

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

№ 1 // 2014

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

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
Київ // 2014

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)
(науковий редактор)

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)
Горovenko 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 СК № 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 «НПОЛ ЛТМ»

Рекомендовано Вченою радою
ДУ «Інститут охорони здоров'я
дітей та підлітків НАМН
України»
Протокол № 3 від 25.03.2014 р.

Видавець ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Відповідальний секретар
О.М. Берник

Літературний редактор
С.В. Онисенко

Комп'ютерна верстка
І.А. Сovenko
ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

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
27.03.2014 р.

Формат — 60×84/8
Папір крейдований
Друк офсетний
Ум. друк. арк. — 10,46
Замовлення № 0114E

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

© ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», 2014

© Український журнал
дитячої ендокринології, 2014

www.vitapol.com.ua

PEKAWA

PEKAWAMA

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 7 Изменение цитокинового профиля у здоровых детей и подростков на этапах полового созревания
Н.В. Шляхова, Е.И. Плехова
-
- 15 Семейные и индивидуальные факторы риска, ассоциированные с ранним развитием детского ожирения
А.В. Солнцева
-
- 22 Вміст мелатоніну в підлітків зі шлунковою диспепсією, асоційованою з CagA Helicobacter pylori-інфекцією
М.М. Коренів, А.В. Камарчук, Т.М. Кварацхелія
-

ОГЛЯДИ

- 27 Гликогеноз I типа: клиника, диагностика, принципы терапии
Ю.А. Щербак
-

ЛЕКЦІЇ

- 34 Діагностика та лікування діабетичного кетоацидозу в дітей
Н.Б. Зелінська
-

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 46 Автоімунний поліорганный синдром 1 типу в дітей (сімейна форма)
Н.Л. Погадаєва, Н.Б. Зелінська, Т.М. Бегутова, О.О. Хорошая
-

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

- 51 Діагностика та лікування гіперпролактинемії
Клінічні практичні настанови Ендокринологічного товариства (2011 р.)
- 67 Практичні алгоритми в дитячій ендокринології
- Гірсутизм
 - Гіперандрогенія
 - Вроджена дисфункція надниркових залоз (ВДНЗ) у неонатальному періоді
 - Вроджена дисфункція надниркових залоз (ВДНЗ), що виявилася після неонатального періоду
- Підготувала Н.Б. Зелінська**
-

ІНФОРМАЦІЙНА РОБОТА З ПАЦІЄНТОМ

- 78 • Глюкокортикоїд-індукований остеопороз
• Діти, хвороби та здоров'я кісток
• Високий кальцій у крові (гіперкальціємія)
- Підготував Ю.С. Єрін**
-

НАУКОВА ПЕРІОДИКА

- 84 За матеріалами зарубіжних наукових видань
Підготувала І.Ю. Шевченко
-

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

- 89 Умови публікації в «Українському журналі дитячої ендокринології»
90 Ліцензійні умови використання наукової статті в «Українському журналі дитячої ендокринології»

Изменение цитокинового профиля у здоровых детей и подростков на этапах полового созревания



Н.В. Шляхова, Е.И. Плехова

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

Цель исследования — оценить изменение показателей цитокинового профиля у практически здоровых детей и подростков в зависимости от пола и стадии полового созревания и изучить их взаимосвязь с уровнем половых стероидов.

Материалы и методы. Сывороточные уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНО- α были изучены у 223 практически здоровых детей 7–19 лет (118 мальчиков и 105 девочек) на этапах полового созревания методом иммуноферментного анализа. Концентрации тестостерона и эстрадиола были измерены радиоиммунным методом. Для установления ассоциаций между полом, стадиями полового созревания и уровнями цитокинов использовался одномерный дисперсионный анализ. Взаимосвязи между возрастом, уровнем половых стероидов и показателями цитокинового профиля анализировали с помощью регрессионного анализа.

Результаты и обсуждение. Концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-10 снижаются, а ИЛ-4 увеличиваются на протяжении периода полового созревания. Концентрация ИЛ-2 имеет возрастные пики в начале и в конце полового созревания, которые в большей степени выражены у девочек. Уровни ИЛ-10 достоверно снижаются у девочек, а ИЛ-4 повышаются у мальчиков по окончании периода полового созревания относительно их концентраций в препубертате. Концентрации ИЛ-6 и ФНО- α негативно, а ИЛ-4 положительно были связаны с уровнем тестостерона у мальчиков.

Выводы. Концентрации цитокинов в сыворотке крови зависят от стадии полового созревания и пола ребенка, ассоциируются с возрастом и уровнем половых стероидов, что необходимо учитывать при оценке уровней цитокинов в педиатрической практике.

Ключевые слова: цитокины, дети, половое созревание.

Сегодня не вызывает сомнения существование половой предрасположенности к ряду заболеваний [30]. Так, аутоиммунные заболевания более распространены у женщин, в то время как у мужчин отмечается более высокий уровень смертности от инфекционных заболеваний. Высказывается предположение о возможной связи указанных половых различий с продукцией цитокинов. Мужчины по сравнению с женщинами характеризуются большей продукцией цитокинов Т-хелперов (Th) 2 типа и меньшим количеством цитокинов Th 1 типа (Th1) [5, 11], баланс между которыми считают главным фактором в развитии аутоиммунных болезней. Половой диморфизм в иммунной системе может

быть связан как с различиями в уровнях половых стероидов, так и с характером экспрессии генов иммунного ответа [2]. В экспериментальных исследованиях было показано, что гены врожденного иммунитета положительно регулируются у половозрелых самцов, у которых продуцируются более высокие уровни ИЛ-1 α и ИЛ-1 β в ответ на инфекционный стимул. Напротив, гены адаптивного иммунитета положительно регулируются у половозрелых самок, у которых продуцируются значительно более высокие уровни цитокинов и хемокинов, влияющих на производство антител. Обращает внимание, что половые различия в функционировании иммунной системы часто проявляются именно у

Стаття надійшла до редакції 20 лютого 2014 р.

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

половозрелых животных, что свидетельствует о возможной роли половых гормонов в силе и направленности иммунного ответа. Предполагается, что защитный эффект тестостерона лежит в основе меньшей восприимчивости мужчин к аутоиммунным заболеваниям, в то время как эстрогены влияют на уровни продукции иммуноглобулинов у половозрелых самок мыши через Fas-FasL путь [19, 21].

Вероятно, предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям формируется во время полового созревания, являющегося периодом интенсивной молекулярной, физиологической и анатомической перестройки организма. Гормональные изменения, происходящие в течение пубертата, закладывают основу биологических различий, которые сохраняются на протяжении жизни и могут определять течение болезней у мужчин и женщин.

Интерлейкины функционируют как межклеточные мессенджеры, обладая способностью изменять активность таргетных клеточных популяций. Знание физиологических механизмов возрастных изменений цитокиновой сети необходимо для лучшего понимания патологических состояний. Однако диагностическая оценка этих параметров зависит от знания нормальных сывороточных концентраций. Тем не менее, данные о физиологических уровнях цитокинов у детей, особенно в период полового созревания, немногочисленные и разрозненные. Кроме того, концентрации многих цитокинов связаны с количеством и распределением жировой ткани, которая изменяется с ростом и развитием ребенка и имеет выраженный половой диморфизм, модулируемый гормонами надпочечников и половыми стероидами [38].

Цель исследования — оценить изменение показателей цитокинового профиля у практически здоровых детей и подростков в зависимости от пола и стадии полового созревания и изучить их взаимосвязь с уровнем половых стероидов.

Материалы и методы

Содержание интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-2, ИЛ-4,

ИЛ-10 в сыворотке крови было изучено у 223 детей и подростков 7–19 лет (118 мальчиков и 105 девочек) с гармоничным физическим и соответствующим паспортному возрасту половым развитием в период отсутствия интеркуррентных заболеваний и обострения хронической патологии. Степень развития вторичных половых признаков оценивалась по классификации Таннера согласно «Протоколам оказания специализированной помощи детям с эндокринной патологией» (Киев, 2006). Отклонения от 50% индекса массы тела (ИМТ) соответственно возрасту и полу были в пределах одного среднего квадратического отклонения. В зависимости от стадии полового созревания по Таннеру дети были распределены на 5 групп (табл. 1).

Концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНО- α измеряли количественным сэндвич-методом иммуноферментного анализа (ELISA, ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Сыворотка была получена путем центрифугирования утренних образцов крови и сохранялась в замороженном виде не более 4-х месяцев. Уровни половых стероидов тестостерона и эстрадиола определяли радиоиммунным методом с использованием коммерческих наборов Immunotech (Чехия).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета прикладных программ SPSS 19.0. Различия между группами устанавливались с помощью одномерного дисперсионного анализа. Проверку однородности дисперсии проводили с помощью критерия Левене. Данные представлены как среднее [95 % доверительный интервал (95 % ДИ)]. Для установления ассоциаций между возрастом, уровнем половых стероидов и показателями цитокинового профиля использовали регрессионный (стандартизированные коэффициенты β).

Результаты и обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о значительном изменении сывороточных уровней цитокинов во время полового созревания (табл. 2).

