рахунок пригнічення формування нічного піку гормону, так і тривалої стимуляції його синтезу цілодобовою темрявою призводить до таких тяжких захворювань, як гіпотиреоз і гіпогонадізм, атеросклероз і гіпертонічна хвороба, метаболічний синдром (МС) і цукровий діабет. Відповідно до результатів експериментальних досліджень тривала стимуляція продукції МТ зумовлює зниження концентрації тиреоїдних і статевих гормонів, а також збільшення рівня інсуліну та розвиток інсулінорезистентності (ІР) на тлі поступового прогресування патологічних морфофункціональних змін підшлункової залози через функціональне перенапруження β-клітин [1].

Активно обговорюється участь МТ у формуванні ураження різних органів і систем при МС у

дорослих. Встановлено значний кореляційний зв'язок між рівнем нічної екскреції МТ і ступенем важкості основних виявів МС (артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, порушення вуглеводного та ліпідного обміну) [3].

Дослідження, виконані в ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», дали змогу визначити наявність взаємозв'язку між МТ, клінічними ознаками захворювання та порушеннями ліпідного обміну у хлопців-підлітків з гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду [10, 11]; кореляції між формуванням ІР та активністю антиоксидантної системи у хлопців з ожирінням у різні вікові періоди [5].

Проте практично не визначено характеру продукції МТ у дівчат з ожирінням. Враховуючи доведені на цей час статеві відмінності мелатонінпродукувальної активності у здорових підлітків і тісний зв'язок із рівнем статевого розвитку [8, 9], доцільно зіставити продукцію МТ у підлітків з

Стаття надійшла до редакції 19 листопада 2013 р.

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

ожирінням обох статей з урахуванням ступеня їх статевої зрілості.

Мета дослідження — визначити статеві особливості екскреції мелатоніну в підлітків з ожирінням.

Матеріали та методи

Під спостереженням були 180 підлітків віком 10–18 років, хворих на ожиріння (у т. ч. 89 дівчат та 91 хлопець), що перебували на стаціонарному обстеженні у відділенні ендокринології ДУ «ІОЗДП НАМНУ».

В об'єктивне дослідження входила антропометрія з визначенням росту, маси тіла, обводу талії (ОТ) та стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС. Тип ожиріння визначали за показниками ОТ та ОТ/ОС (при перевищенні ОТ 95-ї перцентилі відповідних вікових нормативів та/або при ОТ/ОС більше 0,9 у хлопців і ОТ/ОС більше 0,85 у дівчат діагностували абдомінальне (андроїдне) ожиріння).

З метою адекватної оцінки маси тіла застосовували індекс маси тіла (ІМТ). Оцінку ІМТ, як і показників росту, здійснювали за протоколами надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією (Київ, 2006, 2009) [12, 13]. У дослідження залучено хворих з ІМТ, що перевищував 97-му перцентиль для їх віку та статі, серед них виокремлено групи залежно від відсотка надлишку маси тіла (НМТ) відносно 97 % для відповідного віку: при відсотку НМТ до 10 % діагностували ожиріння I ступеня, 11–20 % — II ступеня, більше 20 % — III ступеня.

Ступінь розвитку вторинних статевих ознак оцінювали за W.A. Marshall і J.M. Tanner [14, 15]. Характер статевого дозрівання — відповідно до розроблених вікових нормативів [2, 7].

Про наявність ІР свідчив рівень НОМА вище ніж 3,5 Од, який розраховували за формулою:

$$\text{НОМА} = (G_0 \times \text{Ins}_0) / 22,5,$$

де G_0 — рівень глюкози плазми крові натще (ммоль/л); Ins_0 — вміст імунореактивного інсуліну в сироватці крові натще (мкОд/мл).

Добову екскрецію МТ визначали флюорометричними методами за реакцією з ортофталевим альдегідом після його екстракції із сечі хлороформом [4].

Створення бази даних і статистична обробка результатів здійснювалася з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS 17.0. Враховуючи відсутність нормального розподілу даних у ряді, отримані показники МТ наведені в тексті у вигляді медіани та кuartилів (Me; U_q , L_q). Для оцінки вірогідності відмінностей використовували непараметричні методи — критерії Уїлкоксона — Манна — Уїтні та Крускала — Уолліса. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез під час порівняння груп приймався рівним 0,05.

Результати та обговорення

Визначення характеру екскреції МТ у підлітків, хворих на ожиріння, дало змогу встановити, що рівень гормону в підлітків обох статей залежав як від статі обстеженого, так і від рівня його статевого розвитку (СР). Відповідно до даних, наведених у таблиці, у хлопців показники гормону були значно вищими, ніж у дівчат.

Особливо це стосується хворих із рівнем статевого розвитку, що відповідав II–IV стадії за Таннер. Визначена тенденція збігається зі статевими особливостями продукції МТ у здорових підлітків: як і в контролі, найменші значення гормону були притаманні хворим молодшої вікової групи (I стадія за Tanner). У хлопців-підлітків з ожирінням старшого віку рівень МТ перевищував контрольні показники (85,85 (59,60; 118,10) проти 65,00 (57,50; 75,70) нмоль/д, $p_{u1} < 0,05$) та був майже вдвічі більшим, ніж у хворих 10–12 років (44,33 (32,70; 74,53) нмоль/д, $p_{u2} < 0,05$).

У дівчат з ожирінням на відміну від хлопців рівень МТ достовірно перевищував контрольні показники лише в молодшій групі (44,42 (29,82; 54,81) проти 28,65 (21,6; 31,2) нмоль/д, $p_{u1} < 0,05$). У дівчат старшого віку показники МТ якщо й перевищували контроль, то не достовірно.

Таблиця

Добова екскреція мелатоніну залежно від ступеня статевої зрілості у хворих на ожиріння; Me (L_q ; U_q), нмоль/д

Стадія за Tanner	Група обстежених	
	Хлопці	Дівчата
I	ожиріння	44,33 (32,70; 74,53)
	контроль	41,35 (32,75; 60,95)*
II	ожиріння	77,60 (55,10; 93,30)*
	контроль	57,45 (20,10; 94,80)*
III	ожиріння	79,10 (60,50; 118,1)*
	контроль	61,30 (50,60; 90,30)*
IV	ожиріння	85,85 (59,60; 118,10)*#
	контроль	65,00 (57,50; 75,70)*
p_{k-w}	<0,05	<0,05

Примітка. * вірогідність відмінностей відносно показників дівчат ($p_u < 0,05$); # вірогідність відмінностей показників хворих на ожиріння відносно контролю ($p_u < 0,05$); $p_{k-w} < 0,05$ — відмінності в групах підлітків однієї статі з різним рівнем статевого розвитку.

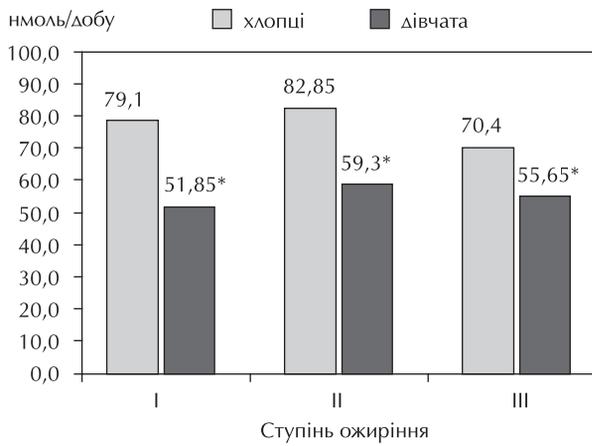


Рис. 1. Показники екскреції мелатоніну у хворих на ожиріння залежно від ступеня ожиріння; Me, нмоль/д
* $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей відносно показників у хлопців.

Вивчення продукції гормону з урахуванням форми захворювання показало, що у хлопців-підлітків із нейроендокринним ожирінням рівень МТ був значно вищим, ніж у підлітків із екзогенно-конституційним ожирінням (81,30 (57,20; 108,90) проти 54,80 (33,30; 61,40) нмоль/д, $p_{II} < 0,05$). Також доведено, що в підлітків із розподілом жирової тканини за абдомінальним типом вміст МТ перевищував показники, отримані у хворих із рівномірним збільшенням жирової тканини (92,40 (74,85; 102,85) проти 70,2 (54,28; 81,48;) нмоль/д, $p_{II} < 0,05$). У дівчат значення МТ при нейроендокринному та екзогенно-конституційному ожирінні достовірно не відрізнялися між собою (53,80 (42,90; 78,40) і 58,80 (39,2; 60,20) нмоль/д відповідно) та не залежали від розподілу жирової тканини.

Аналіз екскреції МТ з урахуванням ступеня ожиріння не показав достовірних відмінностей.

Проте слід зазначити, що у хворих обох статей з ожирінням III ступеня відбувається тенденція до зменшення рівня гормону, що може бути розцінено як несприятливий фон для формування метаболічних ускладнень (рис. 1).

Враховуючи дані літератури про зміни продукції МТ у хворих із ознаками МС в дорослих [3], було проведено дослідження екскреції гормону з урахуванням наявності в підлітків, хворих на ожиріння, ознак ІР.

Отримані результати дали змогу встановити залежність між рівнем статевого дозрівання та показниками МТ у хворих з ознаками ІР (рис. 2).

Доведено, що у хлопців з ознаками ІР та рівнем статевого дозрівання, що відповідав II стадії за Tanner, показники МТ були достовірно вищими (82,70 (58,90; 93,30) проти 55,70 (37,80; 73,40) нмоль/д, $p_{II} < 0,05$). У хлопців старшого віку (IV стадія за Tanner), навпаки, ІР супроводжується зниженням МТ (79,15 (58,80; 116,40) проти 92,70 (67,20; 179,90) нмоль/д, $p_{IV} < 0,05$). Хворі дівчата з ознаками ІР мали дещо вищі показники МТ, особливо у старшій віковій групі із рівнем статевого розвитку, що відповідав III–IV стадії за Tanner.

Отже, результати дослідження свідчать про наявність статевих відмінностей у продукції МТ у хворих на ожиріння.

Насамперед слід зазначити, що в підлітків з ожирінням вміст МТ перевищує контрольні показники, що найхарактерніше для дівчат молодшого і хлопців старшого віку, переважно з нейроендокринною формою ожиріння та абдомінальним його типом.

Встановлено різноспрямованість змін у продукції МТ у хлопців з ознаками ІР та різним рівнем статевого розвитку. Так, доведено, що в період раннього пубертату формування ІР відбувається на тлі збільшення рівня МТ. У старшій віковій групі підлітків з ожирінням, що мали тривалий стаж

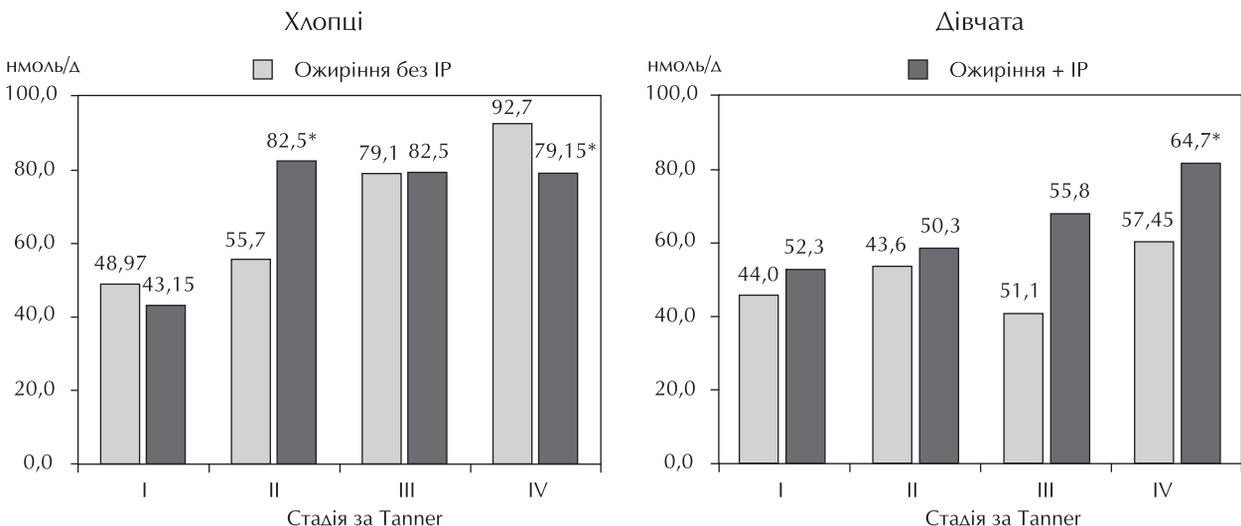


Рис. 2. Показники екскреції мелатоніну залежно від наявності інсулінорезистентності та ступеня статевої зрілості в підлітків обох статей з ожирінням; Me, нмоль/д

* $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей відносно показників групи без ІР.

захворювання, значну ступінь ожиріння та ознаки ІР, зареєстровано зменшення продукції МТ. Саме ці підлітки є групою високого ризику з формування таких серйозних ускладнень, як атеросклероз, гіпертонічна хвороба та цукровий діабет.

У дівчат незалежно від віку та рівня статевого розвитку ІР супроводжується помірним збільшенням МТ, що може бути розцінено як адаптаційна реакція до гормонально-метаболічних змін протягом пубертату.

Висновки

1. Показники екскреції мелатоніну в підлітків з ожирінням мали статеві особливості, характер

яких залежав від рівня статевого розвитку, форми захворювання та наявності ознак інсулінорезистентності.

2. У підлітків з ожирінням вміст мелатоніну перевищує контрольні показники, що найхарактерніше для дівчат молодшого і хлопців старшого віку, переважно з нейроендокринною формою ожиріння та абдомінальним його типом.

3. Формування інсулінорезистентності у хворих на ожиріння пубертатного віку відбувається на тлі збільшення продукції мелатоніну: у дівчат – у пізньому пубертаті, у хлопців – на початку пубертату з подальшим поступовим виснаженням продукції мелатоніну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бондаренко Л.А. Новые подходы к изучению патогенеза болезней цивилизации: роль пинеальной железы // 100 лекций по эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. — Х., 2009. — С. 754–761.
2. Виявлення розладів функції статевої системи та їх профілактика у дівчаток у сучасних умовах: Метод. рек. / ДУ «ІОЗДП АМНУ»; уклад.: С.О. Левенець [та ін.]. — К., 2011. — 20 с.
3. Гриненко Т.Н. Диагностическое и прогностическое значение мелатонина при метаболическом синдроме у пациентов различного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Н. Гриненко. — СПб, 2006. — 26 с.
4. Зубков Г.В. Метод определения мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамина) в моче / Г.В. Зубков, В.Д. Петрушин, В.А. Чипиженко, А.А. Анискина // Сб. науч. трудов Харьк. мед. института. — Х., 1974. — Вып. 109. — С. 77–81.
5. Кулешова Д.К. Особенности гормональной регуляции антиоксидантной активности крови при нейроэндокринном ожирении на разных стадиях полового созревания / Д.К. Кулешова, В.В. Давыдов, Е.А. Будрейко // Международный эндокринологический журнал. — 2012. — Т. 4 (44). — С. 10–15.
6. Мелатонин в норме и в патологии / Под ред. Ф.И. Комарова [и др.]. — М.: ИД медпрактика, 2004. — 308 с.
7. Оцінка статевого розвитку хлопців (вікові нормативи): метод. рек. / ДУ «ІОЗДП АМНУ»; уклад.: О.І. Плехова [та ін.]. — Х., 2010. — 25 с.
8. Плехова О.І. Роль мелатоніну в процесі статевого дозрівання / О.І. Плехова // Педіатрія, акушерство, гінекологія. — 1985. — № 2. — С. 23–25.
9. Плехова Е.И. Экскреция мелатонина у здоровых мальчиков-подростков в процессе полового созревания / Е.И. Плехова, С.И. Турчина, О.О. Хижняк, С.Х. Череватова // Вестник проблем биологии и медицины. — 1998. — Вып. 23. — С. 89–93.
10. Плехова Е.И. Роль гормона эпифиза мелатонина в патогенезе метаболических нарушений у больных с гипоталамическим синдромом / Е.И. Плехова, О.О. Хижняк, С.И. Турчина // Пробл. эндокринной патологии. — 2003. — № 3. — С. 61–65.
11. Плехова Е.И. Мелатонин: физиология и патология развивающегося организма (обзор литературы и собственные данные) // Український журнал дитячої ендокринології. — 2013. — № 3. — С. 40–45.
12. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» / Під ред. Н.Б. Зелінської. — К.: МОЗ України, 2009. — 94 с.
13. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» / Під ред. Н.Б. Зелінської // МОЗ України. — К., 2006. — 94 с.
14. Marshall W.A. Variations in the pattern of pubertal changes in boys / W.A. Marshall, J.M. Tanner // Arch. Dis. Child. — 1970. — Vol. 45. — P. 13–23.
15. Marshall W.A. Variations in the pattern of pubertal changes in girls / W.A. Marshall, J.M. Tanner // Arch. Dis. Child. — 1969. — Vol. 44. — P. 291–303.

Половые отличия экскреции мелатонина у подростков с ожирением

С.И. Турчина, Е.А. Будрейко

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

Цель исследования — определить половые особенности экскреции мелатонина (МТ) у подростков с ожирением.

Материалы и методы. Исследовано 180 подростков (89 девочек и 91 мальчик) в возрасте 10–18 лет с ожирением. Изучали степень и тип ожирения по показателям индекса массы тела и соотношения окружности талии и бедер. Наличие инсулинорезистентности (ИР) диагностировали при значениях индекса НОМА выше 3,5 Ед. Степень развития вторичных половых признаков оценивали по W.A. Marshall и J.M. Tanner. Суточную экскрецию МТ определяли флуорометрическим методом. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и SPSS 17.0.

Результаты и обсуждение. Доказано, что у больных с ожирением сохраняются половые отличия продукции МТ, о чем свидетельствуют более высокие показатели гормона у мальчиков. У девочек в отличие от мальчиков уровень МТ не зависел от формы и типа ожирения. Установлено, что у девушек старшего возраста с признаками ИР происходит достоверное увеличение МТ, а у юношей, напротив, уменьшение его продукции по сравнению с показателями у больных сверстников без ИР.

Выводы. Определены половые отличия продукции МТ у подростков с ожирением, характер которых зависит от уровня полового развития, формы заболевания и наличия ИР.

Ключевые слова: мелатонин, ожирение, подростки.

Gender features of melatonin excretion in adolescents with obesity

S.I. Turchina, O.A. Budreyko

SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The aim of the study was to identify gender features of the melatonin excretion in adolescents with obesity.

Materials and methods. The study included 180 obese adolescents (89 girls and 91 boys), aged 10–18 y. o. We studied the degree and the type of obesity by body mass index as well as waist and thigh circumference ratio. Insulin resistance (IR) has been diagnosed by the level of HOMA index above 3,5. The secondary sexual characteristics were evaluated according to W.A.Marshall and J.M.Tanner. Melatonin (MT) daily excretion was determined with a fluorometric method. Statistical analysis of the results was performed using the software packages Microsoft Excel and SPSS 17.0.

Results and discussion. It was established that gender differences of MT production are preserved in patients with obesity, as evidenced by higher levels of the hormones in boys. In girls, vs boys, the level of MT did not depend from the form and type of obesity. A significant increase of MT level has been found in older girls with the IR symptoms, vs boys, its level reduced as compared with the findings, obtained in peers without IR.

Conclusions. Gender differences of MT production were revealed in adolescents with obesity, the nature of which depends from the level of sexual development, forms of the disease, and presence of IR.

Key words: melatonin, obesity, adolescents.

Септооптическая дисплазия в практике педиатра и эндокринолога



А.С. Сенаторова¹, Т.В. Чайченко¹,
Н.Р. Бужинская¹, Е.В. Омельченко¹,
Т.В. Лутай², Н.В. Шульга², Е.С. Рыбка¹

¹ Харьковський національний медичинський
університет

² КЗ ОЗ «Харківська обласна дитяча
клінічна лікарня»

Представлены современные литературные данные относительно гетерогенной врожденной патологии – септооптической дисплазии. Рассмотрены варианты этиологии, патогенеза и клинических проявлений заболевания. Статья иллюстрирована клиническим примером.

Ключевые слова: септооптическая дисплазия, клиника, диагностика.

Септооптическая дисплазия (шифр МКБ-10 С – Q 04.4), известная также как синдром Морсьера (de Morsier syndrome), – клинический синдром, проявляющийся триадой признаков: гипоплазия зрительного нерва, срединные дефекты (пороки развития прозрачной перегородки и/или мозолистого тела, гипопфиза), гипопитуитаризм.

Септооптическая дисплазия была впервые описана Reeves в 1941 г. как ассоциация отсутствующей прозрачной перегородки с патологией оптического нерва [13]. Позднее было установлено, что наименованные дефекты сопровождаются гипоталамо-гипофизарной дисфункцией [4]. Классически диагноз устанавливается при наличии двух и более компонентов [8, 12]. По различным данным, у 30 % случаев имеет место полная манифестация, у 60 % регистрируется атрезия прозрачной перегородки, у 62–80 % – гипопитуитаризм [5, 6].

Анатомия дефекта

Прозрачная перегородка (Septum pellucidum) – тонкая треугольная пластина, разделяющая передние рога правого и левого боковых желудочков большого мозга, проходящая от мозолистого тела до свода и состоящая из двух листков. На рис. 1

представлена схема расположения прозрачной перегородки, на рис. 2 – томографический (ядерно-магнитно-резонансная томография, ЯМРТ) срез, позволяющий визуализировать ее, а также хиазму и гипопфиз.

Этиология

Синдром регистрируется с частотой 1 на 10 000 живорожденных, причем большинство случаев

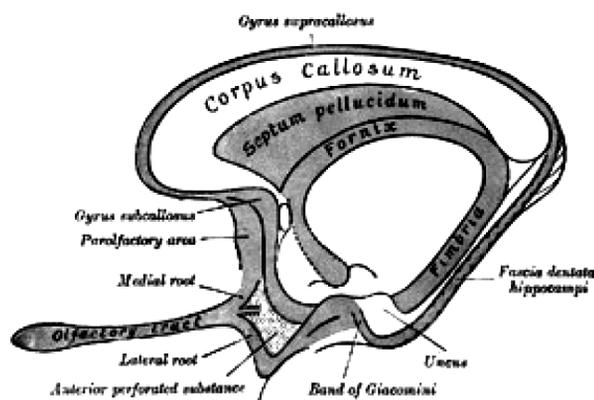


Рис. 1. Анатомия срединных структур (сагиттальный разрез, схема)

Стаття надійшла до редакції 4 жовтня 2013 р.



Рис. 2. Анатомія срединних структур (фронтальний розріз, ЯМРТ) [7]:

- 1 — гіпофіз;
- 2 — ножка гіпофіза (Infundibulum);
- 3 — хіазма зрительних нервів (chiasma opticum);
- 4 — боковий желудочок;
- 5 — передня мозгова артерія;
- 6 — середня мозгова артерія
- 7 — клиновидна пазуха

являються спорадическими і представляють собою дефект ембріогенеза. Существоють окремі публікації про детектованих генетических порушеннях у пацієнтів со срединними дефектами, як, наприклад, HESX1-мутация [2, 3, 14] или SoxB1-Dependent Sonic hedgehog Expression in the Hypothalamus [1, 7, 10, 18]. В то же время регистрируется связь с юным возрастом матерей таких детей [11], внутриматеринским воздействием кокаина [16], вальпроатов [19].

Тем не менее причины данной патологии все еще являются предметом дискуссии, а клинические проявления обуславливаются значимостью совокупных нарушений.

Клинические проявления

Сущность проявлений, собственно, связана с анатомическим дефектом и может иметь значительную вариабельность. Так, нарушения со стороны ЦНС могут как вообще не проявляться, так и манифестировать в виде грубых психических нарушений с когнитивными расстройствами и дефектом интеллекта, церебрального паралича, повторяющегося судорожного синдрома. Патология органа зрения разнопланова: могут регистрироваться полная слепота на один или оба глаза, расширение зрачка в ответ на свет, нистагм (быстрое, произвольное возвратно-поступательное движение глаз), страбизм. Сообщают, что значительное нарушение зрения регистрируется у 23 % пациентов, билатеральная гипоплазия зрительного нерва — у 57 %, унилатеральная — у 32 % [5, 6].

Гипоталамо-гипофизарные нарушения проявляются также в зависимости от анатомической заинтересованности дефекта теми или иными вариантами гипопитуитаризма. Наиболее часто уже в периоде новорожденности регистрируются гипогликемия, конъюгационная желтуха, плохая прибавка в массе тела, микропенис, неполное опущение яичек в мошонку. Позднее у детей формируется задержка роста, соматополового развития. На любом этапе может остро дебютировать надпочечниковая недостаточность, а также проявления гипотиреоза.

Спектр тяжести нарушений каждого из компонентов триады представлен на рис. 3.

Таким образом, наличие как минимум двух компонентов триады требует пристального внимания к пациенту и тщательного его обследования, которое должно включать:

- Тщательный сбор анамнеза как семейного (кровное родство, случаи задержки развития, эндокринной патологии, патологии ЦНС), так и индивидуального (характер течения беремен-



Рис. 3. Спектр тяжести проявлений септооптической дисплазии [17]

ности, особливо на ранніх строках, курение, употребление медикаментозных препаратов и т. д.).

- Объективные клинические признаки (антропометрические статус и анамнез, наличие желтухи, судорог, дефектов развития, состояние органов зрения, гениталий).

- Консультацию окулиста с целью уточнения патологии органа зрения (микрофтальмия, страбизм, нистагм, состояние диска зрительного нерва, зрение как таковое).

- Визуализацию ЦНС: эхоскопическое исследование головного мозга (при наличии ультразвукового окна) с последующим проведением ЯМРТ (уточнение типа дефекта прозрачной перегородки, анатомического состояния хиазмы, гипоталамуса и долей гипофиза).

- Функциональное состояние гипофиза: ТТГ, СТГ, кортизол, ЛГ, ФСТ, сахар крови (в случае выявленных нарушений использовать действующий диагностический протокол).

Лечение

Лечение ребенка с септооптической дисплазией проводится группой специалистов (педиатр, эндокринолог, офтальмолог, невролог, хирург) в соответствии с протоколами лечения.

Клинический пример

Мальчик М., 2 месяца, от 3-й беременности (1-я закончилась рождением девочки, страдающей эпилепсией, 2-я — самопроизвольным абортom в раннем сроке). Беременность протекала на фоне угрозы прерывания в течение всего срока, артериальной гипертензии, иммунологического конфликта. Родители работают на ферме по уходу за животными. Отец страдает алкоголизмом. Брак не зарегистрирован. Роды в сроке 33—34 недели, по шкале Апгар — 4—6 баллов. В неонатальном периоде имела место длительная желтуха, стридор, в связи с чем ребенок находился в отделении патологии новорожденных. В эндокринологическое отделение поступил по подозрению на гипотиреоз.

Данные клинического осмотра при поступлении: состояние ребенка тяжелое по совокупности патологии. При осмотре обращали на себя внимание множественные признаки недифференцированной соединительно-тканной дисплазии. На осмотр и звуковые раздражители реагирует вяло. Крик хриплый, негромкий, дыхание стридорозное. Голова округлой формы, микроцефалия. Большой родничок 2 × 2 см, не напряжен, не выбухает. Взгляд не фиксирует, плавающие движения глазных яблок. Рефлексы выражены симметрично, снижены, равно как и тонус мышц конечностей. Видимые слизистые влажные. Кожные покровы бледно-розовые, при беспокойстве возникает мраморность преимущественно в периферических отделах конечностей, а также незначительный периферический цианоз. Подкожно жировой слой выра-

жен слабо, распределен равномерно. Перкуторно над легкими легочный звук, аускультативно — пуэрильное дыхание, которое проводится во все отделы, выслушиваются проводные хрипы из верхнего респираторного тракта (стридор). Границы относительной сердечной тупости не расширены. Аускультативно тоны сердца громкие, ритмичные, выслушивается мягкий систолический шум с р. т. в 3 межреберье у левого края грудины. Живот правильной округлой формы, равномерно участвует в акте дыхания, не вздут, пальпации доступен, пупочное кольцо расположено низко. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу, яички в мошонке, микропенис (длина пениса — 1 см при норме $(3,5 \pm 0,44)$ см). Анус сформирован. Стул желтый, кашицеобразный, без патологических примесей, 2—3 раза в сутки. Мочеиспускание в достаточном объеме. Ребенок на искусственном вскармливании с рождения.

Физическое развитие на момент рождения соответствовало средним значениям для ребенка, рожденного на 34-й неделе гестации (75-я перцентиль по показателям массы и длины тела). Оценку физического развития ребенка, рожденного недоношенным, целесообразно проводить с учетом коррекции на гестационный возраст согласно рекомендациям ВОЗ [15]. Так, на момент осмотра (в возрасте 2 мес), с учетом коррекции, показатели массы тела (3700 г) и роста (51 см) соответствуют 10-й перцентили. Мать сообщила, что периоды повышенного аппетита перемежаются с эпизодами отказа от еды.

Данные обследования. Глюкоза крови натощак — 4,2 ммоль/л, через 2 часа после еды — 5,9 ммоль/л, K^+ — 4,60 ммоль/л; Na^+ — 135,2 ммоль/л; Ca^{2+} — 2,5 ммоль/л. ТТГ — 3,2 мкМЕ/мл (норма 0,23 — 3,4), св. T_4 — 12,99 пмоль/л (норма 10,0—23,2), неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз отрицательный.

СТГ базальный — 4,7 нг/мл (норма 0,02—1,23), ИФР-1 — 107,3 нг/мл (норма 80—120); кортизол крови — 198,9 нмоль/л (норма 150—660), АКТГ — 24,72 пг/мл (норма 5,0—60,0), ЛГ — 3,4 мМЕ/л (норма 0,8—8,4), ФСТ — 6,29 мМЕ/л (норма 1,0—11,8).

Консультации: сурдолог / отоларинголог — тугоухость 1 степени / врожденный стридор; невролог — гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, восстановительный период, синдром тонусных нарушений; офтальмолог — гипоплазия дисков зрительных нервов.

Молекулярно-генетическое обследование: кариотип 46,XY; полиморфизм в генах фолатного цикла (в гене MTRR — в гомозиготном, MTHFR — в гетерозиготном состоянии).

Нейросонография: признаки врожденных пороков развития ЦНС, аплазия полости прозрачной перегородки, деформация и гипоплазия сосудистых сплетений, деформация рельефа борозд в

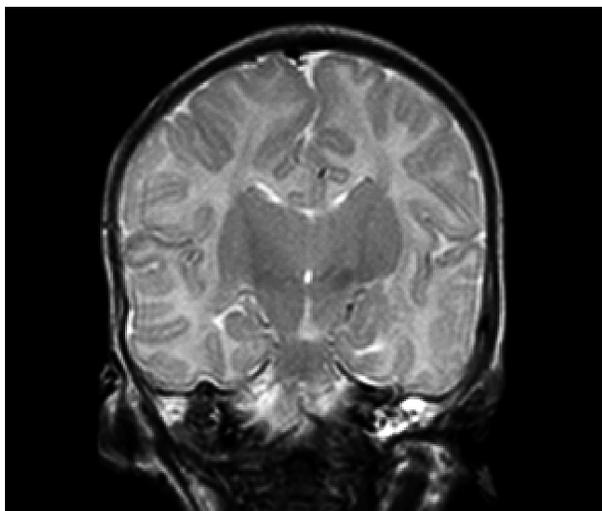


Рис. 4. Аплазия прозрачной перегородки, выявленная при обследовании ребенка М.

области височных долей, порэнцефалия. Межполушарная щель в норме, экзогенность паренхимы не изменена, сосудистая пульсация удовлетворительная.

МРТ головного мозга: аплазия прозрачной перегородки, дисгенезия хиазмы, гипоталамо-гипофизарная область без особенностей (рис. 4).

Таким образом, у ребенка, рожденного от неблагоприятно протекавшей беременности, имеет место септооптическая дисплазия, представленная аплазией прозрачной перегородки, дисгенезией хиазмы с гипоплазией дисков зрительных нервов без анатомического и функционального дефекта гипоталамо-гипофизарных структур. Согласно спектру тяжести нарушений при септооптической дисплазии [17], имеют место классические признаки дебюта, которые требуют динамического наблюдения за пациентом, относящимся к группе высокого риска по формированию пангипопитуитаризма.

Зарегистрированные также у ребенка гипоплазия щитовидной железы, тугоухость 1 степени, врожденный стридор, микропенис целесообразно рассматривать как другие проявления множественных врожденных пороков развития, сформированных в периоде раннего фетогенеза.

Ребенку был выставлен диагноз: Множественные врожденные пороки развития: септооптическая дисплазия (аплазия прозрачной перегородки, дисгенезия хиазмы, гипоплазия дисков зрительных нервов обоих глаз), микроцефалия, гипопла-

зия щитовидной железы, тугоухость 1 степени, врожденный стридор). Задержка психомоторного развития. Нарушение активности ферментов фолатного цикла.

Наблюдение в динамике (через 6 мес, ребенку 8 мес). Физическое развитие с учетом коррекции на гестационный возраст: рост 65 см (-1,4 SD), прибавка роста за 6 мес 14 см (-1,5 SD), масса тела 7,3 кг (25-я перцентиль), окружность головы 42 см (9-я перцентиль). Яички пальпируются в мошонке. Длина пениса 2,0 см (нижний предел для доношенного новорожденного). При общем осмотре ребенок апатичен, на осмотр реагирует слабо, крик негромкий. Выраженная задержка психомоторного развития (активно не переворачивается, не следит за игрушкой, не пытается сидеть, гулит редко, не дифференцирует окружающих). Рефлексы снижены, симметричны. Выраженная бледность кожного покрова. Со стороны внутренних органов без значимых отклонений.

Лабораторное обследование в динамике: ТТГ, св. Т₄, СТГ, ЛГ, ФСГ, кортизол, глюкоза в крови – в пределах референтных значений, что свидетельствует об отсутствии клинико-лабораторной презентации гипоталамо-гипофизарного компонента септооптической дисплазии к 6 месяцам.

Родители ребенка на проведение лечения по поводу микропениса на данный момент настроены негативно (о чем имеется документальное подтверждение), поскольку более сконцентрированы на проблеме коррекции зрения.

Выводы

Септооптическая дисплазия является редким дефектом, проявляющимся гетерогенными клиническими проявлениями, генетическая причина которых определяется лишь у незначительного количества пациентов. Начальные клинические проявления являются прерогативой диагностики заболевания неонатологами и педиатрами, в то время как непосредственный риск для здоровья находится в рамках эндокринной патологии.

С учетом полиморфизма клинических проявлений и их сочетаний необходимым представляется динамическое консультирование таких детей в раннем возрасте с привлечением команды специалистов (педиатра, эндокринолога, офтальмолога, невролога, нейрохирурга, семейного психолога и социального работника) для комиссионного решения вопроса о дальнейшем ведении.