Таблица 1
Распределение детей по стадиям полового созревания, возрасту и ИМТ

Показатель	Стадия полового развития (по Таннеру)				
	I	II	III	IV	V
Мальчики, n	22	19	29	31	17
Девочки, n	24	15	14	27	25
Возраст, годы					
мальчики	8,50 \pm 1,59	11,92 \pm 1,21	14,42 \pm 0,75	16,02 \pm 0,66	17,09 \pm 0,38
девочки	7,69 \pm 0,73	11,05 \pm 1,15	13,21 \pm 0,66	15,20 \pm 0,67	17,35 \pm 1,31
ИМТ, кг/м ²					
мальчики	16,23 \pm 1,06	16,39 \pm 1,95	17,64 \pm 1,63	19,91 \pm 2,02	20,81 \pm 1,78
девочки	15,16 \pm 1,22	16,39 \pm 1,72	18,17 \pm 1,32	19,88 \pm 2,19	19,57 \pm 1,91
z-score ИМТ					
мальчики	0,13 \pm 0,59	-0,11 \pm 0,57	-0,19 \pm 0,42	-0,17 \pm 0,34	0,19 \pm 0,65
девочки	-0,19 \pm 0,77	0,16 \pm 0,49	-0,18 \pm 0,65	0,13 \pm 0,33	-0,22 \pm 0,40

Уровни ИЛ-1 β и ИЛ-6 имели тенденцию к снижению по мере полового созревания без статистически значимых различий между мальчиками и девочками (рисунок, А, Б).

Концентрация ФНО- α уменьшалась со II стадии по Таннеру и достоверно не отличалась у мальчиков и девочек на разных стадиях пубертата (рисунок, В). Достоверное снижение содержания ФНО- α относительно препубертатного возраста отмечалось у девочек на III–IV стадиях полового созревания.

Изменение концентрации ИЛ-2 имело разнонаправленный характер в течение полового созревания и зависело от пола (рисунок, Д). Его уровни увеличивались с появлением вторичных половых признаков, в большей степени у девочек. Затем содержание ИЛ-2 у девочек уменьшалось на III–IV стадии по Таннеру с последующим увеличением к окончанию пубертатного периода. У мальчиков минимальная концентрация ИЛ-2 отмечалась на III стадии по Таннеру и впоследствии возрастала до достижения дефинитивной стадии полового созревания. Уровни ИЛ-2 были достоверно выше у девочек на II стадии по Таннеру относительно препубертатного возраста, однако из-за их большой вариабельности не было установлено статистически значимых различий между мальчиками и девочками.

Содержание ИЛ-10 незначительно увеличивалось вначале полового созревания, постепенно

снижалось до достижения половой зрелости и не зависело от пола. Достоверные изменения концентрации ИЛ-10 относительно препубертатного уровня определялись у девочек на III–V стадиях по Таннеру (рисунок, Е).

Уровни ИЛ-4 постепенно повышались на всем протяжении пубертата и также не зависели от пола. Статистически значимое повышение концентрации ИЛ-4 определялось у мальчиков на III–V стадиях по Таннеру.

Регрессионный анализ показал, что содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-10 отрицательно связано с возрастом ($\beta = -0,14$, $p = 0,037$; $\beta = -0,14$, $p = 0,042$; $\beta = -0,19$, $p = 0,006$ и $\beta = -0,27$, $p = 0,001$ соответственно). Уровни ИЛ-4, наоборот, были положительно ассоциированы с возрастом ($\beta = 0,21$, $p = 0,003$). Взаимосвязи между концентрацией ИЛ-2 и возрастом установлено не было.

В корреляционном анализе между уровнем половых стероидов и цитокинов было установлено, что ФНО- α обратно связан с тестостероном у мальчиков ($\beta = -0,32$, $p = 0,003$), причем эта взаимосвязь не зависела от возраста ($\beta = -0,30$, $p = 0,016$). Концентрации ИЛ-6 негативно, а ИЛ-4 – положительно коррелировали с уровнем тестостерона у мальчиков ($\beta = -0,24$, $p = 0,024$ и $\beta = 0,27$, $p = 0,02$ соответственно). Не было установлено достоверных взаимосвязей уровня половых стероидов и цитокинов у девочек.

Таблица 2

Содержание цитокинов в сыворотке крови практически здоровых детей и подростков в зависимости от пола и уровня полового созревания; М [95 % ДИ]

Показатель	Пол	Стадия полового развития (по Таннеру)				
		I	II	III	IV	V
ИЛ-1 β	мальчики	2,66 [1,81; 3,52]	2,06 [1,28; 3,05]	1,94 [1,5; 2,42]	1,9 [1,48; 2,42]	1,92 [1,2; 2,75]
	девочки	2,55 [1,73; 3,36]	2,38 [1,34; 3,42]	2,2 [1,31; 3,19]	2,2 [1,63; 2,82]	1,89 [1,29; 2,52]
ИЛ-6	мальчики	2,73 [1,70; 3,77]	2,01 [1,30; 2,70]	2,05 [1,54; 2,59]	1,92 [1,49; 2,41]	1,79 [1,35; 2,27]
	девочки	2,94 [1,95; 3,90]	2,54 [1,70; 3,37]	1,95 [1,27; 2,63]	2,37 [1,79; 3,00]	2,18 [1,54; 2,82]
ФНО- α	мальчики	4,14 [2,91; 5,38]	3,84 [3,07; 4,60]	2,94 [2,14; 3,50]	3,00 [2,48; 3,54]	3,14 [2,37; 3,09]
	девочки	5,06 [3,68; 6,44]	3,76 [2,87; 4,72]	3,05* [2,48; 3,61]	3,05* [2,57; 3,63]	3,48 [2,71; 4,25]
ИЛ-2	мальчики	9,26 [5,89; 12,63]	10,53 [6,82; 13,96]	7,35 [5,31; 9,60]	9,02 [6,59; 11,91]	11,21 [7,37; 15,04]
	девочки	7,15 [4,48; 10,15]	12,84* [8,75; 16,92]	10,45 [6,58; 14,85]	8,15 [4,70; 11,60]	10,35 [6,87; 13,72]
ИЛ-4	мальчики	1,28 [0,76; 1,91]	1,61 [1,16; 2,14]	2,19* [1,61; 2,47]	2,12* [1,66; 2,58]	2,23* [1,61; 2,85]
	девочки	1,43 [0,90; 1,96]	1,66 [0,97; 2,4]	1,72 [1,24; 2,27]	1,87 [1,34; 2,37]	1,96 [1,39; 2,53]
ИЛ-10	мальчики	3,84 [2,87; 4,72]	4,26 [3,29; 5,24]	3,65 [2,82; 4,53]	3,32 [2,61; 4,12]	3,27 [2,18; 4,37]
	девочки	4,82 [4,00; 5,48]	4,54 [3,27; 5,63]	3,28* [2,33; 4,35]	3,05* [2,18; 3,94]	3,08* [2,21; 4,17]

Примечание. * Достоверность отличий ($p < 0,05$) относительно I стадии по Таннеру.

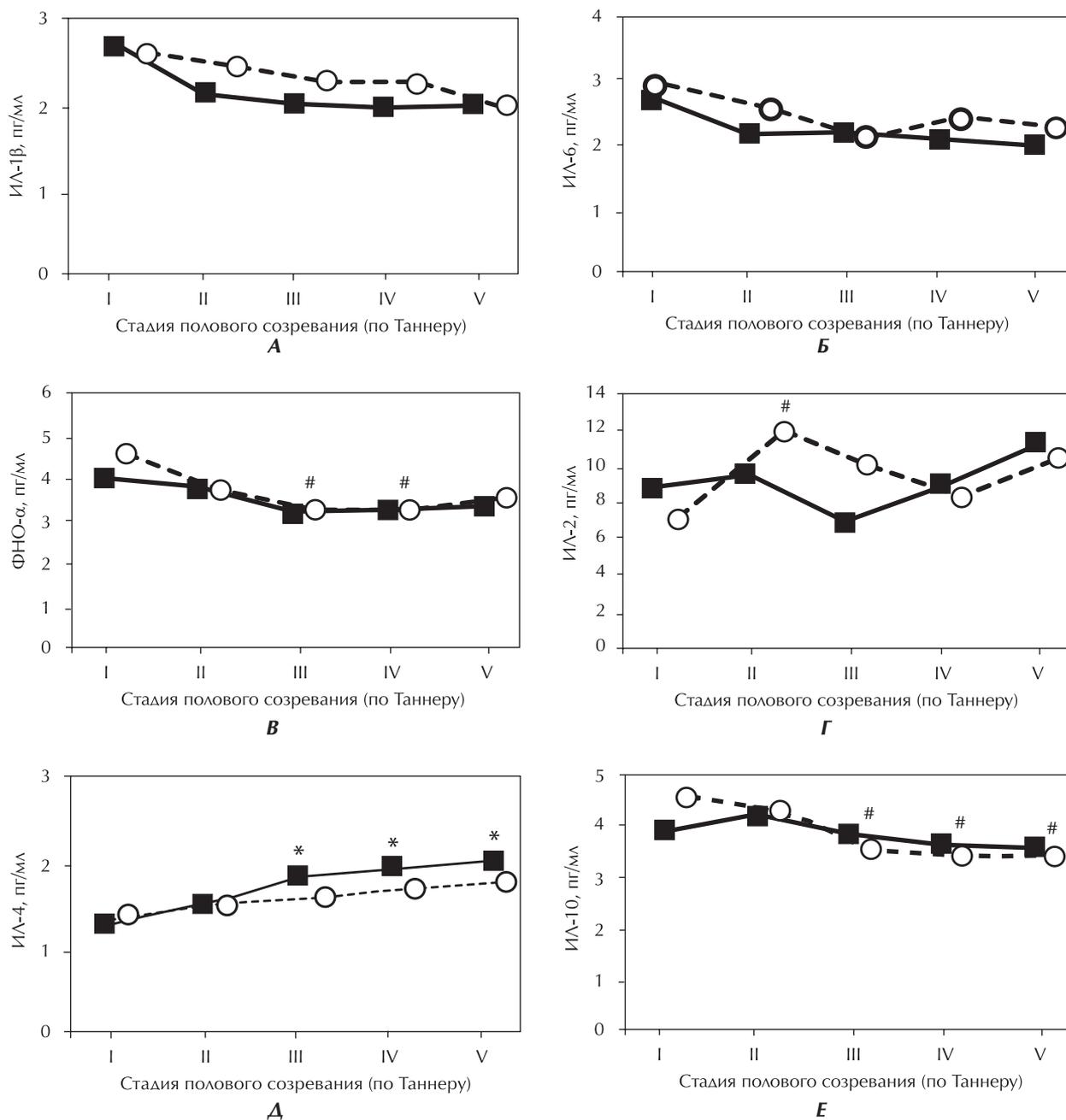


Рисунок. Содержание цитокинов ИЛ-1β (А), ИЛ-6 (Б), ФНО-α (В), ИЛ-2 (Г), ИЛ-4 (Д), ИЛ-10 (Е) в сыворотке крови в зависимости от стадии полового созревания у мальчиков (непрерывная линия) и девочек (пунктирная линия). Достоверность отличий ($p < 0,05$) у мальчиков (*) и девочек (#) относительно I стадии по Таннеру.