ЛИТЕРАТУРА

- Alatzoglou K.S. The role of SOX proteins in normal pituitary development / K.S. Alatzoglou, D. Kelberman, M.T. Dattani // *J. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 200. — P. 245–258.
- Carvalho L.R. A homozygous mutation in HESX1 is associated with evolving hypopituitarism due to impaired repressor-corepressor interaction / L.R. Carvalho, K.S. Woods, B.B. Mendonca et al. // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 1192–1201.
- Dattani M.T. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse / M.T. Dattani, J.P. Martinez-Barbera, P.Q. Thomas et al. // *Nat. Genet.* — 1998. — Vol. 19. — P. 125–133.
- deMorsier G. Étude sur les dysraphies, crâniocéphaliques. Agénésie du septum pellucidum avec malformation du tractus optique. La dysplasie septo-optique / G. de Morsier // *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie, Zurich.* — 1956. — Vol. 77. — P. 267–292.
- Garcia M.L. Systemic and ocular findings in 100 patients with optic nerve hypoplasia / M.L. Garcia, E.B. Ty, M. Taban et al. // *J. Child. Neurol.* — 2006. — Vol. 21. — P. 949–956.
- Haddad N.G. Hypopituitarism and neurodevelopmental abnormalities in relation to central nervous system structural defects in children with optic nerve hypoplasia / N.G. Haddad, E.A. Eugster // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 18. — P. 853–858.
- Hagstrom S.A. SOX2 mutation causes anophthalmia, hearing loss, and brain anomalies / S.A. Hagstrom, G.J.T. Pauer, J. Reid et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 2005. — Vol. 138 A. — P. 95–98.
- Hellstrom A. Children with septo-optic dysplasia – how to improve and sharpen the diagnosis / A. Hellstrom, M. Aronsson, C. Axelson et al. // *Horm. Res.* — 2000. — Vol. 53 (suppl. 1). — P. 19–25.
- INFO-RADIOLOGIE.CH. Атлас «Сканирование мозга» [електронний ресурс]: 2005–2011. Режим доступу до ресурсу: <http://www.info-radiologie.ch>.
- Li Zhao. Disruption of SoxB1-Dependent Sonic hedgehog Expression in the Hypothalamus Causes Septo-optic Dysplasia / Zhao Li // *Developmental Cell.* — 2012. — Vol. 22. — P. 585–596.
- McNay D.E. HESX1 mutations are an uncommon cause of septo-optic dysplasia and hypopituitarism / D.E. McNay, J.P. Turton, D. Kelberman et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 92 (2). — P. 691–697.
- Morishima A. Syndrome of septo-optic-pituitary dysplasia: the clinical spectrum / A. Morishima, G.S. Aranoff // *Brain Dev.* — 1986. — Vol. 8. — P. 233–239.
- Reeves D. Congenital absence of the septum pellucidum / D. Reeves // *Johns Hopkins Hosp Bull.* — 1941. — Vol. 69. — P. 61–67.
- Sobrier M.L. Novel HESX1 mutations associated with a life-threatening neonatal phenotype, pituitary aplasia, but normally located posterior pituitary and no optic nerve abnormalities / M.L. Sobrier, M. Maghnie, M.P. Vie-Luton // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 4528–4536.
- UK WHO Growth Charts (0–4 years). Pre-school charts 2nd Edition (January 2013) [електронний ресурс]: 2005–2011. Режим доступу до ресурсу: <http://www.rcpch.ac.uk/child-health/research-projects/uk-who-growth-charts/uk-who-growth-chart-resources-0-4-years/uk-who-0>.
- Volpe J.J. Effect of cocaine use on the fetus / J.J. Volpe // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327. — P. 399–407.
- Webb E.A. Septo-optic dysplasia / E.A. Webb, M.T. Dattani // *European Journal of Human Genetics.* — 2010. — Vol. 18. — P. 393–397.
- Woods K.S. Over- and underdosage of SOX3 is associated with infundibular hypoplasia and hypopituitarism / K.S. Woods, M. Cundall, J. Turton et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 2005. — Vol. 76. — P. 833–849.
- Yen and Jaffe's reproductive endocrinology; physiology, pathophysiology, and clinical management / ed.: J.F. Strauss, R.L. Barbieri / 6th ed. — 2009. — 421 p.

Септооптична дисплазія у практиці педіатра та ендокринолога

Г.С. Сенаторова¹, Т.В. Чайченко¹, Н.Р. Бужинська¹,
О.В. Омельченко¹, Т.В. Лутай², Н.В. Шульга², О.С. Рибка¹

¹Харківський національний медичний університет

²КЗ ОЗ «Харківська обласна дитяча клінічна лікарня»

Представлено сучасні літературні дані щодо гетерогенної вродженої патології – септооптичної дисплазії. Розглянуто варіанти етіології, патогенезу і клінічних виявів захворювання. Стаття ілюстрована клінічним прикладом.

Ключові слова: септооптична дисплазія, клініка, діагностика.

Septo optic dysplasia in pediatric and endocrine practice

G.S. Senatorova¹, T.V. Chaychenko¹, N.R. Buginskaya¹,
O.V. Omelchenko¹, T.V. Lutay², N.V. Shulga², O.S. Ribka¹

¹Kharkiv National Medical University

²MI «Kharkiv Regional Children Clinical Hospital»

The article presents the modern literature data regarding to the heterogeneous congenital abnormality – septo optic dysplasia. Variants of the etiology, pathogenesis and clinical manifestation of the disease are shown. The article is illustrated with a clinical case.

Key words: septo optic dysplasia, clinical features, diagnosis.

Фактори ризику формування ускладненого перебігу ожиріння в дітей та підлітків

Методичні рекомендації

О.А. Будрейко¹, Л.Д. Нікітіна¹, С.О. Чумак¹, Н.В. Шляхова¹,
Е.А. Михайлова¹, О.В. Бузницька²

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків

²Харківська медична академія післядипломної освіти

Актуальність видання методичних рекомендацій пов'язана зі значною поширеністю ожиріння серед дитячого населення. Питання впливу ожиріння на розвиток патології серцево-судинної системи, психологічних порушень, змін жирового обміну, ураження печінки, нирок обговорюються в літературі, але переважна більшість наукових досліджень присвячена дорослим хворим. Результати окремих досліджень перебігу ожиріння в дітей та підлітків свідчать про наявність у значної частини хворих різних соматичних порушень, зокрема вегето-судинної дистонії, артеріальної гіпертензії (АГ), розладів шлунково-кишкового тракту, але досі не встановлено, якими чинниками зумовлені ці зміни.

Профілактика ускладненого перебігу ожиріння — основна мета написання методичних рекомендацій.

Методичні рекомендації створено за результатами НДР «Вивчити роль інсулінорезистентності у формуванні органів та систем при ожирінні у дітей та підлітків» (2011–2013 рр.) ДР № 0110U001045, вони присвячені визначенню факторів ризику формування ускладненого перебігу ожиріння в дитячому віці. Уперше на ґрунті комплексного клініко-гормонального, інструментального та психологічного обстеження представлено частоту ураження серцево-судинної, центральної нервової систем та шлунково-кишкового тракту.

Виокремлено чинники ризику формування ускладненого перебігу ожиріння, серед яких важливе місце належить інсулінорезистентності (ІР), змінам у системі антиоксидантного захисту (АОЗ) та дисліпідеміям.

Уперше у практиці видаються методичні рекомендації, в яких запропоновано комплексний підхід до проблеми ожиріння та профілактики його ускладненого перебігу. Використання цих рекомендацій дасть змогу попередити розвиток метаболічного синдрому (МС) у дорослому віці, сприятиме попередженню психічних розладів, які виникають на тлі ожиріння в підлітків.

Методичні рекомендації розраховані на ендокринологів, педіатрів, сімейних лікарів, які залучаються до медичної допомоги дітям.

Частота й характер порушень органів та систем при ожирінні в дитячому віці

Останніми роками ожиріння стало одним із найпоширеніших хронічних захворювань у світі. За даними ВООЗ, на початок ХХІ ст. ожиріння було у 30 % населення планети. Майже у 60 % дорослих ожиріння, яке почалося у дитячому віці, продовжує прогресувати і призводить до розвитку ускладнень. Це підтверджується й іншими даними, які свідчать про те, що дитяче та підліткове ожиріння, котре продовжується в дорослому віці, відзначається важчим перебігом і збільшеною частотою супутніх захворювань, ніж ожиріння, яке дебютувало в дорослому віці.

В умовах пубертату перебудова центрів нейро-вегетативної, ендокринної регуляції та лабільність процесів обміну може зумовлювати порушення механізмів адаптації і розвитку ожиріння, яке прогресує, із формуванням комплексу ускладнень. При ожирінні збільшується ризик розвитку пато-

логії з боку серцево-судинної, ендокринної систем, органів дихання, травлення та психологічних розладів. Висока медико-соціальна значущість захворювань, пов'язаних з ожирінням, яке почалося у дитячому віці, зумовлює актуальність досліджень у цьому напрямі.

Незважаючи на значну кількість досліджень з вивчення механізмів формування ожиріння в дітей, залишаються невизначеними питання впливу ІР та інших гормонально-метаболічних зсувів на розвиток порушень органів і систем при ожирінні в дітей та підлітків.

Вплив ожиріння на розвиток патології серцево-судинної системи, жирового ураження печінки, психічних розладів обговорюються в закордонній літературі, але переважна більшість наукових досліджень присвячена дорослим хворим. Натомість праці, присвячені вивченню проблеми ускладненого перебігу ожиріння в дитячому віці, в українській науковій літературі поодинокі. Дослідження, проведені в педіатрії, показали, що в 11 % дітей та підлітків з АГ та ожирінням відзначається гіперінсулінемія; у 25 % — порушення толерантності до глюкози; у 33 % — дисліпідемія. У підлітків та осіб молодого віку з надлишковою масою тіла та ожирінням АГ виявляється значно частіше, ніж в осіб з нормальною вагою. У цих пацієнтів у 85 % випадків реєструється ізольована систолічна гіпертензія. З підвищенням індексу маси тіла (ІМТ) збільшуються середні значення систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ).

Ураження серцево-судинної системи досить часто спостерігається у хворих на ожиріння, але особливо небезпечним станом, асоційованим з надлишком маси тіла, є АГ, наявність якої слугує додатковим чинником ризику погіршення метаболічних та органних порушень. Це підтверджується даними обстеження дітей та підлітків з ожирінням, серед яких підвищений артеріальний тиск (АТ) виявлено у 36,4 % випадків з помітною перевагою серед хлопців — у 45,7 % порівняно з 20,8 % серед дівчат. Водночас у дівчат дещо частіше виявлялась артеріальна гіпотензія — у 8,0 % випадків порівняно з 3,8 % серед хлопців.

Аналіз показників АТ залежно від наявності ІР показав, що в групі з ІР (з НОМА > 3,5) частота АГ перевищувала подібний показник у групі без ІР (з НОМА < 3,5) — 40,3 і 27,1 % відповідно. Враховуючи наведені статеві відмінності в частоті АГ, було здійснено аналіз випадків підвищення АТ у хлопців та дівчат залежно від наявності ІР. Отримані дані свідчать, що перевага АГ серед хлопців зберігається незалежно від наявності ІР, але в групі з ІР спостерігається вища частота гіпотензії в дівчат порівняно з хлопцями. У цілому найвища частота АГ серед хворих з ожирінням відзначалась у групі хлопців із супутньою ІР — у 49,5 %, а найменшою виявилась частота АГ серед

дівчат без ІР — 13,0 %. Частота підвищеного АТ збільшувалась також зі зростанням ступеня статевої зрілості: від 22,3 % серед дітей препубертатного віку до 26,7 % серед дітей раннього пубертатного віку та 45,0 % у групі хворих пізнього пубертатного віку.

Водночас встановлено, що у дітей з ожирінням мікроциркуляторні порушення (МП) були у 74,1 % хворих, переважно у вигляді доклінічних розладів: у 50,9 % хворих — 1-й ступінь МП, у 49,1 % — 2-й ступінь МП, що є виявом функціональних змін. Серед хворих з МП 2-го ступеня виокремлено групу 2а (26,5 %) — зі спастичним типом та групу 2б (22,5 %) — з порушеннями мікроциркуляції спастико-атонічного характеру за типом веностазу без суттєвих відмінностей за віком і статтю.

Аналіз показників мікроциркуляції залежно від наявності ІР показав, що в групі хворих з НОМА > 3,5 виявлялись переважно МП 2-го ступеня на відміну від групи з НОМА < 3,5, в якій вірогідно частіше виявлялись МП 1-го ступеня. Слід зазначити, що серед МП у хворих з ІР значне місце (33,4 %) посідали досить тяжкі розлади — МП 2б ступеня, симпатико-атонічної форми.

Дослідження показників мікроциркуляції залежно від наявності ІР, гіперінсулінемії та гіперглікемії натще у дітей та підлітків з ожирінням показало, що середні показники загального капіляроскопічного індексу (ЗКІ), обчисленого як сума судинного індексу (СІ), внутрішньосудинного індексу (ВІ) та периваскулярного індексу (ПІ) за методикою С.О. Чумак (1996) (див. Додаток 1), вірогідно не відрізнялися в цих групах хворих.

Але поглиблений аналіз показав, що відмінностей не виявлено лише серед хворих із 1-м ступенем МП, на відміну від хворих із більш тяжкими розладами — 2-м ступенем МП, котрі мали виразніші вияви в групах пацієнтів із підвищенням НОМА понад 3,5, гіперінсулінемією та гіперглікемією натще. Слід зазначити, що в групі хворих з гіперглікемією натще рівень МП в цілому виявився вищим порівняно з групою хворих з нормоглікемією натще. Під час аналізу кількості хворих з підвищеним рівнем глікемії та імунореактивного інсуліну (ІРІ) зафіксовано аналогічні зміни мікроциркуляції. Тобто серед хворих з гіперглікемією натще достовірно частіше виявлялися МП 2-го ступеня, ніж МП 1-го ступеня (у 80,5 і 19,5 % хворих відповідно), а в пацієнтів з гіперінсулінемією — у 76,5 і 23,5 % хворих відповідно.

Таким чином, найбільш впливовими на ступінь МП виявилися гіперглікемія натще та гіперінсулінемія, що зумовило важкість МП у відповідних групах.

Варто зазначити, що незалежно від статі та наявності ІР найбільш значущі МП спостерігалися серед хворих із підвищеним АТ (середній рівень ЗКІ — 17,4 бала) порівняно з показниками груп хворих з нормальним АТ — 12,0 бала та зни-

женим АТ — 11,2 бала. При цьому в групі хворих з ожирінням 1-го ступеня ці відмінності були невідмінними — 14,5 бала у хворих з підвищеним АТ порівняно з пацієнтами з нормальним АТ — 11,2 бала, а серед хворих з ожирінням 2-го і 3-го ступеня ставали більш значущими — 17,6 та 11,6 бала відповідно при ожирінні 2-го ступеня, 17,4 та 12,1 бала відповідно при ожирінні 3-го ступеня.

Це певною мірою підтверджується й даними кореляційного аналізу, що свідчить про досить слабкий у цілому по групі позитивний зв'язок показників ЗКІ та ІМТ.

Під час аналізу вегетативного стану хворих, що оцінювався за допомогою індексу Кердо, виявлено його вплив на мікроциркуляцію, а саме на характер МП, залежно від переваги симпатикотонічного або парасимпатикотонічного стану. У 52,0 % хворих на ожиріння виявлено парасимпатикотонічні зрушення вегетативного стану, майже у 9,9 % — еутонічний стан, симпатикотонічні зміни — у 38,1 %.

Мікроциркуляторні зміни у групі з підвищеним ІРІ, як було показано вище, більш важкі та відповідають 2-му ступеню МП, причому теж із перевагою симпатикотонічної направленості вегетативного індексу у 72,7 % хворих порівняно із 45,5 % хворих з нормальним ІРІ.

Таким чином, у більшості дітей та підлітків з ожирінням (74,1 %) спостерігаються порушення мікроциркуляції різного ступеня, у т. ч. у п'ятій частині хворих виявляються розлади середньої тяжкості симпатико-атонічної форми. Важливе місце у формуванні МП при ожирінні посідають ІР та гіперінсулінемія, за наявності яких у 70,0—72,7 % хворих виявляються функціональні розлади мікроциркуляції.

Встановлено також, що у дітей з ожирінням ознаки ІР тісно пов'язані не лише з МП, а й із симпатикотонічною спрямованістю вегетативної регуляції, що відображує ураження різних ланок серцево-судинної системи та може сприяти ранньому формуванню відповідної патології в подальшому. Це підтверджується значною поширеністю серед дітей та підлітків з ожирінням АГ, формування якої тісно пов'язане з ІР, особливо у хлопців та у хворих пізнього пубертатного віку.

Викликає занепокоєння виявлення в частині хворих дитячого та підліткового віку з ожирінням розладів психологічного стану й нейровегетативної системи. У дітей з ознаками МС відзначаються вищі рівні тривоги, депресії, порушень емоційно-вольової сфери та комунікативно-міжособистісних взаємовідносин, акцентуація окремих рис характеру. Під час вивчення нейровегетативних порушень у дітей з ожирінням встановлено, що в період статевого дозрівання у 51 % дітей з ожирінням відзначається підвищення вегетативного тону й активності підкоркових нервових центрів.

Дослідження структури психосоматичних розладів, особливостей метаболічної адаптації та

церебральної гемодинаміки у дітей та підлітків з ожирінням (екзогенно-конституційним та нейроендокринним) здійснювалось у процесі комплексного вивчення основних показників психологічного статусу (рівня тривоги й депресії, наявності й типу мінімальної мозкової дисфункції, рівня когнітивної дефіцитарності, особливостей емоційного стану), а також аналізу психопатологічної симптоматики та показників реоенцефалографії.

Особливістю психосоматичних порушень у дітей з ожирінням було їх поєднання, взаємовитіснення і взаємовплив. У більшості випадків тяжкість психічних порушень корелювала із тяжкістю соматичного захворювання. Аналіз даних анамнезу показав, що в більшості досліджуваних хворих (95,1 %) виявилися ознаки невропатичної конституції — підвищена емоційна збудливість, уразливість, схильність до соматовегетативних виявів (непритомність, запаморочення). Серед психічних порушень превалювали астенічні розлади. Клінічно астенія виявлялася у формах від легкої стомлюваності, дратівливості, поверхневого сну до виражених астенічних станів, що порушують адаптацію та соціальне функціонування. Вазовегетативні порушення у підлітків з нейроендокринним ожирінням мали характер дiencephalic кризів. У міру прогресування хвороби на тлі постійної психотравмивної ситуації (ситуація ендокринного захворювання) астеновегетативна й невротична симптоматика посилюється, формуючи стійкі астенодепресивні симптомокомплекси з вираженими виявами вегетативної дисфункції, що знижує індивідуальну чутливість до впливу зовнішніх чинників. Оцінюючи в сукупності вираженість психосоматичних розладів у дітей з різними варіантами ожиріння, можна констатувати їх провідну роль у перебігу і прогнозі ендокринного захворювання.

Важливим фактором оцінки психологічного стану підлітків з ожирінням є характеристика якості життя. Найбільшою мірою якість життя знижена у дітей з абдомінальним типом ожиріння. Серед показників якості життя у дітей з ожирінням найнижчі показники отримані за шкалами емоційного та шкільного функціонування. У роботах багатьох авторів відзначається роль несприятливих соціальних та психологічних чинників розвитку ожиріння, але до сьогодні проблема лишається малодослідженою.

З метою визначення особливостей психологічного стану дітей із надлишковою вагою проведено психодіагностичне дослідження. Під час дослідження перемикання уваги в умовах активного пошуку корисної інформації у 25,0 % дітей з ожирінням встановлено зниження темпу сенсомоторних реакцій.

Отже, провідною характеристикою психологічного стану дітей, що страждали на ожиріння, було зниження їх психологічної стійкості. Нестійкість психічних процесів у дітей з ожирінням торкалася

як пізнавальної, так і емоційної сфери. Визначені психологічні складові якості життя, пов'язані зі здоров'ям, важливо враховувати в системі заходів медико-соціальної реабілітації дітей із надлишковою масою тіла.

Порушення діяльності вегетативної нервової системи при ожирінні виступає закономірним фактом завдяки дисфункції інтеграційних структур гіпоталамуса і знаходить відображення у відповідних скаргах пацієнтів та клінічній картині захворювання.

Цефалгія, загальний гіпергідроз, стомлюваність, метеозалежність – найчастіші причини поганого самопочуття в підлітків на тлі емоційних і особистісних проблем, зумовлених сприйняттям надлишкової ваги ними самими і реакцією однолітків. Зазначені симптоми зустрічались як у групі підлітків з ожирінням та збереженою чутливістю до інсуліну, так і серед хворих з ІР, однак спостерігалася певна різниця в їх ступені вираженості. Головний біль був у 48,9 % хворих з ІР та у 28,7 % пацієнтів зі збереженою чутливістю до інсуліну.

Ступінь тяжкості церебрального венозного застою під час клінічного дослідження варіювала від субклінічної до легкої, а його вияви були представлені відчуттям тяжкості або неприємними відчуттями у шийно-потиличній зоні, наявністю пастозності м'яких тканин обличчя, голови, шиї, періорбітальних набряків. Також часто відзначався повнокровний судинний малюнок на шкірі лобно-скроневої зони обличчя і спинки носа. У той же час ознаки церебрального венозного застою в групі підлітків з ожирінням без ІР були обмежені субклінічною формою. У спостережуваних підлітків з ожирінням з ІР відзначалося підвищення внутрішньочерепного тиску у вигляді субклінічних виявів – у 18,2 % випадків, легкого ступеня тяжкості – у 8,7 % і середнього – у 3,6 %. Подібна симптоматика реєструвалася і в групі з ожирінням без ІР (10,7 %), але лише в межах субклінічної форми.

Отже, ІР можна розглядати як фактор, що має суттєвий вплив на церебральну гемодинаміку та вегетативні регуляторні механізми.

У літературі обговорюється концепція, згідно з якою органи шлунково-кишкового тракту відіграють провідну роль у патогенезі метаболічних порушень, які призводять до розвитку ІР, ожиріння, діабетичної, при цьому вони самі стають органами-мішенями. При ожирінні вирізняють послідовні етапи ураження печінки (стеатоз, стеатогепатит, стеатоз, стеатоз, стеатоз, стеатоз), які виявляються у формі неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Серед людей з ожирінням поширеність НАЖХП становить від 57 до 74 %. У підлітків НАЖХП більше поширена серед юнаків з ожирінням, ніж у дівчат (44 і 7 % відповідно). У країнах Європи ця патологія виявляється у 2,6 % загальної популяції дітей, тоді як у дітей з надлишковою вагою тіла – від 22,5 до 52,8 %.

За даними наших досліджень, патологія органів системи травлення відзначалась у переважній більшості дітей та підлітків з ожирінням, про що свідчили скарги на больовий синдром, диспептичні розлади. Найхарактернішими скаргами були підвищення апетиту, печія, нудота, відрижка, закрепи. Диспептичні розлади в групі хворих з ІР та без неї зустрічались у 62,1 і 58,2 % обстежених відповідно, а саме: нудота – у 42,4 % дітей з ІР та у 54,5 % без ІР, печія – 69,6 та 81,8 % відповідно, відрижка – 33,3 та 27,2 % відповідно, діарея – 6,0 та 9,0 % відповідно, закрепи – 30,3 та 45,4 % відповідно. Больовий синдром фіксували у 68,8 % хворих з ІР та у 55,9 % дітей і підлітків без неї.

Біль у правому підребер'ї посилювався у 37,7 % хворих з ожирінням без ІР і у 50,4 % хворих з ІР. Частота виявлення гепатомегалії зростала відповідно до вікових груп: у 21,9 % дітей молодше 10 років, у 37 % дітей 11–14 років та у 43,1 % підлітків 15–18 років. Зміни з боку печінки вірогідно частіше відзначались у дітей з ІР. Частота дітей з гепатомегалією і ІР коливалася від 48,9 до 51,7 % у різних вікових групах. Найчастіше у дітей з ожирінням та ІР у молодшій віковій групі реєстрували біль в епігастрії – 87,5 %, біль у правому підребер'ї – 87,5 %, біль у пілородуоденальній зоні – 50,0 %. Для дітей старших вікових груп був характерний біль у правому підребер'ї – 70,2 %. Біль у точках проекції жовчного міхура та збільшення печінки відзначалося з однаковою частотою (50,0 %).

Для уточнення морфофункціонального стану печінки здійснювали ультразвукове дослідження. Виявлено, що у 38,1 % дітей з ожирінням печінка була збільшена, а у 17,6 % – різко збільшена. За даними аналізу ехогенності нормальні показники відзначались у більшості хворих – 86,8 %, а їх зниження – у 13,2 % осіб. Ці зміни були більш притаманні дітям з ІР, що свідчать про несприятливу динаміку розвитку стеатогепатозу.

За даними реогепаатографії внутрішньопечінкова гемодинаміка характеризувалася зниженням кровонаповнення, утрудненням венозного відтоку. Під час дослідження судин печінки встановили, що у 33,8 % дітей з ожирінням наявне ущільнення стінок судин, звуження печінкових вен, відсутні візуалізації судин. Ці зміни не залежали від наявності ІР.

За даними радіоізотопного сканування встановлено, що у 25,0 % дітей з ожирінням наявні помірні дифузні зміни печінки, «блідість» лівої частки, нечіткість контурів.

Результати дослідження рівня білірубину та показників білкового обміну крові не мали вагомих відмінностей залежно від наявності ІР. Під час порівняння рівнів ліпідів крові залежно від порушень вуглеводного обміну суттєвих відмінностей серед хворих з ожирінням не виявлено. Характеристика рівня ліпідів залежно від наявності ІР у дітей та підлітків з ожирінням показала,

що в групі хворих із показниками НОМА більше 3,5 ум. од. відмінності спостерігалися лише в рівнях тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), які були вірогідно підвищені у хворих з ІР.

У пацієнтів з ожирінням та ІР рівні колагену ІV типу й фібронектину були підвищені, що свідчить про початок фіброгенезу печінки на ранніх етапах формування стеатогепатозу.

Гормонально-метаболічні зміни в дітей та підлітків з ожирінням

Упродовж останніх 20 років були отримані численні докази щодо провідної ролі ІР у патогенезі таких захворювань, як атеросклероз, цукровий діабет (ЦД), АГ, НАЖХП, однак існують різні думки щодо шляхів реалізації негативного впливу зниженої чутливості до інсуліну на формування цих патологічних станів.

На думку багатьох авторів, ІР — не безпосередня причина розвитку атеросклерозу, але її дія опосередкована через складні механізми порушень вуглеводного та жирового обмінів. За даними наукових досліджень, у хворих на ожиріння порушується ліпідний обмін з формуванням дисліпідемій, які характеризуються гіпертригліцеридемією, гіперхолестеринемією, підвищеним рівнем холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і зниженням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). У механізмах формування дисліпідемій при ожирінні значна роль належить ІР, порушенню продукції кортизолу, статевих і тиреоїдних гормонів, катехоламінів. Авторі наводять дані про тісний зв'язок між рівнем інсуліну у крові та вмістом у ній атерогенних фракцій ліпідів. Встановлено, що у хворих з ІР та абдомінальним ожирінням значно частіше відзначається підвищення вмісту ХС ЛПНЩ і зниження антиатерогенних ЛПВЩ.

Значну роль у розвитку порушень вуглеводного обміну відіграє резистентність жирової тканини до дії інсуліну. Нездатність інсуліну пригнічувати окиснення ліпідів призводить до вивільнення значної кількості вільних жирних кислот (ВЖК). У печінці під впливом ВЖК погіршується зв'язок інсуліну з рецепторами гепатоциту, що зумовлює гіперінсулінемію. Підвищений вміст ВЖК також активує процеси глюконеогенезу і призводить до підвищення ХС ЛПНЩ та ТГ, що супроводжується зниженням ХС ЛПВЩ. Під час вивчення взаємозв'язків між окремими ліпідними співвідношеннями і виявами синдрому ІР автори встановили, що абсолютні значення рівнів ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ не мають значення у прогностичному плані, а вивчення співвідношень ТГ/ХС ЛПНЩ, ТГ/загальний холестерин (ЗХС), ТГ/ХС ЛПВЩ дають змогу прогнозувати розвиток МС.

Попередні дослідження показали, що у 65,5 % дітей та підлітків з ожирінням виявляються патологічні зміни рівня ліпідів, у тому числі у 13,3 % — підвищення рівня ЗХС, у 25,6 % зниження ХС ЛПВЩ, у 9,2% — підвищення рівня ТГ, у 31,0 % — підвищення коефіцієнта атерогенності (КА). Частота виявлених порушень не залежала від ступеня ожиріння і статі, зростала зі збільшенням тривалості ожиріння та підвищувалась у період раннього пубертату. У структурі дисліпідемій у дітей з ожирінням домінували зниження рівня ЛПВЩ, підвищення вмісту ЗХС, ЛПНЩ та їх сполучення.

До механізмів розвитку ІР у дорослих, на думку науковців, належить окиснювальний стрес, в основі якого лежить надлишкове утворення активних форм кисню, азоту або недостатність антиоксидантних механізмів захисту, що обмежують їх утворення.

У дітей з ожирінням спостерігається окиснювальний дисбаланс, який характеризується підвищенням активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів зі збільшенням продукції дієнових кон'югатів у поєднанні зі зменшенням активності супероксиддисмутази (СОД) на тлі збереження загальної антиоксидантної активності. Стимуляція вільнорадикального окиснення ліпідів у дітей та підлітків з ожирінням не супроводжується підвищенням концентрації КБ, а навпаки — достовірним зниженням їх вмісту у крові, що може пояснюватись посиленням їх катаболізму, як і карбонільних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів за показником співвідношення рівнів дієнових кон'югатів та ТБК-активних речовин. Ступінь виразності й характер змін показників АОЗ та рівня КБ залежить від ступеня ожиріння, наявності ІР, дисліпідемій.

Аналіз показників ліпідного спектра крові залежно від ступеня МП та наявності АГ вірогідних відмінностей не показав, однак виявлено слабкі кореляційні зв'язки між окремими фракціями ліпопротеїнів та ЗКІ.

Водночас аналіз показників АОЗ продемонстрував певні відмінності залежно від ступеня МП. Так, зі зростанням ЗКІ спостерігалось зниження рівня загальної антиоксидантної активності (ЗАОА) із супутнім зниженням ГПО і, більшою мірою, СОД. Зниження чутливості до інсуліну супроводжувалося підтримкою стану АОЗ на досить високому рівні, в основному за рахунок активності СОД. Вміст ГПО знижувався вже при помірних порушеннях мікроциркуляції незалежно від наявності ІР. Вірогідних відмінностей цих показників залежно від статі та рівня статевої зрілості, а також від ступеня ожиріння виявлено не було.

Враховуючи наявні дані щодо тісного зв'язку у хворих психоемоційних розладів, особливо тривожно-депресивної патології, з окиснювальним дисбалансом, було проведено оцінку ОС та АОЗ

залежно від наявності депресії та тривожних станів у дітей та підлітків з ожирінням.

Отримані результати свідчать про вірогідне зниження рівня КБ як у цілому у хворих на ожиріння порівняно з групою порівняння, так і, більшою мірою, у пацієнтів з ознаками тривожно-депресивних розладів. Ці зміни супроводжувалися зниженням активності АОЗ у вигляді зменшення показників ЗАОА та СОД у хворих із субдепресією та клінічно вираженою депресією. Щодо показника ГПО, то вірогідних відмінностей у його рівні у хворих з ожирінням залежно від наявності тривожно-депресивних станів виявлено не було, але при значних виявах депресії спостерігалось підвищення рівня ГПО з одночасним зниженням показників ЗАОА та СОД, а також КБ.

Отримані результати свідчать про тісний зв'язок окиснювального дисбалансу за рахунок погіршення АОЗ у дітей та підлітків з ожирінням і тривожно-депресивними розладами, що може пояснюватись існуванням гіперактивності симпатико-адреналової системи, відповідно — персистенцією прооксидантної активності та поступовим виснаженням системи АОЗ.

Таким чином, ожиріння в дітей та підлітків, як і в дорослих, супроводжується дисліпідеміями та порушеннями в системі АОЗ на тлі активації вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, особливо за наявності зниженої чутливості до інсуліну. До значущих негативних наслідків цих розладів належить формування МП, що слугує підґрунтям для ураження всіх органів і систем. Важливим є існування зв'язків між окиснювальним дисбалансом та формуванням тривожно-депресивних розладів при ожирінні, що може бути одним із чинників, які утруднюють ефективність лікування ожиріння та потребують обов'язкової корекції.

Чинники ризику формування ускладненого перебігу ожиріння

Багаторічні дослідження перебігу ожиріння в дітей та підлітків свідчать про вплив численних факторів на особливості формування його ускладнень і тяжкість захворювання в цілому.

Наразі не викликає сумнівів визначальна роль гіперінсулінемії та ІР у розвитку основних метаболічних порушень, притаманних ожирінню: дисглікемії, дисліпідемії, диспротеїнемії, що лежать в основі формування асоційованих з ожирінням захворювань — ЦД, АГ та атеросклерозу, стеатогепатозу, депресії тощо. Серед найбільш значущих патогенетичних чинників формування ІР у дітей та підлітків з ожирінням доведено роль дисліпідемії, гіперлептинемії, цитокінового дисбалансу, порушення продукції мелатоніну. До важливих факторів ризику формування ІР при ожирінні в дитячому та підлітковому віці належать обтяжена спадковість за ожирінням та ЦД 2 типу, знижена маса тіла при народженні (менше 2700 г) та період статевого дозрівання.

З огляду на існування статевих відмінностей у формуванні ураження окремих органів та систем можна припустити значення статі як чинника ризику розвитку певних ускладнень ожиріння.

Тому для визначення чинників ризику несприятливого перебігу ожиріння було застосовано метод логістичної регресії, що дало змогу визначити підмножини предикторів формування окремих ускладнень ожиріння (ураження серцево-судинної системи, стеатогепатоз, психічні розлади) з оцінкою вкладу кожного фактора, їх сукупності, а також взаємовпливу у хворих дитячого та підліткового віку. Для прогнозування ускладнень ожиріння використовували стандартизовані коефіцієнти регресії (В), відношення шансів (OR, довірчий інтервал [95 % ДІ]). У функції коваріат використовували такі чинники, як стать, ступінь статевої зрілості за Tanner, ступінь надлишку маси тіла, тривалість і вік появи ожиріння, наявність ІР та дисліпідемій, а також обтяжена спадковість за ЦД й ожирінням та маса тіла при народженні.

Отримані дані показали, що найбільш вірогідними факторами тяжкого перебігу ожиріння в дітей та підлітків із формуванням більш ніж одного ускладнення виступають ІР (OR 1,9 [1,1–3,6]) та низька маса тіла (менше 2700 г) при народженні (OR 3,1 [1,3–6,7]). Навпаки, нормальна вага при народженні та відсутність ІР у хворого на ожиріння знижують ризик формування ускладненого перебігу хвороби (В = -1,4 та В = -1,2 відповідно, $p < 0,05$).

Найнебезпечнішим ускладненням ожиріння слід вважати ураження серцево-судинної системи, передусім артеріальну гіпертензію. Чинниками ризику її розвитку при ожирінні дітей та підлітків виявились ІР (OR 1,4 [1,2–2,2]) та високий ступінь статевої зрілості (OR 2,1 [1,5–4,8]), а також чоловіча стать (OR 1,5 [1,1–2,3]). Чинниками ризику серцево-судинних ускладнень у цілому серед хворих на ожиріння стали гіпоталамічне ожиріння (OR 2,7 [1,5–5,3]) та наявність атерогенно спрямованих дисліпідемій (OR 1,3 [1,3–3,2]).

До чинників низького ризику формування серцево-судинних ускладнень при ожирінні належить препубертатний вік (В = -0,3), відсутність ІР та дисліпідемій (В = -0,4 і В = -0,6 відповідно, $p < 0,05$).

Фактори ризику формування ураження печінки (початкові вияви стеатогепатозу за даними УЗД, неінвазивних маркерів фіброзу) у дітей та підлітків з ожирінням — рання поява надлишкової маси тіла (В = 7,0), значний ступінь ожиріння (В = 6,7) та виразні порушення ліпідного обміну, а саме: гіпертригліцеридемія (В = 9,7) та зниження рівня ХС ЛПВЩ (В = 4,3), що є станами, які тісно пов'язані зі зниженням чутливості до інсуліну. Чинники низького ризику формування стеатогепатозу

патозу — незначна тривалість ожиріння ($B = -2,4$) та його невеликий ступінь ($B = -14,4$), а також відсутність дисліпідемій ($B = -0,7$).

У формуванні психічних розладів, а саме депресивних і тривожних станів найважливішими факторами ризику виявилися жіноча стать (OR 1,4 [1,3–2,1]), дефінітивні стадії пубертату (OR 2,8 [1,8–4,1]) і значний ступінь ожиріння (OR 1,3 [1,2–1,9]), а найменший ризик цього ускладнення мали хворі препубертатного та раннього пубертатного віку ($B = -0,6$).

Психіатричний і психологічний підхід у вивченні психопатологічних явищ у хворих дітей з ожирінням дав змогу виокремити групи чинників, які зумовлювали виникнення психічних розладів граничного рівня. Перша група чинників пов'язана зі зниженням адаптаційних можливостей організму внаслідок порушення функціонування церебральних структур. Ці фактори сприяли виникненню психопатології при нейроендокринному типі ожиріння як клінічний вияв гіпоталамічного синдрому. Фактори другої групи, первинно пов'язані з ендокринними розладами, набували патогенетичного значення, коли виступали як психосоціальні стресори й порушували міжособистісну взаємодію дитини в соціумі. Третя група представлена особистісно-реактивними змінами як реакція пацієнтів на власне соматичне захворювання (факт наявності ожиріння). Так, типологія реакцій у цієї когорти підлітків з ожирінням охоплювала: ігнорування проблеми, формування індивідуально-типологічних особливостей гіперактивних «товстунів», психологічну агнозію або реакції гіперкомпенсації, а також особистісно-реактивні зміни у вигляді депресії з важкими переживаннями фізичного дефекту. Психологічні константи особистісних особливостей, які належали також до психогенних чинників, детерміновані потягом до вживання великої кількості їжі в подальшому, формували порушений залежний тип харчової поведінки. Серед психологічних корелятів у дітей з ожирінням виокремлено: зниження самооцінки, невпевненість у собі під час перебування в соціумі, зниження працездатності, комунікативні девіації. Встановлено, що психологічні показники депресії і тривоги були максимально виражені в дітей з ожирінням та ІР (при значеннях НОМА $> 3,5$). У процесі прогресування хвороби на тлі постійної

психотравмівної ситуації (ситуація ендокринного захворювання) астеновегетативна й невротична симптоматика посилюються, формуючи стійкі астенодепресивні симптомокомплекси з вираженими виявами вегетативної дисфункції, зниженням індивідуальної чутливості до впливу зовнішніх чинників.

Отже, до найбільш значущих факторів ризику ускладненого перебігу ожиріння в дітей та підлітків належать: пізній пубертатний вік, наявність ІР і дисліпідемій, а також низька маса тіла при народженні та рання поява ожиріння, що зумовлює більшу тривалість відповідних метаболічних порушень. Хворі, що мають такі несприятливі чинники, повинні перебувати під ретельним наглядом лікаря та проходити комплексне обстеження у спеціалізованих медичних закладах не рідше ніж 1 раз на 6 міс з метою своєчасного призначення необхідної патогенетичної терапії.

Висновки

Удосконалення діагностики та методів лікування ендокринопатій у пацієнтів дитячого та підліткового віку посідає особливе місце в загальній ендокринології, адже початкові стадії більшості ендокринних хвороб припадають на період дитинства і статевого дозрівання, коли особливо важлива проблема своєчасного розпізнавання та оптимальної терапії цих хвороб з метою запобігання ускладненому перебігу в дорослому віці.

Особливого значення набуває необхідність виокремлення значущих факторів у формуванні ускладненого перебігу ожиріння в дитячому й підлітковому віці та розробки профілактичних заходів щодо попередження розвитку метаболічного синдрому. Порушення, об'єднані цим поняттям, довгий час не виявляються клінічно, хоча й починають формуватися вже в дитячому та підлітковому віці на тлі ожиріння, перш за все за рахунок інсулінорезистентності як патофізіологічної основи метаболічного синдрому. Своєчасне виявлення груп ризику і рання діагностика виявів метаболічного синдрому серед дітей та підлітків з ожирінням дасть змогу ефективно вирішувати проблему профілактики ускладненого перебігу ожиріння та попередження його негативних наслідків у подальшому житті хворих.

Додаток 1

Бальна оцінка капіляроскопічних змін мікроциркуляторного русла нігтьового ложа в дітей та підлітків (С.О. Чумак, 1996)

Локалізація порушень мікроциркуляції	Патологічна ознака	Вид судини і ступінь вираженості ознаки	Бали
Судинні зміни — судинний індекс (СІ)	Нерівномірність калібру браншів капілярів	Венозної частини:	
		• одиничні	1
		• множинні	2
		Артеріальної частини:	
		• зменшення	1
		• атонія	2
	Звивистість	Венозна бранша:	
		• помірна	1
		• значна	2
		Артеріальна бранша:	
		• помірна	1
		• значна	2
	Мікроаневризми	В 1 міліметрі	
		1—2	1
		більше 3—4	2
	Співвідношення діаметрів артеріальної та венозної бранш	1:2 норма	0
		1:3 помірний спазм	1
		1:4, 1:5 значний спазм	2
	Кількість капілярів, що функціонують	Збільшена	1
		Зменшена	2
		Запустіння	3
	Характер розташування капілярів по довжині нігтьового ложа	Нерівномірність	1
		Укорочення петель	2
		Число рядів: 2,3	1
		1 ряд	2
Внутрішньосудинні порушення — внутрішньосудинний індекс (ВІ)	Швидкість і характер кровотоку	Прискорений	1
		Уповільнений	2
		Зупинка	3
	Феномен агрегації еритроцитів	Зернистість: одиничні	1
		Множинні судини	2
		«Сладж-феномен»	3
Периваскулярні порушення — периваскулярний індекс (ПІ)	Характер тла	Забарвлення тла:	
		• рожеве	0
		• бліде	1
		Прозорість:	
		• помірно знижена	2
		• значна каламутність	3
	Наявність артеріовенозних анастомозів	Функціонують	3

Додаток 2

Вікові нормативи артеріального тиску в дітей (хлопці)

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

Продовження додатку 2

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
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

Продовження додатку 2

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

Вікові нормативи артеріального тиску в дітей (дівчата)

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		

Продовження додатку 2

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
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

Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents // Pediatrics. – 2004. – Vol. 114. – 555 p.

Розрахунок показників ліпідного спектра

1. ХС ЛПНЩ, ммоль/л = ЗХС – ХС ЛПВЩ – (0,45 × ТГ), або ХС ЛПНЩ, мг/дл = ЗХС – ХС ЛПВЩ – (0,2 × ТГ);
2. ХС ЛПДНЩ (мг/дл) = ТГ (мг/дл) / 5, або ХС ЛПДНЩ (ммоль/л) = ТГ (ммоль/л) / 2,2;
3. ХС ЛПНЩ = ЗХС – ХС ЛПВЩ – ХС ЛПДНЩ;
4. КА (ум. од.) = (ОХС – ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ.

Стратифікація хворих за показниками ліпідограми сироватки крові в дітей (R.W. Kavey et al, 2003)

	ЗХС, ммоль/л (мг/дл)	ЛПНЩ ммоль/л (мг/дл)	ХС ПВЩ, ммоль/л (мг/дл)	ТГ, ммоль/л (мг/дл)
Високий	≥ 5,2 (200)	≥ 3,4 (130)		
Граничний	4,4–5,1 (170–199)	2,8–3,3 (110–129)		
Допустимий	< 4,4 (170)	< 2,8 (11)	≥ 0,9 (35)	До 10 років < 1,1 (100) більше 10 років – < 1,5 (130)

Оцінка спрямованості тону вегетативної нервової системи

Індекс Кердо = 100 × (1 – ΔАТ/пульс)

Симпатикотонія – індекс Кердо < 1,

Парасимпатикотонія – індекс Кердо > 1

ЛІТЕРАТУРА

1. Аверьянов А.П. Ожирение у детей и подростков: Клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — Саратов, 2009. — 39 с.
2. Балькова Л.А., Солдатов О.М., Самошкина Е.С. и др. Метаболический синдром у детей и подростков // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 3. — С. 127–134.
3. Бокова Т.А., Урсова Н.И. Патология гепатобилиарной системы у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом // Врач. — 2011. — № 1. — С. 56–58.
4. Малявская С.И. Педиатрический метаболический синдром: состояние высокого риска // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 4. — С. 119–122.
5. Метаболический синдром у детей и подростков / Под ред. Л.В. Козловой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 96 с.
6. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» / Під ред. Н.Б. Зелінської. — К.: МОЗ України, 2009. — 94 с.
7. Рахимова Г.Н., Азимова Ш.Ш. Интегральная оценка факторов риска развития метаболического синдрома у детей и подростков с ожирением // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2012. — № 3 (43). — С. 77–81.
8. Сеницын П.А. Метаболический синдром у детей и подростков. Клинико-генетические параллели: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия». — М., 2010. — 22 с.
9. Halpern A., Mancini M.C., Magalhaes M.E. et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment // Diabetol. Metab. Syndr. — 2010. — Vol. 2. — P. 55–75.
10. Pereira P.B., Arruda I.K., Cavalcanti A.M., Ada Diniz S. Lipid Profile of Schoolchildren from Recife, PE // Arq. Bras. Cardiol. — 2010. — Vol. 95, N 5. — P. 606–613.
11. Stefanescu C., Ciobica A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression // J. Affect. Disord. — 2012. — Vol. 20, N 143 (1–3). — P. 34–38.
12. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F. et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report // Pediatr. Diabetes. — 2007. — Vol. 8, N 5. — P. 299–306.

Оцінка, лікування та профілактика дефіциту вітаміну D Клінічні практичні настанови Ендокринологічного товариства*

Відмова від відповідальності. Клінічні настанови розроблено з метою допомоги ендокринологам та іншим медичним працівникам надавати рекомендації в конкретних галузях медицини. Насстанови не можуть слугувати гарантією будь-якого конкретного результату, при цьому вони не встановлюють стандартів лікування. Керівні принципи не призначені прописувати лікування конкретного пацієнта. Схема лікування повинна прийматися на основі незалежного рішення лікаря та індивідуальних обставин кожного пацієнта.

Ендокринологічне товариство не несе відповідальності за прямі, непрямі, спеціальні, випадкові збитки, пов'язані з використанням інформації, що міститься в цьому документі.

Мета. Мета цієї настанови полягає в забезпеченні основних принципів оцінки, лікування та профілактики дефіциту вітаміну D.

Учасники. Спеціальна комісія з вивчення цього питання включала керівника дослідження, шістьох додаткових експертів і методиста.

Докази. Рекомендації розроблялися із застосуванням системи GRADE (Grading of Recommendations, Assessment Development, and Evaluation) для визначення рівня доказовості, сили рекомендацій та якості доказів.

Узгодженість процесу. Консенсус узгоджувався шляхом систематичних обговорень та дискусій протягом кількох телефонних конференцій та комунікацій електронною поштою. Рекомендації були рецензовані Підкомітетом із розробки клінічних рекомендацій, групою експертів комітету і були розміщені на веб-сайті Ендокринологічного товариства для обговорення. На кожному етапі розробки спеціальна комісія з вивчення цього питання вносила поправки згідно із зауваженнями.

Висновки. Враховуючи, що дефіцит вітаміну D зустрічається дуже часто в усіх вікових групах і що небагато продуктів містять вітамін D, спеціальна комісія рекомендувала додавати його в щоденне споживання в межах допустимих норм залежно від віку та клінічної ситуації. Спеціальна комісія також запропонувала вимірювати рівень 25-гідроксивітаміну-D (25(OH)D) у сироватці крові як початковий діагностичний тест у пацієнтів із ризиком дефіциту вітаміну D. За наявності дефіциту вітаміну D рекомендована терапія вітаміном D₂ або вітаміном D₃. Нині немає достатніх доказів, щоб рекомендувати скринінг осіб, які не входять до групи ризику розвитку дефіциту вітаміну D, або призначати вітамін D для серцево-судинного захисту.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. ДІАГНОСТИЧНА ПРОЦЕДУРА

1.1. Ми рекомендуємо проводити скринінг дефіциту вітаміну D в осіб із високим ризиком розвитку дефіциту вітаміну D. Ми не рекомендуємо проводити скринінг у людей загальної популяції, які не мають ризику розвитку дефіциту вітаміну D (1|⊕⊕⊕⊕).

1.2. Для оцінки рівня вітаміну D у пацієнтів, які мають ризик дефіциту вітаміну D, ми рекомендуємо використовувати визначення 25(OH)D у сироватці крові. Дефіцит вітаміну D визначається за рівня 25(OH)D нижче 20 нг/мл (50 нмоль/л), знижений рівень вітаміну D визначається за рівня 25(OH)D 21–29 нг/мл (52,5–72,5 нмоль/л). Ми не рекомендуємо використовувати аналіз рівня 1,25-дигідроксивітаміну-D (1,25(OH)₂D) у сироватці крові з цією метою, його використання для моніторингу можливе тільки за певних умов, наприклад, за наявності набутих або спадкових захворювань, обміну вітаміну D і метаболізму фосфатів (1|⊕⊕⊕⊕).

* Уперше опубліковано: Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – July 2011. – 96 (7). – P. 1911–1930.

2. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО СПОЖИВАННЯ ВІТАМІНУ D ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З РИЗИКОМ ДЕФЦИТУ ВІТАМІНУ D

2.1. Ми вважаємо, що немовлятам і дітям віком від 0 до 1 року потрібно не менше 400 МО/добу (1 МО = 25 нг) вітаміну D, дітям віком 1 рік і старшим потрібно принаймні 600 МО/добу, щоб забезпечити нормальне зростання кісток. Сьогодні не відомо, чи достатньо вітаміну D у дозі 400 і 600 МО/добу для дітей віком 0–1 року та 1–18 років відповідно, щоб забезпечити увесь потенціал функцій вітаміну D в організмі. Проте для стабільного підвищення рівня у крові 25(OH)D понад 30 нг/мл (75 нмоль/л) може знадобитися щонайменше 1000 МО/добу вітаміну D (2|⊕⊕⊕⊕).

2.2. Ми припускаємо, що люди віком 19–50 років потребують принаймні 600 МО/добу вітаміну D, щоб забезпечити правильне функціонування кісток і м'язів. Не відомо, чи є доза 600 МО/добу достатньою, щоб забезпечити увесь потенціал функцій вітаміну D. Однак для стабільного підвищення рівня у крові 25(OH)D понад 30 нг/мл може знадобитися вітаміну D у дозі щонайменше 1500–2000 МО/добу (2|⊕⊕⊕⊕).

2.3. Ми вважаємо, що у всіх дорослих віком 50–70 років і старшим за 70 років потреба у вітаміні D складає не менше 600 і 800 МО/добу відповідно, щоб забезпечити правильне функціонування кісток і м'язів. Нині не відомо, чи достатньою є доза вітаміну D 600 і 800 МО/добу, щоб забезпечити увесь потенціал функцій вітаміну D. Дорослим віком 65 років і старше ми рекомендуємо 800 МО/добу для профілактики падінь і переломів. З метою підвищення рівня в крові 25(OH)D понад 30 нг/мл може знадобитися додатково вітаміну D принаймні 1500–2000 МО/добу (2|⊕⊕⊕⊕).

2.4. Ми вважаємо, що вагітним і жінкам, що годують груддю, потрібно не менше 600 МО/добу вітаміну D й визнаємо, що принаймні 1500–2000 МО/добу вітаміну D може бути необхідно для підтримки рівня 25(OH)D у крові вище за 30 нг/мл (2|⊕⊕⊕⊕).

2.5. Ми вважаємо, що діти й дорослі з ожирінням, діти й дорослі, які приймають протисудомні препарати, глюкокортикоїди, протигрибкові препарати, такі як кетоконазол та препарати для лікування СНІДу, мають уживати не менше ніж у два-три рази більше вітаміну D для їх вікової групи, щоб забезпечити функції вітаміну D в організмі (2|⊕⊕⊕⊕).

2.6. Ми вважаємо, що максимальна доза вітаміну D, яка не повинна бути перевищена без медичного контролю, має бути: 1000 МО/добу для дітей до 6 місяців, 1500 МО/добу – для дітей від 6 місяців до 1 року, принаймні 2500 МО/добу – для дітей віком 1–3 років, 3000 МО/добу – для дітей віком 4–8 років, 4000 МО/добу – для дітей старше 8 років. Проте, щоб усунути дефіцит вітаміну D, можуть бути необхідні вищі дози: 2000 МО/добу – для дітей 0–1 року, 4000 МО/добу – для дітей

1–18 років, 10 000 МО/добу – для дітей і дорослих старше 19 років (2|⊕⊕⊕⊕).

3. СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ

3.1. Ми рекомендуємо для лікування і профілактики дефіциту вітаміну D використовувати вітамін D₂ або вітамін D₃ (2|⊕⊕⊕⊕).

3.2. Для немовлят і дітей віком 0–1 рік, які мають дефіцит вітаміну D, ми пропонуємо починати лікування з дози 2000 МО/добу вітаміну D₂ або вітаміну D₃ чи з дози 50 000 МО вітаміну D₂ або вітаміну D₃ один раз на тиждень протягом 6 тижнів до досягнення рівня 25(OH)D у крові понад 30 нг/мл з наступним переходом на підтримувальну терапію в дозі 400–1000 МО/добу (2|⊕⊕⊕⊕).

3.3. Для дітей віком 1–18 років, які мають дефіцит вітаміну D, ми пропонуємо починати лікування з дози 2000 МО/добу вітаміну D₂ або вітаміну D₃ протягом принаймні 6 тижнів чи з дози 50 000 МО вітаміну D₂ один раз на тиждень протягом не менше 6 тижнів для досягнення рівня 25(OH)D у крові понад 30 нг/мл з наступним переходом на підтримувальну терапію в дозі 600–1000 МО/добу (2|⊕⊕⊕⊕).

3.4. Ми вважаємо, що всі дорослі, які мають дефіцит вітаміну D, повинні отримувати 50 000 МО вітаміну D₂ або вітаміну D₃ один раз на тиждень протягом 8 тижнів чи його еквівалент 6000 МО вітаміну D₂ або вітаміну D₃ щодня до досягнення рівня 25(OH)D у крові понад 30 нг/мл з наступним переходом на підтримувальну терапію в дозі 1500–2000 МО/добу (2|⊕⊕⊕⊕).

3.5. Пацієнтам із ожирінням, хворим на синдроми порушення всмоктування, і пацієнтам, які вживають ліки, що впливають на метаболізм вітаміну D, ми пропонуємо для лікування дефіциту вітаміну D використовувати у 2–3 рази вищі дози вітаміну D, принаймні 6000–10 000 МО/добу, до досягнення рівня 25(OH)D у крові понад 30 нг/мл з наступним переходом на підтримувальну терапію в дозі 3000–6000 МО/добу (2|⊕⊕⊕⊕).

3.6. У пацієнтів із екстраренальною секрецією 1,25(OH)₂D ми пропонуємо моніторинг рівня 25(OH)D і кальцію в сироватці крові під час лікування вітаміном D для запобігання гіперкальціємії (2|⊕⊕⊕⊕).

3.7. Для пацієнтів, хворих на первинний гіпаратиреоз, які мають дефіцит вітаміну D, ми пропонуємо лікування вітаміном D за потребою. Рівень кальцію в сироватці крові необхідно постійно контролювати (2|⊕⊕⊕⊕).

4. ІНШІ ФУНКЦІЇ ВІТАМІНУ D, НЕ ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ МЕТАБОЛІЗМОМ КАЛЬЦІЮ

4.1. Ми рекомендуємо призначення вітаміну D для запобігання ушкодженню кісток. Ми не реко-

мендуємо щоденно призначати вітамін D з метою запобігання серцево-судинним захворюванням або смерті чи для поліпшення якості життя (2|⊕⊕⊕⊕).

МЕТОД РОЗРОБКИ НАУКОВО-ОБҐРУНТОВАНИХ КЛІНІЧНИХ ПРАКТИЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Робоча група провела два систематичних огляди літератури, які стали основою рекомендацій. Робоча група використовувала відповідно мовні та географічні описи із застосуванням системи GRADE (Grading of Recommendations, Assessment Development, and Evaluation) для визначення рівня доказовості, сили рекомендацій та якості доказів.

Підкомітет Ендокринологічного товариства з розробки клінічних рекомендацій вважає проблему дефіциту вітаміну D одним із пріоритетних напрямів, що потребує розробки практичних рекомендацій, і призначив робочу групу для створення науково-обґрунтованих практичних рекомендацій.

Робоча група дотримувалась підходів, що рекомендовані групою GRADE, міжнародною групою з досвідом роботи в розробці та реалізації керівних принципів на основі фактичних даних [1]. Детальний опис схеми класифікації був опублікований в іншому джерелі [2]. Робоча група використовувала найкращі наявні дослідження, щоб розробити ці рекомендації.

Цільова група також використовувала відповідну мову і графічні зображення для сили рекомендацій і якості доказів. Сила рекомендацій: у разі наполегливих рекомендацій ми використовуємо фразу «ми рекомендуємо» і номер 1, у разі слабких рекомендацій ми використовуємо фразу «ми пропонуємо» і номер 2. Коло із хрестом усередині вказує на якість доказів, так: ⊕○○○ позначає дуже низьку якість доказів, ⊕⊕○○ — низьку якість доказів, ⊕⊕⊕○ — середню якість і ⊕⊕⊕⊕ — високу якість доказів. Робоча група має впевненість, що людина, яка отримує допомогу відповідно до цих рекомендацій, отримує в середньому більше користі, ніж шкоди.

Слабкі рекомендації вимагають ретельного розгляду обставин пацієнта, значущості й переваг, щоб визначити найкращий напрям дій. З кожною рекомендацією пов'язаний опис доказів, значущості й переваг, що їх експерти враховували у прийнятті рекомендацій, а також «Зауваження» — розділ, в якому експерти висувають технічні пропозиції для перевірки стану, дозування й моніторингу. Ці технічні коментарі відображають найкращі наявні технічні дані, які застосовуються в типових випадках. Часто докази виходять від несистемних спостережень експертів, а отже, повинні розглядатися різні пропозиції.

ВІТАМІН D: ФОТОБІОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЗМ, ФІЗІОЛОГІЯ І БІОЛОГІЧНІ ФУНКЦІЇ

Вітамін D унікальний серед гормонів, тому що він може вироблятися у шкірі під впливом сонячних променів [3–7]. Вітамін D існує у двох формах. Вітамін D₂ отримують при УФ-опроміненні дріжджів зі стеринів ергостеролу, також він міститься у природньому середовищі в грибах, що зазнають впливу сонячних променів.

Вітамін D₃ синтезується у шкірі і наявний у жирних сортах риби, таких як лосось, макрель і оселедець; комерційно доступний вітамін D₃ синтезується з попередника холестерину — 7-дегідрохолестерину або отримується з ланоліну [3]. Обидва вітаміни D₂ і D₃ використовуються для виробництва продуктів харчування і D-вітамінних добавок. Вітамін D (D₂, D₃ або обидва), який потрапляє в організм, залучений у хіломікрони, які поглинаються в лімфатичну систему й у венозну кров. Вітамін D, який виробляється в шкірі, біологічно інертний і потребує свого першого гідроксилювання в печінці вітамін-D-25-гідроксилазою до 25(OH) D [3, 8]. Проте 25(OH)D вимагає подальшого гідроксилювання в нирках ферментом 25(OH) D-1-α-гідроксилазою (CYP27B1) з утворенням біологічно активної форми вітаміну D 1,25(OH)₂D [3, 8]. 1,25(OH)₂D взаємодіє з ядерними рецепторами вітаміну D, які наявні в тонкій кишці, нирках та інших тканинах [3, 8]. 1,25(OH)₂D стимулює кишкову абсорбцію кальцію [9]. Без вітаміну D в кишечнику всмоктується тільки від 10 до 15 % кальцію і близько 60 % фосфору. Достатня кількість вітаміну D посилює поглинання кальцію і фосфору на 30–40 і 80 % відповідно [3, 10].

1,25(OH)₂D взаємодіє зі своїм рецептором в остеобластах, стимулює експресію рецептора – активатора ядерного фактора κB-ліганда, який своєю чергою взаємодіє з рецептором активатора ядерного фактора κB і спонукає до дозрівання моноцитів остеокластами, які розчиняють матрицю й мобілізують кальцій та інші мінерали з кісток. У нирках 1,25(OH)₂D стимулює реабсорбцію кальцію із клубочкового фільтрату [3, 11]. Рецептор вітаміну D наявний у більшості тканин і клітин в організмі [3, 12]. 1,25(OH)₂D має широкий діапазон біологічної дії, зокрема пригнічує клітинну проліферацію й індукцію кінцевого диференціювання, пригнічує ангиогенез, стимулює синтез інсуліну, пригнічує синтез реніну і стимулює утворення макрофагами кателіцидину [3, 12–14]. Крім того, 1,25(OH)₂D стимулює власний розпад шляхом посилення експресії 25-гідроксивітамін-D-24-гідроксилази (CYP24R) до метаболізму 25(OH)D і 1,25(OH)₂D у водорозчинні неактивні форми. Є кілька тканин і клітин, які мають 1-гідроксилазну активність [3, 7, 12, 13]. За локальний синтез 1,25(OH)₂D відповідають до 200 генів [15], котрі

сприяють багатом плейотропним ефектам вітаміну D [3–7, 12].

ПОШИРЕНІСТЬ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D

Дефіцит вітаміну D історично визначений і нещодавно рекомендований Інститутом медицини (ІМ) як рівень 25(OH)D в сироватці крові менше за 20 нг/мл. Недостатність вітаміну D було визначено як рівень 25(OH)D в сироватці крові 21–29 нг/мл [3, 10, 16–20]. Відповідно до цих визначень було підраховано, що 20–100 % літніх чоловіків і жінок США, Канади та Європи мають дефіцит вітаміну D [3, 21–25]. Діти, молодь і дорослі середнього віку мають однаково високий ризик дефіциту й недостатності вітаміну D у всьому світі. Дефіцит вітаміну D поширений в Австралії, Індії, Африці, Південній Америці та на Близькому Сході [3, 26, 27]. У США понад 50 % іспанських і афро-американських підлітків у Бостоні [28] та 48 % білих дівчат препубертатного віку в Майні мають рівень 25(OH)D в сироватці крові, нижчий за 20 нг/мл [29]. Крім того, 42 % афро-американських дівчат і жінок у віці 15–49 років на території США мають рівень 25(OH)D в крові в кінці зими, нижчий за 15 нг/мл [30], а 32 % здорових студентів і лікарів у лікарні Бостона мають рівень 25(OH)D у крові, нижчий за 20 нг/мл [31]. Вагітні та жінки, які годують груддю та приймали в допологовому періоді вітаміни й добавки кальцію з вітаміном D, залишаються у групі високого ризику розвитку дефіциту вітаміну D [32–34].

ПРИЧИНИ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D

Основне джерело вітаміну D для дітей і дорослих – вплив природного сонячного світла [3, 7, 35–37]. Дуже мало продуктів містять або збагачені вітаміном D. Таким чином, основною причиною дефіциту вітаміну D є недостатність сонячного світла [5–7, 38]. Використання сонцезахисного крему з фактором захисту від сонця 30 знижує синтез вітаміну D в шкірі більше ніж на 95 % [39]. Люди з темним кольором шкіри захищені від сонця й потребують як мінімум у 3–5 разів більше експозиції, щоб у них утворилася та ж кількість вітаміну D, як у людини з білим кольором шкіри [40, 41]. Існує зворотний зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та індексом маси тіла (ІМТ) понад 30 кг/м², а отже, ожиріння пов'язане з дефіцитом вітаміну D [42]. Є кілька інших причин дефіциту вітаміну D [3, 38]. У пацієнтів із синдромом мальабсорбції та ожирінням жиророзчинний вітамін D часто не в змозі абсорбуватись, у хворих на нефротичний синдром дефіцит 25(OH)D пов'язаний із втратою вітамін-D-зв'язувального білка із сечею [3]. Пацієнти, що приймають найрізноманітніші ліки, зокрема протисудомні й ліки

для лікування ВІЛ/СНІДу, перебувають у групі ризику, оскільки ці препарати підвищують катаболізм 25(OH)D і 1,25(OH)₂D [43]. Пацієнти із хронічними гранульоматозними розладами, деякими лімфомами й первинним гіперпаратиреозом мають підвищений метаболізм 25(OH)D в 1,25(OH)₂D і також перебувають у групі ризику дефіциту вітаміну D [44, 45].

НАСЛІДКИ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D

Дефіцит вітаміну D призводить до порушень обміну кальцію, фосфору й кісткового метаболізму. Зокрема, дефіцит вітаміну D зумовлює зниження ефективності абсорбції кальцію й фосфору в кишечнику, що призводить до збільшення рівня паратгормона (ПТГ) [3, 10, 22, 23]. Вторинний гіперпаратиреоз підтримує рівень кальцію в сироватці крові в межах норми за рахунок мобілізації кальцію із кісток і збільшення виведення фосфору нирками. Збільшення активності остеобластів, що опосередковане ПТГ, створює локальні вогнища слабкості кісток і викликає узагальнене зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), у результаті чого розвиваються остеопенія й остеопороз. Фосфатурія, зумовлена вторинним гіперпаратиреозом, призводить до нижньої межі нормально-го або низького рівня фосфору в сироватці крові. Це викликає неадекватну продукцію кальцію і фосфору, що своєю чергою призводить до мінералізації дефектів у кістках [3, 46]. У маленьких дітей, які мають малу кількість мінералів у кістках, цей дефект призводить до різних деформацій скелета, традиційно відомих як рахіт [24, 47]. У дорослих епіфізарні пластини закриті й містяться достатньо мінералів у кістках для запобігання деформації скелета, тому цей дефект мінералізації, відомий як остеомаліція, часто залишається непоміченим. Проте остеомаліція викликає зменшення МЩКТ і пов'язана з ізольованим або генералізованим болем у кістках і м'язах [48, 49]. Дефіцит вітаміну D також зумовлює м'язову слабкість; діти відчувають труднощі у стоянні й ходьбі [47, 50], у той час як у літніх людей збільшується вірогідність падінь [51, 52] і ризик переломів.

ДЖЕРЕЛА ВІТАМІНУ D

Джерелом вітаміну D для більшості людей слугує шкіра, яка перебуває під впливом сонячних променів, зазвичай між 10:00–15:00 годинами навесні, влітку й восени [3–5, 7]. Вітамін D, що утворюється у шкірі, у крові може залишатися принаймні вдвічі довше порівняно з вітаміном D, який потрапляє з їжі [53]. Коли дорослий у купальному костюмі піддається одній мінімальній еритематозній дозі УФ-опромінення (невелика рожевість шкіри через 24 години після впливу), кількість вітаміну D, що виробляється у шкірі, еквівалентна

пероральному прийому 10 000–25 000 МО [5]. До чинників, які призводять до зниження утворення у шкірі вітаміну D₃, належить збільшення пігментації шкіри, старіння й місцеве застосування сонцезахисного крему [3, 39, 40]. Зміна положення сонця, викликана зміною широти, пори року та часу доби, істотно впливає на утворення вітаміну D₃ у шкірі [3, 5]. У широтах вище і нижче 33° синтез вітаміну D₃ у шкірі дуже низький або відсутній протягом більшої частини зими.

Продукти, що містять вітамін D₂ або вітамін D₃, наведені в табл. 1.

У США й Канаді є молоко, деякі хлібобулочні вироби, апельсиновий сік, крупи, йогурти, сири, насичені вітаміном D [3]. У Європі більшість країн не мають молока з вітаміном D, тому що в 1950-х роках було зареєстровано спалах інтоксикації вітаміном D у дітей раннього віку, внаслідок чого було заборонено збагачення продуктів харчування вітаміном D. Проте Швеція й Фінляндія вітамінізують молоко, і багато європейських країн додають вітамін D в зернові продукти, хліб, маргарин [3].

Полівітамінні препарати містять 400–1000 МО вітаміну D₂ або вітаміну D₃, тоді як фармацевтичні препарати у США містять тільки вітамін D₂ (див. табл. 1) [3].

1.0. ДІАГНОСТИЧНА ПРОЦЕДУРА

Рекомендація

1.1. Ми рекомендуємо скринінг дефіциту вітаміну D в осіб із високим ризиком дефіциту. Ми не рекомендуємо скринінг дефіциту вітаміну D у населення в цілому (1|⊕⊕⊕⊕).

1.1. Докази

Немає ніяких доказів, які можуть демонструвати переваги скринінгу дефіциту вітаміну D в популяції. Таке підтвердження повинно обґрунтувати доцільність та економічну ефективність такого скринінгу, а також його переваги з погляду важливих результатів у галузі охорони здоров'я. За відсутності цих доказів на сьогодні передчасно рекомендувати скринінг на популяційному рівні.

Нині визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові доцільне в групі людей з високим ризиком розвитку дефіциту вітаміну D (табл. 2) [3, 25, 52, 54–56].

Рекомендація

1.2. Ми рекомендуємо використовувати рівень 25(OH)D у сироватці крові, виміряний надійним методом, щоб оцінити рівень вітаміну D в пацієнтів, які мають ризик розвитку дефіциту вітаміну D. Дефіцит вітаміну D визначається як рівень 25(OH)D нижче 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостат-

ність вітаміну D – як рівень 25(OH)D в межах 21–29 нг/мл (52,5–72,5 нмоль/л). Ми рекомендуємо не використовувати аналіз рівня 1,25(OH)₂D у сироватці крові для цієї мети, а тільки за певних умов, таких як набуті та спадкові порушення метаболізму вітаміну D і фосфатів (1|⊕⊕⊕⊕).

1.2. Докази

Основною формою вітаміну D в сироватці крові є 25(OH)D, яка має період напіврозпаду 2–3 тижні, і це кращий показник для відстеження статусу вітаміну D [3, 8, 25, 54, 56]. Період напіврозпаду 1,25(OH)₂D становить приблизно 4 години. Його концентрація в сироватці в 1000 разів нижча, ніж 25(OH)D, і рівень у крові регулюється рівнями ПТГ, кальцію та фосфору. Рівень 1,25(OH)₂D у сироватці не відображає запаси вітаміну D, і вимірювання 1,25(OH)₂D не інформативне для моніторингу статусу вітаміну D у хворих. Рівень 1,25(OH)₂D у сироватці часто нормальний або навіть підвищений у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D внаслідок вторинного гіперпаратиреозу. Таким чином, рівень 1,25(OH)₂D не відображає стан вітаміну D. Вимірювання 1,25(OH)₂D корисне при набутих і спадкових розладах метаболізму 25(OH)D і фосфатів, зокрема при хронічних захворюваннях нирок, спадкових фосфат-дефіцитних розладах, онкогенних остеомаліціях, псевдо-вітамін-D-дефіцитному рахіті, вітамін-D-резистентному рахіті, а також при хронічних гранульоматозних розладах, таких як саркоїдоз і деякі лімфоми [3, 11, 50, 57, 58].

1.2. Примітки

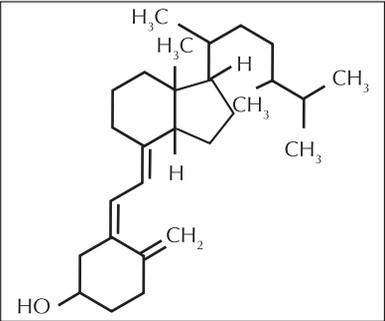
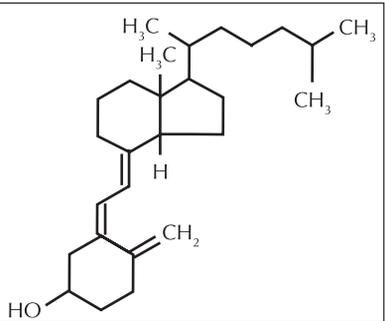
Усі клінічні аналізи, зокрема вимірювання 25(OH)D, схильні до мінливості. Така мінливість змішує спроби визначити єдину «граничну точку», що свідчить про брак вітаміну D. Існує кілька методів вимірювання рівня 25(OH)D, серед них RIA, HPLC, рідинна хроматографія, мас-спектроскопія [3, 54, 59]. Усі клінічні дослідження показують, що всі сучасні методики є відповідними, якщо одне значення 25(OH)D вище, ніж «гранична точка», наприклад, значення 40 нг/мл без токсичності практично гарантує, що «істинне» значення пацієнта перевищує 30 нг/мл. Вважається доцільним клінічний підхід, націлений на вищий рівень 25(OH)D, за якого покращується статус вітаміну D, що має зменшити кількість негативних наслідків дефіциту вітаміну D при низькій вартості з мінімальним ризиком токсичності. Нарешті, зіставлення результатів 25(OH)D покращиться, оскільки стали широко реалізовані уніфіковані стандарти національного інституту стандартів і технології.