Таким образом, настоящее исследование представляет данные об изменениях цитокинового профиля у практически здоровых детей и подростков на этапах полового созревания в зависимости от пола. Результаты исследования показывают, что уровни цитокинов у детей имеют значительную вариабельность, изменяются в течение пубертата и зависят от пола ребенка. Концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-10 снижаются, а ИЛ-4, наоборот, увеличиваются на протяжении периода полового созревания. Концентрация ИЛ-2 имеет возрастной пик в начале и в конце полового

созревания, который в большей степени выражен у девочек. Уровни ИЛ-10 достоверно снижаются у девочек, а ИЛ-4 повышаются у мальчиков по окончании периода полового созревания относительно их концентраций в препубертате.

Полученные нами данные об изменениях уровней ИЛ-1β согласуются с данными G.A. Martos-Mogeno и соавт. [24]. Однако в нашем исследовании не было установлено достоверного снижения уровня ИЛ-1β в конце полового созревания. При изучении сывороточного уровня рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1р) U. Sack и соавт. [31] показали его увели-

чение у здоровых детей 10–12-летнего возраста, предполагая, что ИЛ-1 β и/или ИЛ-1 α могут играть физиологическую роль в развитии. Кроме того, имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о возможной связи между ИЛ-1 и остеогенезом, о чем свидетельствует экспрессия мРНК ИЛ-1 в активных остеобластах [12].

Уровни ИЛ-6 не отличались по полу на различных стадиях пубертата, имели тенденцию к уменьшению с возрастом, что в целом подтверждает результаты других исследований [23, 24, 31]. Однако G.A. Martos-Moreno и соавт. [23, 24] в своих работах показали достоверное снижение содержания ИЛ-6 как у мальчиков, так и у девочек на III–V стадиях по Таннеру, в то время как U. Sack и соавт. [31] отмечали максимальный пик ИЛ-6 в 15-летнем возрасте в группе детей, объединенных по полу. В целом нами не было установлено достоверных отличий концентраций ИЛ-6 в собственно пубертате, хотя наблюдаются тенденции к его снижению на III стадии и увеличению на IV стадии по Таннеру у девочек, в то время как у мальчиков концентрация ИЛ-6 несколько снижается с появлением вторичных половых признаков и на последующих этапах полового созревания существенно не изменяется.

Данные о возрастной динамике ФНО- α у детей противоречивы и немногочисленны. U. Sack и соавт. [31] показали постепенное увеличение уровней ФНО- α с 5-летнего возраста с пиком в 13–14 лет и острым падением к 17 годам, отмечая при этом, что общие уровни ФНО- α у детей значительно выше, чем у взрослых. G.A. Martos-Moreno и соавт. [24] не нашли изменений концентрации ФНО- α в течение полового развития и не показали различий между полами. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что уровни ФНО- α снижаются на всем протяжении полового созревания, что особенно выражено у девочек в период становления менструальной функции.

Уменьшение уровней ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α в течение периода полового созревания может быть связано с увеличением продукции половых стероидов. В литературе имеются данные об ингибирующем эффекте тестостерона и эстрадиола на экспрессию провоспалительных цитокинов [10, 29]. Было показано, что физиологические и супрафизиологические концентрации тестостерона уменьшали макрофагальную экспрессию и секрецию ФНО- α и ИЛ-1 β , но не вызывали экспрессию ИЛ-6. В то же время, по данным M. Sogogan и соавт. [10], эстрадиол не изменял экспрессию этих цитокинов. Вероятно, противовоспалительный эффект тестостерона подтверждается и полученными в нашем исследовании стойкими негативными ассоциациями ФНО- α с тестостероном у мальчиков [23], что согласуется с данными, показавшими наличие обратной корреляционной связи между

ФНО- α и андростендиолаглукуронидом. В отличие от работы [23], нами не были получены достоверные корреляции эстрадиола с цитокинами в целом по группе. Обратная связь тестостерона с ИЛ-6 регистрировалась у мальчиков. Следует отметить, что в своей более поздней работе G.A. Martos-Moreno и соавт. [24] также не находили обратной связи между ИЛ-6 и половыми стероидами.

ИЛ-2 – плеiotропный цитокин, необходимый для продукции и функционирования эффекторных и регулирующих (Treg) Т-лимфоцитов и играющий важную роль в сложных механизмах сохранения динамического баланса между этими группами Т-лимфоцитов [22]. Продукция ИЛ-2, с одной стороны, поддерживает пролиферацию Т-хелперов, которые могут стимулировать иммунитет и способствовать продукции ИЛ-2 [4]. Но, с другой стороны, он также поддерживает увеличение количества Treg-лимфоцитов, которые опосредуют естественную и индуцированную толерантность [15]. Кроме того, Treg-лимфоциты могут ингибировать продукцию ИЛ-2 Т-хелперами, ограничивая таким образом их собственный источник этого цитокина [35]. Полученные нами данные показали, что уровни ИЛ-2 повышаются в начале полового созревания, особенно у девочек, снижаются на III стадии по Таннеру и затем повышаются к завершению периода полового созревания, значимо не отличаясь от препубертатной концентрации. В литературе мы не нашли сведений о содержании ИЛ-2 в сыворотке крови здоровых детей и подростков. Однако некоторые исследования описали возрастную динамику растворимого рецептора ИЛ-2. Известно, что рецептор ИЛ-2 экспрессируется не только на активированных Т-лимфоцитах и Treg-клетках, но и на поверхности активированных В-лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов и естественных киллеров [3, 16, 25]. Его растворимая форма (sIL2R) повышается в сыворотке пациентов с аутоиммунными, воспалительными, онкологическими заболеваниями [6, 40]. Была установлена отрицательная корреляция между возрастом и sIL2R у здоровых детей [13, 18, 31]. В целом уровни sIL2R, определенные T. Satoh и соавт. [32], показали, что мальчики имели более высокий уровень sIL2R, чем девочки. Предполагается, что физиологически высокие уровни sIL2R у детей обусловлены повышенной пролиферативной активностью иммунной системы в раннем детстве, особенно в связи с созреванием Т-лимфоцитов в тимусе. С возрастом и параллельной инволюцией тимуса уровни sIL2R уменьшаются [31]. Кроме того, наши предыдущие исследования показали, что относительное количество лимфоцитов, экспрессирующих рецептор ИЛ-2 (CD25) как у мальчиков, так и у девочек, повышается в раннем пубертате и снижается на момент его окончания [1].

ИЛ-4 является мощным регулятором иммунитета, оказывает эффекты на разнообразные типы клеток и способен индуцировать регулирующие, подавляющие или даже провоспалительные ответы. ИЛ-4 продуцируется главным образом активизированными Т-лимфоцитами, тучными клетками, базофилами и эозинофилами [26]. Первоначально ИЛ-4 был идентифицирован как ко-митоген В-лимфоцитов [17], однако дальнейшие исследования показали его важную роль в пролиферации клеток, апоптозе, экспрессии многочисленных генов в различных типах клеток, Th2 клеточно-опосредованном иммунитете, переключении на синтез IgE В-лимфоцитами, а также в репарации ткани и гомеостазе посредством «альтернативной» макрофагальной активации [37]. Данные последних лет свидетельствуют и об участии ИЛ-4 в энергетическом гомеостазе. Экспериментальные исследования показывают, что ИЛ-4 улучшает чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе, регулирует липидный метаболизм посредством ингибирования адипогенеза и поддержания липолиза [9, 36]. Кроме того, рассматривается связь ИЛ-4 и центральной нервной системы и высказывается предположение о потенциальной роли ИЛ-4 в процессах умственной деятельности, таких как память и обучение [14]. Таким образом, многогранные функции ИЛ-4 позволяют предположить его важную роль в физическом и психическом развитии ребенка, особенно в период полового созревания. Проведенные нами исследования показали, что уровни ИЛ-4 увеличиваются с возрастом без значимой разницы по полу, однако эти изменения были достоверны только у мальчиков с середины пубертата. Увеличение ИЛ-4 может быть частично ответственно и за физиологическую инсулинорезистентность, описанную в пубертатном возрасте [33].