ЗАПРОПОНОВАНІ РІВНІ 25(OH)D

Дефіцит вітаміну D у дітей та дорослих – це клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(OH)D [3, 10, 25, 47, 50]. Рівень у крові

Таблиця 1

Джерела вітаміну D₂ і вітаміну D₃

Джерело вітаміну D	Вміст вітаміну D
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Ергокальциферол (вітамін D₂)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Холекальциферол (вітамін D₃)</p> </div> </div>	
Природні джерела	
Олія печінки тріски	~ 400–1000 МО в чайній ложці – вітамін D ₃
Лосось, свіжий природний	~ 600–1000 МО в 100 г – вітамін D ₃
Лосось, свіжий вирощений	~ 100–250 МО в 100 г – віт. D ₃ , віт. D ₂
Лосось, консерви	~ 300–600 МО в 100 г – вітамін D ₃
Сардини, консерви	~ 300 МО в 100 г – вітамін D ₃
Скумбрія, консерви	~ 250 МО в 100 г – вітамін D ₃
Тунець, консерви	236 МО в 100 г – вітамін D ₃
Сіітаке гриби, свіжі	~ 100 МО в 100 г – вітамін D ₂
Сіітаке гриби, висушені на сонці	~ 1600 МО в 100 г – вітамін D ₂
Яєчний жовток	~ 20 МО в жовтку – вітамін D ₃ або D ₂
Сонячне світло/UVB випромінювання	~ 20 000 МО еквівалентно впливу 1 мінімальної еритемної дози (МЕД) в купальнику. Таким чином, вплив на руках і ногах до 0,5 МЕД еквівалентно прийому перорально ~ 3000 МО вітаміну D ₃
Збагачені продукти харчування	
Вітамінізоване молоко	100 МО в 226 г – як правило, вітамін D ₃
Збагачений апельсиновий сік	100 МО в 226 г – вітамін D ₃
Дитячі суміші	100 МО в 226 г – вітамін D ₃
Збагачені йогурти	100 МО в 226 г – як правило, вітамін D ₃
Збагачене масло	56 МО в 100 г – як правило, вітамін D ₃
Збагачений маргарин	429 МО в 100 г – як правило, вітамін D ₃
Збагачені сири	100 МО в 85 г – як правило, вітамін D ₃
Збагачені сухі сніданки	~ 100 МО в порції, як правило, вітамін D ₃
Фармацевтичні джерела в США	
Вітамін D ₂ (ергокальциферол)	50 000 МО в капсулі
Drisdol (вітамін D ₂), рідина	8000 МО в см ³
Додаткові джерела	
Мультивітаміни	400, 500, 1000 МО вітаміну D ₃ або вітаміну D ₂
Вітамін D ₃	400, 800, 1000, 2000, 5000, 10 000 і 50 000 МО

Примітка. 1 МО = 25 нг (M.F. Holick. N. Engl. J. Med. – 2007. – 357. – P. 266–281 [3]).

25(OH) D, що визначається як дефіцит вітаміну D, залишається дещо суперечливим. Провокаційні дослідження в дорослих, котрі отримували 50 000 МО вітаміну D₂ один раз на тиждень протягом 8 тижнів разом із препаратами кальцію, продемонстрували значне зниження рівня ПТГ, коли початковий рівень 25(OH)D був нижчий за 20 нг/мл [16]. Кілька, але не всі дослідження мають повідомлення, що рівні ПТГ перебувають у зворотному зв'язку із 25(OH)D і стабілізуються в

дорослих, у яких вміст у крові 25(OH)D перебуває в межах 30–40 нг/мл [20–22, 60]. Ці дані узгоджуються з результатами нещодавнього метааналізу подвійних сліпих рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) щодо порогових показників стегна і профілактики невертебральних переломів за допомогою перорального прийому вітаміну D [56]. У жінок у постменопаузі рівень 25(OH)D у крові збільшився в середньому з 20 до 32 нг/мл, підвищилась ефективність кишкової абсорбції

Таблиця 2

**Показання до вимірювання 25(ОН)D
(кандидати для скринінгу)**

Рахіт
Остеомаляція
Остеопороз
Хронічна хвороба нирок
Печінкова недостатність
Синдром мальабсорбції
Муковісцидоз
Запальні захворювання кишечника
Хвороба Крона
Баріатрія
Радіаційний ентерит
Гіперпаратиреоз
Лікарські препарати: протисудомні препарати, глюкокортикоїди, ліки від СНІДу, ліки імідазолу, наприклад кетоконазол, холестирамін
Діти й дорослі афро-американського та іспанського походження
Вагітні та жінки, що годують груддю
Люди літнього віку з анамнезом падінь
Люди літнього віку з анамнезом нетравматичних переломів
Діти й дорослі, що мають надлишкову вагу (ІМТ 30 кг/м ²)
Гранулематозні розлади
Саркоїдоз
Туберкульоз
Гістоплазмоз
Кокцидіомікоз
Беріліоз
Деякі лімфоми

кальцію до 45–65 % [17]. Таким чином, на основі цих та інших досліджень передбачається, що дефіцит вітаміну D можна визначити як рівень 25(ОН)D, нижчий за 20 нг/мл, недостатність – як вміст 25(ОН)D 21–29 нг/мл і достатню забезпеченість – як рівень 25(ОН)D 30–100 нг/мл [3]. У доповіді ІМ [20] також дійшли висновку, який частково заснований на даних ПТГ, про те, що дефіцит вітаміну D визначається як вміст 25(ОН)D, нижчий за 20 нг/мл. Вони не визнали дослідження Heaney та співавт. про всмоктування кальцію [17] як дослідження, в якому безпосередньо не виміряли поглинання кальцію, і відзначили дослідження Hansen та співавт. [18], в якому показано, що кишкова абсорбція кальцію не збільшується при широкому спектрі рівнів 25(ОН)D у сироватці. Дослідження Heaney та співавт. підкріплюється тим фактом, що визначались зміни поглинання кальцію в кишечнику в жінок, у яких рівень у крові 25(ОН)D становив приблизно 20 нг/мл та піднявся в середньому до 32 нг/мл. Нормалізація ПТГ при певних рівнях 25(ОН)D опосередковано передбачає, що ці значення можуть бути запропоновані для визначення дефіциту й недостатності, і побічно підказує лікувальну тактику. Дослідження в пацієнта під час лікування змін рівня вітаміну D

є важливим [61], а на певних рівнях 25(ОН)D – необхідним і забезпечує вищу якість доказів, а отже, і сильніші рекомендації.

2.0. РЕКОМЕНДОВАНІ ХАРЧОВІ НОРМИ СПОЖИВАННЯ ВІТАМІНУ D ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З РИЗИКОМ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D

Кілька нещодавніх досліджень ІМ [20] показали, що рекомендовані харчові норми (РХН) можуть бути недостатніми, особливо для пацієнтів, які мають певні умови або отримують ліки, що ставлять їх під загрозу дефіциту вітаміну D. У дослідженнях було розглянуто харчові норми, засновані на даних сучасної літератури, які, ми вважаємо, повинні бути рекомендовані для споживання, особливо для пацієнтів, котрі перебувають у групі ризику (табл. 3). Ці рекомендації часто базуються на нижчій якості доказів (думці експертів, консенсусі, висновку з основних наукових експериментів, непорівняльних або порівняльних спостережних досліджень); отже, їх слід розглядати як пропозиції з догляду за хворими.

Рекомендація

2.1. Ми вважаємо, що немовлята й діти віком від 0 до 1 року потребують вітаміну D не менше 400 МО/добу (МО = 25 нг), діти 1 року і старші потребують принаймні 600 МО/добу, щоб забезпечити нормальне зростання кісток. Нині не відомо, чи достатньо вітаміну D у дозі 400 і 600 МО/добу для дітей віком 0–1 року та 1–18 років відповідно, щоб забезпечити увесь потенціал функцій вітаміну D в організмі. Проте для стабільного підвищення рівня у крові 25(ОН)D понад 30 нг/мл (75 нмоль/л) може знадобитися щонайменше 1000 МО/добу вітаміну D (2|⊕⊕⊕⊕).

2.1. Докази

Вік до 18 років

До чинників ризику щодо розвитку дефіциту вітаміну D й рахіту в немовлят зараховують: годування груддю без додаткового прийому вітаміну D, темний колір шкіри, дефіцит вітаміну D в матері [38, 50, 62–68]. У внутрішньоутробному періоді плід повністю залежить від материнського вітаміну D, 25(ОН)D переходить через плаценту в кровообіг плода. Оскільки період напіввиведення 25(ОН)D становить приблизно 2–3 тижні, немовля може мати достатньо вітаміну D протягом кількох тижнів після народження, якщо в матері його було достатньо. Проте більшість вагітних жінок мають дефіцит або недостатність вітаміну D [33–35]. За даними Lee та співавт. [33], під час дослідження 40 пар (мати – дитя) 76 % матерів і 81 % новонароджених мали на момент народження рівень 25(ОН)D у крові, нижчий за 20 нг/мл, незважаючи на те, що під час вагітності матері споживали близько 600 МО/добу

Таблиця 3

Норми споживання вітаміну D, рекомендовані ІМ та Комітетом ендокринологічних практичних настанов

Період життя	Рекомендації ІМ			Рекомендації Комітету для пацієнтів з високим ризиком дефіциту вітаміну D		
	Адекватне споживання (AL)	Середня норма споживання (EAR)	Рекомендовані харчові норми (RDA)	Верхній допустимий рівень споживання	Щоденне споживання	Верхній допустимий рівень споживання
Немовлята						
0–6 місяців	400 МО (10 мг)			1000 МО (25 мг)	400–1000 МО	2000 МО
6–12 місяців	400 МО (10 мг)			1500 МО (38 мг)	400–1000 МО	2000 МО
Діти						
1–3 роки		400 МО (10 мг)	600 МО (15 мг)	2500 МО (63 мг)	600–1000 МО	4000 МО
4–8 років		400 МО (10 мг)	600 МО (15 мг)	3000 МО (75 мг)	600–1000 МО	4000 МО
Чоловіки						
9–13 років		400 МО (10 мг)	600 МО (15 мг)	4000 МО (100 мг)	600–1000 МО	4000 МО
14–18 років		400 МО (10 мг)	600 МО (15 мг)	4000 МО (100 мг)	600–1000 МО	4000 МО
19–30 років		400 МО (10 мг)	600 МО (15 мг)	4000 МО (100 мг)	1500–2000 МО	10 000 МО
31–50 років		400 МО (10 мг)	600 МО (15 мг)	4000 МО (100 мг)	1500–2000 МО	10 000 МО
51–70 років		400 МО (10 мг)	600 МО (15 мг)	4000 МО (100 мг)	1500–2000 МО	10 000 МО
> 70 років		400 МО (10 мг)	800 МО (20 мг)	4000 МО (100 мг)	1500–2000 МО	10 000 МО
Жінки						
9–13 років		400 МО (10 мг)	600 МО (15 мг)	4000 МО (100 мг)	600–1000 МО	4000 МО
14–18 років		400 МО (10 мг)	600 МО (15 мг)	4000 МО (100 мг)	600–1000 МО	4000 МО
19–30 років		400 МО (10 мг)	600 МО (15 мг)	4000 МО (100 мг)	1500–2000 МО	10 000 МО
31–50 років		400 МО (10 мг)	600 МО (15 мг)	4000 МО (100 мг)	1500–2000 МО	10 000 МО
51–70 років		400 МО (10 мг)	600 МО (15 мг)	4000 МО (100 мг)	1500–2000 МО	10 000 МО
> 70 років		400 МО (10 мг)	800 МО (20 мг)	4000 МО (100 мг)	1500–2000 МО	10 000 МО
Вагітні						
14–18 років		400 МО (10 мг)	600 МО (15 мг)	4000 МО (100 мг)	600–1000 МО	4000 МО
19–30 років		400 МО (10 мг)	600 МО (15 мг)	4000 МО (100 мг)	1500–2000 МО	10 000 МО
31–50 років		400 МО (10 мг)	600 МО (15 мг)	4000 МО (100 мг)	1500–2000 МО	10 000 МО
Жінки, що годують груддю*						
14–18 років		400 МО (10 мг)	600 МО (15 мг)	4000 МО (100 мг)	600–1000 МО	4000 МО
19–30 років		400 МО (10 мг)	600 МО (15 мг)	4000 МО (100 мг)	1500–2000 МО	10 000 МО
31–50 років		400 МО (10 мг)	600 МО (15 мг)	4000 МО (100 мг)	1500–2000 МО	10 000 МО

Примітка. * Потреба для матері – 4000–6000 МО/добу (для забезпечення немовляти, якщо дитина не отримує 400 МО/добу).

вітаміну D із пренатальних добавок і двох склянок молока.

Немовлята залежать від впливу сонячних променів або харчового вітаміну D для задоволення їх потреб з моменту народження. Грудне молоко людини й коров'яче молоко незбагачене, містить дуже мало вітаміну D [32]. Тому діти, які харчуються тільки людським грудним молоком, схильні до розвитку дефіциту вітаміну D, особливо в зимовий час, коли ні вони, ні їхні матері не можуть отримати вітамін D від сонячного світла.

За консервативними оцінками для підтримки концентрації в сироватці крові 25(OH)D вище 20 нг/мл немовля, що вживає людське грудне молоко, на Середньому Заході повинно піддаватися впливу сонячного світла влітку близько 30 хв/тиждень тільки в підгузку [69, 70].

Людське молоко й молозиво містять малі кількості вітаміну D, у середньому (15,9 ± 8,6) МО/л [32]. Існує прямий зв'язок між спожитим вітаміном D і вмістом вітаміну D в материнському молоці. Однак навіть коли жінки споживали від 600 до 700 МО/добу, концентрація вітаміну D в їх молоці була тільки 5–136 МО/л [71]. Попередні дані свідчать, що лише при вживанні вітаміну D в дозі 4000–6000 МО/добу його кількість у грудному молоці достатня, щоб задовольнити потребу немовляти [32].

Споживання вітаміну D в дозі 340–600 МО/добу, як повідомляється, має максимальний вплив на лінійне зростання немовлят [72, 73]. Коли китайські немовлята споживають 100, 200 або 400 МО/добу вітаміну D, у них не спостерігається жодних ознак рахіту [74]. Це спостереження узгоджується з даними Jeans [75], отриманими ще в 1950 році, що стало підставою для рекомендації дітям уживати тільки 200 МО/добу вітаміну D. Проте Markestad і Elzouki [76] повідомили, що норвезькі діти вживали вітамін D у кількості 300 МО/добу, і рівень у крові 25(OH)D у них перевищував 11 нг/мл, що на той час уважалося нижчим за нормальний. Однак у звіті IM ідеться про те, що рівень 25(OH)D у крові повинен бути не меншим за 20 нг/мл, а отже, споживання навіть 300 МО/добу не є адекватним для дітей [20, 47, 77].

Медичні працівники повинні бути інформовані щодо шкідливого впливу рахіту на зростання й розвиток кісток, зокрема потенційного впливу на щільність кісток і розвиток максимальної кісткової маси [78]. Ознаки рахіту опорно-рухового апарату добре описано [47, 50, 66, 79, 80].

Американська академія педіатрії та Канадська педіатрична асоціація [77] рекомендують уживати 400 МО/добу вітаміну D. IM [20] рекомендує адекватне споживання вітаміну D для дітей 0–1 і 1–18 років у кількості 400 і 600 МО/добу відповідно. На сьогодні не відомо, чи достатня доза вітаміну D 400 і 600 МО/добу для дітей віком 0–1 рік та 1–18 років відповідно, щоб

забезпечити увесь потенціал функцій вітаміну D в організмі.

У Фінляндії в немовлят, які отримували 2000 МО/добу вітаміну D протягом першого року життя, на 88 % знижується ризик розвитку цукрового діабету 1 типу в наступний 31 рік життя без будь-яких повідомлень про токсичність препарату [81]. У японських дітей, які отримували 1200 МО/добу вітаміну D з грудня по березень, порівняно із плацебо знижувався ризик захворювання на грип А на 42 % [82]. У рандомізованому контрольованому дослідженні афро-американські діти, котрі мали нормальний артеріальний тиск ((16,3 ± 1,4) року) і отримували протягом 16 тижнів 2000 МО/добу, порівняно з дітьми, що вживали 400 МО/добу, мали значно вищий рівень 25(OH)D у сироватці ((36 ± 14) проти (24 ± 7) нг/мл) і значно нижчу жорсткість артеріальної стінки [83]. У минулому діти всіх рас отримували більшу частину дози вітаміну D від впливу сонячних променів і з молока, що збагачене вітаміном D, а отже, не потребували додаткового прийому вітаміну D [3, 84]. Однак зараз діти проводять більше часу в приміщенні, а коли йдуть на вулицю, то часто мають захист від сонця, що обмежує здатність шкіри виробляти вітамін D. Діти та підлітки також менше п'ють D-вітамінізованого молока [28, 29, 85–90]. Існують повідомлення, що діти різного віку мають високий ризик розвитку дефіциту й недостатності вітаміну D і їх наслідків для здоров'я [91–93], але, враховуючи встановлений IM [20] рівень 25(OH)D у сироватці – 20 нг/мл, поширеність дефіциту вітаміну D необхідно перевірити повторно. Немає жодних даних про те, як багато вітаміну D потрібно, щоб запобігти дефіциту вітаміну D у дітей віком 1–9 років. Кілька досліджень показали, що під час пубертату в дітей при споживанні вітаміну D з продуктами харчування у кількості 2,5–10 мг/добу (100–400 МО/добу) рівень 25(OH)D у сироватці перевищував 11 нг/мл [94]. Коли споживання було меншим за 2,5 мг/добу, турецькі діти віком 12–17 років мали рівні 25(OH)D, які відповідали дефіциту вітаміну D, тобто нижчі за 11 нг/мл [95]. У дослідженні, проведеному Maalouf та співавт. у 2008 р. [91], було показано, що ця вікова група потребує 2000 МО/добу вітаміну D для підтримки рівня 25(OH)D у сироватці вище 30 нг/мл. В іншому дослідженні El-Hajj Fuleihan [96] визначено, що розумна потреба у вітаміні D для дітей віком 10–17 років (які, ймовірно, мали достатню кількість сонця для забезпечення вітаміном D) становить 1400 або 14 000 МО вітаміну D₃ на 1 рік. Ті, хто отримав 1400 МО/тиждень, мали рівень у крові 25(OH)D від (14 ± 8) до (17 ± 6) нг/мл, тоді як діти, котрі отримали 14000 МО/тиждень протягом 1 року, мали рівень у крові 25(OH)D від (14 ± 8) до (38 ± 31) нг/мл. Не було відзначено жодних ознак інтоксикації (гіперкальцемія) у

групі, що одержувала 14000 МО/тиждень, хоча три суб'єкти мали високий 25(OH)D у кінці дослідження (103, 161, і 195 нг/мл) [96].

Діти віком 9–18 років мають високі темпи зростання, які супроводжуються помітним збільшенням потреби в кальції та фосфорі для оптимальної мінералізації скелета. У період статевого дозрівання зростає метаболізм 25(OH)D у 1,25(OH)₂D. Водночас збільшення в крові 1,25(OH)₂D підвищує можливість кишечника абсорбувати харчовий кальцій і фосфор для задоволення потреб скелета в цих мінералах під час його інтенсивного зростання. Хоча синтез 1,25(OH)₂D збільшується, на сьогодні немає жодних наукових даних, які демонструють підвищену потребу у вітаміні D в цій віковій групі, можливо, тому що концентрація 1,25(OH)₂D у сироватці приблизно в 500–1000 разів нижча, ніж 25(OH)D (тобто відповідно 15–60 порівняно з 20–100 нг/мл) [97].

Рекомендація

2.2. Ми припускаємо, що люди віком 19–50 років потребують принаймні 600 МО/добу вітаміну D, щоб забезпечити правильне функціонування кісток і м'язів. Не відомо, чи доза 600 МО/добу достатня, щоб забезпечити увесь потенціал функцій вітаміну D. Однак для стабільного підвищення рівня у крові 25(OH)D понад 30 нг/мл може знадобитися щонайменше 1500–2000 МО/добу вітаміну D (2|⊕⊕⊕⊕).

2.2. Докази

Вік 19–50 років

Ця вікова група має ризик розвитку дефіциту вітаміну D у зв'язку зі зменшенням фізичної активності й захистом від сонця. Нині не достатньо вивчений взаємозв'язок між пероральним споживанням вітаміну D і здоров'ям, бракує даних для доказу взаємозв'язку між вітаміном D і здоров'ям кісток [20].

Дуже мало досліджень оцінювали потребу у вітаміні D в цій віковій групі. Проте у великому популяційному дослідженні третьої Національної експертизи охорони здоров'я і харчування (NHANES III) було визначено поріг для оптимального рівня 25(OH)D і щільності кісткової тканини серед 13 432 молодих (20–49 років) і похилих (50+ років) людей різного етнічного та расового походження [98]. Порівняно з низьким рівнем 25(OH)D при високому рівні щільності кісткової тканини перевищує середню на 4,1 % – у молодих білошкірих ($p < 0,0001$), на 1,8 % – у молодих американців мексиканського походження ($p = 0,004$) та на 1,2 % – у молодих темношкірих ($p = 0,08$). У статистичних ділянках регресії високі рівні 25(OH)D у сироватці були асоційовані з високою МЩКТ у діапазоні від 10 до 38 нг/мл у всіх підгрупах. У молодих білошкірих і молодих

американців мексиканського походження високий рівень 25(OH)D був пов'язаний з більш високою МЩКТ, навіть за межами 40 нг/мл. Обстеження 67 білошкірих і 70 темношкірих жінок у пременопаузі, які споживали вітамін D у дозі (138 ± 84) і (145 ± 73) МО/добу відповідно, показали, що рівні 25(OH)D у сироватці перебували в діапазоні його недостатності або дефіциту (рівні ($21,4 \pm 4$) і ($18,3 \pm 5$) нг/мл відповідно) [99].

У зимові місяці (з листопада по травень) в Омасі, штат Небраска, 6 % молодих жінок віком 25–35 років ($n = 52$), які споживали вітамін D у добовій дозі від 131 до 135 МО/добу, мали концентрацію 25(OH)D у сироватці вищу за 20 нг/мл, але нижчу, ніж 30 нг/мл [100]. У здорових дорослих віком 18–84 років, які отримували 1000 МО/добу вітаміну D₃ протягом 3-х місяців зими, збільшився рівень 25(OH)D з ($19,6 \pm 11,1$) до ($28,9 \pm 7,7$) нг/мл [101].

У дослідженні, присвяченому вивченню діапазону доз вітаміну D, повідомляється, що люди, які отримували 10 000 МО/добу вітаміну D₃ протягом 5 місяців, не мали ніяких змін у рівнях кальцію в сироватці або екскреції кальцію із сечею [127]. Дорослі після 18 років, які понад 6 років отримували 50 000 МО вітаміну D₂ кожних 2 тижні (що еквівалентно 3000 МО/добу), мали нормальний рівень кальцію сироватки й не мали ознак токсичності [102].

Рекомендація

2.3. Ми вважаємо, що всім дорослим віком 50–70 років і 70+ потрібно вживати не менше ніж 600 і 800 МО/добу вітаміну D відповідно, щоб забезпечити правильне функціонування кісток і м'язів. На сьогодні не відомо, чи достатньо дози 600 і 800 МО/добу вітаміну D, щоб забезпечити увесь потенціал функцій вітаміну D. Дорослим віком 65 років і старше ми рекомендуємо вітамін D у дозі 800 МО/добу для профілактики падінь і переломів. Проте для підвищення рівня в крові 25(OH)D понад 30 нг/мл може знадобитися принаймні 1500–2000 МО/добу додатково вітаміну D (2|⊕⊕⊕⊕).

2.3. Докази

Чоловіки та жінки після 51 року залежать від сонячних променів через потребу у вітаміні D. Використання одягу й сонцезахисного крему на відкритих ділянках шкіри та зниження споживання D-вітамінізованого молока збільшує ризик розвитку дефіциту вітаміну D [3, 31, 39, 103]. Крім того, з віком знижується здатність шкіри до вироблення вітаміну D₃ [3]. Хоча було припущено, що старіння може зменшити здатність кишечника абсорбувати вітамін D, дослідження з'ясувало, що старіння не змінює всмоктування фізіологічних і фармакологічних доз вітаміну D [101, 104–106].

Звіт ІМ [20] засвідчує, що для підтримки здоров'я кісток рівень 25(OH)D повинен бути принаймні 20 нг/мл. Попередні показники коливалися від менших за 12 нг/мл до вищих за 40 нг/мл [107]. Нещодавно Priemel та співавт. [108] проводили біопсію 675 зразків гребеня клубової кістки в чоловіків і жінок у німецькій популяції (401 чоловік, середній вік 58,2 року, і 270 жінок, середній вік 68,2 року) з метою вивчення структурних гістоморфометричних параметрів, зокрема остеодних індексів. Дослідники повідомили, що, хоча вони не могли встановити мінімальний рівень 25(OH)D, який був пов'язаний із дефектами мінералізації, вони не знайшли патологічного накопичення остеїду в пацієнтів із рівнем 25(OH)D понад 30 нг/мл. Вони дійшли висновку, що в поєднанні із достатнім споживанням кальцію доза вітаміну D повинна забезпечити рівень 25(OH)D у крові 30 нг/мл для підтримки здоров'я скелета. У тому ж дослідженні ІМ [20] дійшли висновку, що рівень 25(OH)D 20 нг/мл достатній, щоб запобігти остеомалії принаймні у 97,5 % населення, і тому для підтримки здоров'я кісток рівень 25(OH)D 20 нг/мл є рекомендованим для дорослого населення.

Багато досліджень оцінювали вплив харчового вітаміну D на рівень 25(OH)D у сироватці, ПТГ і здоров'я кісток, які вимірювалися за МЩКТ, а також фактори ризику у літніх чоловіків і жінок. Кілька рандомізованих подвійних сліпих клінічних випробувань показали недостатні рівні 25(OH)D у старших чоловіків і жінок, які вживали 400 МО/добу вітаміну D [25, 55, 80, 109–112]. Коли чоловіки й жінки отримували вітамін D у дозі 400–1000 МО/добу, у них відзначалося значне зниження кісткової резорбції. У рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні літніх французьких жінок, які вживали препарати кальцію і вітаміну D у дозі 800 МО/добу, відзначалась значно

менша частота неverteбральних і verteбральних переломів [13]. Аналогічне спостереження було проведено серед самотніх чоловіків і жінок у віці 65 років і старше, які отримували 500 мг кальцію і 700 МО/добу вітаміну D [114].

У межах NHANES III досліджувався оптимальний рівень 25(OH)D для забезпечення достатньої МЩКТ у 13 432 осіб, у тому числі у віці 20–49 років і старших за 50 років, а також у людей різних етнічних і расових груп [98]. У статистичних ділянках регресії висока МЩКТ була пов'язана з більш високим рівнем 25(OH)D у сироватці у референтному діапазоні 9–37 нг/мл у всіх підгрупах.

У 2005 р. метааналіз, присвячений високоякісній первинній профілактиці дефіциту вітаміну D і ризику переломів, послідовно виявив, що антипереломна ефективність вітаміну D збільшується при більш високому рівні 25(OH)D (рисунок) [51]. Антипереломна ефективність вітаміну D починається при рівнях 25(OH)D принаймні 30 нг/мл. Цей рівень був досягнутий тільки у випробуваннях, в яких хворі отримували вітамін D₃ в дозі 700–800 МО/добу (на той час не були доступні високоякісні випробування з пероральним прийомом вітаміну D₂). Найактуальніші метааналізи, присвячені антипереломній ефективності, зосереджені на високоякісних подвійних сліпих РКД [55]. За вживання вищих доз вітаміну D – 482–770 МО/добу (з прихильністю хворих до дотримання лікувальної дози) більше знижується ризик неverteбральних переломів у осіб похилого віку, що проживають спільно (–29 %) та у законному шлюбі (–15 %), і його ефект не залежить від додаткового прийому кальцію (–21 % з додатковим прийомом кальцію; –21 % основний ефект вітаміну D). Як і у випадку метааналізу 2005 р., антипереломна ефективність починається

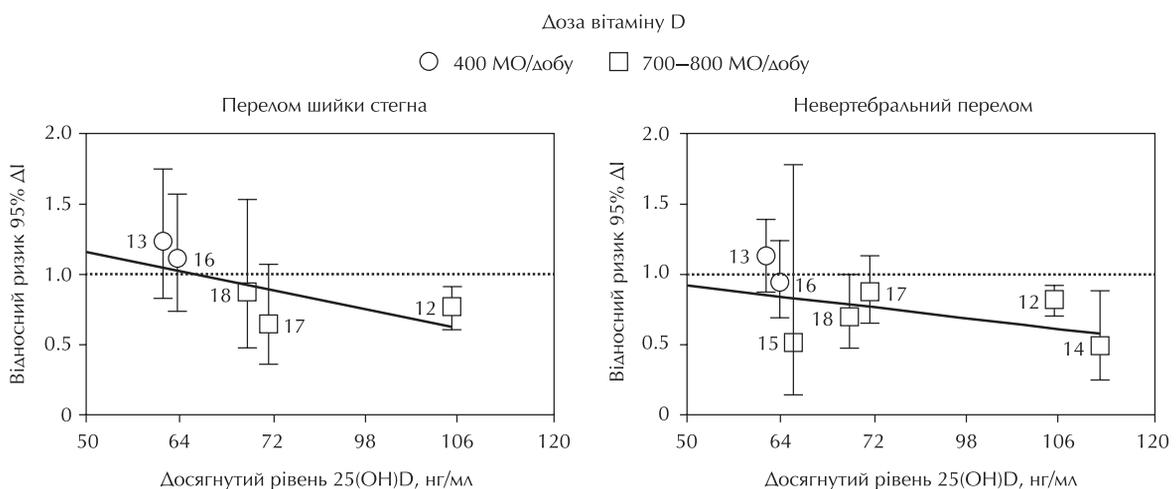


Рисунок. Ефективність досягнутих рівнів 25(OH)D при переломах (Н.А. Bischoff-Ferrari et al. // JAMA. — 2005. — 293. — Р. 2257–2264 [51]).

Для перерахунку нмоль/л в нг/мл поділити на 2,496.

ся в разі рівня 25(OH)D принаймні 30 нг/мл (75 нмоль/л).

М'язова слабкість — характерна особливість клінічного синдрому гострого дефіциту вітаміну D. До клінічних виявів вітамін-D-дефіцитної міопатії зараховують м'язову слабкість, дифузний м'язовий біль і таке порушення ходи, як хода перевальцем [115, 116]. Подвійне сліпе РКД продемонструвало, що лікування вітаміном D₃ у дозі 800 МО/добу протягом 5 місяців дає в результаті 4–11 % приросту в силі або функціях м'язів нижніх кінцівок [80, 117], поліпшення на 28 % стійкості тіла [117, 118] і скорочення до 72 % кількості падінь [119] у дорослих старше 65 років.

Кілька систематичних оглядів і метааналізів продемонстрували зниження падінь, пов'язаних із заходами щодо підвищення рівня 25(OH)D. Mughal та співавт. [120] показали, що такі втручання були пов'язані зі статистично значущим зниженням ризику падінь (відношення шансів (ВШ) = 0,84, 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,76–0,93; неспідовність (I²) 61 %; 23 досліджень). Цей ефект був помітнішим у пацієнтів, які мали дефіцит вітаміну D на початку дослідження. Результати інших досліджень відповідні. Метааналіз лише п'яти високоякісних подвійних сліпих РКД (n = 1237) виявив, що вітамін D знижує ризик падіння на 22 % (поправка ВШ = 0,78, 95 % ДІ, 0,64–0,92) порівняно з кальцієм або плацебо [116]. У двох випробуваннях із загальною кількістю 259 суб'єктів, що застосовували 800 МО/добу вітаміну D₃ протягом 2–3 місяців [117, 121], поправка ВШ склала 0,65 (95 % ДІ, 0,40–1,00) [116], у той час як дози 400 МО/добу було недостатньо, щоб знизити ймовірність падінь [122]. Важливість дози вітаміну D в мінімізації ризику падінь було підтверджено у багатодозовому подвійному сліпому РКД серед 124 осіб, що проживали у будинках престарілих і отримували 200, 400, 600 або 800 МО/добу вітаміну D чи плацебо протягом 5 місяців [119], а також за результатами метааналізу 2009 р. [52]. Серед учасників, які отримували 800 МО/добу, рівень падінь був на 72 % меншим, ніж у тих, хто приймав плацебо або нижчі дози вітаміну D (коефіцієнт = 0,28, 95 % ДІ, 0,11–0,75).

У метааналізі 2009 р., присвяченому поповненню вітаміну D, було ідентифіковано вісім високоякісних РКД (n = 2426), в яких спостерігалася неоднорідність дози вітаміну D (низька доза < 700 МО/добу порівняно з вищою дозою від 700 до 1000 МО/добу; p = 0,02) і досягнення рівня 25(OH)D (< 24 нг/мл порівняно з 24 нг/мл; p = 0,005). Вища доза додаткового вживання вітаміну D знижує ризик падіння на 19 % (об'єднаний відносний ризик (ВР) = 0,81, 95 % ДІ, 0,71–0,92; n = 1921 у семи випробуваннях). Падіння не були знижені при низьких дозах додаткового вітаміну D (об'єднаний ВР = 1,10; 95 % ДІ, 0,89–1,35 у

двох випробуваннях) або при концентрації 25(OH)D у сироватці нижче 24 нг/мл (об'єднаний ВР = 1,35, 95 % ДІ, 0,98–1,84). На високих дозах вітаміну D метааналіз документально підтвердив зниження ризику падіння на 38 % за тривалості лікування від 2 до 5 місяців і стійкий ефект зниження кількості падінь на 17 % за тривалості лікування від 12 до 36 місяців [52]. Зовсім нещодавно ІМ зробив дуже ретельний огляд впливу вітаміну D на запобігання падінню [20]. Дослідники дійшли висновку, що вплив вітаміну D на запобігання падінням суперечливий, на відміну від оцінки Міжнародного фонду остеопорозу у 2010 р. та оцінки Агентства з охорони здоров'я дослідження і якості профілактичних послуг США у 2011 р. [123]: обидві організації рекомендували вітамін D як ефективний препарат профілактики падіння в людей літнього віку.

Рекомендація

2.4. Ми вважаємо, що вагітним і жінкам, які годують груддю, потрібно вживати не менше 600 МО/добу вітаміну D й визнаємо, що принаймні 1500–2000 МО/добу вітаміну D може бути необхідно для підтримки рівня 25(OH)D у крові вище 30 нг/мл (2|⊕⊕⊕⊕).

2.4. Докази

Вагітність і лактація

Протягом першого і другого триместру у плода утворюються й розвиваються більшість систем і органів та закладається колагеновий матрикс його скелета. Протягом останнього триместру у плода починається кальцифікація скелета, унаслідок чого збільшується материнський попит на кальцій. Цей попит задовольняється за рахунок збільшення утворення 1,25(OH)₂D нирками і плацентою матері. Концентрація 1,25(OH)₂D у сироватці поступово збільшується під час першого і другого триместрів вагітності завдяки збільшенню концентрації вітамін-D-зв'язувального білка в крові матері. Однак рівні вільного 1,25(OH)₂D, який відповідає за підвищення всмоктування кальцію в кишечнику, збільшується тільки протягом третього триместру. Вагітні жінки мають високий ризик формування дефіциту вітаміну D, що підвищує ризик прееклампсії [34] і кесаревого розтину [124]. Щоденні дози 600 МО не запобігають розвитку дефіциту вітаміну D у вагітних жінок [34, 124]. Їх щоденна дієта повинна містити полівітаміни, які вмщують щонайменше 400 МО вітаміну D з додатковим прийомом як мінімум 1000 МО вітаміну D.

Під час годування груддю мати потребує збільшення ефективності абсорбції харчового кальцію для забезпечення достатнього його вмісту в молоці. Метаболізм 25(OH)D в 1,25(OH)₂D посилюється у відповідь на цей новий попит. Однак,

оскільки концентрація $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у сироватці в 500–1000 разів менше, ніж $25(\text{OH})\text{D}$, то його підвищений метаболізм, імовірно, суттєво не змінює добову потребу у вітаміні D. Щоб підтримувати рівень $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці вище 30 нг/мл, жінки, які годують груддю, повинні вживати хоча б полівітаміни, що містять 400 МО вітаміну D разом із принаймні 1000 МО вітаміну D щодня. Для задоволення потреб немовляти, яке годується тільки грудним молоком, матері потрібно 4000–6000 МО/добу для достатньої кількості вітаміну D в її молоці [32]. Таким чином, під час лактації жінкам, можливо, потрібно приймати як мінімум 1400–1500 МО/добу вітаміну D, а також для задоволення потреби свого немовляти необхідно 4000–6000 МО/добу, якщо вони не хочуть давати немовляті вітамін D.

Рекомендація

2.5. Ми вважаємо, що діти й дорослі з ожирінням або ті, які приймають протисудомні препарати, глюкокортикоїди, протигрибкові препарати, такі як кетоконазол та препарати для лікування СНІДу, мають уживати вітаміну D не менше ніж у два-три рази більше для їх вікової групи, щоб забезпечити функції вітаміну D в організмі (2⊕⊕⊕⊕).

2.5. Докази

Ожиріння і ліки

Дорослі з ожирінням ($\text{ІМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) мають високий ризик розвитку дефіциту вітаміну D, тому що жир тіла ізолює жиророзчинний вітамін. Коли дорослі з ожирінням піддаються впливу штучного сонячного світла або отримують перорально дозу вітаміну D_2 50 000 МО, в їхній крові рівні вітаміну D піднімаються не більше ніж на 50 % порівняно з людьми, які не страждають на ожиріння. Пацієнти, котрі вживають кілька протисудомних препаратів, глюкокортикоїди або лікуються проти СНІДу, мають підвищений ризик дефіциту вітаміну D, тому що ці ліки збільшують катаболізм $25(\text{OH})\text{D}$ [3, 42, 43].

Рекомендація

2.6. Ми вважаємо, що максимальна доза вітаміну D, яка не повинна бути перевищена без медичного контролю, повинна становити для дітей до 6 місяців – 1000 МО/добу, для дітей від 6 місяців до 1 року – 1500 МО/добу, для дітей у віці 1–3 років – принаймні 2500 МО/добу, для дітей віком 4–8 років – 3000 МО/добу, для дітей старше 8 років – 4000 МО/добу. Проте, щоб усунути дефіцит вітаміну D, можуть бути необхідними вищі дози: для дітей 0–1 року – 2000 МО/добу, для дітей 1–18 років – 4000 МО/добу, для молоді старше 19 років і дорослих – 10 000 МО/добу (2⊕⊕⊕⊕).

2.6. Докази

Вітамін D – це жиророзчинний вітамін, що зберігається в жировій тканині. Тому існує занепокоєння щодо можливої токсичності вітаміну D. У пацієнтів із ожирінням, які пройшли хірургічне лікування, у жирі виявлено рівень вітаміну D у кількості 4–320 нг/г, проте у них не виявлено жодних істотних змін рівня $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові через 3, 6 і 12 місяців після операції [125]. Обмежені дані на людях [125, 126] показують відносно низький рівень вмісту вітаміну D в жирових відкладеннях. У Фінляндії в новонароджених, які вживали принаймні 2000 МО/добу вітаміну D протягом 1 року, не тільки не було відмічено будь-яких несприятливих побічних ефектів, а й спостерігалася можливість таким чином знизити ризик розвитку цукрового діабету 1 типу на 88 % у пізньому віці [81].

Дівчатка у препубертатному й пубертатному періоді, які отримали вітамін D у дозі 2000 МО/добу протягом 1 року, продемонстрували поліпшення стану м'язів без будь-яких несприятливих побічних ефектів [96]. Дослідження діапазонів доз показало, що 10 000 МО/добу вітаміну D_3 протягом 5 місяців у чоловіків не змінювали ні екскреції кальцію із сечею, ні вміст кальцію в сироватці [127]. Шестирічні спостереження за чоловіками й жінками віком 18–84 років, які отримували вітамін D_2 у дозі 3000 МО/добу, визначили відсутність змін рівня кальцію в сироватці крові або підвищений ризик утворення каменів у нирках [102]. Проте сьогодні не вистачає довгострокових досліджень, присвячених діапазонам доз у дітей. На основі всієї доступної літератури дослідники дійшли висновку, що токсичність вітаміну D рідкісна, викликається випадковим або навмисним прийомом надмірно високої кількості вітаміну D. Не відомо, який верхній рівень $25(\text{OH})\text{D}$ безпечний для уникнення гіперкальціємії, більшість досліджень у дітей і дорослих містять висновки, що для появи будь-якого занепокоєння рівні в крові повинні бути вищими за 150 нг/мл. Таким чином, верхній допустимий рівень споживання у 100 нг/мл забезпечує зниження ризику розвитку гіперкальціємії [3, 96]. У звіті ІМ [20] рекомендовано, що верхній допустимий рівень споживання вітаміну D повинен становити для дітей до 6 місяців – 1000 МО/добу, для дітей від 6 місяців до 1 року – 1500 МО/добу, для дітей віком 1–3 років – принаймні 2500 МО/добу, для дітей 4–8 років – 3000 МО/добу, для дітей 9 років і старше та дорослих верхній допустимий рівень споживання вітаміну D повинен становити 4000 МО/добу. Ці рекомендації засновані на різних спостереженнях, починаючи з 1940-х років. Вони також визнали, що високе споживання кальцію разом із високим споживанням вітаміну D посилює ризик гіперкальціємії. Нуррönen та співавт. [81] відзначили, що діти на першому році життя отримували 2000 МО/добу вітаміну D без будь-яких

неприємних токсичних ефектів. Для профілактики рахіту діти протягом першого року життя отримували аж 250 000 МО вітаміну D в одній ін'єкції без повідомлення про токсичність. Таким чином, обґрунтований верхній допустимий рівень споживання вітаміну D для дітей віком від 0 до 1 року становить 2000 МО/добу. У малюків, які отримували 2000 МО/добу вітаміну D протягом 6 тижнів, рівень у крові 25(OH)D піднявся від 17 до 36 нг/л без будь-яких повідомлень про токсичність [47]. Хоча немає жодних довгострокових досліджень, які вивчали вплив вищих доз вітаміну D на рівень кальцію в сироватці, немає повідомлень про випадки інтоксикації вітаміном D, у літературі припустили, що споживання вітаміну D у дозі понад 4000 МО/добу викликає гіперкальціємію. У здорових дорослих людей, які протягом 5 місяців приймали 10 000 МО/добу вітаміну D, не відмічалось ні гіперкальціємії, ні підвищеної екскреції кальцію із сечею, який слугує найбільш чутливим індикатором для потенційних ефектів інтоксикації вітаміном D [127]. Тобто для дорослих обґрунтований верхній допустимий рівень споживання вітаміну D становить 10 000 МО/добу.

Таким чином, додаткове вживання вітаміну D не повинно бути проблемою, за винятком деяких груп населення, які можуть бути більш чутливі до нього. Пацієнти, котрі мають хронічні гранульомні розлади, зокрема саркоїдоз або туберкульоз, хронічні грибкові інфекції, а також деякі пацієнти з лімфомою мають активні макрофаги, що виробляють $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у нерегульованому вигляді [3, 44]. У цих пацієнтів наявне підвищене поглинання кальцію в кишечнику та мобілізація кальцію з кісток, що може призвести до гіперкальціємії та гіперкальціємії. Таким чином, у цих хворих рівні 25(OH)D і кальцію мають перебувати під ретельним наглядом. Гіперкальціємія й гіперкальціємія зазвичай спостерігаються тільки у хворих із гранульомними розладами, коли рівень 25(OH)D у крові перевищує 30 нг/мл [44].

3.0. ЛІКУВАННЯ І СТРАТЕГІЇ ПРОФІЛАКТИКИ

Рекомендація

3.1. Ми рекомендуємо використовувати вітамін D₂ або вітамін D₃ для лікування і профілактики дефіциту вітаміну D (2|⊕⊕⊕⊕).

3.1. Докази

Деякі [47, 101, 128], але не всі [129–131] дослідження показали, що обидва вітаміни D₂ і D₃ ефективні в підтримці в сироватці рівня 25(OH)D. Два метааналізи подвійного сліпого РКД визначили зменшення частоти падінь і нехребетних переломів у разі прийому вітаміну D₂ порівняно з вітаміном D₃ [52, 56].

Низка досліджень із використанням вітаміну D₂ і вітаміну D₃ зафіксували зміни 25(OH)D у сироватці крові після шестирічного лікування [47, 96, 102], і в дослідженнях діапазонів доз протягом 5 місяців безперервної терапії були отримані дані щодо стаціонарних заходів, необхідних для отримання й підтримки зазначеного рівня 25(OH)D [127]. Результати цих досліджень сходяться на тому, що темп зростання рівня 25(OH)D у сироватці крові становить приблизно 0,4 нг/мл/мкг/добу, а це означає, що прийом усередину по 100 МО/добу вітаміну D підвищує рівень 25(OH)D сироватки приблизно менше ніж на 1 нг/мл [101, 127]. Наприклад, типовому пацієнтові з рівнем у сироватці 25(OH)D 15 нг/мл потрібне додаткове щоденне введення близько 1500 МО вітаміну D₂ або вітаміну D₃ для досягнення й підтримки рівня 30 нг/мл. Більшість із цих досліджень проведені в дорослих. Аналогічні зміни рівня 25(OH)D були відзначені в дітей [47, 96]; у 2–3 рази більше вітаміну D потрібно для досягнення цього ж рівня 25(OH)D у сироватці крові в пацієнтів, які страждають на ожиріння [3, 38, 42].

Вітамін D можна приймати на порожній шлунок або з їжею. Він не вимагає харчового жиру для всмоктування. Вітамін D приймається тричі на рік, один раз на тиждень або один раз на день, може бути ефективним у підтримці рівня 25(OH)D у сироватці крові в дітей і дорослих [23, 47, 61, 96, 102].

Рекомендація

3.2. Для немовлят і дітей ясельного віку віком 0–1 року, які мають дефіцит вітаміну D, ми пропонуємо починати лікування з дози 2000 МО/добу вітаміну D₂ або вітаміну D₃ чи з дози 50 000 МО вітаміну D₂ або вітаміну D₃ один раз на тиждень протягом 6 тижнів до досягнення рівня 25(OH)D у крові вище за 30 нг/мл, потім перейти на підтримувальну терапію в дозі 400–1000 МО/добу (2|⊕⊕⊕⊕).

3.2. Докази

Немовлята й малюки із дефіцитом вітаміну D, які отримали 2000 МО вітаміну D₂ або вітаміну D₃ на день або 50 000 МО вітаміну D₂ на тиждень протягом 6 тижнів, показали еквівалентні збільшення рівнів 25(OH)D в сироватці [47]. Ніяких ознак інтоксикації вітаміном D не спостерігалось при будь-яких із трьох схем лікування.

Діти з рахітом успішно лікувались 600 000 МО вітаміну D перорально або в/м один раз на рік [47, 50]. У США є два фармацевтичних препарати вітаміну D. Для маленьких дітей вітамін D₂ доступний у рідкій формі із концентрацією 8000 МО/мл, а для дітей старшого віку й дорослих — у желатинових капсулах, що містять 50 000 МО вітаміну D₂.

Рекомендація

3.3. Для дітей віком 1–18 років, які мають дефіцит вітаміну D, ми пропонуємо починати лікування з дози 2000 МО/добу вітаміну D₂ або вітаміну D₃ протягом принаймні 6 тижнів чи з дози 50 000 МО вітаміну D₂ один раз на тиждень протягом не менше 6 тижнів для досягнення рівня 25(OH)D у крові вище 30 нг/мл, потім перейти на підтримувальну терапію в дозі 600–1000 МО/добу (2|⊕⊕⊕⊕).

3.3. Докази

Діти різного віку схильні до розвитку недостатності та дефіциту вітаміну D [3, 29, 47, 77, 84–90]. Існують застереження, що на сьогодні ми не знаємо, який має бути оптимальний рівень 25(OH)D сироватки за будь-якого функціонального стану. Немовлята й малюки із дефіцитом вітаміну D, які отримали 2000 МО вітаміну D₂ або вітаміну D₃ на день чи 50 000 МО вітаміну D₂ на тиждень протягом 6 тижнів, показали еквівалентні збільшення рівней 25(OH)D в сироватці [47]. Відсутні повні дані для настанови дитячим лікарям з лікування дітей раннього віку із недостатністю вітаміну D. Одне дослідження показало, що немовлята із дефіцитом вітаміну D, які отримують одноразову дозу ергокальциферолу, вищу за 300 000 МО, мають високий ризик гіперкальціємії [132]. Таким чином, більшість лікарів-педіатрів використовують низькі дози щодня або щотижня. Особлива увага повинна приділятися дітям із синдромом Вільямса та іншими захворюваннями, які сприяють гіперкальціємії [133]. Деякі дослідження показують, що в дітей, котрі отримують дорослі дози вітаміну D, відбуваються зміни рівнів 25(OH)D у сироватці, аналогічні тим, які спостерігаються в дорослих [47, 96]. Відповідно до висновків Maalouf та співавт. [91], ця вікова група потребує 2000 МО/добу вітаміну D для підтримки рівня понад 30 нг/мл. У дітей, які отримали 1400 МО на тиждень, рівень 25(OH)D у сироватці збільшився з (14 ± 9) до (17 ± 6) нг/мл, тоді як у дітей, що отримували 14 000 МО на тиждень протягом 1 року, рівень 25(OH)D в крові збільшився із (14 ± 8) до (38 ± 31) нг/мл.

Рекомендація

3.4. Ми вважаємо, що всі дорослі, які мають дефіцит вітаміну D, повинні отримувати 50 000 МО вітаміну D₂ або вітаміну D₃ один раз на тиждень протягом 8 тижнів чи його еквівалент 6000 МО вітаміну D₂ або вітаміну D₃ щодня до досягнення рівня 25(OH)D у крові вище за 30 нг/мл з подальшим переходом на підтримувальну терапію в дозі 1500–2000 МО/добу (2|⊕⊕⊕⊕).

3.4. Докази

Доза 50 000 МО вітаміну D₂ один раз на тиждень протягом 8 тижнів часто ефективна в лікуванні дефіциту вітаміну D у дорослих [3, 16]. У

пацієнтів без збільшення рівня 25(OH)D у крові слід виключити целиакію або прихований кістозний фіброз за умови, що вони отримують адекватне лікування. Для запобігання рецидиву дефіциту вітаміну D в підтримці рівнів 25(OH)D у крові від 35 до 50 нг/мл ефективною є доза 50 000 МО вітаміну D₂ один раз на два тижні без будь-яких несприятливих ефектів токсичності. Дорослі з ожирінням для профілактики й лікування дефіциту вітаміну D повинні приймати принаймні у 2–3 рази більше вітаміну D [38, 42].

Альтернативні стратегії для мешканців будинків престарілих включають використання вітаміну D₂ у дозі 50 000 МО тричі на тиждень протягом 1 місяця [134] або 100 000 МО вітаміну D кожних 4 місяці [61].

Рекомендація

3.5. Пацієнтам із ожирінням та синдромами порушення всмоктування і пацієнтам, які вживають ліки, що впливають на метаболізм вітаміну D, ми пропонуємо у 2–3 рази вищі дози, принаймні 6000–10 000 МО/добу вітаміну D для лікування дефіциту вітаміну D до досягнення рівня 25(OH)D у крові вище 30 нг/мл з наступною підтримувальною терапією 3000–6000 МО/добу (2|⊕⊕⊕⊕).

3.5. Докази

Дорослі з ожирінням для лікування і профілактики дефіциту вітаміну D повинні приймати принаймні у 2–3 рази більше вітаміну D (якнайменше 6000–10 000 МО/добу) [42, 135]. Пацієнти, котрі приймають протисудомні препарати, глюкокортикоїди й безліч інших ліків, що підвищують активацію рецепторів стероїдних ксенобіотиків, які призводять до руйнування 25(OH)D і 1,25(OH)₂D, для лікування і профілактики дефіциту вітаміну D часто потребують принаймні у 2–3 рази більше вітаміну D (якнайменше 6000–10 000 МО/добу) [3, 43]. В обох групах необхідний моніторинг рівня 25(OH)D у сироватці крові й регулювання дозування вітаміну D для досягнення рівня 25(OH)D вище 30 нг/мл.

Рекомендація

3.6. У пацієнтів із екстраренальною секрецією 1,25(OH)₂D ми пропонуємо моніторинг рівня 25(OH)D і кальцію в сироватці крові під час лікування вітаміном D для запобігання гіперкальціємії (2|⊕⊕⊕⊕).

3.6. Докази

Пацієнти, які страждають на хронічні гранульомні розлади, зокрема саркоїдоз, туберкульоз та хронічні грибкові інфекції, а також деякі пацієнти із лімфомою мають активовані макрофаги, які утворюють 1,25(OH)₂D нерегульованим способом

[3, 44]. У цих пацієнтів наявне підвищене поглинання кальцію в кишечнику та мобілізація кальцію з кісток, що може призвести до гіперкальціурії та гіперкальціємії. Такі пацієнти потребують лікування вітаміном D з метою підвищення в крові рівня 25(OH)D приблизно до 20–30 нг/мл для запобігання метаболічному захворюванню кісток, зумовленому дефіцитом вітаміну D, з одночасним пом'якшенням гіперкальціурії та гіперкальціємії. Отже, рівні 25(OH)D і кальцію в них повинні перебувати під ретельним наглядом. Гіперкальціурія й гіперкальціємія зазвичай спостерігаються тільки у хворих із гранульомними розладами, коли рівень 25(OH)D у крові перевищує 30 нг/мл [44].

Рекомендація

3.7. Для пацієнтів, хворих на первинний гіперпаратиреоз, які мають дефіцит вітаміну D, ми пропонуємо лікування вітаміном D у міру необхідності. Рівень кальцію в сироватці крові необхідно постійно контролювати (2|⊕⊕⊕⊕).

3.7. Докази

Пацієнти, хворі на первинний гіперпаратиреоз і гіперкальціємію, часто мають дефіцит вітаміну D. Важливо усунути дефіцит і підтримувати вітамін D на достатньому рівні. У більшості пацієнтів рівень кальцію в сироватці не збільшується, а ПТТ в сироватці може навіть зменшуватися [45]. Слід перевіряти рівень кальцію в сироватці.

4.0. ІНШІ ФУНКЦІЇ ВІТАМІНУ D, НЕ ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ МЕТАБОЛІЗМОМ КАЛЬЦІЮ

Рекомендація

4.1. Ми рекомендуємо призначати вітамін D для запобігання падінням. Ми не рекомендуємо щоденно призначати вітамін D з метою запобігання серцево-судинним захворюванням або смерті чи для поліпшення якості життя (2|⊕⊕⊕⊕).

4.1. Докази

Оскільки більшість тканин і клітин в організмі мають рецептори до вітаміну D, рівні $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ поряд з іншими факторами впливають на експресію однієї третини геному людини, багато досліджень показало асоціацію дефіциту вітаміну D із підвищеним ризиком розвитку понад десяти видів раку, у тому числі товстої кишки, простати, молочної залози, підшлункової залози; автоімунних захворювань, зокрема цукрового діабету 1 та 2 типів, ревматоїдного артрити, хвороби Крона, розсіяного склерозу; інфекційних захворювань, а також серцево-судинних захворювань. Існує, однак, дуже

мало РКД з вивчення адекватного діапазону дозування й можливості вітаміну D знизити ризик виникнення хронічних захворювань для забезпечення I рівня доказів [20]. У профілактиці розвитку раку в жінок у постменопаузі, які отримували 1100 ОД вітаміну D₃ в день разом із препаратами кальцію, як показує дослідження Larre та співавт. [136], скоротився загальний ризик розвитку раку більше ніж на 60 %. Це було пов'язано зі збільшенням середнього рівня 25(OH)D сироватки із 29 до 39 нг/мл. Кілька досліджень показали, що ризик розвитку раку товстої кишки поступово ставав нижчим, коли рівень 25(OH)D сироватки збільшився до 30–32 нг/мл. Однак, оскільки значення понад 30–32 нг/мл є рідкістю, більшість спостережень не поширюється за межі цього рівня і, таким чином, дані спостереження майже нічого не говорять про оптимальні рівні 25(OH)D.

Кілька досліджень встановили зв'язок між рівнем 25(OH)D і гіпертонією, кальцифікацією коронарних артерій, поширеними хворобами серця [137–140]. Переважно при інфаркті міокарда було встановлено зворотний зв'язок його залежності від рівня 25(OH)D плазми. ВР при інфаркті міокарда для пацієнтів із рівнями на медіані або високими становив 0,43 (95 % ДІ, 0,27–0,69) порівняно з пацієнтами, що мають рівні нижче медіани. Так само в людей із рівнями нижче 15 нг/мл спостерігалось багатофакторне скориговане відношення ризиків з поправкою 1,62 (95 % ДІ, 1,11–2,36) виникнення серцево-судинних подій порівняно з тими, у кого рівень перевищує 15 нг/мл [137]. Крім того, хоча дефіцит вітаміну D задокументований у тих, хто вижив у довгостроковому періоді після інсульту, і пов'язаний із післяінсультними переломами стегна, нещодавні повідомлення продемонстрували низькі рівні 25(OH)D у пацієнтів із гострим інсультом, а отже, дефіцит, імовірно, передував інсульту й може бути потенційним чинником ризику для нього [141].

Таким чином, два систематичних огляди, а також метааналізи, котрі узагальнили кращі доступні дослідження, свідчать про вплив вітаміну D на функціональні результати (травмування, біль, якість життя) і серцево-судинні наслідки (смерть, інсульт, інфаркт міокарда, кардіометаболічні чинники ризику) [120, 142].

Підвищення рівня вітаміну D пов'язане із незначним і потенційно тривалим зниженням смертності, що узгоджується в різних дослідженнях (BR = 0,96; 95 % ДІ, 0,93–1,00; p = 0,08; I² = 0%). Не було відмічено жодного істотного впливу на інфаркт міокарда (BR = 1,02; 95 % ДІ, 0,93–1,13; p = 0,64; I² = 0 %), інсульт (BR = 1,05; 95 % ДІ, 0,88–1,25; p = 0,59; I² = 15 %), фракції ліпідів, глюкозу або кров'яний тиск; результати були суперечливими, за даними різних досліджень, а сумарні оцінки тривіальними в абсолютному вираженні [142]. З погляду функціональних результатів було

доведено зниження ризику падінь, як згадувалося раніше, і відсутність впливу на біль або якість життя. Докази підтримки останніх результатів були рідкісними, суперечливими і мали нижчу якість.

4.1. Значущість

Робоча група визнає загальну низьку якість доказів у цій галузі [20] і той факт, що багато рекомендацій засновані на розумінні фармакокінетики вітаміну D, біології кісток і мінералів, основних наукових експериментах і епідеміологічних дослідженнях. Проте у прийнятих рекомендаціях робоча група надавала найбільшого значення збереженню здоров'я опорно-рухового апарату, профілактиці рахіту в дітей та захворювання кісток у дорослих і меншого значення — цінності вітаміну D й потенційній токсичності. Прийом вітаміну D, імовірно, недорогий і буде економічно ефективним, особливо в лікуванні хворих на остеопороз, рахіт, остеомаліцію. Вартість і використання ресурсів в інших сферах менш відомі. Достатньо доказів із високим рівнем упевненості, що токсичність вітаміну D в рекомендованих дозах дуже мало ймовірна. Робоча група також визнає, що наука стрімко змінюється в цьому напрямі і що рекомендації, вочевидь, мають бути переглянуті в міру накопичення майбутніх доказів.

МАЙБУТНІ НАПРЯМИ

Необхідне розуміння того, що сонце слугує основним джерелом вітаміну D для дітей і дорослих і що без сонячної експозиції важко або неможливо отримати достатню кількість вітаміну D із харчових джерел без добавок для задоволення потреб

організму. Занепокоєння з приводу меланоми та інших типів раку шкіри вимагає недопущення надмірного впливу опівденного сонця. Ці спостереження зміцнили аргументи на користь добавок, особливо для людей, які живуть вище 33° широти [143]. Усі наявні дані передбачають, що діти й дорослі для запобігання рахіту й остеомаліції повинні підтримувати рівень 25(OH)D у крові понад 20 нг/мл. Однак для досягнення максимального впливу вітаміну D на обмін кальцію, на кістки і м'язовий метаболізм рівень 25(OH)D у крові має перевищувати 30 нг/мл. У численних епідеміологічних дослідженнях висловлено припущення, що рівень 25(OH)D у крові понад 30 нг/мл може мати додаткові переваги для здоров'я за рахунок зниження ризику поширених видів раку, аутоімунних захворювань, цукрового діабету 2 типу, серцево-судинних та інфекційних захворювань.

Мало РКД використовували таку кількість вітаміну D, яка піднімає рівень 25(OH)D у крові понад 30 нг/мл, тому залишається відповідний скептицизм стосовно потенціалу інших функцій вітаміну D, не пов'язаних із метаболізмом кальцію. Водночас у доповіді ІМ [20] висловлено занепокоєння у зв'язку з деякими дослідженнями, у яких було показано, що смертність від усіх причин збільшується, коли рівень 25(OH)D у крові вищий, ніж приблизно 50 нг/мл. Українцям необхідні РКД, які б оцінили ефекти вітаміну D в діапазоні доз 2000—5000 МО/добу та інші функції вітаміну D, не пов'язані із метаболізмом кальцію. Немає жодних доказів того, що існує і зворотний бік підвищення споживання вітаміну D в дітей і дорослих, за винятком тих, хто має хронічні гранульомні розлади або лімфоми.

ЛІТЕРАТУРА

- Atkins D., Best D., Briss P.A. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations // *BMJ*. — 2004. — 328. — P. 1490.
- Swiglo B.A., Murad M.H., Schunemann H.J. et al. 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. — 93. — P. 666–673.
- Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 357. — P. 266–281.
- Holick M.F. Vitamin D: a D-lightful health perspective // *Nutr. Rev.* — 2008. — 66 (10 Suppl. 2). — P. S182–S194.
- Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — 87. — P. 080S–1086S.
- Holick M.F., Chen T.C., Sauter E.R. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story // *J. Bone Miner. Res.* — 2007. — 22 (suppl. 2). — P. V28–V33.
- Moan J., Porojnicu A.C., Dahlback A., Setlow R.B. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2008. — 105. — P. 668–673.
- DeLuca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — 80 (6 Suppl.). — P. 1689S–1696S.
- Christakos S., Dhawan P., Liu Y. et al. New insights into the mechanisms of vitamin D action // *J. Cell Biochem.* — 2003. — 88. — P. 695–705.
- Heaney R.P. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — 80 (6 Suppl.). — P. 1706S–1709S.
- Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2005. — 289. — P. F8–F28.
- Adams J.S., Hewison M. Update in vitamin D // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 471–478.
- Liu P.T., Stenger S., Li H. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response // *Science*. — 2006. — 311. — P. 1770–1773.
- Bouillon R., Bischoff-Ferrari H., Willett W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man // *J. Bone Miner. Res.* — 2008. — 23. — P. 974–979.
- Naggal S., Na S., Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands // *Endocr. Rev.* — 2005. — 26. — P. 662–687.
- Malabanan A., Veronikis I.E., Holick M.F. Redefining vitamin D insufficiency // *Lancet*. — 1998. — 351. — P. 805–806.
- Heaney R.P., Dowell M.S., Hale C.A., Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2003. — 22. — P. 142–146.
- Hansen K.E., Jones A.N., Lindstrom M.J. et al. Vitamin D insufficiency: disease or no disease? // *J. Bone Miner. Res.* — 2008. — 23. — P. 1052–1060.
- Bischoff-Ferrari H.A., Can U., Staehelin H.B. et al. Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients // *Bone*. — 2008. — 42. — P. 597–602.
- IOM (Institute of Medicine) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. — Washington DC: The National Academies Press, 2011.
- Chapuy M.C., Schott A.M., Gambero P. et al. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter: EPIDOS Study Group // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — 81. — P. 1129–1133.

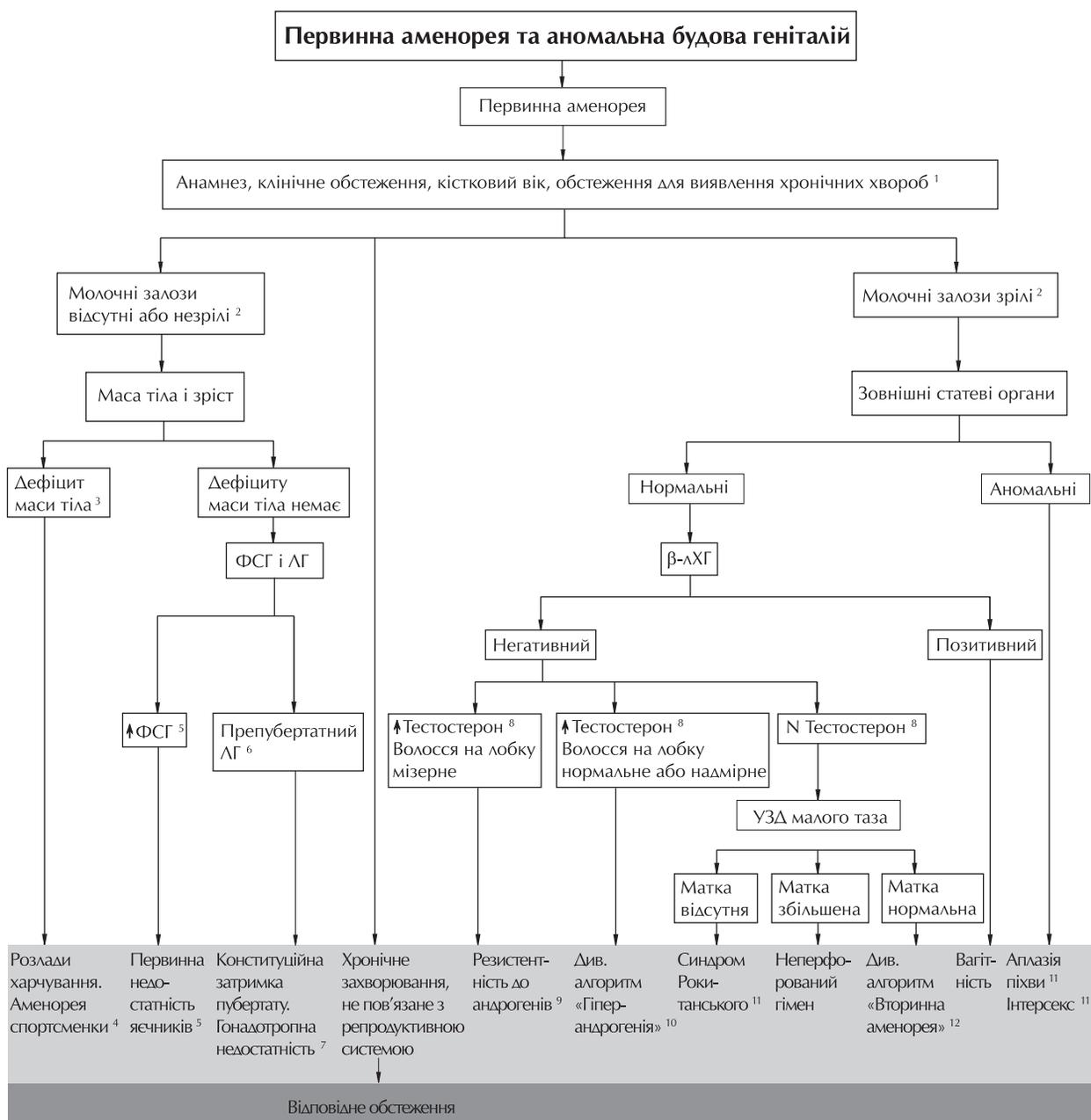
22. Holick M.F., Siris E.S., Binkley N. et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 3215–3224.
23. Lips P., Hosking D., Lippuner K. et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation // *J. Intern. Med.* — 2006. — 260. — P. 245–254.
24. Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health // *Mayo Clin. Proc.* — 2006. — 81. — P. 353–373.
25. Greene-Finestone L.S., Berger C., de Groh M. et al. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates // *Osteoporos Int.* — 2011. — 22. — P. 1389–1399.
26. Marwaha R.K., Tandon N., Reddy D.R. et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — 82. — P. 477–482.
27. Thacher T.D., Fischer P.R., Strand M.A., Pettifor J.M. Nutritional rickets around the world: causes and future directions // *Ann. Trop. Paediatr.* — 2006. — 26. — P. 1–16.
28. Gordon C.M., DePeters K.C., Feldman H.A. et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2004. — 158. — P. 531–537.
29. Sullivan S.S., Rosen C.J., Halteman W.A. et al. Adolescent girls in Maine at risk for vitamin D insufficiency // *J. Am. Diet Assoc.* — 2005. — 105. — P. 971–974.
30. Nesby-O'Dell S., Scanlon K.S., Cogswell M.E. et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — 76. — P. 187–192.
31. Tangpricha V., Pearce E.N., Chen T.C., Holick M.F. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults // *Am. J. Med.* — 2002. — 112. — P. 659–662.
32. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — 80. — P. 1752S–1758S.
33. Lee J.M., Smith J.R., Philipp B.L. et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants // *Clin. Pediatr. (Phila.)* — 2007. — 46. — P. 42–44.
34. Bodnar L.M., Simhan H.N., Powers R.W. et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates // *J. Nutr.* — 2007. — 137. — P. 447–452.
35. Hollis B.W. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D // *J. Nutr.* — 2005. — 135. — P. 317–322.
36. Maeda S.S., Kuni I.S., Hayashi L., Lazaretti-Castro M. The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of Sao Paulo, Brazil // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2007. — 40. — P. 1653–1659.
37. Brot C., Vestergaard P., Kolthoff N. et al. Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone // *Br. J. Nutr.* — 2001. — 86 (suppl. 1). — P. S97–S103.
38. Looker A.C., Pfeiffer C.M., Lacher D.A. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared to 2000–2004 // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — 88. — P. 1519–1527.
39. Matsuoka L.Y., Ide L., Wortsman J. et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1987. — 64. — P. 1165–1168.
40. Clemens T.L., Henderson S.L., Adams J.S., Holick M.F. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3 // *Lancet.* — 1982. — 1. — P. 74–76.
41. Hintzpetter B., Scheidt-Nave C., Müller M.J. et al. Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany // *J. Nutr.* — 2008. — 138. — P. 1482–1490.
42. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C. et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — 72. — P. 690–693.
43. Zhou C., Assem M., Tay J.C. et al. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia // *J. Clin. Invest.* — 2006. — 116. — P. 1703–1712.
44. Adams J.S., Hewison M. Hypercalcemia caused by granuloma-forming disorders // Favus M.J., ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* — 6th ed. — Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006. — P. 200–202.
45. Grey A., Lucas J., Horne A. et al. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 2122–2126.
46. Aaron J.E., Gallagher J.C., Anderson J. et al. Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur // *Lancet.* — 1974. — 1. — P. 229–233.
47. Gordon C.M., Williams A.L., Feldman H.A. et al. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 2716–2721.
48. Malabanan A.O., Turner A.K., Holick M.F. Severe generalized bone pain and osteoporosis in a premenopausal black female: effect of vitamin D replacement // *J. Clin. Densitometr.* — 1998. — 1. — P. 201–204.
49. Plotnikoff G.A., Quigley J.M. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain // *Mayo Clin Proc.* — 2003. — 78. — P. 1463–1470.
50. Holick M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets // *J. Clin. Invest.* — 2006. — 116. — P. 2062–2072.
51. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B. et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA.* — 2005. — 293. — P. 2257–2264.
52. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* — 2009. — 339. — P. b3692.
53. Haddad J.G., Matsuoka L.Y., Hollis B.W. et al. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis // *J. Clin. Invest.* — 1993. — 91. — P. 2552–2555.
54. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application // *Ann. Epidemiol.* — 2009. — 19. — P. 73–78.
55. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B. et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — 169. — P. 551–561.
56. Bischoff-Ferrari H.A., Shao A., Dawson-Hughes B. et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation // *Osteoporos Int.* — 2010. — 21. — P. 1121–1132.
57. Demay M.B. Hereditary defects in vitamin D metabolism and vitamin D receptor defects // De Groot L., ed. *Endocrinology.* — Philadelphia: WB Saunders, 1995. — P. 1173–1178.
58. Drezner M.K. *Clinical disorders of phosphate homeostasis.* Vitamin D. — 2nd ed. — Boston: Elsevier Academic Press, 2005. — P. 1159–1187.
59. Singh R.J., Taylor R.L., Reddy G.S., Grebe S.K. C-3 epimers can account for a significant proportion of total circulating 25-hydroxyvitamin D in infants, complicating accurate measurement and interpretation of vitamin D status // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 3055–3061.
60. Thomas M.K., Lloyd-Jones D.M., Thadhani R.I. et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — 338. — P. 777–783.
61. Trivedi D.P., Doll R., Khaw K.T. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial // *BMJ.* — 2003. — 326. — P. 469.
62. Gessner B.D., deSchweinitz E., Petersen K.M., Lewandowski C. Nutritional rickets among breast-fed black and Alaska Native children // *Alaska Med.* — 1997. — 39. — P. 72–74, 87.
63. Ziegler E.E., Hollis B.W., Nelson S.E., Jeter J.M. Vitamin D deficiency in breastfed infants in Iowa // *Pediatrics.* — 2006. — 118. — P. 603–610.
64. Shaikh U., Alpert P.T. Nutritional rickets in Las Vegas, Nevada // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 19. — P. 209–212.
65. Hayward I., Stein M.T., Gibson M.I. Nutritional rickets in San Diego // *Am. J. Dis. Child.* — 1987. — 141. — P. 1060–1062.
66. Kreiter S.R., Schwartz R.P., Kirkman Jr. H.N. et al. Nutritional rickets in African American breast-fed infants // *J. Pediatr.* — 2000. — 137. — P. 153–157.
67. Shah M., Salhab N., Patterson D., Seikaly M.G. Nutritional rickets still afflict children in north Texas // *Tex. Med.* — 2000. — 96. — P. 64–68.
68. Rajakumar K., Greenspan S.L., Thomas S.B., Holick M.F. SOLAR ultraviolet radiation and vitamin D: a historical perspective // *Am. J. Public Health.* — 2007. — 97. — P. 1746–1754.
69. Specker B.L., Tsang R.C. Cyclical serum 25-hydroxyvitamin D concentrations paralleling sunshine exposure in exclusively breastfed infants // *J. Pediatr.* — 1987. — 110. — P. 744–747.
70. Specker B.L., Valanis B., Hertzberg V. et al. Sun exposure and serum 25-hydroxyvitamin D // *J. Pediatr.* — 1985. — 107. — P. 372–376.
71. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Food and Nutrition Board Institute of Medicine. *Vitamin D // Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride.* — Washington, DC: National Academy Press, 1999. — P. 250–287.
72. Feliciano E.S., Ho M.L., Specker B.L. et al. Seasonal and geographical variations in the growth rate of infants in China receiving increasing dosages of vitamin D supplements // *J. Trop. Pediatr.* — 1994. — 40. — P. 162–165.
73. Fomon S.J., Younoszai M.K., Thomas L.N. Influence of vitamin D on