ИЛ-10 — ключевой регулятор иммунной системы, который важен в защите от инфекций, аутоиммунитета и аллергии. ИЛ-10 продуцируется практически всеми клетками врожденной и адаптивной иммунной системы: Th1-, Th2-, Th17-, Treg-клетками, натуральными киллерами, а также макрофагами, дендритными клетками и В-лимфоцитами. Его основная функция — контроль воспаления и регуляция адаптивных иммунных отве-

тов. ИЛ-10 ингибирует активацию и дифференцирование антигенпредставляющих клеток (дендритные клетки и макрофаги), уменьшает секрецию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-12, ИЛ-1 β), регулирует рост и/или дифференцирование В-лимфоцитов, натуральных киллеров, Т-цитотоксических клеток, Т-хелперов, тучных клеток, кератиноцитов, эндотелиальных и мезангиальных клеток [27, 34]. Интересно, что генетические факторы обуславливают три четверти продукции ИЛ-10 [39]. Экспериментальные исследования показали, что тестостерон может действовать непосредственно через рецепторы андрогена на CD4⁺-лимфоцитах, увеличивая экспрессию гена ИЛ-10. Кроме того, недавние исследования показали, что антиатерогенные эффекты адипонектина могут быть обусловлены индукцией ИЛ-10 [28]. В свою очередь уровни адипонектина существенно отличаются между полами у молодых взрослых [7], предполагая влияние пубертата на уровни адипонектина, что, вероятно, также опосредуется действием тестостерона [20]. Данные о циркулирующих уровнях ИЛ-10 у здоровых детей единичные. V. Calcaterra и соавт. [8] не выявили достоверных отличий уровня ИЛ-10 в зависимости от пола или у детей пре- и пубертатного возраста. Наши данные свидетельствуют о том, что содержание ИЛ-10 снижается с возрастом, достоверно ниже у девочек на III–V стадиях по Таннеру, однако также достоверно не связано с полом ребенка.

Выводы

Концентрации цитокинов в сыворотке крови зависят от стадии полового созревания и пола ребенка, ассоциируются с паспортным возрастом и уровнем половых стероидов, что позволяет предположить их участие в формировании особенностей иммунного ответа на различных этапах полового созревания.

Изменение цитокинового баланса у детей и подростков на этапах полового созревания необходимо учитывать при оценке уровней цитокинов в педиатрической практике, так же как и связь этих медиаторов с половыми стероидами и регуляцией иммунных функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шляхова Н.В., Турчина С.І., Плехова О.І., Корсун К.В. Імунологічна реактивність дітей, хворих на дифузний нетоксичний зоб // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць. — К. — Луганськ, 2012. — Вип. 23. — С. 328–338.
2. Alexander J., Stimson W.H. Sex-Hormones and the Course of Parasitic Infection // Parasitology Today. — 1988. — Vol. 4. — P. 189–193.
3. Anegon I., Cuturi M.C., Trinchieri G., Perussia B. Interaction of Fc receptor (CD16) ligands induces transcription of interleukin 2 receptor (CD25) and lymphokine genes and expression of their products in human natural killer cells // J. Exp. Med. — 1988. — Vol. 167, N 2. — P. 452–472.
4. Barthlott T., Moncrieffe H., Veldhoen M. et al. CD25+ CD4+ T cells compete with naive CD4+ T cells for IL-2 and exploit it for the induction of IL-10 production // Int. Immunol. — 2005. — Vol. 17, N 3. — P. 279–288.
5. Bebo B.F. Jr., Schuster J.C., Vandenbark A.A., Offner H. Androgens alter the cytokine profile and reduce encephalitogenicity of myelin-reactive T cells // J. Immunol. — 1999. — Vol. 162, N 1. — P. 35–40.

6. Bien E., Balcerska A. Serum soluble interleukin 2 receptor alpha in human cancer of adults and children: a review // *Biomarkers*. — 2008. — Vol. 13, N 1. — P. 1–26.
7. Bottner A., Kratzsch J., Muller G. et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 4053–4061.
8. Calcaterra V., De Amici M., Klersy C. et al. Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents // *Acta Biomed.* — 2009. — Vol. 80. — P. 117–123.
9. Chang Y.H., Ho K.T., Lu C.N. et al. Regulation of glucose/lipid metabolism and insulin sensitivity by interleukin-4 // *Int. J. Obes. (Lond.)*. — 2012. — Vol. 36. — P. 993–998.
10. Corcoran M., Meydani M., Lichtenstein A.H., Schaefer E.J. et al. Sex hormone modulation of proinflammatory cytokine and C-reactive protein expression in macrophages from older men and postmenopausal women // *J. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 206. — P. 217–224.
11. Dalal M., Kim S., Voskuhl R.R. Testosterone therapy ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces a T helper 2 bias in the autoantigen-specific T lymphocyte response // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 159, N 1. — P. 3–6.
12. Dodds R.A., Merry K., Littlewood A., Gowen M. Expression of mRNA for IL1 beta, IL6 and TGF beta 1 in developing human bone and cartilage // *J. Histochem. Cytochem.* — 1994. — Vol. 42. — P. 733–744.
13. Fujita N., Okamoto Y., Gotoh Y. et al. Serum evaluation of the balance between soluble interleukin-2 and interleukin-4 receptors // *Cytokine*. — 2005. — Vol. 3, N 32 (3–4). — P. 143–148.
14. Gadani S.P., Cronk J.C., Norris G.T., Kipnis J. Interleukin-4: a cytokine to remember // *J. Immunol.* — 2012. — Vol. 189, N 9. — P. 4213–4219.
15. Grinberg-Bleyer Y., Saadoun D., Baeyens A. et al. Pathogenic T cells have a paradoxical protective effect in murine autoimmune diabetes by boosting Tregs // *J. Clin. Invest.* — 2010. — Vol. 120, N 12. — P. 4558–4568.
16. Hermann F., Cannistra S.A., Levine H., Griffin J.D. Expression of interleukin 2 receptors and binding of interleukin 2 by gamma interferon-induced human leukemic and normal monocytic cells // *J. Exp. Med.* — 1985. — Vol. 162, N 3. — P. 1111–1116.
17. Howard M., Farrar J., Hilfiker M. et al. Identification of a T cell-derived b cell growth factor distinct from interleukin 2 // *J. Exp. Med.* — 1982. — Vol. 155. — P. 914–923.
18. Jones A.C., Besley C.R., Warner J.A., Warner J.O. Variations in serum soluble IL-2 receptor concentration // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 1994. — Vol. 5. — P. 230–234.
19. Lamason R., Zhao P., Rawat R. et al. Sexual dimorphism in immune response genes as a function of puberty // *BMC Immunol.* — 2006. — Vol. 7. — P. 14 p.
20. Lanfranco F., Zitzmann M., Simoni M., Nieschlag E. Serum adiponectin levels in hypogonadal males: influence of testosterone replacement therapy // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2004. — Vol. 60. — P. 500–507.
21. Liva S.M., Voskuhl R.R. Testosterone acts directly on CD4+ t lymphocytes to increase IL-10 production // *J. Immunol. Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents* // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 167, N 4. — P. 2060–2067.
22. Ma A., Koka R., Burkett P. Diverse functions of IL-2, IL-15, and IL-7 in lymphoid homeostasis // *Annu. Rev. Immunol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 657–679.
23. Martos-Moreno G.A., Barrios V., Argente J. Normative data for adiponectin, resistin, interleukin 6, and leptin/receptor ratio in a healthy Spanish pediatric population: relationship with sex steroids // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 155. — P. 429–434.
24. Martos-Moreno G.A., Burgos-Ramos E., Canelles S. et al. Determinación de insulina y citocinas durante el desarrollo mediante inmunoensayo múltiple: implicaciones en pediatría // *An. Pediatr. (Barc.)*. — 2011. — Vol. 74, N 6. — P. 356–362.
25. Minami Y., Kono T., Miyazaki T., Taniguchi T. The IL-2 receptor complex: its structure, function, and target genes // *Annu. Rev. Immunol.* — 1993. — Vol. 11. — P. 245–268.
26. Nelms K., Keegan A.D., Zamorano J. et al. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions // *Annu. Rev. Immunol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 701–738.
27. Ng T.H., Britton G.J., Hill E.V. et al. Regulation of adaptive immunity; the role of interleukin-10 // *Front. Immunol.* — 2013. — Vol. 4. — Article. 129. — 13 p.
28. Nishida M., Moriyama T., Sugita Y., Yamauchi-Takahara K. Interleukin-10 associates with adiponectin predominantly in subjects with metabolic syndrome // *Circ. J.* — 2007. — Vol. 71. — P. 1234–1238.
29. Rachon D., Mysliwska J., Suchecka-Rachon K. et al. Effects of oestrogen deprivation on interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women // *J. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 172. — P. 387–395.
30. Rieker P.P., Bird C.E. Rethinking gender differences in health: why we need to integrate social and biological perspectives // *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* — 2005. — Vol. 60, N 2. — P. 40–47.
31. Sack U., Burkhardt U., Borte M. et al. Age-dependent levels of select immunological mediators in sera of healthy children // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 1998. — Vol. 5, N 1. — P. 28–32.
32. Satoh T., Brown L.M., Blattner W.A. et al. Serum neopterin, beta2-microglobulin, soluble interleukin-2 receptors, and immunoglobulin levels in healthy adolescents // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1998. — Vol. 88, N 2. — P. 176–182.
33. Savage M.O., Smith C.P., Dunger D.B. et al. Insulin and growth factors adaptation to normal puberty // *Horm. Res.* — 1992. — Vol. 37. — P. 70–73.
34. Sinuani I., Beberashvili I., Averbukh Z., Sandbank J. Role of IL-10 in the progression of kidney disease // *World J. Transplant.* — 2013. — Vol. 3, N 4. — P. 91–98.
35. Thornton A.M., Shevach E.M. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production // *J. Exp. Med.* — 1998. — Vol. 188, N 2. — P. 287–296.
36. Tsao C.H., Shiao M.Y., Chuang P.H. et al. Interleukin-4 regulates lipid metabolism by inhibiting adipogenesis and promoting lipolysis // *J. Lipid. Res.* — 2013. — Doi: 10.1194.
37. Van Dyken S.J., Locksley R.M. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease // *Annu. Rev. Immunol.* — 2013. — Vol. 21, N 31. — P. 317–343.
38. Wells J.C. Sexual dimorphism of body composition // *Best Pract. tRes. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 21. — P. 415–430.
39. Westendorp R.G., Langemans J.A., Huizinga T.W. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349, N 9046. — P. 170–173.
40. Witkowska A.M. On the role of sIL-2R measurements in rheumatoid arthritis and cancers // *Mediators Inflamm.* — 2005. — Vol. 3. — P. 121–130.