- linear growth of normal full-term infants // *J. Nutr.* — 1966. — 88. — P. 345–350.
74. Specker B.L., Ho M.L., Oestreich A. et al. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China // *J. Pediatr.* — 1992. — 120. — P. 733–739.
 75. Jeans P.C. Vitamin D // *JAMA.* — 1950. — 143. — P. 177–181.
 76. Markestad T., Elzouki A.Y. Vitamin D deficiency rickets in northern Europe and Libya // Glorieux F.H., ed. *Rickets: Nestle Nutrition Workshop Series.* — Vol. 21. — New York: Raven Press, 1991.
 77. Wagner C.L., Greer F.R. Section on Breast Feeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents // *Pediatrics.* — 2008. — 122. — P. 1142–1152.
 78. Zamora S.A., Rizzoli R., Belli D.C. et al. Vitamin D supplementation during infancy is associated with higher bone mineral mass in prepubertal girls // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — 84. — P. 4541–4544.
 79. Binet A., Kooh S.W. Persistence of vitamin D-deficiency rickets in Toronto in the 1990s // *Can. J. Public. Health.* — 1996. — 87. — P. 227–230.
 80. Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C. et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — 84. — P. 18–28.
 81. Hyppönen E., Läära E., Reunanen A. et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study // *Lancet.* — 2001. — 358. — P. 1500–1503.
 82. Urashima M., Segawa T., Okazaki M. et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — 91. — P. 1255–1260.
 83. Dong Y., Stallmann-Jorgensen I.S., Pollock N.K. et al. A 16-week randomized clinical trial of 2,000 IU daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 4584–4591.
 84. Pettifor J.M., Ross F.P., Moodley G. et al. Serum calcium, magnesium, phosphorus, alkaline phosphatase and 25-hydroxyvitamin D concentrations in children // *S. Afr. Med. J.* — 1978. — 53. — P. 751–754.
 85. Lehtonen-Veromaa M.K., Möttönen T.T., Nuotio I.O. et al. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — 76. — P. 1446–1453.
 86. Weng F.L., Shults J., Leonard M.B. et al. Risk factors for low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in otherwise healthy children and adolescents // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — 86. — P. 150–158.
 87. Das G., Crocombe S., McGrath M. et al. Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school // *Arch. Dis. Child.* — 2006. — 91. — P. 569–572.
 88. Harkness L.S., Cromer B.A. Vitamin D deficiency in adolescent females // *J. Adolesc. Health.* — 2005. — 37. — P. 75.
 89. El-Hajj Fuleihan G., Nabulsi M., Choucair M. et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics.* — 2001. — 107. — P. E53.
 90. Huh S.Y., Gordon C.M. Vitamin D deficiency in children and adolescents: epidemiology, impact and treatment // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 2008. — 9. — P. 161–170.
 91. Maalouf J., Nabulsi M., Vieth R. et al. Short- and long-term safety of weekly high-dose vitamin D3 supplementation in school children // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 2693–2701.
 92. Kumar J., Muntner P., Kaskel F.J. et al. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004 // *Pediatrics.* — 2009. — 124. — P. e362–e370.
 93. Reis J.P., von Mühlen D., Miller 3rd E.R. et al. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population // *Pediatrics.* — 2009. — 124. — P. e371–e379.
 94. Aksnes L., Aarskog D. Plasma concentrations of vitamin D metabolites in puberty: effect of sexual maturation and implications for growth // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1982. — 55. — P. 94–101.
 95. Gültekin A., Ozalp I., Hasanoğlu A., Unal A. Serum-25-hydroxycholecalciferol levels in children and adolescents // *Turk. J. Pediatr.* — 1987. — 29. — P. 155–162.
 96. El-Hajj Fuleihan G., Nabulsi M., Tamim H. et al. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 405–412.
 97. Abrams S.A., Hicks P.D., Hawthorne K.M. Higher serum 25-hydroxyvitamin D levels in school-age children are inconsistently associated with increased calcium absorption // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 2421–2427.
 98. Bischoff-Ferrari H.A., Dietrich T., Orav E.J., Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults // *Am. J. Med.* — 2004. — 116. — P. 634–639.
 99. Meier D.E., Luckey M.M., Wallenstein S. et al. Calcium, vitamin D, and parathyroid hormone status in young white and black women: association with racial differences in bone mass // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — 72. — P. 703–710.
 100. Barger-Lux M.J., Heaney R.P. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — 87. — P. 4952–4956.
 101. Holick M.F., Biancuzzo R.M., Chen T.C. et al. Vitamin D 2 is as effective as vitamin D 3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 677–681.
 102. Pietras S.M., Obayan B.K., Cai M.H., Holick M.F. Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — 169. — P. 1806–1808.
 103. Holick M.F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Robert H. Herman Memorial Award in Clinical Nutrition Lecture, 2003 // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — 79. — P. 362–371.
 104. Holick M.F. Vitamin D requirements for the elderly // *Clin. Nutr.* — 1986. — 5. — P. 121–129.
 105. Clemens T.L., Zhou X.Y., Myles M. et al. Serum vitamin D2 and vitamin D3 metabolite concentrations and absorption of vitamin D2 in elderly subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — 63. — P. 656–660.
 106. Harris S.S., Dawson-Hughes B. Plasma vitamin D and 25OHD responses of young and old men to supplementation with vitamin D3 // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2002. — 21. — P. 357–362.
 107. Dawson-Hughes B., Heaney R.P., Holick M.F. et al. Estimates of optimal vitamin D status // *Osteoporos Int.* — 2005. — 16. — P. 713–716.
 108. Priemel M., von Demarus C., Klatter T.O. et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients // *J. Bone Miner. Res.* — 2010. — 25. — P. 305–312.
 109. Krall E.A., Dawson-Hughes B. Relation of fractional ⁴⁷Ca retention to season and rates of bone loss in healthy postmenopausal women // *J. Bone Miner. Res.* — 1991. — 6. — P. 1323–1329.
 110. Dawson-Hughes B., Dallal G.E., Krall E.A. et al. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — 115. — P. 505–512.
 111. Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A. et al. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages for vitamin D // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1995. — 61. — P. 1140–1145.
 112. Lips P., Wiersinga A., van Ginkel F.C. et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1988. — 67. — P. 644–650.
 113. Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F. et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — 327. — P. 1637–1642.
 114. Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A., Dallal G.E. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — 337. — P. 670–676.
 115. Schott G.D., Wills M.R. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet.* — 1976. — 1. — P. 626–629.
 116. Bischoff-Ferrari H.A., Dietrich T., Orav E.J. et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged or 60-y // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — 80. — P. 752–758.
 117. Pfeifer M., Begerow B., Minne H.W. et al. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women // *J. Bone Miner. Res.* — 2000. — 15. — P. 1113–1118.
 118. Pfeifer M., Begerow B., Minne H.W. et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals // *Osteoporos Int.* — 2009. — 20. — P. 315–322.
 119. Broe K.E., Chen T.C., Weinberg J. et al. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2007. — 55. — P. 234–239.
 120. Murad M.H., Elamin K.B., Abu Elnour N.O. et al. Interventions to raise vitamin D level and functional outcomes: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011.
 121. Bischoff H.A., Stähelin H.B., Dick W. et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial // *J. Bone Miner. Res.* — 2003. — 18. — P. 343–351.
 122. Graafmans W.C., Ooms M.E., Hofstee H.M. et al. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles // *Am. J. Epidemiol.* — 1996. — 143. — P. 1129–1136.
 123. Michael Y.L., Whitlock E.P., Lin J.S. et al. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force // *Ann. Intern. Med.* — 2010. — 153. — P. 815–825.
 124. Merewood A., Mehta S.D., Chen T.C. et al. A association between severe vitamin D deficiency and primary caesarean section // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 940–945.
 125. Holick M.F. Vitamin D deficiency in obesity and health consequences // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* — 2006. — 13. — P. 412–418.

126. Blum M., Dolnikowski G., Seyoum E. et al. Vitamin D (3) in fat tissue // *Endocrine*. — 2008. — 33. — P. 90–94.
127. Heaney R.P., Davies K.M., Chen T.C. et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2003. — 77. — P. 204–210.
128. Biancuzzo R.M., Young A., Bibuld D. et al. Fortification of orange juice with vitamin D2 or vitamin D3 is as effective as an oral supplement in maintaining vitamin D status in adults // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — 91. — P. 1621–1626.
129. Armas L.A., Hollis B.W., Heaney R.P. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89. — P. 5387–5391.
130. Trang H.M., Cole D.E., Rubin L.A. et al. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2 // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1998. — 68. — P. 854–858.
131. Heaney R.P., Recker R.R., Grote J. et al. Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 96. — P. E447–E452.
132. Cesur Y., Caksen H., Gündem A. et al. Comparison of low and high dose vitamin D treatment for nutritional vitamin D deficiency rickets // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2003. — 16. — P. 1105–1109.
133. Cagle A.P., Waguespack S.G., Buckingham B.A. et al. Severe infantile hypercalcemia associated with Williams syndrome successfully treated with intravenously administered pamidronate // *Pediatrics*. — 2004. — 114. — P. 1091–1095.
134. Przybelski R., Agrawal S., Krueger D. et al. Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents // *Osteoporos Int.* — 2008. — 19. — P. 1621–1628.
135. Arunabh S., Pollack S., Yeh J., Aloia J.F. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — 88. — P. 157–161.
136. Lappe J.M., Travers-Gustafson D., Davies K.M. et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — 85. — P. 1586–1591.
137. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease // *Circulation*. — 2008. — 117. — P. 503–511.
138. Kristal-Boneh E., Froom P., Harari G., Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men // *Hypertension*. — 1997. — 30. — P. 1289–1294.
139. Scragg R., Jackson R., Holdaway I.M. et al. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study // *Int. J. Epidemiol.* — 1990. — 19. — P. 559–560.
140. Watson K.E., Abrolat M.L., Malone L.L. et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification // *Circulation*. — 1997. — 96. — P. 1755–1760.
141. Poole K.E., Loveridge N., Barker P.J. et al. Reduced vitamin D in acute stroke // *Stroke*. — 2006. — 37. — P. 243–245.
142. Elamin M.B., Abu Elnour N.O., Elamin K.B. et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular outcomes: a systematic review and metaanalysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — 10.1210/jc.2011–0398.
143. Grant W.B., Cross H.S., Garland C.F. et al. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* — 2009. — 99. — P. 104–113.

Практичні алгоритми в дитячій ендокринології*

Первинна аменорея та аномальна будова геніталій



* Продовження.
Початок у № 2—4, 2012; № 1, 3, 2013.

Стаття надійшла до редакції 18 грудня 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

Первинну аменорею у країнах європейського регіону визначають як відсутність самостійних менструальних циклів до 15-річного віку. Менархе може бути відстроченим у дітей з конституційною затримкою пубертату; нормальний проміжок часу між початком розвитку грудей і менархе становить приблизно $(2,3 \pm 1,0)$ (SD) року. Однак нормальний вік менархе розрізняється серед різних етнічних груп і часто залежить від економічного становища родини. У розвинених країнах відмінності у віці менархе якщо і змінювалися протягом великих відрізків часу, то незначно.

1 — до основних серед великого різноманіття причин первинної аменореї належать хронічні захворювання, які вповільнюють зростання, якщо виникають до закриття епіфізів. Обстеження слід почати з ретельного збору анамнезу та клінічного обстеження, комплексу лабораторних досліджень для виявлення хронічних захворювань (розгорнутий загальний аналіз крові, сечі, виявлення целіакії, обстеження щитоподібної залози, рівня ІФР-1, кортизолу), за відсутності статевого дозрівання проводять рентгенографічне визначення кісткового віку.

2 — розвиток грудей зазвичай свідчить про настання пубертатної фемінізації. Однак розвиток зрілих грудей не гарантує продовження секреції естрогенів протягом пубертату або настання менструацій (див. алгоритм «Вторинна аменорея»).

3 — знижена маса тіла визначається як вміст в організмі менше 15 % жиру від загальної маси тіла, що відповідає індексу маси тіла (ІМТ) < 15-ї перцентилі.

4 — аменорея, що поєднується з низьким вмістом жиру в організмі і стресом, може бути наслідком розладів харчування або надлишкової фізичної активності та залежить від калорійності їжі. ІМТ знижений у дівчаток з нервовою анорексією (симптомокомплекс, що охоплює аменорею, добровільне голодування, стан самообману у сприйнятті вгодності власного тіла). Однак ІМТ не може точно відображати вміст жиру в організмі спортсменів (які займаються такими видами спорту, як гімнастика, біг, танці), у котрих спостерігається непропорційно велика м'язова маса, а також в осіб з нервовою булімією.

5 — у випадку первинної недостатності яєчників більшою мірою підвищений вміст ФСГ, ніж ЛГ. Первинну недостатність яєчників виключають у дівчаток пубертатного віку (кістковий вік 11 років і більше) у разі відсутності підвищення ФСГ. Найчастіша причина первинної аменореї внаслідок первинної недостатності яєчників — дизгенезія гонад (синдром Шерешевського–Тернера). Останніми роками збільшується кількість дівчаток, вилікуваних від попередніх онкологічних захворювань, у яких після хіміотерапії відзнача-

ється недостатність яєчників. Обстеження дитини у зв'язку з первинною недостатністю яєчників наведено в алгоритмі «Вторинна аменорея».

6 — при запізненому настанні статевого дозрівання й гонадотропної недостатності частіше виявляється низький (препубертатний) рівень ЛГ, ніж ФСГ.

7 — конституціональна затримка статевого дозрівання — крайній варіант норми, що клінічно нагадує гонадотропну недостатність. Анамнез і обстеження можуть допомогти в діагностиці вторинного (гіпогонадотропного) гіпогонадізму, наприклад, наявність ознак гіпопітuitarизму (значна низькорослість, дефект середньої лінії обличчя) або аносмія (синдром Каллмана). Рівень ЛГ при його випадковому визначенні у хворих на гіпогонадотропний гіпогонадізм зазвичай нижче 0,15 МО/л, але часто опиняється в діапазоні, властивому нормальним дітям у препубертатному віці або в середині пубертату. З метою діагностики дівчаткам до настання менархе проводять пробу з ГнРГ. На користь гонадотропної недостатності свідчить низький пік ЛГ (нижче 7,0 МО/л) у відповідь на болюсне введення 50–100 мкг ГнРГ. Однак тест із ГнРГ має обмеження через частковий збіг діапазонів відповідей на пробу як за гіпогонадотропного гіпогонадізму, так і в нормі в підлітків. Проба з агоністом ГнРГ (наприклад, лейпролід ацетатом у дозі 10 мкг/кг підшкірно) може забезпечити краще розмежування цих відповідей. Встановлення діагнозу гонадотропної недостатності у віці до 16 років може бути ускладнене, поки не настане статеве дозрівання.

8 — загальний рівень тестостерону в плазмі в нормі становить близько 20–70 нг/дл (0,7–2,4 нмоль), але показник може варіювати в різних лабораторіях.

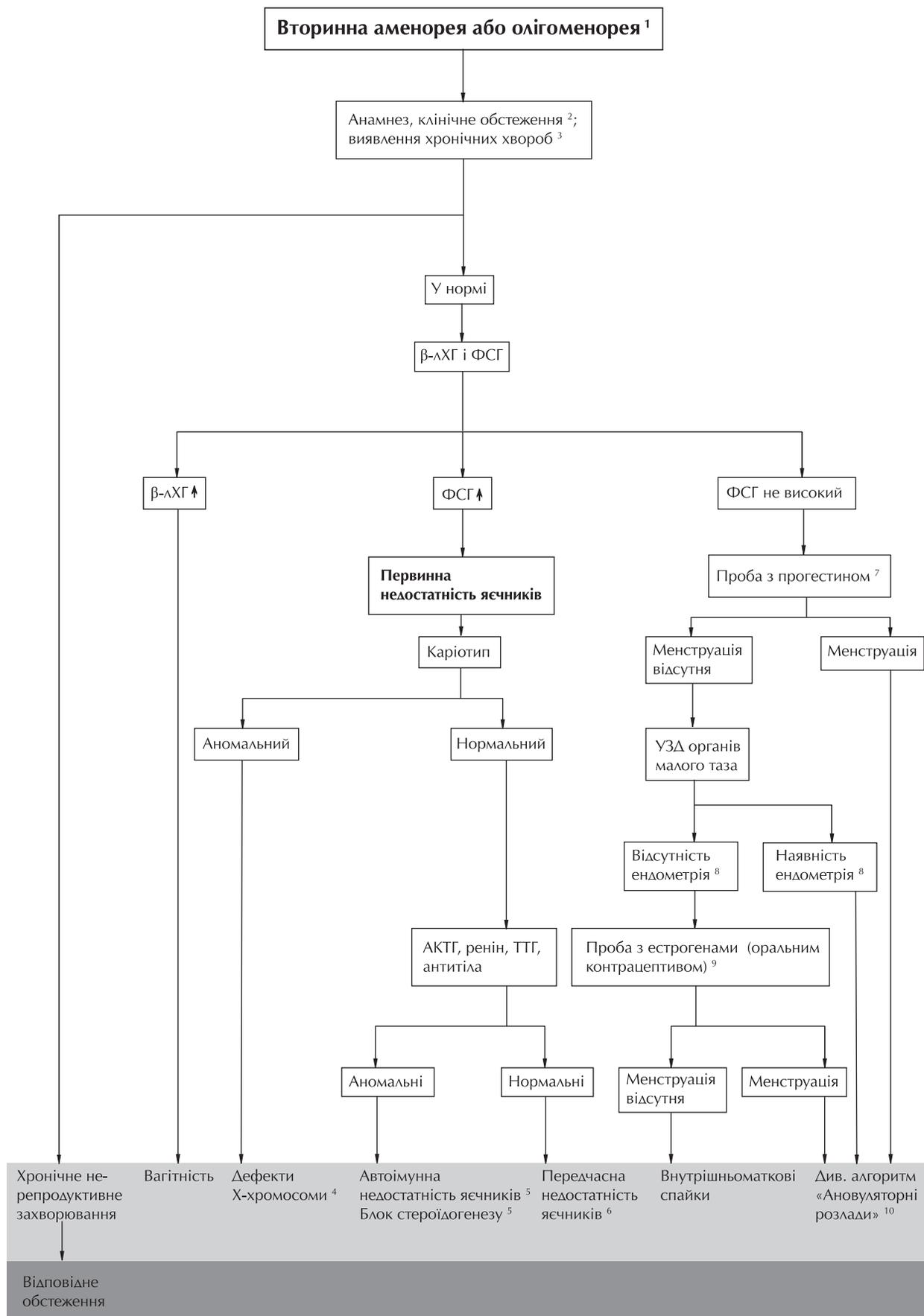
9 — резистентність до андрогенів характеризується чоловічим рівнем тестостерону в плазмі (після завершення статевого дозрівання), чоловічим каріотипом (46,XY) і відсутністю матки. Зовнішні геніталії можуть бути невизначеними (неповна форма) або нормальними жіночими (повна форма).

10 — диференціальний діагноз гіперандрогенії представлено в алгоритмі «Вторинна аменорея».

11 — аплазія піхви в дівчаток з нормальними яєчниками може супроводжуватися аплазією матки (синдром Рокитанського–Кюстнера–Хаузера). Якщо піхва закінчується сліпо, є аплазія матки, цей розлад слід відрізнити від резистентності до андрогенів, якщо зовнішні геніталії мають невизначену будову — від інших порушень статевого диференціювання (інтерсекс).

12 — диференціальну діагностику вторинної аменореї представлено в алгоритмі «Вторинна аменорея».

Вторинна аменорея або олігоменорея



Примітки

Вторинну аменорею визначають як відсутність менструацій протягом 3-х і більше місяців після настання менархе. Численні ановуляторні порушення, що зумовлюють вторинну аменорею, також можуть бути причиною олігоменореї (менше ніж 10 менструальних циклів за рік) або дисфункціональних маткових кровотеч. Особливу увагу необхідно приділяти підліткам, оскільки в них приблизно половина менструальних циклів протягом перших двох років після настання менархе є ановуляторними, і зрілого характеру менструального циклу не слід очікувати до 4-х років після менархе. Якщо нерегулярні менструальні цикли зберігаються протягом 2-х років після менархе, імовірність збереження менструальних порушень у подальшому становить 50 %. Такі ж порушення, які зазвичай спричиняють вторинну аменорею, можуть призвести й до первинної аменореї, якщо мають тяжкий перебіг або ранній початок виникнення.

1 — характерна наявність зрілих вторинних статевих ознак, оскільки настання менархе свідчить про достатню ступінь розвитку репродуктивної системи.

2 — ановуляцію можуть викликати численні розлади з боку різних систем. Анамнез може виявити інтенсивні фізичні навантаження, симптоми депресії, симптоми розладів шлунково-кишкового тракту, перенесене опромінення головного мозку або органів малого таза чи швидку вірилізацію. Під час клінічного огляду можна виявити гіпертензію (деякі форми ВДНЗ, хронічна ниркова недостатність), низькорослість (гіпопітуїтаризм, синдром Шерешевського–Тернера, псевдогіпаратиреоз), невідповідність маси тіла зростанню (нервова анорексія, ожиріння), знижений нюх (синдром Каллмана), аномалії диска зорового нерва або полів зору (пухлина гіпофіза), аномалії шкіри (нейрофіброматоз, вовчак), подагру, галакторею, гірсутизм, об'ємний процес у черевній порожнині.

3 — за відсутності специфічних симптомів або виявів, які могли б дати підказку для проведення подальшого обстеження, слід виконати лабораторне обстеження для виявлення хронічних захворювань, що охоплює розгорнутий загальний аналіз крові, ШОЕ, розгорнуте дослідження метаболічних показників, діагностику целіакії, захворювань щитоподібної залози, визначення кортизолу та ІФР-1, загальний аналіз сечі.

4 — у хворих, у яких бракує невеликої частини X-хромосоми, може не бути фенотипу синдрому Шерешевського–Тернера. Насправді серед пацієнтів з генотипом 45,X класичний фенотип синдрому Шерешевського–Тернера виявляється менше ніж в 1/3 випадків (крім низькорослості, яка

наявна в 99 %). Оваріальної функції може виявитись достатньо, щоб приблизно у 10 % настав деякий спонтанний пубертатний розвиток, а у 5 % — менархе. Якщо порушень з боку хромосом не виявлено й очевидних пояснень гіпогонадізму немає, можуть бути доцільні спеціальні дослідження для виявлення премутації ламкою X-хромосоми та автоімунного оофориту.

5 — автоімунна недостатність яєчників може бути пов'язана з наявністю тканинно-специфічних антитіл та автоімунними ендокринопатіями, такими як хронічний автоімунний тиреоїдит, діабет, недостатність надниркових залоз, гіпаратиреоз. Біопсія яєчників не має значення для встановлення прогнозу або призначення лікування. Можливі неендокринні автоімунні захворювання, такі як кандидоз слизових оболонок і шкіри, целіакія, хронічний гепатит. До рідкісних генетичних мутацій, що зумовлюють недостатність яєчників, належать дефекти стероїдогенезу, які впливають на обмін мінералокортикоїдів (недостатність 17-гідроксилази, що супроводжується надлишком мінералокортикоїдів, і жирова гіперплазія надниркових залоз із дефіцитом мінералокортикоїдів), а також мутації генів гонадотропінів чи їх рецепторів.

6 — анамнез може дати підказки для постановки діагнозу, наприклад, згадки про перенесену хіміо- або променевою терапію з приводу раку. До хромосомних причин передчасної недостатності яєчників належать ділянка ламкою X-хромосоми й точкові мутації. До інших генетичних і набутих причин зараховують синдроми резистентності до гонадотропінів, такі як мутації рецепторів до ЛГ або ФСГ, псевдогіпаратиреоз, автоімунні процеси. УЗД органів малого таза, що виявляє збереження фолікулів яєчників, залишає певну надію на фертильність.

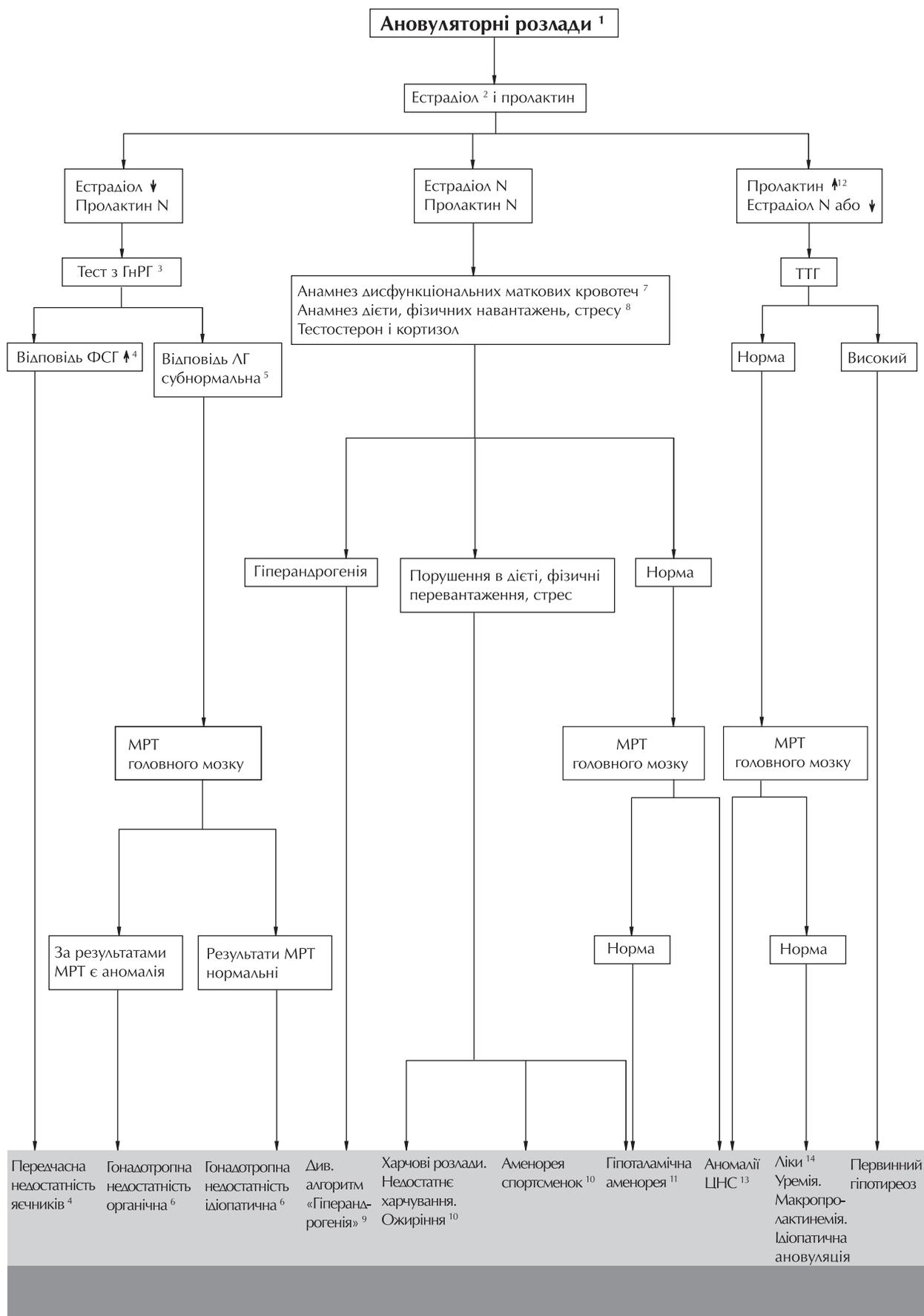
7 — кровотеча після завершення прийому протягом 5–10 днів прогестину (наприклад, медроксипрогестерону ацетат 10 мг перед сном) свідчить про те, що загальний рівень естрадіолу перевищує 40 пг/мл. Однак цей тест не цілком надійний, тому для своєчасної діагностики буває доцільно перейти до подальших досліджень.

8 — тонкий ендометрій свідчить про гіпоестрогенію, товстий — про гіперплазію ендометрія, що може спостерігатися за синдромом полікістозу яєчників.

9 — одного циклу прийому перорального контрацептиву, що містить 30–35 мкг етиніл-естрадіолу, зазвичай достатньо для виклику кровотечі відміни в разі збереженої устілки ендометрія.

10 — диференціальний діагноз інших ановуляторних порушень продовжено в наступному алгоритмі.

Ановуляторні розлади



Примітки

1 — ановуляторні порушення слід запідозрити в будь-якої дівчинки із незрозумілою вторинною аменореєю або олігоменореєю, нерегулярними менструальними кровотечами, короткими циклами чи надмірними менструальними кровотечами. Обстеження має бути розпочато, як зазначено в попередньому алгоритмі, і повинно містити анамнез і обстеження, виявлення хронічних захворювань, тест на вагітність, визначення рівня гонадотропнів.

2 — після дозрівання грудей не відбувається їх істотного зворотного розвитку в разі виникнення гіпоестрогенії. Про гіпоестрогенію свідчить рівень естрадіолу в плазмі стійко < 40 пг/мл (з використанням кількісного методу з чутливістю до рівнів < 10 пг/мл); проте результати одного вимірювання естрадіолу можуть вводити в оману у зв'язку з його циклічними або епізодичними коливаннями (1 пг/мл = $3,67$ пмоль/л).

3 — базальні рівні гонадотропнів у хворих із гонадотропною недостатністю можуть бути заниженими, особливо в разі застосування методів дослідження, заснованих на поліклональних антитілах. Під час тесту з ГнРГ вимірюють рівень ЛГ і ФСГ до і через 30–60 хв після внутрішньовенного введення ГнРГ у дозі 1 мкг/кг. Альтернативою застосування агоніста ГнРГ може бути введення лейпроліду ацетату в дозі 10 мкг/кг підшкірно з вимірюванням рівня ЛГ і ФСГ через 4 години — для оцінки гонадотропного резерву й через 24 години — для оцінки стероїдної відповіді яєчників на ендогенне вивільнення гонадотропнів.

4 — базальні рівні гонадотропнів можуть бути нормальними на початку розвитку недостатності яєчників, як у разі менопаузи, але характерна посилена відповідь ФСГ на введення ГнРГ і субнормальна відповідь естрадіолу на підвищення гонадотропіну, викликане гострою стимуляцією агоністом ГнРГ. Порядок подальшого обстеження наведено в попередньому алгоритмі.

5 — відповідь на ГнРГ може варіювати від його відсутності до нормального. Нормальні відповіді ЛГ і ФСГ за наявності гіпоестрогенії є свідченням неадекватної компенсаторної секреції ГнРГ гіпоталамусом.

6 — гонадотропна недостатність може бути вродженою чи набутою, органічною чи функціональною. До вроджених причин зараховують аномалії середньої лінії головного мозку або специфічні генетичні порушення, такі як синдроми Прадера—Віллі, Барде—Бідла, Каллмана. Синдром Каллмана — поєднання аносії з гонадотропною недостатністю — існує у двох формах: зчеплений з Х-хромосою та аутосомно-рецесивний. Спеціальні МРТ-зрізи часто визначають відсутність нюхового тракту. Набута гонадотропна недостатність може бути вторинною внаслідок різноманітних органічних захворювань ЦНС, зокрема пухлини або радіацій-

ного ураження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, синдрому порожнього турецького сідла. Автоімунний гіпофізит — рідкісне захворювання, іноді супроводжує синдром поліендокринної недостатності. Форма прототипу функціональної гонадотропної недостатності — нервова анорексія. Ідіопатична гіпогонадотропна недостатність може іноді зустрічатись у сім'ях з аносією, що свідчить про її зв'язок із синдромом Каллмана.

7 — дисфункціональна маткова кровотеча або менорагія, що не піддається контролю лікуванням прогестинами або пероральними протизаплідними засобами, вимагає проведення УЗД органів малого таза (для виявлення пухлини внутрішніх статевих органів або фемінізуючих пухлин), дослідження зсідання крові (зокрема кількість тромбоцитів, протромбіновий час, тест утворення тромбoplastину, тривалість кровотечі); слід узяти до уваги можливість статевої наруги/насилства.

8 — щоденне фізичне навантаження, яке еквівалентне 6 км і більше, може призвести до такого зменшення запасів жиру в організмі, за якого виникає аменорея. Також аменореєю може зумовити як фізичний, так і психологічний стрес.

9 — диференціальну діагностику гіперандрогенії наведено в алгоритмі «Гірсутизм».

10 — легкі форми стресових розладів, що супроводжуються дуже низьким умістом жиру в організмі (нервова анорексія, нервова булімія, аменорея атлеток) може викликати радше набуту гіпоталамічну аменорею (що обговорено нижче), а не явну гонадотропну недостатність. В атлеток з аменореєю низький вміст жиру в організмі може не підтверджуватися зниженим ІМТ унаслідок великої м'язової маси. У таких випадках для реєстрації вмісту жиру < 15 % інформативним може виявитися двофотонне абсорбціометричне сканування. У хворих з нервовою анорексією аменорея може виникнути, перш ніж почнеться втрата маси тіла, що свідчить про важливість в етіології психологічного компонента. Ожиріння також може супроводжуватися ановуляторними циклами; механізм цього явища не цілком зрозумілий, але деякою мірою може бути опосередкований периферичним утворенням естрадіолу й тестостерону.

11 — гіпоталамічна аменорея — це діагноз виключення. Це форма часткової гонадотропної недостатності, за якої базальний рівень секреції естрогенів нормальний, але не відбувається предовуляторного підйому рівня ЛГ. Може бути результатом органічного захворювання ЦНС. Функціональна гіпоталамічна аменорея може бути пов'язана з недостатністю харчування чи стресом або бути ідіопатичною. Вона може бути зумовлена хронічним захворюванням або наслідком ожиріння чи різних ендокринних дисфункцій. Дослідження показали знижену амплітуду коливань ЛГ або естроген-індукованого викиду ЛГ.

12 — гіперпролактинемія різноманітна за своїми виявами. Галакторею виявляють у половині випадків. У деяких випадках відзначається нормоестрогенна ановуляція; це може виявлятися гіпоталамічною ановуляцією, гіперандрогенією, дисфункціональними матковими кровотечами, короткою лютеїновою фазою. Водночас деколи відзначається гіпоестрогенія, і тоді галакторея відсутня.

13 — причиною гіперпролактинемії може бути пролактинома з надмірною секрецією пролактину або переривання ніжки гіпофіза великими пухлинами гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, іншими ушкодженнями ЦНС. Останні зумовлюють різноманітні порушення функцій гіпофіза, які можуть охоплювати повний дефіцит гонадотропінів і різні вияви гіпопітуїтаризму, зокрема вторинний гіпотиреоз.

14 — лікарські засоби, особливо нейролептики фенотіазинового або трициклічного типів, можуть

спричинити гіперпролактинемію. За макропролактинемії варіантна молекула або утворені аутоантитіла зумовлюють хибне підвищення рівня пролактину, що визначається під час прямого імунологічного аналізу, але це не призводить до фізіологічних наслідків макропролактинемії доти, доки рівень біологічно доступного пролактину залишається нормальним.

Скорочення

ГнРГ — гонадотропін-рилізінг гормон

ІФР-1 — інсуліноподібний фактор росту-1

ФСГ — фолікулостимулюючий гормон

ЛГ — лютеїнізуючий гормон

SD — стандартне відхилення

ВДНЗ — вроджена дисфункція надниркових залоз

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

Нарушение половой дифференцировки: синдром нечувствительности к андрогенам, полная форма



Ю.А. Щербак

Национальная детская специализированная
больница «Охматдет», Киев

Синдром нечувствительности к андрогенам — мужской псевдогермафродитизм, обусловленный дефектом андрогенных рецепторов и характеризующийся мужским хромосомным и гонадным полом с женскими или частично маскулинизированными наружными половыми органами. В основе — полная или частичная нечувствительность клеток к андрогенам. Выделяют три формы синдрома: полную (наружные гениталии сформированы полностью по женскому типу), неполную/частичную (неполная маскулинизация наружных половых органов) и «мягкую» (мужской фенотип с недостаточным половым оволосением и/или нарушением сперматогенеза). Тип наследования синдрома нечувствительности к андрогенам — X-сцепленный рецессивный. Описаны два клинических случая.

Ключевые слова: синдром нечувствительности к андрогенам, мужской псевдогермафродитизм, дефект андрогенного рецептора.

Синдром нечувствительности к андрогенам (Androgen Insensitivity Syndrome, AIS) — форма мужского псевдогермафродитизма, обусловленная дефектом андрогенных рецепторов и характеризующаяся мужским хромосомным полом (кариотип — 46,XY), мужским гонадным полом (гонады представлены тестикулами) и женскими или частично маскулинизированными наружными половыми органами [1, 4, 5, 10, 11, 13–16]. В основе данного состояния лежит полная или частичная нечувствительность клеток к андрогенам, развивающаяся в результате нарушения связывающей способности рецептора андрогенов или пострецепторным дефектом.

Клиническая картина варьирует от мужского фенотипа с умеренным нарушением сперматогенеза и/или недостаточным развитием полового оволосения до женского фенотипа, несмотря на присутствие Y-хромосомы [1, 4, 5, 11, 13–15]. В зависимости от степени маскулинизации наружных гениталий выделяют три формы синдрома нечувствительности к андрогенам. Полная форма

(Complete Androgen Insensitivity Syndrome, CAIS) диагностируется, когда наружные гениталии сформированы полностью по женскому типу. Неполная (частичная) форма (Partial Androgen Insensitivity Syndrome, PAIS) клинически проявляется неполной маскулинизацией наружных половых органов. «Мягкая» форма синдрома (Mild Androgen Insensitivity Syndrome, MAIS) характеризуется наружными гениталиями по мужскому типу [1, 10, 16].

Следует отметить, что длительное время клинические презентации синдрома нечувствительности к андрогенам публиковались под различными названиями — синдром Рейфенштейна (Reifenstein syndrome, 1947), синдром Гольдберга — Максвелла (Goldberg — Maxwell syndrome, 1948), синдром тестикулярной феминизации, или синдром Морриса (Morris' syndrome, 1953), синдром Гилберта — Дрейфуса (Gilbert — Dreyfus syndrome, 1957), синдром Любса (Lubs' syndrome, 1959), синдром Роузвотера (Rosewater syndrome, 1965), синдром Аймана (Aimans' syndrome, 1979) [1, 3–5, 10, 11, 13–15]. Ранее не было известно, что столь

Стаття надійшла до редакції 23 грудня 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

разнообразная клиническая картина обусловлена молекулярным дефектом в гене андрогенного рецептора, и различные комбинации симптомов описывались как новые генетические синдромы.

Андрогенный рецептор человека — протеин, синтез которого кодирует ген, локализованный на длинном плече X-хромосомы (Xq11-Xq12) [1, 4, 5, 13–15]. Протеин-кодирующий регион состоит приблизительно из 2757 нуклеотидов (919 кодонов) 8-ми экзонов, именуемых 1–8 или А–Н [4, 5, 11, 15]. По данным 2010 года, известно более 400 мутаций в гене андрогенного рецептора, и их количество продолжает расти. Тип наследования синдрома нечувствительности к андрогенам — X-сцепленный рецессивный [1, 4, 5, 10, 11, 13–15]. Пробанд с кариотипом 46,XY всегда экспрессирует мутантный ген, т. к. имеет только одну X-хромосому. В 30 % случаев мутация в гене андрогенного рецептора возникает спорадически. Такие *de novo* мутации могут быть следствием мутации в половой клетке, мозаицизма в половых клетках гонад одного из родителей или результатом постзиготической мутации. Спектр мутаций гена андрогенного рецептора достаточно разнообразен, однако наиболее частыми являются миссенс-мутации (80 %). И тем не менее в 5 % случаев CAIS и в 27–72 % PAIS не обнаруживается ни одна из верифицированных сегодня мутаций в гене андрогенного рецептора, несмотря на клинические, гормональные и гистологические признаки, указывающие на синдром нечувствительности к андрогенам [5, 15].

Известно, что в процессе эмбриогенеза у плода с кариотипом 46,XY под влиянием генов Y-хромосомы из недифференцированных гонад формируются яички, которые начинают секретировать тестостерон и фактор регрессии мюллеровых протоков. Однако из-за дефекта гена андрогенного рецептора отсутствует чувствительность клеток к тестостерону и дигидротестостерону, ответственных за формирование мужского фенотипа (мужской уретры, предстательной железы, полового члена и мошонки). Как следствие формируется женский фенотип при отсутствии производных мюллеровых протоков (маточных труб, матки и верхней трети влагалища). В пубертатном периоде дефект гена андрогенного рецептора приводит к нарушению развития вторичных половых признаков и созревания сперматогенного эпителия [4].

Гормональный статус у пациентов с полной формой синдрома нечувствительности к андрогенам характеризуется как гипергонадотропный, с преимущественным повышением уровня лютеинизирующего гормона, с высоким уровнем тестостерона и умеренно повышенным уровнем эстрадиола. При неполной и «мягкой» формах синдрома изменения гормонального статуса значительно варьируют [1, 4, 5, 11, 13–16].

До внедрения в клиническую практику методов молекулярно-генетического анализа диагностика синдрома нечувствительности к андрогенам основывалась на результатах клинико-генеалогического, цитогенетического и гормонального методов обследования. Для подтверждения диагноза также использовался метод определения связывающей способности рецепторов андрогенов в фибробlastах кожи гениталий, однако диагностическая ценность этого метода была невысока. Молекулярно-генетический анализ позволяет идентифицировать мутации гена, что при наличии характерной клинической картины подтверждает диагноз с вероятностью, близкой к 100 %. Кроме того, исследование гена андрогенного рецептора может быть использовано для проведения пренатальной диагностики и выявления гетерозиготного носительства в семьях, анамнез которых отягощен случаями синдрома нечувствительности к андрогенам [4, 5, 10, 11, 15].

Каждая из форм синдрома нечувствительности к андрогенам требует проведения дифференциальной диагностики со следующими состояниями [1, 3, 15]:

- смешанный гонадальный дисгенез (кариотип 45,X/46,XY);
- тетрагаметический химеризм (кариотип 46,XX/46,XY);
- мутации в гене рецептора лютеинизирующего гормона;
- липоидная врожденная гиперплазия надпочечников;
- 3β-гидроксистероиддегидрогеназы-2 дефицит;
- 17α-гидроксилазы дефицит;
- 17,20-лиазы дефицит;
- 17β-гидроксистероиддегидрогеназы дефицит;
- 5α-редуктазы дефицит;
- цитохром P450-оксидредуктазы дефицит (наличие данной патологии у матери вызывает внутриутробную вирилизацию у плода с кариотипом 46,XX);
- 11β-гидроксилазы дефицит;
- мутации в гене глюкокортикоидного рецептора;
- материнская вирилизующая опухоль (лютеома);
- приём матерью во время беременности медикаментов, вызывающих внутриутробную вирилизацию плода женского пола;
- агенезия или гипоплазия клеток Лейдига (кариотип 46,XY)

и с другими синдромальными и несиндромальными формами гипоспадии, крипторхизма, вагинальной атрезии.

Клинический случай 1. Ребенок впервые проконсультирован в возрасте 1 месяца. Родился у здоровых родителей от первой нормально протекавшей беременности, первых срочных родов. Масса тела при рождении — 3570 г, длина тела — 52 см. Строение наружных половых органов — по женскому типу. При осмотре в роддоме выявлены

двусторонние паховые грыжи, ребенок был переведен в хирургический стационар, где прооперирован в возрасте 7 дней по поводу ущемления левосторонней паховой грыжи. Гистологическое исследование удаленного образования с очагами некроза показало наличие тестикулярной ткани. Проведено цитогенетическое исследование: кариотип — 46,XY (GTG-окраска). Данные УЗИ органов малого таза и гонад: матка не визуализируется, в паховом канале справа — образование, по структуре напоминающее яичко. Семейный анамнез — тетя пробанда по материнской линии состоит в браке, но не имеет детей (кариотип неизвестен). Показатели гормонов крови соответствовали нормативным значениям для мальчиков: общий тестостерон = 0,7 нмоль/л (норма для мальчиков до 1 года 0,42–0,72 нмоль/л), АМГ = 56 нг/мл (норма для мальчиков до 14-ти лет 3,8–159,8 нг/мл), эстрадиол = 5 пг/мл (норма для мальчиков 1–10 лет до 20,0 пг/мл).

Клинический случай 2. Ребёнок впервые проконсультирован в возрасте 15 лет по поводу первичной аменореи. Родился от первой нормально протекавшей беременности, первых срочных родов. Масса тела при рождении — 3500 г, длина тела — 50 см. Строение наружных половых органов — по женскому типу, зарегистрирован и воспитывался в женском поле. Раннее развитие согласно возрасту травм и оперативных вмешательств не отмечалось. Первое обращение за медицинской помощью в 15 лет по поводу первичной аменореи. При осмотре обращает на себя внимание высокий рост, пропорциональное женское телосложение, МаIV, РIII, АхI (по Таннеру). При цитогенетическом исследовании выявлен мужской хромосомный пол (кариотип — 46,XY (GTG-окраска)). Данные УЗИ органов малого таза и гонад: матка, маточные трубы, яичники не визуализируются, высоко в паховых каналах определяются образования, по структуре напоминающие тестикулы. Семейный анамнез по материнской линии не отягощен. Значения половых гормонов свидетельствовали о гипергонадотропинемии с высоким уровнем тестостерона и АМГ в крови, что является характерным для пубертатных изменений при полной форме синдрома нечувствительности к андрогенам: ЛГ = 35 МЕ/л (норма 0,56–7,8 МЕ/л), ФСГ = 28 МЕ/л (норма 1,53–15,4 МЕ/л), общий тестостерон = 25 нмоль/л (норма 3,14–18,9 нмоль/л), АМГ = 43 нг/мл (норма для мальчиков старше 14-ти лет 1,3–14,8 нг/мл), эстрадиол = 11 пг/мл (норма = 7,63–42,6 пг/мл).

В обоих случаях выставлен клинический диагноз: «Нарушение половой дифференцировки: синдром нечувствительности к андрогенам, полная форма. X-сцепленный рецессивный тип наследования». Для подтверждения диагноза было рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования.

Однако независимо от вариабельности клинических проявлений и возраста диагностики патологического состояния в обоих случаях актуальными являются методы диагностики (определение хромосомного и гонадного пола, идентификация мутаций в гене андрогенного рецептора), выбор врачебной тактики по поводу возраста проведения гонадэктомии и психологическое сопровождение пациента и его родителей. Универсального диагностического алгоритма, помогающего врачу провести дифференциальную диагностику большинства форм нарушения половой дифференцировки, к сожалению, нет ввиду многообразия форм, но согласованы общие принципы [1, 6, 7, 10, 14]. Также нет единого мнения по поводу сроков проведения гонадэктомии у пациентов с полной формой синдрома нечувствительности к андрогенам [1, 6, 7, 8, 10].

Хирургическая тактика в отношении тестикул у пациентов с полной формой синдрома нечувствительности к андрогенам была различной в разное время. В начале 1960-х годов гонады удаляли, затем был период, когда тестикулы выводили из брюшной полости и фиксировали под кожей живота (с расчетом снижения риска малигнизации гонад, помещенных в более физиологичные для них температурные условия; предполагалось, что уровня собственных эстрогенов будет достаточно для феминизации организма без применения заместительной гормональной терапии). Однако у ряда пациенток с полной формой синдрома были обнаружены опухоли гонад, а вентрофиксация тестикул не обеспечивала спонтанной феминизации фенотипа. Таким образом, учитывая высокий риск опухолевого перерождения гонад (увеличивается с возрастом и составляет от 3 % у больных до 20 лет и более 30 % — у больных старше 50 лет [3, 10, 11, 13, 15, 16]), единственно верной тактикой при полной форме синдрома нечувствительности к андрогенам в настоящее время является гонадэктомия. Однако вопрос о сроках проведения данной операции не решен однозначно. Описаны случаи интратубулярного перерождения герминативных клеток (карцинома *in situ*, C.I.S.) у детей и даже в двухмесячном возрасте [10]. По мнению ряда авторов, проведение гонадэктомии целесообразно в максимально ранние сроки, сразу после диагностики этой формы ложного мужского гермафродитизма с последующей заместительной гормональной терапией с препубертатного возраста [3, 8]. Странники пубертатного удаления гонад предлагают тактику наблюдения с проведением ежегодной биопсии ткани яичек с исследованием как минимум 30 семенных канальцев и использованием иммуногистохимических методов [6, 10].

В постпубертатный период больным с полной формой синдрома в большинстве случаев прово-

дяться операції по формуванню штучного владалища (не раніе 18–20 лет) при достаточній насиченості організма естрогенами при допомозі замістительної гормональної терапії. Адекватна замістительна гормональна терапія иногдa дозволяє вообщє избежати плануємого ранєє кольпопозза или способствує проведенню консервативних мероприятій (кольпоэлонгацию), даючих пацієнтам возможность в дальнєйшем вести нормальную половую жизнь [3, 8, 16].

Психосексуальна адаптація больних с полной формой синдрoма нечувствительности к андрoгенам в женском поле не нарушена (основные психосексологические параметры: половое самосознание, половая роль и половые ориентации – по женскому типу) [2, 12, 16]. Психологическая поддержка необходима семье, в которой родился ребенок с нарушением половой дифференцировки, т. к. психологическое сопровождение помогает понять и принять «трудный» диагноз.

Выводы

Как правило, полная форма синдрома нечувствительности к андрoгенам безошибочно диагностируется клинически. Пациенты, учитывая женский фенотип, регистрируются и воспитываются в женском гражданском поле. Рецепторная нечувствительность гипоталамических центров к андрoгенам формирует психосексологические параметры по женскому типу. Сроки проведения гонадэктомии определяются консилиумом (в составе генетика, детского хирурга, детского эндокринолога, детского гинеколога) в каждом конкретном случае индивидуально с учетом всех клинических проявлений. Молекулярно-генетическое исследование позволяет верифицировать диагноз, а идентифицированный генный дефект дает возможность проведения пренатальной диагностики и выявления гетерозиготного носительства в семьях с отягощенным анамнезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калиниченко Н.Ю., Тюльпаков А.Н. Новая классификация заболеваний, связанных с нарушением формирования пола. Обсуждение международного консенсуса по пересмотру терминологии и классификации гермафродитизма // Вестник репродуктивного здоровья. — 2008. — № 3. — С. 48–51.
2. Касаткина Э.П., Кононова Я.В., Лозовая Ю.В. Психосексуальная реабилитация больных ложным мужским гермафродитизмом // Проблемы эндокринологии. — 2002. — № 4. — С. 45–48.
3. Марова Е.И., Яровая И.С., Дзеранова Л.К. и др. Нарушения половой дифференцировки // Проблемы эндокринологии. — 2003. — № 4. — С. 41–43.
4. Мутовин Г.Р., Иванова О.Г., Жилина С.С. Гены и онтогенез репродуктивной системы; основные нарушения дифференцировки пола // Педиатрия. — 2009. — Т. 88, № 6. — С. 40–47.
5. Осипова Г.Р., Касаткина Э.П., Дергачева А.Ю. и др. Синдром тестикулярной феминизации: клиническое, гормональное и молекулярно-генетическое исследование // Проблемы репродукции. — 2001. — № 6. — С. 67–70.
6. Основные положения Консенсуса по нарушениям половой дифференцировки Общества детских эндокринологов Лоусона Вилкинса (США) и Европейского общества детских эндокринологов (2006 г.). Часть 1 // Украинский журнал дитячої ендокринології. — 2012. — № 1. — С. 81–87.
7. Основные положения Консенсуса по нарушениям половой дифференцировки Общества детских эндокринологов Лоусона Вилкинса (США) и Европейского общества детских эндокринологов (2006 г.). Часть 2 // Украинский журнал дитячої ендокринології. — 2012. — № 2. — С. 63–68.
8. Пищулин А.А., Яровая И.С., Тюльпаков А.Н., Манченко О.В. К вопросу о хирургической тактике при синдроме тестикулярной феминизации // Проблемы репродукции. — 1999. — № 5. — С. 43–46.
9. Batch J.A., Williams D.M., Davies H.R. et al. Role of the androgen receptor in male sexual differentiation // Horm. Res. — 1992. — Vol. 38. — P. 226–229.
10. Consortium of the Management of Disorders of Sex Development. Clinical Guidelines for Management of Disorders of Sex Development in Childhood. — 2008. — 73 p. Available at: www.dsguidelines.org/htdocs/clinical/index.html. Accessed May 30, 2006.
11. Galani A., Kitsiou-Tzeli S., Sofokleous C. et al. Androgen insensitivity syndrome: clinical features and molecular defects // Hormones. — 2008. — Vol. 7 (3). — P. 217–229.
12. Hines M., Ahmed F., Hughes I.A. Psychological outcomes and gender-related development in complete androgen insensitivity syndrome // Arch. Sex. Behav. — 2006. — Vol. 32. — P. 93–101.
13. Hughes I.A., Deeb A. Androgen resistance // Best Practice, Research. Clinical. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 20, issue 4. — P. 577–598.
14. Lee P., Batch J.A., Houk P. et al. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders // Pediatrics. — 2006. Williams D.M., Davies H.R. et al. Role of the androgen receptor in male sexual differentiation // Horm. Res. — 1992. — Vol. 118, N 2 (38). — P. 488–500, 226–229.
15. Quigley C.A., Bellis A., Marschke K.B. et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives // Endocrine reviews. — 1995. — Vol. 16, issue 3. — P. 271–321.
16. Wisniewski A.B., Migon C.J., Meyer-Bahlburg H.F. et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical and psychosexual outcome // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 2664–2669.

Порушення статевого диференціювання: синдром нечутливості до андрoгенів, повна форма

Ю.О. Щербак

Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», Київ

Синдром нечутливості до андрoгенів — це чоловічий псевдогермафродитизм, зумовлений дефектом рецепторів до андрoгенів, який характеризується чоловічою хромосомною і гонадною статтю із жіночими або частково маскулінізованими зовнішніми статевими органами. В основі — повна або часткова нечутливість клітин до андрoгенів. Розрізняють три форми синдрoма: повну (зовнішні геніталії сформовані повністю за жіночим типом), неповну/часткову (неповна маскулінізація зовнішніх статевих органів) і «м'яку» (чоловічий фенотип з недостатністю статевого волосся і/або порушенням сперматогенезу). Тип успадкування синдрoма нечутливості до андрoгенів — Х-зчеплений рецесивний. Наведено два клінічних випадки.

Ключові слова: синдром нечутливості до андрoгенів, чоловічий псевдогермафродитизм, дефект андрoгенного рецептора.

Disorders of sex development: complete androgen insensitivity syndrome

Yu.A. Shcherbak

National Children's Specialized Hospital, Kyiv

Androgen insensitivity syndrome – male pseudohermaphroditism due to defective androgen receptors and characterized by a male chromosomal and gonadal sex with women or partially masculinized external genitalia. The basis is full or partial cells insensitivity of androgens. There are three forms of the syndrome: complete (external genitalia are formed entirely of female type), partial (incomplete masculinization of the external genitalia) and mild (male phenotype with limited sexual body hair and/or disorders of spermatogenesis). Inheritance – X-linked recessive type. Two clinical cases are described.

Key words: androgen insensitivity syndrome, male pseudohermaphroditism, androgen receptor defect.

Дифференціальна діагностика синдрому тиреотоксикоза у дітей



Е.В. Прохоров, Е.А. Толстикова

Донецький національний медичинський
університет імені Максима Горького

В статтю представлена дифференціальна діагностика синдрому тиреотоксикоза у дітей. Приведен приклад пізньої діагностики дифузного токсичного зоба у ребенка 16-ти лет. Указані дифференціально-діагностичні критерії тиреотоксическої стадії аутоімунного тиреоїдита і дифузного токсического зоба у дітей.

Ключеві слова: синдром тиреотоксикоза, тиреотоксическа стадія аутоімунного тиреоїдита, дифузний токсический зоб, діти.

В Україні захворювання щитовидної залізи (ЩЗ) у дітей і підлітків займають перше місце серед всіх ендокринопатій [2]. Розповсюдженість тиреотоксикоза в 10 раз вище у дівочек, ніж у мальчиків, і в 2012 році в середньому, за даними МЗ України, складала 0,05 на 1000 дітей [1].

Під синдромом тиреотоксикоза розуміють патологічний синдром, який обумовлений тривалим підвищенням вмісту тиреоїдних гормонів: вільного тироксину (св. T_4) і вільного трийодтироніна (св. T_3) в крові і тканинах з характерними клінічними проявленнями [6]. Гіпертиреозом називають стани, супроводжувані підвищеним синтезом і секрецією гормонів ЩЗ — її гіперфункцією (це відбувається, наприклад, при дифузному токсическому зобі (ДТЗ), вузловим токсическим зобом), т. є. тиреотоксикозом з гіпертиреозом. Тиреотоксикоз без гіпертиреоза виникає при захворюваннях, при яких в крові знаходиться велика кількість гормонів ЩЗ, не обумовлених її гіперфункцією (тиреотоксическа (деструктивна) стадія АІТ, підострого тиреоїдита, ятрогенний тиреотоксикоз, struma ovarii і др.).

Незважаючи на чітко сформульовані клінічні ознаки синдрому тиреотоксикоза у де-

тей, його діагностика в ряді випадків представляє певні складності. Зачастую наявність у ребенка зоба в поєднанні з ознаками аутоімунного ураження ЩЗ (підвищення вмісту в сироватці крові антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО)) помилково трактується лікарями як тиреотоксическа стадія аутоімунного тиреоїдита (АІТ), незважаючи на стійку тахікардію, уражений екзофтальм, очні симптоми, стійке підвищення тиреоїдних гормонів і значительне зниження тиреотропного гормону (ТТГ).

Тиреотоксикоз у дітей більш ніж в 90 % випадків обумовлений ДТЗ [6]. Серед інших причин слід вважати в разі тиреотоксическу фазу АІТ, токсическу аденому ЩЗ, багаточисельний токсический зоб, ТТГ-секретуючу аденому гіпофіза, йодіндуциований тиреотоксикоз, транзитний тиреотоксикоз новонароджених, хронічний лімфоцитарний тиреоїдит (хашитоксикоз) [4].

В випадках припущення про тиреотоксикоз важливим представляється визначення рівня тиреоїдних гормонів і ТТГ. При цьому діагностично значимим вважається підвищений рівень св. T_4 і св. T_3 в крові в поєднанні з пониженим рівнем ТТГ. С метою уточнення причин тиреотоксикоза необхідно проведення ультразвукового дослідження (УЗІ) ЩЗ, а також визначення

Стаття надійшла до редакції 22 листопада 2013 р.

Прохоров Євген Вікторович, д. мед. н., проф., зав. кафедри педіатрії № 1
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16
Тел. (062) 294-51-06
E-mail: evg.pro@yandex.ru

тиреоглобулина и антитиреоидных антител в крови (АТ-ТПО и антител к рецепторам ТТГ).

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса — Базедова) является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся стойким повышением секреции тиреоидных гормонов, диффузным увеличением ЩЗ в сочетании с эндокринной офтальмопатией у 50—70 % больных [3].

В 1840 г. Базедов подробно описал заболевание и выделил 3 основных его симптома: зоб, пучеглазие и тахикардию, не утративших и поныне высокую диагностическую значимость. Впервые ДТЗ у ребенка был описан А. Romberg в 1851 г., который диагностировал у 14-летней девочки зоб, тахикардию и аменорею. В России первое описание тиреотоксикоза у ребенка 5 лет сделано Н.Ф. Филатовым в 1902 г. [5].

Необходимо подчеркнуть, что ДТЗ, так же как и АИТ, является аутоиммунным заболеванием, о чем нередко забывают врачи, устанавливая диагноз. Общеизвестно, что в развитии и течении ДТЗ различают 4 стадии (по Milcu). Первая стадия (невротическая) характеризуется клиникой вегетативного невроза с повышением возбудимости нервной системы, сердцебиениями при малозаметном увеличении ЩЗ. Для второй стадии (нейрогормональной) характерно увеличение ЩЗ в сочетании с классическими симптомами тиреотоксикоза, в частности похуданием, снижением трудоспособности, глазными симптомами. Третья стадия (висцеропатическая) отличается вовлечением в процесс внутренних органов с нарушением их функций. Четвертая стадия (кахектическая) характеризуется необратимой дистрофией, прогрессирующими изменениями внутренних органов и систем, склонностью к коматозным состояниям, тиреотоксическим кризам и мерцательной аритмией [5].

Наряду с зобом, тахикардией и экзофтальмом для ДТЗ у детей характерны изменения со стороны центральной нервной системы в виде раздражительности, плаксивости, нарушения концентрации внимания, снижения успеваемости в школе, нарушения сна, часто — изменения почерка, отмечают положительный симптом Мари (тремор пальцев вытянутых рук), тремор всего тела (симптом «телеграфного столба»), гиперрефлексию [3, 5].

Признаки тиреотоксикоза могут отмечаться в начальной стадии АИТ, однако их выраженность и длительность значительно меньше, чем при ДТЗ. Как правило, длительность тиреотоксической стадии АИТ не превышает нескольких недель, редко — до 4—6 месяцев, трансформируясь затем в эутиреоз и гипотиреоз. В то же время при тиреотоксикозе симптомы прогрессивно нарастают.

Наиважнейшей задачей лечения тиреотоксикоза является достижение эутиреоидного состояния, а также устранение симптомов нарушения функции сердечно-сосудистой системы. Первой линией

препаратов при лечении тиреотоксикоза согласно протоколу, утвержденному приказом МЗ Украины [3], являются тиреостатики, в частности тиамазол. В начале лечения доза препарата составляет 0,3—0,5 мг/кг/сутки в 2—3 приема. Дозу титруют в зависимости от функционального состояния ЩЖ и ответа на лечение. В среднем длительность применения первоначальной дозы составляет 2—3 недели, при улучшении состояния (отсутствие клинических проявлений тиреотоксикоза, нормализация ЧСС), снижении и нормализации уровня св. Т₄ дозу постепенно снижают на 2,5—5 мг каждые 10—16 дней, под контролем св. Т₄ — до поддерживающей. Средняя поддерживающая доза обычно составляет 2,5—5 мг в сутки. Длительность тиреостатической терапии у детей составляет, как правило, 1,5—2 года, но может достигать и 4-х лет. Использование настоящей схемы предполагает постоянный контроль над функцией ЩЖ с соответствующей коррекцией дозы для поддержания эутиреоидного состояния [6, 7].

Критерием адекватности терапии тиреотоксикоза является стойкое поддержание нормального уровня св. Т₄ и ТТГ в течение 1 года после завершения лечения, что расценивается как наступление ремиссии [4, 5].

Патогенетическую тиреостатическую терапию при гипертиреозе сочетают с применением β-адреноблокаторов, которые блокируют β-рецепторы, снижая активность симпатoadренальной системы, уменьшая нагрузку на сердце и снижая потребность миокарда в кислороде. Совместное использование β-адреноблокаторов с тиреостатиками приводит к более быстрому устранению тахикардии. Кроме этого, β-блокаторы снижают выраженность потливости, тремора и повышенной возбудимости. Однако необходимо отметить, что β-блокаторы не являются средством этиотропного лечения и должны использоваться только в сочетании с патогенетической (тиреостатической) терапией [4, 6, 7].

За последний год в эндокринологическое отделение областной детской клинической больницы г. Донецка поступили 4 девочки-подростка с выраженными признаками тиреотоксикоза, которые ошибочно по месту жительства были трактованы как тиреотоксическая стадия АИТ на основании повышенного содержания в крови АТ-ТПО. В этой связи представляется актуальным описание дифференциально-диагностических критериев синдрома тиреотоксикоза у детей.

Ввиду однотипности диагностических ошибок во всех наблюдаемых нами четырех случаях сочли возможным остановиться на описании одного из них в качестве клинического примера.

Девочка Л.П., 16 лет, поступила в эндокринологическое отделение областной детской клинической больницы г. Донецка с жалобами на увеличение ЩЗ, общую слабость, раздражительность,

учащенные сердцебиения, повышение артериального давления.

Анамнез. Болеет в течение 2,5 года, когда впервые обнаружено увеличение ЩЗ 1-й степени. При определении тиреоидных гормонов выявлено снижение ТТГ до 0,07 МЕ/мл (норма 0,23–3,4), повышение св. Т₄ и св. Т₃ в 1,5–2 раза, уровень АТ-ТПО составлял 180,1 МЕ/мл (норма до 34,0). Эндокринологом по месту жительства диагностирован АИТ, назначен калия йодид 150 мкг в сутки, который больная получала в течение 6 месяцев. При повторном УЗИ ЩЗ выявлено ее увеличение до 2-й степени, снижение уровня ТТГ, повышение св. Т₄ в 2,5 раза, нарастание в динамике АТ-ТПО. Тогда же впервые мать отметила увеличение глаз у девочки, а также была зарегистрирована артериальная гипертензия в пределах 130–140/60–70 мм рт. ст., сопровождавшаяся головной болью. Диагноз эндокринолога по месту жительства: АИТ. Рекомендовано продолжить прием калия йодида с дополнением «Пумпаном». В дальнейшем мать заметила прогрессирующее увеличение глаз у ребенка, выросла раздражительность, плаксивость, появился тремор пальцев рук, сердцебиения. Направлена в клинику для уточнения диагноза и определения тактики лечения.

При осмотре девочка правильного телосложения, пониженного питания. Рост 169 см, масса тела 46 кг, индекс массы тела – 16,01 кг/м². Половое развитие – 5-я стадия по Tanner. АД 150/70 мм рт. ст. Кожные покровы розовые, теплые, гипергидроз ладоней, движения суетливые, тремор тела и пальцев рук. Положительные симптомы Мари и «телеграфного столба». Выражен экзофтальм, гиперпигментация и отечность век. Положительные симптомы Жоффруа, Мебиуса, Штельвага, Дельримпля. Область шеи деформирована за счет увеличенной ЩЗ, консистенция ее при паль-

пации мягко-эластическая. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС – 120 в минуту.

Данные обследований. Общий анализ крови в пределах нормы. Незначительно повышены уровни трансаминаз и щелочной фосфатазы. Оральный глюкозо-толерантный тест: гликемия натощак – 4,6 ммоль/л, через 2 часа – 6,1 ммоль/л. Уровень гормонов: ТТГ – 0,005 МЕ/мл (норма 0,27–4,2), св. Т₄ – 5,13 нг/дл (норма 1,1–1,8), св. Т₃ – 26,59 пг/мл (норма 2,3–5,0), АТ-ТПО – 235,7 МЕ/мл (норма до 34,0), АТ к рецепторам ТТГ – более 40 МЕ/мл (норма до 1,75). ЭКГ: ритм синусовый, 120 в минуту. УЗИ ЩЗ: диффузные изменения, эхогенность повышена, увеличение объема до 52,3 см³.

На основании анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных обследования установлен диагноз: «Диффузный токсический зоб 2-й степени, тиреотоксикоз средней тяжести». Назначена терапия тиамазолом в стартовой дозе 25 мг в сутки в сочетании с пропранололом 50 мг в сутки, которая проводилась в течение 3-х недель с последующим постепенным снижением дозы обоих препаратов и отменой в дальнейшем пропранолола. На фоне проводимой терапии достигнуты признаки клинко-лабораторного эутиреоза. В настоящее время продолжает получать поддерживающую дозу тиамазола – 5 мг в сутки. Через 6 месяцев от начала терапии объем ЩЗ уменьшился вдвое, нормализовались уровни тиреоидных гормонов (ТТГ – 0,8 МЕ/мл, св. Т₄ – 1,6 нг/дл), уменьшился объем ЩЗ до 26,4 см³.