Зміна цитокінового профілю у здорових дітей і підлітків на етапах статевого дозрівання

Н.В. Шляхова, О.І. Плехова

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

Мета дослідження — оцінити зміну показників цитокінового профілю у практично здорових дітей і підлітків залежно від статі і стадії статевого дозрівання та вивчити їх взаємозв'язок із рівнем статевих стероїдів.

Матеріали та методи. Сироваткові рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 та ФНО- α були вивчені у 223 практично здорових дітей 7–19 років (118 хлопчиків і 105 дівчаток) на етапах статевого дозрівання методом імуноферментного аналізу. Концентрації тестостерону та естрадіолу були виміряні радіоімунним методом. Для встановлення асоціацій між статтю, стадіями статевого дозрівання та рівнями цитокінів використовувався одномірний дисперсійний аналіз. Зв'язок між віком, рівнем статевих стероїдів та показниками цитокінового профілю аналізували за допомогою регресійного аналізу.

Результати та обговорення. Рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНО- α і ІЛ-10 знижуються, а вміст ІЛ-4 збільшується протягом періоду статевого дозрівання. Концентрація ІЛ-2 має вікові піки на початку й наприкінці статевого дозрівання, які більшою мірою виражені в дівчаток. Рівні ІЛ-10 достовірно знижуються в дівчаток, а рівні ІЛ-4 підвищуються у хлопчиків після закінчення періоду статевого дозрівання відносно їх концентрацій у препубертаті. Концентрації ІЛ-6 і ФНО- α негативно, а ІЛ-4 позитивно були пов'язані з рівнем тестостерону у хлопчиків.

Висновки. Концентрації цитокінів у сироватці крові залежать від стадії статевого дозрівання та статі дитини, асоціюються з віком і рівнем статевих стероїдів, що необхідно враховувати при оцінці вмісту цитокінів у педіатричній практиці.

Ключові слова: цитокіни, діти, статеве дозрівання.

Cytokine profile changes in healthy children and adolescents in the puberty stages

N.V. Shlyakhova, O.I. Plekhova

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

The aim of the study: to evaluate the change in parameters of the cytokine profile in healthy children and adolescents according to sex and stage of puberty and to study their relationship with the sex steroids level.

Materials and methods. Serum IL1, IL6, IL2, IL4, IL10 and TNF α levels were studied in 223 healthy children aged 7–19 (118 boys and 105 girls) during puberty by ELISA. Testosterone and estradiol concentrations were measured by RIA. We used ANOVA to determine the association between sex, stage of puberty and levels of cytokines. Relationships between age, sex steroid levels and cytokine profile were analyzed using regression analysis.

Results and discussion. IL1, IL6, TNF α and IL10 levels are decreased and IL4 levels are increased during puberty. IL2 concentration has age-peaks at the beginning and at the end of puberty, which are more pronounced in girls. IL10 levels are decreased significantly in girls and IL4 levels are increased in boys at the end of the puberty vs the prepuberty. Concentrations of IL-6 and TNF α are negatively and IL-4 positively associated with testosterone level in boys.

Conclusions. Serum cytokine concentrations depend on the stage of puberty and sex of the child and are associated with age and sex steroid levels that should be considered in a process of evaluating of the cytokines content in pediatric practice.

Key words: cytokines, children, puberty.

Семейные и индивидуальные факторы риска, ассоциированные с ранним развитием детского ожирения



А.В. Солнцева

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Цель исследования — определить роль семейных и индивидуальных факторов в качестве предикторов раннего формирования избыточной массы тела у детей с алиментарным ожирением.

Материалы и методы. В анализируемую выборку включены 782 детей от 5,5 до 17,2 года с нормальной массой тела (М/Д = 81/123) и алиментарным ожирением (М/Д = 333/245) и их родители, обследованные в 2010–2013 годах на базе Республиканского детского эндокринологического центра.

Результаты и обсуждение. У девочек допубертатного возраста отмечено более раннее появление избыточной массы тела относительно мальчиков ($p = 0,001$) в сравнении с детьми возраста позднего пубертата, у которых заболевание раньше манифестировало у мальчиков ($p = 0,04$). Выявлены достоверно более высокие показатели массы тела в 1 и 2 года жизни у девочек с ожирением допубертатного возраста в сравнении со сверстницами контрольной группы (в 1 год, $p = 0,015$; в 2 года, $p = 0,0001$) в отличие от мальчиков, у которых различия отмечены только в годовалом возрасте ($p = 0,001$). У детей с ожирением пубертатного возраста установлены достоверно более высокие значения массы тела в 1 и 2 года жизни в сравнении со сверстниками контрольной группы. Выявлена достоверная связь показателей индекса массы тела у детей допубертатного возраста с возрастом манифестации ожирения и значениями этого индекса в 1 и 2 года жизни ребенка ($r_s = 0,376 \pm 0,19$; $p = 0,001$).

Выводы. На раннее формирование избыточной массы тела у детей максимальное влияние оказывает ряд материнских факторов (прибавка массы тела во время беременности и наличие ожирения у матери).

Ключевые слова: детское ожирение, семейные факторы риска.

В настоящее время актуальным направлением в изучении детского ожирения является определение ранних маркеров формирования избыточной массы тела. Определение критических периодов развития ожирения у детей служит обоснованием раннего вмешательства и указывает пути воздействия по предупреждению заболевания. К таким периодам относятся беременность, ранний «скачок ожирения» (0–5 лет), пубертат [13]. Несмотря на то, что ожирение, манифестирующее в детском возрасте, в последующем сохраняется только у 25 % взрослых, избыточная масса тела, появившаяся до 9 лет жизни и прогрессирующая в пубертате, предопределяет в дальнейшем развитие морбидного варианта заболевания [3, 16]. В последнее десяти-

летие отмечено смещение пика манифестации детского ожирения в более ранние возрастные периоды. Частота случаев ожирения среди детей дошкольного возраста с 1995 по 2002 год выросла на 67 % у девочек и на 70 % у мальчиков [18, 19]. Сегодня в мире 22 млн дошкольников имеют проблему избыточной массы тела [1, 20].

Среди причин детского ожирения выделяют генетические, метаболические, гормональные и внешние факторы, вызывающие поломку механизма регуляции энергетического баланса организма и развитие заболевания [14, 15, 21].

Результаты исследований по семейной предрасположенности типа детского ожирения свидетельствуют об отсутствии единого мнения о значимос-

Стаття надійшла до редакції 13 березня 2014 р.

ти генетических факторов. Масса тела ребенка зависит от сложного взаимодействия генетического фона с окружающими факторами. Полагают, что генетический фон объясняет около 40 % различий в массе тела [2]. Показано, что распространенность ожирения в 2 раза выше в семьях с ожирением, чем в популяции в целом. В формировании избыточной массы тела у детей фактор родительского ожирения — один из главных, прежде всего — вследствие подобию пищевого стереотипа [5–7, 11, 12, 17].

Цель настоящего исследования заключалась в определении роли семейных и индивидуальных факторов в качестве предикторов раннего формирования избыточной массы тела у детей с алиментарным ожирением.

Материалы и методы

В анализируемую выборку включены 782 ребенка от 5,5 до 17,2 года с нормальной массой тела (контрольная группа, М/Д = 81/123) и алиментарным ожирением (основная группа, М/Д = 333/245), обследованных в 2010–2013 годах в рамках выполнения государственного инновационного проекта на базе Республиканского детского эндокринологического центра. Дети были разделены на подгруппы по полу и стадии полового созревания: допубертатная (ТІ стадия по Таннеру), раннего пубертата (ТІІ–ТІІІ стадии по Таннеру), позднего пубертата (ТІV–ТІV стадии по Таннеру). У всех обследованных собраны анамнестические данные, включающие показатели роста и массы при рождении и их динамику в 1 и 2 года жизни ребенка, продолжительность грудного вскармливания, возраст начала ожирения, наличие родственников 1–2-й степени родства с ожирением. Измеряли антропометрические параметры (рост, масса, окружность талии), уровни артериального давления. Рассчитан индекс массы тела (ИМТ, кг/м²) с оценкой показателей по национальным перцентильным таблицам степени ожирения в соответствии с возрастом и полом ребенка [4]. У родителей обследованных детей, которые дали согласие на участие в проекте, измерены рост, масса, окружность талии, уровни артериального давления, рассчитан ИМТ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS 16.0 с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова — Смирнова. Распределение исследуемого признака считали нормальным при $p < 0,05$. Количественные параметры в зависимости от вида распределения представлены в виде среднего значения (m) \pm среднего стандартного отклонения (SD), 95 % доверительного интервала (95 % ДИ), медианы (Me) и межквартильного размаха (LQ–UQ). С целью сравнения различий средних использовали

t-критерий Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ для параметрических переменных; U-критерий Манна — Уитни — для непараметрических. Для описания взаимосвязи двух количественных признаков использовали коэффициенты корреляции Пирсона (r_p) и Спирмена (r_s) со степенью значимости $p = 0,05$.