Таким образом, данный случай демонстрирует пример поздней диагностики ДТЗ, который ошибочно рассматривался как АИТ в стадии тиреотоксикоза.

Учитывая ряд сложностей в постановке диагноза тиреотоксикоза, нами предложена схема диф-

Таблица

Дифференциальная диагностика диффузного токсического зоба и тиреотоксической стадии аутоиммунного тиреоидита у детей

Симптомы	ДТЗ	Тиреотоксическая стадия АИТ
Зоб	+++	+
Экзофтальм	+++	- / +
Тахикардия	+++	- / +
Длительность симптомов тиреотоксикоза	Прогрессивное нарастание симптомов	Короткий период тиреотоксикоза (обычно до 6 мес), сменяющийся эутиреозом, затем гипотиреозом
АД	Повышено систолическое, нормальное или сниженное диастолическое	Норма, иногда повышенное систолическое
Пульсовое АД	Повышено	Норма
ТТГ	Значительно снижен	Умеренно снижен
св. Т ₄	Значительно повышен	Норма или умеренно повышен
св. Т ₃	Значительно повышен	Норма или умеренно повышен
АТ-ТПО	Повышены	Повышены
Антитела к рецепторам ТТГ	Повышены	Нормальны
Ответ на лечение тиреостатиками	Медленный результат	Быстрая компенсация с переходом в гипотиреоз

ференціальної діагностики ДТЗ і тиреотоксическої стадії АИТ (таблиця).

Клінічеські значимими антитиреоїдними антителами являються АТ-ТПО, однак слід згадати, що їх визначення цілесобразно тільки в випадках порушеної функції ЩЗ. При цьому підвищення титра дозволяє висказати припущення об АИТ — хвороби Хашимото. Визначення вмісту АТ-ТПО в динаміці не цілесобразно, так як вони не мають прогностическої цінності і не впливають на вибір лікування.

Що стосується антител к рецепторам ТТГ, то їх підвищення дуже характерно для ДТЗ, що може стати одним із ведучих лабораторних критерієв для діагностики тиреотоксикоза. Крім того, визначення рівня АТ к рецепторам ТТГ в динаміці дозволяє оцінити прогноз в умовах проведення і після закінчення тиреостатическої терапії (визначення ризику рецидиву цього захворювання).

Выводы

Проведення дифференціальної діагностики тиреотоксикоза у дітей передбачає оцінку передусім тривалості і вираженості клініко-лабораторних симптомів. При цьому ознаки тиреотоксикоза, спостережувані в початковій стадії аутоімунного тиреоїдиту, менш виражені, ніж при дифузному токсическом зобі.

Підвищення рівня антител к тиреопероксидазі характерно не тільки для аутоімунного тиреоїдиту, але і для дифузного токсического зоба ввиду аутоімунного генезу останнього.

Підвищений рівень антител к рецепторам тиреотропного гормону являється одним із діагностических критерієв дифузного токсического зоба наряду зі зниженням тиреотропного гормону і підвищенням рівня вільного трийодтирону і вільного тироксину.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зелінська Н.Б., Терещенко А.В., Руденко Н.Г. Стан надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією в Україні у 2012 році та перспективи її розвитку // Український журнал дитячої ендокринології. — 2013. — № 3. — С. 31–39.
2. Моїсеєнко Р.О., Осташко С.І., Зелінська Н.Б., Руденко Н.Г. Стан надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією в Україні у 2011 році та перспективи її розвитку // Український журнал дитячої ендокринології. — 2012. — № 2. — С. 5–12.
3. 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.
4. Основные принципы диагностики и лечения гипертиреоза // Здоров'я України. Медична газета. — 2013. — № 1 (21). — С. 52–53.
5. Прохоров Е.В., Толстикова Е.А., Мацинина М.А. Клинико-иммунологическая характеристика аутоиммунного тиреоидита у детей // Український журнал дитячої ендокринології. — 2013. — № 3. — С. 22–25.
6. Эндокринология детского возраста: учебное пособие / Е.В. Прохоров, Е.А. Толстикова, И.М. Островский [и др.]; под общ. ред. Е.В. Прохорова. — 2-е изд., испр. и доп. — Донецк, 2012. — 181 с.
7. Kaguelidou F., Alberti C. Predictors of relapse of hyperthyroidism in children after discontinuation of antithyroid drug treatment // Hormone research. — 2007. — P. 23–24.

Диференціальна діагностика синдрому тиреотоксикозу в дітей

Є.В. Прохоров, О.О. Толстікова

Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

У статті представлено диференціальну діагностику синдрому тиреотоксикозу в дітей. Наведено випадок пізньої діагностики дифузного токсического зоба в дівчини 16-ти років. Наведено диференціальні-діагностичні критерії тиреотоксическої стадії аутоімунного тиреоїдиту та дифузного токсического зоба в дітей.

Ключові слова: синдром тиреотоксикозу, тиреотоксическа стадія аутоімунного тиреоїдиту, дифузний токсический зоб, діти.

Differential diagnosis of hyperthyroidism in children

Y.V. Prohorov, E.A. Tolstikova

Donetsk National Medical University of Maxim Gorky

The article presents differential diagnosis of hyperthyroidism in children. The case of late diagnosis of Graves' disease in 16-th year old girl is presented. The differential diagnostic criteria of thyrotoxic phase of autoimmune thyroiditis and diffuse toxic goiter are shown.

Key words: hyperthyroidism, thyrotoxic phase of autoimmune thyroiditis, diffuse toxic goiter, children.

Інформаційний бюлетень для хворих

Діабет 2 типу в дітей

ЯКА ВІДМІННІСТЬ МІЖ ДІАБЕТОМ 1 ТА 2 ТИПУ В ДІТЕЙ?

За обох типів діабету рівень глюкози (цукру) в крові вищий, ніж у нормі. Діабет 1 типу розвивається тоді, коли робота підшлункової залози порушується, унаслідок чого зменшується або припиняється продукція інсуліну. Інсулін — це гормон, який допомагає пересувати глюкозу з кровеносного русла до клітин, де вона використовується як джерело енергії. Без інсуліну рівень глюкози в крові істотно зростає. Діабет 1 типу інколи називають діабетом молодих.

Більшість форм діабету 2 типу розвиваються тоді, коли організм стає нечутливим до ефектів інсуліну, тобто не може правильно його використати. Хоча організм іще виробляє певну кількість інсуліну, проте його недостатньо, щоб подолати цю нечутливість, тому рівень глюкози в крові істотно зростає.

Діабет 2 типу зазвичай розвивається в середньому або похилому віці, проте він усе частіше виявляється серед дітей та підлітків, особливо тих, хто має надлишкову масу тіла або ожиріння. У

більшості випадків діабет 2 типу в дітей розвивається у віці старше 10 років.

Діабет — це серйозне хронічне захворювання. Якщо його не лікувати чи недостатньо контролювати, із часом це може призвести до сліпоти, патології нирок, порушень з боку нервової системи, патології серця й судин, інсульту та підвищення артеріального тиску.

ЧИ ЗНАЄТЕ ВИ?

У дітей та підлітків частіше виникає діабет 1 типу, проте діабет 2 типу теж зустрічається.

На відміну від діабету 1 типу діабету 2 типу можна запобігти.

ХТО З ДІТЕЙ МАЄ РИЗИК РОЗВИТКУ ДІАБЕТУ 2 ТИПУ?

Існує багато чинників, які збільшують ризик розвитку діабету 2 типу в дітей:

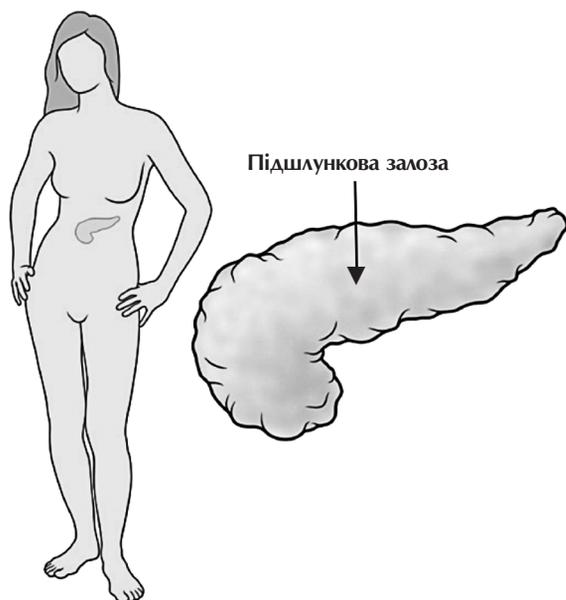
- надлишкова маса тіла та ожиріння;
- низька фізична активність;
- наявність діабету в батьків або близьких родичів;
- народження від матері, яка мала гестаційний діабет (діабет під час вагітності);
- маса тіла при народженні понад 4 кг або менше 2,5 кг.

Найліпший шлях запобігання діабету 2 типу в дитячому віці — утримання у вашої дитини нормальної маси тіла та забезпечення достатнього об'єму фізичних навантажень.

КОЛИ ВИ МОЖЕТЕ СКАЗАТИ, У ВАШОЇ ДИТИНИ ДІАБЕТ 2 ТИПУ?

Хоча деякі діти не мають ознак чи симптомів діабету, в інших може спостерігатися:

- посилення спраги та частоти сечовиділень;
- підвищення апетиту;
- втомлюваність;
- погіршення чіткості зору;



Стаття надійшла до редакції 10 грудня 2013 р.

Єрін Юрій Серафимович, дитячий лікар-ендокринолог
07010, м. Львів, вул. Острозького, 1. Тел. (0432) 276-95-61
E-mail: yyerin@ukr.net

- повільне загоєння ран або часті інфекції;
- плями пігментації на шкірі на задній поверхні шиї, ліктях, під пахвами, на суглобах кистей.

Якщо у вашої дитини є чинники ризику або ознаки діабету, вона має бути оглянута вашим педіатром або сімейним лікарем. Вам призначать дослідження крові для визначення в ній рівня глюкози. Якщо аналізи підтвердять діабет, лікар обговорить з вами можливості лікування.

ЯК ЛІКУЮТЬ ДІАБЕТ 2 ТИПУ В ДІТЕЙ?

У деяких дітей захворювання можна лікувати лише спеціальною дієтою та фізичними вправами. Якщо діабет розвився на тлі надлишкової маси тіла чи ожиріння, головна мета лікування полягає у відновленні нормальної маси тіла, що може сприяти поверненню показників глюкози в крові до нормальних значень. Багато дітей також потребують призначення медикаментів для контролю рівня глюкози в крові — цукрознижувальних таблеток чи інсуліну.

Вибір лікування в кожному окремому випадку залежить від особливостей перебігу хвороби в дитини та рівня глюкози в крові. Вашій родині та дитячому ендокринологу слід працювати разом для пошуку найкращих підходів у допомозі для вашої дитини.

ЯК ВИ МОЖЕТЕ ДОПОМОГТИ ВАШІЙ ДИТИНІ З ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ?

Успішне лікування діабету 2 типу потребує персональної мотивації та проведення постійного самоконтролю, які полягають у дотриманні принципів

здорового харчування, фізичній активності, регулярній перевірці рівня глюкози в крові, прийомі приписаних ліків. Дотримання обмежень у харчуванні може бути складним для дітей до пубертату та підлітків, які не хочуть відрізнятись від своїх однолітків. Важливо донести інформацію про діабет у школу, де вчиться ваша дитина, та узгодити з учителями відповідні рекомендації щодо догляду за нею.

Супровід та участь родини — це дуже важливий фактор у допомозі вашій дитині. Членам родини також слід дотримуватися здорового способу життя, зокрема в харчуванні та заняттях фізкультурою. Це не лише має переваги для дитини з діабетом, а й може запобігти розвитку діабету в родичів. Працюйте разом із вашою дитиною над плануванням прийому медикаментів та контролем за рівнем глюкози. Підтримуйте вашу дитину та заохочуйте її до вільної розмови про питання та проблеми, що виникають.

ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ

- Який тип діабету в моєї дитини?
- Що моя дитина мусить їсти?
- Чи моя дитина потребує медикаментозного лікування?
- Як часто й коли в моєї дитини потрібно перевіряти рівень глюкози в крові?
- Чи слід спеціалістові з навчання самоконтролю при діабеті оглянути мою дитину?
- Чи слід дитячому ендокринологу оглянути мою дитину?

Вітамін D, кальцій та здоров'я кісток

ЧОМУ ВАЖЛИВО МАТИ ЗДОРОВІ КІСТКИ?

Кістки — це жива тканина, яка постійно руйнується і поновлюється. Протягом життя організм балансує між зменшенням кісткової маси та утворенням нової. Найбільшого значення кісткова маса (розміри та міцність) досягає у віці 30 років. У подальшому вона поступово зменшується.

Через деякий час втрата кісткової маси може викликати остеопенію (низька кісткова маса), а потім — остеопороз, стан, за якого кістки стають ламкими і схильними до переломів. Переломи можуть зумовлювати серйозні проблеми зі здоров'ям, аж до знерухомлення та передчасної смерті.

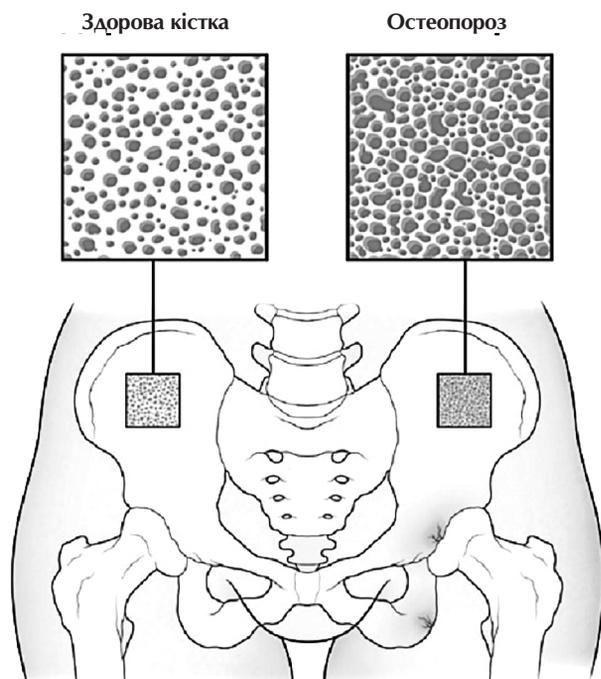
Отримання достатньої кількості вітаміну D та кальцію важливе для збереження кісток здоровими і зменшення шансів на розвиток остеопенії чи остеопорозу. Регулярні фізичні вправи з навантаженнями також допомагають зберегти міцність кісток.

ЧИ ЗНАЄТЕ ВИ?

Вітамін D — єдиний вітамін, який виробляється в організмі. Інші вітаміни, наприклад A, B та C, надходять із продуктами харчування.

ЧОМУ ВІТАМІН D І КАЛЬЦІЙ ВАЖЛИВІ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я КІСТОК?

Вітамін D дає організму змогу засвоювати кальцій. Кальцій необхідний для побудови міц-



РЕКОМЕНДОВАНА ЩОДЕННА КІЛЬКІСТЬ ВІТАМІНУ D ТА КАЛЬЦІЮ

Вікова категорія населення	Вітамін D, МО*	Кальцій, мг
Немовлята, 0–12 міс	400	
Діти	400–600	
Дорослі, до 50 років	400–800	не менше 1000
Дорослі, понад 50 років	400–1000	не менше 1200

*Міжнародні одиниці.

них здорових кісток. За недостатності вітаміну D і кальцію кістки не здатні нормально формуватися в дитинстві, можуть втрачати свою масу, ставати крихкими й легко ламатись у підлітковому віці. Навіть якщо ви одержуєте достатню кількість кальцію при харчуванні, за недостатньої кількості вітаміну D організм не зможе засвоїти цей кальцій.

ЩО ТАКЕ ВІТАМІН D?

Вітамін D — це жиророзчинний вітамін, тобто він зберігається в жировій тканині організму. У людей вітамін D зазвичай утворюється у шкірі під впливом сонячного світла.

Вітамін D природно міститься в дуже невеликій кількості продуктів. У деяких країнах його додають до молока та дитячого харчування для немовлят. Інший харчовий ресурс цього вітаміну — яйця та деякі види риби, такі як лосось і макрель. Вітамін D також міститься у вітамінних препаратах.

Можливо, ви не одержуєте достатньої кількості вітаміну D, якщо ви:

- перебуваєте мало часу на сонці або використовуєте сильні сонцезахисні креми;
- маєте дуже темну шкіру;
- старші 50 років, коли здатність організму виробляти та ефективно використовувати вітамін D нижча;
- маєте великий надлишок маси тіла, коли вітамін D «захоплюється» жировою тканиною і внаслідок цього стає менш доступним для потреб організму.

ЩО ТАКЕ КАЛЬЦІЙ?

Кальцій — це мінерал із великою кількістю функцій. В організмі найбільше кальцію зберігається в кістках та зубах, що зміцнює їх структуру. Кальцій переважно надходить із продуктами харчування.

Добрими ресурсами кальцію вважаються продукти щоденного вжитку (молоко, сир, йогурт); збагачена кальцієм їжа (продукти та напої з доданим кальцієм); консервована риба з кістками; зелені й листові овочі. Подібно до вітаміну D кальцій також міститься у препаратах разом із вітамінами.

Додаткова кількість кальцію може знадобитися:

- жінкам у постменопаузальному віці;
- особам з обмеженням харчування чи під час тривалого голодування;
- особам із патологією шлунково-кишкового тракту, за якої порушено засвоєння продуктів.

ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ

- Скільки мені потрібно вживати кальцію та вітаміну D?
- Як мені дізнатися, чи достатньо я їх одержую?
- Чи можу я отримати необхідну кількість кальцію та вітаміну D з харчовими добавками чи вітамінами? Скільки я маю їх уживати?
- Чи потрібно мені обстежуватися на предмет дефіциту вітаміну D?
- Що ще я можу зробити, щоб зберегти кістки міцними?

Первинний гіперпаратиреоз

ЩО ТАКЕ ПЕРВИННИЙ ГІПЕРПАРАТИРЕОЗ?

Парацитоподібні залози — це 4 залози розміром як горошина, які розташовані на шії і продукують паратиреоїдний гормон (паратгормон, ПГ). Первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) — це стан, за якого надмірно активна парацитоподібна залоза (чи залози) виробляє дуже багато ПГ.

ПГ утримує рівень кальцію в крові в нормальних межах, щоб він міг виконувати свою функцію в людському організмі. Для прикладу, кальцій дає змогу працювати нервовій системі та підтримує кров'яний тиск у нормальних межах. Якщо рівень кальцію в крові знижується, ПГ повертає його до нормального шляхом переносу кальцію в кров із кісткової тканини, нирок та кишечника.

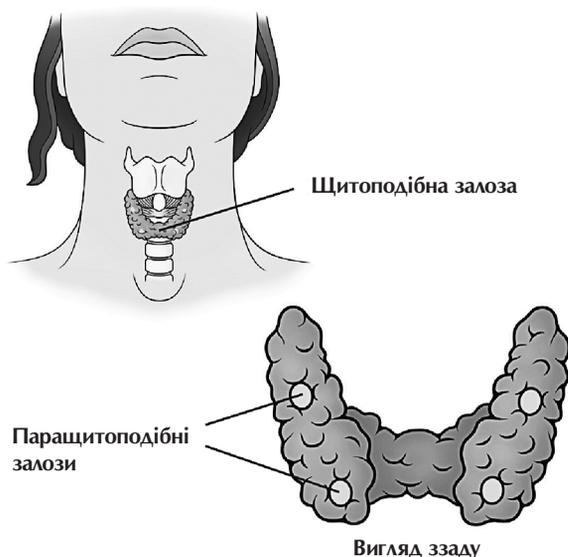
Надлишок ПГ викликає надмірне вивільнення кальцію з кісток і зумовлює підвищення рівнів кальцію в крові й сечі понад норму. Протягом певного часу це може призводити до остеопорозу (витончення кісток та їх підвищеної ламкості), утворення каміння в нирках (невеликі скупчення кальцію) та порушення ниркової функції.

ЧИ ЗНАЄТЕ ВИ?

Жінки значно більше, ніж чоловіки, схильні до розвитку ПГПТ, і цей ризик зростає з віком.

ЯКІ ПРИЧИНИ ПГПТ?

Найчастішою причиною стає просте неракове (доброякісне) утворення, яке називають адено-



Ознаки та симптоми ПГПТ

Основні	Додаткові
Втомлюваність (відчуття сильної слабкості)	Нудота і блювання
Депресія	Біль у кістках
Тривожність	Посилення спраги й частоти сечовиділень
Загальний біль	Закрепи
Біль у попереку або наявність крові в сечі, зумовлена камінням у нирках	Забудькуватість
	Збентеження

У деякого з пацієнтів немає жодних симптомів (тих, які вони відчувають). Тимчасом як більшість людей із доброякісним ПГПТ не мають вираженої симптоматики, в осіб із раком парацитоподібних залоз вона майже завжди є

мою однієї з парацитоподібних залоз. Аденома викликає посилення активності залози й надмірне виділення ПГ.

Рідше збільшуються всі 4 парацитоподібні залози, які продукують надлишковий ПГ. Інколи ПГПТ розвивається внаслідок радіоактивного опромінення ділянки шії або вживання певних медикаментів (тіазидних діуретиків чи препаратів літію). У малій кількості випадків у людей успадковується ген, який призводить до ПГПТ. Зрідка причиною ПГПТ стає рак парацитоподібних залоз.

ЯК ДІАГНОСТУВАТИ ПГПТ?

Лікарі найчастіше діагностують ПГПТ після обстеження крові, коли виявляють підвищені рівні кальцію та ПГ. Якщо ПГПТ встановлений, потрібно зробити подальші обстеження, що мають уточнити наявність ускладнень:

- дослідження крові для оцінки стану нирок;
- визначення рівня кальцію в сечі для оцінки ниркової функції;
- інструментальні обстеження, такі як УЗД або комп'ютерне томографічне сканування, для пошуку каменів у нирках;
- дослідження крові на вітамін D, щоб побачити, чи не впливає на ПГПТ низький рівень цього вітаміну;
- визначення мінеральної щільності кісток (так зване DEXA-сканування) — один з видів рентгенологічного дослідження для оцінки кісткової міцності.

У деяких випадках пацієнтів також обстежують для пошуку генетичних форм патології.

ЯК ЛІКУЮТЬ ПГПТ?

Лікар обирає лікування, яке залежить від віку пацієнта, результатів обстежень і від наявності тих чи тих симптомів.

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ

Хірургічне видалення аденоми чи збільшених паращитоподібних залоз рекомендується для всіх пацієнтів віком понад 50 років, навіть якщо в них немає жодних хворобливих симптомів. Це зумовлено тим, що в молодих людей минає більше часу до розвитку ускладнень, якщо вони не лікуються.

Хірургічне лікування також пропонується пацієнтам:

- з остеопорозом або камінням у нирках;
- з високими рівнями кальцію в крові (понад звичайні рівні);
- зі зниженою функцією нирок.

НЕХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ: СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА МЕДИКАМЕНТИ

Для деяких пацієнтів, у яких немає ознак і симптомів, лікарі рекомендують регулярне спостереження замість хірургічного втручання. Обстеження повинні охоплювати визначення рівнів кальцію в крові, аналізи крові для оцінки функції нирок та оцінку щільності кісток.

Лікар може приписати такі медикаменти:

- кальціміметики — ці препарати «наказують» організму виробляти менше ПГ, допомагаючи знизити рівні кальцію в крові;
- біфосфонати (або бісфосфонати) — ці препарати допомагають укріпленню кісток, утримуючи в них кальцій.

Хірургічне лікування пацієнтів з ПГПТ високо-ефективне й забезпечує належну допомогу. У тих, для кого хірургія — не найліпший вибір, у контролі перебігу та уповільненні розвитку ускладнень можуть допомогти регулярне спостереження й медикаменти. Лікарі продовжують пошук найкращих шляхів для діагностики та лікування ПГПТ.

ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ

- Чи є в мене ПГПТ?
- Якщо так, що його викликало?
- Чи потребую я хірургічного лікування? Які інші можливості лікування?
- Які переваги та недоліки кожного з методів лікування?
- Чи потрібен мені огляд ендокринолога?

Конгрес Міжнародного товариства з вивчення діабету в дітей та підлітків (ISPAD)

16—19 жовтня 2013 р., Гетеборг (Швеція)

Черговий, 39-й, конгрес Міжнародного товариства з вивчення діабету в дітей та підлітків (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes — ISPAD) відбувся в м. Гетеборзі (Швеція) 16—19 жовтня 2013 р. У роботі конгресу взяли участь понад 1500 делегатів із 80 країн світу. У програму ввійшли 5 пленарних сесій, 12 симпозіумів, 72 наукових засідання. У рамках конгресу можна було ознайомитися зі 272 стендовими доповідями, в яких відображено досвід науковців з усього світу з різних аспектів дитячого діабету.

На офіційному відкритті конгресу з вітальним словом і пленарною лекцією виступив президент ISPAD Stephen Greene (Об'єднане Королівство). У своєму виступі він приділив увагу сучасним досягненням у діабетології. Насамперед це нові відкриття в галузі молекулярної генетики цукрового діабету з можливістю діагностики моногенних форм діабету; створення нових цукрознижувальних препаратів з унікальними фармакологічними властивостями; удосконалення систем постійного підшкірного введення інсуліну — інноваційні інсулінові помпи, а також приладів тривалого моніторингу глікемії. Крім того, у своїй промові президент наголосив на перспективах розвитку нових напрямів у діагностиці, прогнозуванні й лікуванні цукрового діабету та його ускладнень у дітей та підлітків.

Слід зазначити, що в програмі конгресу проблема цукрового діабету та його ускладнень обговорювалася з усіх можливих ракурсів: і в напрямі молекулярно-генетичних досліджень (P. Dusatko, Братислава, Словаччина), і щодо досвіду застосування нових цукрознижувальних препаратів у дітей з діабетом — аналогів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), інгібіторів дипептилпептидази-4 (DPP-IV) (B. Kennon, Глазго, Об'єднане Королівство; T. Yorifuji, Осака, Японія), нових аналогів інсуліну (A. Pflutzner, Майнц, Німеччина).

М. Кнір (Фінляндія) у своїй доповіді висвітлив зв'язок між виникненням цукрового діабету 1 типу та низкою провокаційних чинників. До цих чинни-

ків ризику було зараховано раннє (до 6-місячного віку) введення в харчування дитини білка злакових (з перспективою формування целіакії); білка коров'ячого молока, до складу якого входить не лише чужорідний казеїн, а й так званий «бичачий» інсулін (що може стати пусковим моментом у формуванні автоімунного інсуліну); а також передчасне введення в харчування фруктів, ягід і свіжих овочів. Крім зазначених агентів, дослідник наголошує на значенні таких чинників ризику, як дефіцит вітаміну D, омега-3 жирні кислоти і фосфоліпіди.

У ході конгресу особливу увагу було приділено сучасним системам постійного підшкірного введення інсуліну — інноваційним інсуліновим помпам і системам безперервного моніторингу глікемії в режимі реального часу (A. Vinek, Польща; L. Laffel, США; O.M. Neylon, Австралія; S. Guilmin, Франція; F.J. Cameron, Австралія). Слід наголосити, що помпова інсулінотерапія широко входить у буденну практику лікаря більшості країн світу, зокрема в Україні, і вимагає від фахівців певних знань і умінь у роботі з такими пацієнтами.

Враховуючи той факт, що кількість користувачів інсулінових помп прогресивно зростає з кожним роком (у США понад 34 % хворих на ЦД 1 типу, в Європі — понад 20 %) і велику частину цих пацієнтів становлять діти, особливий резонанс отримали доповіді, в яких продемонстровано ефективність застосування помпової інсулінотерапії в дітей та підлітків, зокрема задля подолання нічних гіпоглікемій (R. Napas, Швеція; R.H. Slover, США; T. Danne, Німеччина).

Окреме засідання на конгресі було присвячене генетичним дослідженням у діабетології. У першу чергу йшлося про досягнення молекулярної генетики в діагностиці моногенних форм цукрового діабету, таких як неонатальний діабет і MODY (цукровий діабет дорослого типу в молодих). Відомо, що за останніх кілька років не тільки стався фантастичний прорив у галузі молекулярно-генетичних досліджень цих форм діабету, а й визначено принципово нові підходи до їх лікування. Так,

японські вчені Т. Yorifuji, R. Kawakita, Y. Hosokawa продемонстрували результати успішного використання інгібіторів дипептиліпептидази-4 (DPP-IV) у лікуванні пацієнтів із 6q24-пов'язаним цукровим діабетом (транзиторним неонатальним діабетом унаслідок надмірної експресії гена на 6q24).

У ході конгресу особливу увагу було приділено роботам, присвяченим молекулярно-генетичному пошуку тих чи тих мутацій, що підтверджують факт наявності моногенних форм цукрового діабету.

У представлених результатах досліджень було показано, що моногенний цукровий діабет розвивається в результаті однієї або кількох мутацій у структурі єдиного гена, що й визначає низьку поширеність зазначених форм, з одного боку, із другого — порушення вуглеводного обміну вже в ранньому віці. Встановлено, що мутації можуть виникати як спонтанно (*de novo*), так і успадковуватися за рецесивним типом. Крім перерахованого, було зазначено, що практично всі моногенні форми цукрового діабету в дітей — наслідок мутації генів, які кодують переважно функцію β -клітин, і в окремих випадках зумовлені генетичними порушеннями чутливості тканин до інсуліну.

У доповідях, присвячених вивченню моногенних форм діабету, було представлено генетичні основи зазначених станів. Визначено, що найчастішою причиною розвитку цукрового діабету типу MODY стає мутація генів ядерного фактора гепатоцитів-1A (HNF-1A) або глюкокінази (GCK), тимчасом як в основі неонатального діабету зазвичай лежать мутації KCNJ-11, ABCC-8 або INS, що кодують процеси секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози. Крім того, у доповідях зазначалося, що деякі форми моногенного діабету можуть мати безсимптомний перебіг, як, наприклад, MODY, котрий зумовлений ураженням гена GCK з не настільки значними розладами глікемії. Унаслідок цього діабет у більшості випадків залишається непоміченим, виявляється при рутинному обстеженні й часто не потребує лікування. Інші форми моногенного цукрового діабету, навпаки, викликають серйозні порушення вуглеводного обміну й без відповідної терапії призводять до діабетичних ускладнень.

До викладеного хочеться додати, що сьогодні у світі накопичено достатній досвід лікування моногенних форм цукрового діабету цукрознижувальними таблетованими препаратами, що було відображено в низці доповідей. Роботи, присвячені цьому напрямку діабетології, наочно продемонстрували не тільки факт поліпшення якості життя маленьких пацієнтів, а й статистичні докази поліпшення показників компенсації діабету.

Неабиякий інтерес викликала доповідь українських учених (Е. Глоби, Н. Зелінської, Н. Погадаєвої), які продемонстрували власний досвід діагностики та лікування дітей з різними формами неонатального діабету. У повідомленні було зазна-

чено, що у всіх 10 дітей з маніфестацією цукрового діабету до 6-місячного віку були наявні генетичні мутації: у 2-х випадках — 6q24, у 4-х — KCNJ-11, у 3-х — ABCC-8 і в однієї дитини — GLIS-3. Серед решти 14 дітей, в яких клінічні симптоми діабету виявилися у віці 6–9 місяців, мутації були наявні тільки у 21,4 % пацієнтів: в одному випадку — KCNJ-11 і у 2-х — INS-гена. Значення отриманих результатів визначається не тільки фактом підтвердження неонатального діабету в цього контингенту обстежених, а й можливістю модифікації лікування таких пацієнтів — усі діти з мутаціями KCNJ-11 і ABCC-8 були успішно переведені на терапію глібенкламідом, удосконалений режим прийому якого запропонували дослідники.

Чималий інтерес викликало повідомлення від групи дослідників із Великобританії — R.E.J. Basser, S.E. Flanagan і D.J. Mackay, присвячене вивченню неонатального діабету в недоношених новонароджених. Була показана більша частота мутацій GAT A6, ніж 6q24, у недоношених дітей порівняно з доношеними. Отримані дані, на думку авторів, підтверджують необхідність генетичного тестування дітей, народжених передчасно.

Не залишилися без уваги питання, що стосуються гострих ускладнень цукрового діабету, зокрема, активно дискутувалися причинні фактори формування набряку головного мозку під час діабетичного кетоацидозу.

R. Tasker (США) детально представив патогенетичні аспекти розвитку набряку головного мозку, який залежно від переваги судинного або клітинного компонента може формуватися за двома напрямками. Автор показав, що судинний варіант набряку головного мозку формується за наявності грубих ендотеліальних порушень гематоенцефалічного бар'єра, а також супутньої гіпоальбуміємії. При другому (клітинному, цитотоксичному) варіанті розвитку набряку головного мозку гематоенцефалічний бар'єр залишається інтактним, але набухання й набряк нейронів відбувається в основному за рахунок порушень гомеостазу натрію.

Щодо вивчення мікрovasкулярних ускладнень цукрового діабету, то A. Adly (Єгипет) і S.J. Kummerges (Норвегія) показали, що значно вищий кардіоваскулярний ризик притаманний дівчаткам із цукровим діабетом порівняно з хлопчиками.

Е. Frohlich-Reiterer з колегами (Німеччина) репрезентували аналіз частоти розвитку мікрovasкулярних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом на тлі супутньої целиакії. Було встановлено, що в групі хворих із серопозитивною целиацією ризик розвитку ретинопатії збільшується до 22 %, нефропатії — до 32 % на відміну від хворих без антигліадинових антитіл. Італійські вчені (G. Maltoni, R. Franceschi) здійснили аналіз поширеності й захворюваності на цукровий діабет і целиацію в різних регіонах Італії та визначили зростання цих показників у цілому в країні, проте найбільше в місті Болоньї.

S. Pruhova, P. Dusatkova та ін. (Чеська Республіка) продемонстрували дані щодо виникнення діабетичного кетоацидозу в пацієнтів з MODY внаслідок мутації HNF1A з незадовільним метаболічним контролем і наголосили на необхідності проведення генетичного тестування осіб із цукровим діабетом для відбору контингенту з MODY-формами діабету.

На завершення зазначимо, що робота конгресу сприяла консолідації зусиль усього медичного

співтовариства щодо розв'язання актуальних проблем діабетології дитячого віку і перш за все — попередження розвитку пізніх ускладнень цукрового діабету. Мультидисциплінарний підхід до діагностики та патогенетичного лікування цукрового діабету з використанням сучасних засобів уведення інсуліну й моніторингу глікемії стане ключовою ланкою на шляху досягнення оптимального контролю глікемії у хворих.

Підготували

В.О. Дівінська

*головний позаштатний спеціаліст із дитячої
ендокринології МОЗ АР Крим*

Л.О. Лантух

*головний позаштатний спеціаліст із дитячої
ендокринології департаменту охорони здоров'я
Київської міської державної адміністрації*

С.Л. Грабар

*головний позаштатний спеціаліст із дитячої
ендокринології головного управління охорони
здоров'я Київської обласної державної адміністрації*

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 персоніфікувати їх;
- 3–7 ключових слів чи словосполучень трьома мовами;
- фото першого за списком автора. Якщо в статті два автори, надсилаються дві фотографії;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (поданий на наступній сторінці);
- пошту та електронну адресу, номери телефонів усіх авторів та дані автора, відповідального за листування, для опублікування в журналі, а також додаткові номери телефонів, що забезпечать оперативний зв'язок редакції з авторами.

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 чи 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 відповідала методика їхнього проведення Гельсінкській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року. Повідомте, чи методи знеболення та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у ваших дослідженнях, узгоджуються з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України.

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

Список літератури не повинен налічувати більше 50 джерел. Його складають тільки за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими іноземними мовами (латиницею).

Посилання на статті із журналу оформлюються так: прізвища та ініціали авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша і остання), на яких уміщено статтю.

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

Посилання на 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 автором для доопрацювання та відповіді на запитання.

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

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

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

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