С использованием коэффициента сопряженности в качестве предикторов раннего развития ожирения были проанализированы наиболее информативные показатели семейного и индивидуального анамнеза, клинического обследования и рассчитаны отношения шансов (ОШ) и 95 % ДИ. С целью изучения совместного влияния группы факторов на раннее формирование избыточной массы тела у детей был использован метод математического моделирования с применением логистической регрессии. Оценкой относительного риска, связанного с действием фактора, являлось значение экспоненциального коэффициента уравнения логистической регрессии. Качество приближения прогностических моделей оценивалось на основе метода максимального правдоподобия, показателями которого являлись отрицательный удвоенный логарифм функции правдоподобия $-2LL$ и мера определенности R^2 (Nadelkerkes). Для представления работоспособности моделей рассчитан процент верно предсказанных случаев C , %. Для анализа соотношения чувствительности и представительности моделей применялось построение ROC-кривых, расчет и оценка показателя площади под кривой AUC (Area under Curve).

Результаты и обсуждение

Анамнестические данные 300 детей с алиментарным ожирением свидетельствуют о том, что у 76,3 % обследованных имелся отягощенный семейный анамнез по избыточной массе тела. Мы не выявили достоверного различия (ДР) по полу в частоте случаев ожирения среди родственников у обследованных детей ($p = 0,20$). Не установлено зависимости между показателями ИМТ матери или ребенка и наличием в семье родственников с ожирением или избыточной массой тела ($p = 0,175$ и $p = 0,43$ соответственно) (табл. 1). В обследованной нами когорте отмечена взаимосвязь значений ИМТ отцов и отягощенного по ожирению семейного анамнеза ($p = 0,043$).

Имеются данные о взаимосвязи риска появления ожирения у ребенка и предрасположенностью к развитию избыточной массы тела по материнской линии, что указывает на влияние пре- и постнатальных окружающих факторов и зависимые от пола генетические механизмы передачи [10, 17]. В то же время убедительных дополнительных сведений о том, что передача предрасположенности к ожирению от родителя к потомству является полоспецифичной, нет [4]. Оба родителя оказывают

Таблица 1

Показатели ИМТ родителей и детей в зависимости от наличия в семье родственников с ожирением, $m \pm SD$ (95 % ДИ)

Наличие родственников с ожирением в семье	ИМТ матери, кг/м ²	ΔP
Нет (n = 51)	28,10 ± 4,70 (26,79–29,40)	p = 0,175
1 родственник (n = 129)	27,45 ± 4,70 (26,63–28,27)	
2 родственника и более (n = 120)	28,57 ± 5,34 (27,72–29,42)	
Итого (n = 300)	28,07 ± 5,02 (27,52–28,60)	
	ИМТ отца, кг/м ²	
Нет (n = 51)	28,14 ± 3,36 (27,19–29,08)	p = 0,043
1 родственник (n = 129)	28,40 ± 3,63 (27,76–29,04)	
2 родственника и более (n = 120)	29,39 ± 4,22 (28,71–30,06)	
Итого (n = 300)	28,82 ± 3,90 (28,39–29,24)	
	ИМТ ребенка, кг/м ²	
Нет (n = 51)	27,45 ± 6,00 (25,80–29,09)	p = 0,43
1 родственник (n = 129)	27,53 ± 5,25 (26,63–28,43)	
2 родственника и более (n = 120)	28,59 ± 9,77 (27,06–30,12)	
Итого (n = 300)	28,00 ± 7,75 (27,19–28,82)	

одинаковый вклад в генетический риск формирования избыточной массы тела у детей.

В качестве основных семейных факторов, влияющих на раннее развитие избыточной массы, в нашем исследовании рассматривались антропометрические параметры матерей и отцов дошкольников. Установлены различия в показателях массы и ИМТ матерей: они были повышены в группе детей с ожирением в сравнении с контролем ($p = 0,025$ и $p = 0,049$ соответственно) (табл. 2). В группах не выявлено отличий по росту матерей и отцов, массе тела и ИМТ отцов ($p > 0,05$).

В проведенном нами исследовании выявлены половые различия по показателям ИМТ матерей детей допубертатного и пубертатного возраста с ожирением (мальчиков – $(28,4 \pm 5,9)$ и девочек – $(26,1 \pm 4,2)$ кг/м², $p = 0,006$; и $(28,1 \pm 4,4)$ и $(29,6 \pm 4,7)$ кг/м² соответственно, $p = 0,028$). Значения ИМТ отцов достоверно не отличались в группах пациентов с ожирением допубертатного и пубертатного возраста в зависимости от пола ребенка ($p = 0,7$ и $p = 0,6$). Необходимо подчеркнуть, что показатели ИМТ родителей колебались от 18,5

(нижняя граница нормальной массы тела по критериям ВОЗ) до 41,0 кг/м² (параметры морбидного ожирения). Установлена положительная корреляция слабой степени ИМТ ребенка и ИМТ матери ($r_s = 0,24$; $p = 0,0001$) во всех обследованных группах детей с алиментарным ожирением вне зависимости от пола, что совпадает с данными других работ [8].

Представляет научный интерес выявление особенностей манифестации ожирения у детей в зависимости от стадии пубертата. По результатам нашего исследования установлены достоверные различия во времени начала заболевания в зависимости от стадии полового созревания (табл. 3).

С целью определения половых различий в зависимости от возраста манифестации ожирения проведено сравнение у девочек и мальчиков в каждой из групп пубертата. У девочек допубертатного возраста отмечено более раннее появление избыточной массы тела относительно мальчиков ($p = 0,001$) (табл. 4).

Не обнаружено половых различий в сроках диагностирования ожирения у детей группы ран-

Таблица 2

Антропометрические показатели родителей обследованных детей с алиментарным ожирением и нормальной массой тела дошкольного возраста

Параметр	$m \pm SD$		SDS (Min–Max)		ΔP
	Отцы, группа контроля (n = 18)		Отцы, группа ожирения (n = 73)		
Рост, см	181,37 ± 3,18	7,07 (5,34–10,45)	178,49 ± 2,74	8,044 (6,47–10,63)	p = 0,167
Масса тела, кг	88,50 ± 6,45	13,16 (9,72–20,36)	90,16 ± 5,02	17,75 (14,78–22,23)	p = 0,733
ИМТ, кг/м ²	27,18 ± 1,62	3,51 (2,64–5,27)	28,65 ± 1,05	4,60 (3,95–5,50)	p = 0,211
	Матери, группа контроля (n = 20)		Матери, группа ожирения (n = 85)		
Рост, см	166,56 ± 2,23	5,08 (3,86–7,42)	164,46 ± 1,88	6,16 (5,06–7,88)	p = 0,240
Масса тела, кг	63,44 ± 5,69	12,31 (9,23–18,45)	71,68 ± 3,94	15,73 (13,35–19,15)	p = 0,025
ИМТ, кг/м ²	22,49 ± 3,24	7,40 (5,63–10,81)	25,63 ± 1,29	6,0 (5,28–7,16)	p = 0,049
Прибавка массы за беременность, кг	13,03 ± 2,08	4,26 (3,15–6,59)	15,31 ± 1,24	5,80 (5,03–6,85)	p = 0,137

Таблиця 3

Показатели возраста начала ожирения у пациентов с алиментарным ожирением в зависимости от стадии пубертата, $m \pm SD$ (95 % ДИ)

Стадия пубертата	Возраст начала ожирения, лет	ДР
Допубертат ¹ (n = 249)	4,11 ± 2,54 (3,80–4,44)	$p^{1-2} = 0,001$ $p^{1-3} = 0,001$
Ранний пубертат ² (n = 83)	6,31 ± 3,03 (5,65–6,97)	$p^{1-2} = 0,001$ $p^{2-3} = 0,001$
Поздний пубертат ³ (n = 143)	7,28 ± 3,41 (6,63–7,93)	$p^{1-3} = 0,001$ $p^{2-3} = 0,001$
Всего (n = 475)	5,54 ± 3,41 (5,14–5,76)	

него пубертата ($p > 0,05$). Среди детей со стадиями IV–V по Таннеру установлено более раннее начало ожирения у мальчиков по сравнению с девочками ($p = 0,04$). Выявлены достоверные различия возраста манифестации ожирения у девочек в зависимости от стадии полового созревания в отличие от мальчиков, у которых в группах раннего и позднего пубертата отмечено отсутствие достоверной разницы возраста начала ожирения.

В настоящее время большое внимание уделяется определению закономерностей течения внутриутробного, перинатального и раннего постнатального периода с точки зрения возможного влияния на развитие детского ожирения и формиро-

вание осложненных форм заболевания [1, 9]. Одним из прогностических показателей сохранения ожирения в будущем служит высокая скорость увеличения массы тела в период новорожденности, включая первую неделю, показатели массы ребенка в 1 и 2 года жизни.

Данные, полученные нами при оценке динамики массы тела с рождения до 2 лет у обследованных детей с нормальной массой тела и ожирением с выделением допубертатной и пубертатной группы, представлены в табл. 5, 6.

Отмечено достоверное превышение показателей массы тела при рождении в группе контроля у мальчиков допубертатного возраста в сравнении с девочками ($p = 0,001$) при отсутствии половых различий у детей с ожирением ($p > 0,05$). Не установлено достоверной разницы между группами в значениях массы при рождении у девочек допубертатного возраста ($p > 0,05$) в отличие от мальчиков ($p = 0,05$).

Выявлено достоверное отличие показателей массы тела в 1 год у детей допубертатного возраста по полу между основной и контрольной группой, а также между группами. Достоверное различие значений массы тела в 2 года отмечено среди девочек с нормальной массой и ожирением ($p = 0,0001$), по полу — в основной группе пациентов ($p = 0,008$).

Среди детей пубертатного возраста достоверное отличие показателей массы тела при рождении

Таблиця 4

Показатели возраста начала ожирения у пациентов с алиментарным ожирением в зависимости от пола и стадии пубертата, $m \pm SD$ (95 % ДИ)

Группа	Стадия допубертата	Стадия раннего пубертата	Стадия позднего пубертата
Девочки	n = 105 3,66 ± 2,22 ¹ (3,22–4,09)	n = 34 5,78 ± 2,06 ¹ (5,43–6,69)	n = 71 7,97 ± 3,97 ¹ (7,38–8,02)
Мальчики	n = 144 4,46 ± 2,70 ¹ (4,01–4,90)	n = 49 7,04 ± 3,25 ^{1,2} (5,98–7,53)	n = 72 6,64 ± 3,76 ^{1,2} (6,17–7,23)
ДР	$p = 0,001$	$p > 0,05$	$p = 0,04$

Примечание. ¹ Различия ($p < 0,01$); ² отсутствие достоверных различий ($p > 0,05$).

Таблиця 5

Показатели массы тела у детей допубертатного возраста с алиментарным ожирением и нормальной массой тела, $m \pm SD$ (95 % ДИ)

Параметр	Группа	Показатель	ДР
Масса тела при рождении, кг	Девочки, контроль ¹ (n = 27)	3,30 ± 0,47 (3,11–3,49)	$p^{1-2} > 0,05$
	Девочки с ожирением ² (n = 97)	3,44 ± 0,43 (3,35–3,53)	$p^{2-4} > 0,05$
	Мальчики, контроль ³ (n = 34)	3,72 ± 0,46 (3,57–3,90)	$p^{1-3} = 0,001$
	Мальчики с ожирением ⁴ (n = 131)	3,57 ± 0,54 (3,47–3,66)	$p^{3-4} > 0,05$
Масса тела в 1 год, кг	Девочки, контроль ¹ (n = 24)	10,19 ± 1,49 (9,56–10,82)	$p^{1-2} = 0,015$
	Девочки с ожирением ² (n = 83)	10,99 ± 1,31 (10,70–11,32)	$p^{2-4} = 0,034$
	Мальчики, контроль ³ (n = 31)	11,07 ± 1,25 (10,61–11,52)	$p^{1-3} = 0,021$
	Мальчики с ожирением ⁴ (n = 113)	11,68 ± 1,48 (11,40–11,93)	$p^{3-4} = 0,001$
Масса тела в 2 года, кг	Девочки, контроль ¹ (n = 23)	12,56 ± 1,82 (11,78–13,54)	$p^{1-2} = 0,0001$
	Девочки с ожирением ² (n = 75)	14,68 ± 2,1 (14,19–15,61)	$p^{2-4} = 0,008$
	Мальчики, контроль ³ (n = 31)	13,64 ± 1,75 (13,00–14,29)	$p^{1-3} > 0,05$
	Мальчики с ожирением ⁴ (n = 98)	14,82 ± 2,33 (14,09–15,30)	$p^{3-4} > 0,05$

Таблиця 6

Показатели массы тела у детей пубертатного возраста с алиментарным ожирением и нормальной массой тела $m \pm SD$ (95 % ДИ)

Параметр	Группа	Показатель	ДР
Масса тела при рождении, кг	Девочки, контроль ¹ (n = 25)	3,24 ± 0,61 (2,98–3,49)	$p^{1-2} > 0,05$
	Девочки с ожирением ² (n = 96)	3,35 ± 0,51 (3,25–3,46)	$p^{2-4} > 0,05$
	Мальчики, контроль ³ (n = 12)	3,42 ± 0,32 (3,17–3,67)	$p^{1-3} > 0,05$
	Мальчики с ожирением ⁴ (n = 112)	3,58 ± 0,47 (3,49–3,67)	$p^{3-4} = 0,001$
Масса тела в 1 год, кг	Девочки, контроль ¹ (n = 23)	9,9 ± 0,8 (9,5–10,2)	$p^{1-2} = 0,005$
	Девочки с ожирением ² (n = 73)	10,7 ± 1,2 (10,4–11,0)	$p^{2-4} > 0,05$
	Мальчики, контроль ³ (n = 12)	10,8 ± 1,0 (9,6–12,1)	$p^{1-3} > 0,05$
	Мальчики с ожирением ⁴ (n = 84)	11,3 ± 1,4 (11,1–11,6)	$p^{3-4} = 0,001$
Масса тела в 2 года, кг	Девочки, контроль ¹ (n = 23)	12,2 ± 1,1 (11,7–12,6)	$p^{1-2} = 0,001$
	Девочки с ожирением ² (n = 57)	13,6 ± 1,7 (13,2–14,1)	$p^{2-4} = 0,05$
	Мальчики, контроль ³ (n = 12)	12,9 ± 0,9 (11,8–14,1)	$p^{1-3} > 0,05$
	Мальчики с ожирением ⁴ (n = 84)	14,6 ± 2,0 (14,1–15,0)	$p^{3-4} = 0,003$

установлено только у мальчиков основной и контрольной группы ($p = 0,001$) (см. табл. 6). Значения массы тела в 1 год имели межгрупповые различия вне зависимости от пола (девочки $p = 0,005$; мальчики $p = 0,001$). Показатели массы тела в 2 года достоверно различались между основной и контрольной подгруппами мальчиков ($p = 0,003$) и девочек ($p = 0,001$); наблюдались достоверные отличия данного параметра по полу среди детей с ожирением ($p = 0,05$).

Среди факторов риска развития избыточной массы тела и ожирения у детей рассматривается большая прибавка массы во время беременности матери (при начальном ИМТ не более 25 кг/м²). Результаты проведенного нами анализа по критерию «увеличение массы тела матери во время беременности» свидетельствовали об отсутствии достоверных различий по полу ($p = 0,2$) и между группами ($p = 0,5$), что может быть связано с более низкими средними показателями прибавки массы тела у женщин ((14,4 ± 5,2) (5,9–23,1) кг).

Выделены и стратифицированы наиболее значимые из семейных, ассоциированных с ранним ожирением факторы риска (табл. 7). ОШ больше единицы имели 4 показателя. При этом 95-процентные доверительные интервалы оценки риска не пересекали значение меньше единицы, поэтому все они могут рассматриваться как предикторы

раннего формирования избыточной массы тела у детей. На формирование избыточной массы максимальное влияние оказывает ряд материнских факторов: прибавка массы тела во время беременности (более 13,5 кг) – ОШ 3,53 (95 % ДИ 1,66–7,53); наличие ожирения у матери – ОШ 2,67 (95 % ДИ 1,35–5,27).

Для определения совместного влияния группы факторов на раннее развитие ожирения у детей была применена логистическая регрессия с формированием прогностических моделей. В табл. 8 приведены нормированный показатель площади под ROC-кривой AUC и 95 % ДИ для нее.

Показатели массы тела ребенка в 1 и 2 года жизни и на момент актуального обследования сформировали модель $P = 1/(1 + e^{-(9,9 + 0,33 \times \text{масса} - 0,3 \times \text{масса} - 1 \text{ год} + 0,44 \times \text{масса} - 2 \text{ года})})$. Полученная модель имеет высокую статистическую оценку $\chi^2 = 37,11$; $p = 0,0001$ и может использоваться в качестве прогностического теста, позволяющего оценить вероятность раннего формирования ожирения у детей. Так, при массе тела ребенка в 1 год 12 кг, в 2 года 14 кг и массе на момент актуального обследования 32 кг вероятность развития ожирения составляет $P = 1/(1 + e^{-(0,33 \times 32 - 0,3 \times 12 + 0,44 \times 14 - 9,9)}) = 0,91$, или 91 %. Имея данные о массе ребенка в 1 год и 2 года, можно определить его целевую массу тела, при которой вероятность войти в группу риска по ожирению

Таблиця 7

Показатели отношения шансов факторов риска раннего развития ожирения у детей

Фактор риска	χ^2	p	ОШ	95 % ДИ
Уровень образования матери (n = 178)	2,674	0,102	5,03	1,59–42,70
Прибавка массы тела во время беременности (n = 178)	11,385	0,001	3,53	1,66–7,53
ИМТ матери (n = 178)	8,274	0,004	2,67	1,35–5,27
Наличие ожирения у родственников (n = 178)	0,175	0,675	2,22	1,47–3,16

Таблица 8
Параметры прогностических моделей раннего развития ожирения у детей

Прогностическая модель	-2LL	R ²	C, %	AUC (нижняя граница — верхняя граница ДИ)
$P = 1/(1 + e^{-(9,9 + 0,33 \times \text{масса} - 0,3 \times \text{масса 1 год} + 0,44 \times \text{масса 2 года})})$	55,1	0,52	87,4	масса 0,88 ± 0,04 (0,8—0,96) масса в 1 год 0,59 ± 0,07 (0,45—0,74) масса в 2 года 0,79 ± 0,07 (0,56—0,82)
$P = 1/(1 + e^{-(3 + 0,13 \times \text{ИМТ матери} + 0,11 \times \text{прибавка кг беременн.})})$	74,24	0,14	83,7	ИМТ матери 0,69 ± 0,06 (0,57—0,82) прибавка во время беременности 0,64 ± 0,07 (0,50—0,79)

снизится, например, до 0,7. В нашем случае мно-
гочлен в скобках под знаком экспоненты должен
равняться 0,87. Тогда, решая линейное уравнение
 $0,87 = 0,33 \times X - 0,3 \times 12 + 0,44 \times 14 + 9,9$, получим
желаемую массу тела $X = 24,9$ кг. Показатели каче-
ства модели, как видно из табл. 8, высокие.

Показатели ИМТ матери и прибавки массы
во время беременности объединены моделью
 $P = 1/(1 + e^{-(3 + 0,13 \times \text{ИМТ матери} + 0,11 \times \text{прибавка кг беременн.})})$.
Полученная модель имеет достоверную статисти-
ческую оценку $\chi^2 = 7,58$; $p = 0,023$ и может использо-
ваться в качестве прогностического теста, позволяю-
щего оценить вероятность раннего формирования
ожирения у детей. Рассмотрим 2 примера. Пример 1:
если ИМТ матери 38 кг/м², а прибавка во время
беременности составила 12 кг, то вероятность для
ребенка попасть в группу риска по ожирению
 $P = 1/(1 + e^{-(0,13 \times 38 + 0,11 \times 12 - 3)}) = 0,96$, или 96 %. Пример
2: если ИМТ матери 27 кг/м², а прибавка массы тела
во время беременности — 15 кг, то вероятность для
ребенка попасть в группу риска по ожирению
 $P = 1/(1 + e^{-(0,13 \times 27 + 0,11 \times 15 - 3)}) = 0,96$, или 96 %, т. е. высокая.

Выводы

Результаты проведенного обследования детей с
алиментарным ожирением позволили определить
наиболее значимые семейные факторы риска ран-

него формирования избыточной массы тела: при-
бавка массы тела во время беременности; наличие
ожирения у матери.

У девочек допубертатного возраста отмечено
более раннее появление избыточной массы тела
относительно мальчиков ($p = 0,001$) в сравнении с
детьми возраста позднего пубертата, у которых
более ранняя манифестация заболевания установ-
лена у мальчиков ($p = 0,04$).

Выявлены достоверно более высокие показа-
тели массы тела в 1 и 2 года жизни у девочек
с ожирением допубертатного возраста в срав-
нении со сверстницами контрольной группы
(в 1 год, $p = 0,015$; в 2 года, $p = 0,0001$) в отличие
от мальчиков, у которых различия отмечены
только в годовалом возрасте ($p = 0,001$). У детей
с ожирением пубертатного возраста установле-
ны достоверно более высокие значения массы тела
в 1 и 2 года жизни в сравнении со сверстниками
контрольной группы (девочки в 1 год, $p = 0,005$;
в 2 года, $p = 0,001$; мальчики в 1 год, $p = 0,001$;
в 2 года, $p = 0,003$).

Установлена достоверная связь показателей
индекса массы тела у детей допубертатного воз-
раста с возрастом манифестации ожирения ($r_s =$
 $-0,322 \pm 0,20$; $p = 0,004$) и значениями этого
индекса в 1 ($r_p = 0,269 \pm 0,20$; $p = 0,013$) и 2 ($r_s =$
 $0,376 \pm 0,19$; $p = 0,001$) года жизни ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

- Нетребенко О.К. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений // Педиатрия. — 2011. — № 6. — С. 104—113.
- Ожирение и нарушения липидного обмена / Пер. с англ.; под ред. Г.М. Кроненберг и др. — М.: Рид Элсивер, 2010. — 264 с.
- Сорвачева Т.В. и др. Ожирение у подростков. Альтернативные подходы к диетотерапии // Лечащий врач. — 2006. — № 4. — С. 50—54.
- Центильные характеристики антропометрических и лабораторных показателей у детей в современный период: инструкция по применению № 180—1208: утв. 10.04.2009 г. / ГрГМУ; БГМУ; УЗ «ГрОКБ»; сост. С.А. Ляликов, А.В. Сукало, О.Е. Кузнецов. — Гродно, 2009. — 98 с.
- Barros A.J.D. et al. Effects of socioeconomic change from birth to early adulthood on height and overweight // Int. J. Epidemiol. — 2006. — Vol. 35, N 5. — P. 1233—1238.
- Bergman P. et al. Biosocial and nutritional effects on body composition in young adults from Wroclaw, Poland // J. Biosoc. Sci. — 2006. — Vol. 38, N 6. — P. 721—734.
- Bettiol H. et al. Do intrauterine growth restriction and overweight at primary school age increase the risk of elevated body mass index in young adults? // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2007. — Vol. 40, N 9. — P. 1237—1243.
- Birch L.L., Fisher J.O. Mothers' child-feeding practices influence daughters' eating and weight // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — Vol. 71, N 5. — P. 1054—1061.
- Bouchard C. Childhood obesity: are genetic differences involved? // Am. J. Clin. Nutr. — 2009. — Vol. 89, N 5. — P. 1494S—1501S.
- Brisbois T.D., Farmer A.P., McCargar L.J. Early markers of adult obesity: a review // Obes. Reviews. — 2012. — Vol. 13, N 4. — P. 347—367.
- Chambers J.A. et al. A health assessment tool for multiple risk factors for obesity: psychometric testing and age differences in UK adults // Obes. Facts. — 2008. — Vol. 1, N 5. — P. 227—236.
- Corvalan C. et al. Size at birth, infant, early and later childhood growth and adult body composition: a prospective study in a stunted population // Int. J. Epidemiol. — 2007. — Vol. 36, N 3. — P. 550—557.
- Dietz W.H. Critical periods in childhood for the development of obesity // Am. J. Clin. Nutr. — 1994. — Vol. 59, N 5. — P. 955—959.
- International Obesity TaskForce. Childhood obesity [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.iotf.org/childhoodobesity.asp>. — Date of access: 20 Aug. 2008.
- Orgen C.L. et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999—2004 // JAMA. — 2006. — Vol. 295, N 13. — P. 1549—1555.
- Sen Y. et al. Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in

- obese children and adolescents: the role of the severity of obesity // Eur. J. Pediatr. — 2008. — Vol. 167, N 10. — P. 1183–1189.
17. Svensonn V. et al. Associations between severity of obesity in childhood and adolescence, obesity onset and parental BMI: a longitudinal cohort study // Int. J. Obes. — 2011. — Vol. 35, N 1. — P. 46–52.
 18. Vogels N. et al. Daily physical activity counts vs structured activity counts in lean and overweight Dutch children // Physiol. Behav. — 2007. — Vol. 92, N 4. — P. 611–616.
 19. Vogels N. et al. Determinants of overweight in a cohort of Dutch children // Am. J. Clin. Nutr. — 2006. — Vol. 84, N 4. — P. 717–724.
 20. Weiss R. et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350, N 23. — P. 2362–2374.
 21. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. [Electronic resource]. — Mode of access: http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/index.html. — Date of access: 20 Aug. 2008.

Сімейні та індивідуальні чинники ризику, асоційовані з раннім розвитком дитячого ожиріння

А.В. Солнцева

Білоруський державний медичний університет, Мінськ

Мета дослідження — визначити роль сімейних та індивідуальних чинників як предикторів раннього формування надлишкової маси тіла в дітей з аліментарним ожирінням.

Матеріали та методи. В аналізовану вибірку залучено 782 дітей від 5,5 до 17,2 року з нормальною масою тіла (Х/Д = 81/123) й аліментарним ожирінням (Х/Д = 333/245) та їхніх батьків, які були обстежені у 2010–2013 роках на базі Республіканського дитячого ендокринологічного центру.

Результати та обговорення. У дівчаток допубертатного віку відзначено більш ранню появу надлишкової маси тіла, ніж у хлопчиків ($p = 0,001$), порівняно з дітьми віку пізнього пубертату, серед яких захворювання раніше маніфестувало у хлопчиків ($p = 0,04$). Виявлено достовірно вищі показники маси тіла в 1 і 2 роки життя в дівчаток з ожирінням допубертатного віку порівняно з однолітками контрольної групи (в 1 рік, $p = 0,015$; у 2 роки, $p = 0,0001$) на відміну від хлопчиків, у яких відмінності відзначені тільки в однорічному віці ($p = 0,001$). У дітей з ожирінням пубертатного віку встановлено достовірно вищі значення маси тіла в 1 і 2 роки життя порівняно з однолітками контрольної групи. Виявлено достовірний зв'язок показників індексу маси тіла в дітей допубертатного віку з віком маніфестації ожиріння і значеннями цього індексу в 1 і 2 роки життя дитини ($r_s = 0,376 \pm 0,19$; $p = 0,001$).

Висновки. На раннє формування надлишкової маси в дітей максимальний вплив виказує низка материнських чинників (надбавка маси тіла під час вагітності та наявність ожиріння в матері).

Ключові слова: дитяче ожиріння, сімейні чинники ризику.

Family and individual risk factors associated with early development of childhood obesity

A.V. Solntseva

Belarusian State Medical University, Minsk

Aim. To define the role of family and individual factors as predictors of early formation of overweight development in children with alimentary obesity.

Materials and methods. We examined 782 children 5.5–17.2 y. o. with alimentary obesity (B/G = 333/245), normal-weight (B/G = 81/123) and their parents in the Republican pediatric endocrinology center in 2010–2013 years.

Results and discussion. Earlier development of overweight in prepubertal girls vs boys were noted ($p = 0.001$) compared late pubertal children (earlier manifestation of the disease were determined in boys ($p = 0.04$)). We found significantly higher body weight at 1 and 2 years of life in obese girls vs their peers in a control group (in 1 year, $p = 0.015$; 2 years, $p = 0.0001$), unlike boys which showed differences in body weight only in 1 y.o. ($p = 0.001$). The significantly higher values of body weight were observed in obese pubertal children aged 1 and 2 y.o. compared with control group. The significant association between BMI indexes, the age of obesity manifestation and BMI values were determined in obese prepubertal children aged 1 and 2 y.o. ($r_s = 0.376 \pm 0.19$; $p = 0.001$).

Conclusions. We found that some maternal factors (weight gain during pregnancy and the presence of obesity in mother) maximally influenced on early overweight development in children.

Key words: childhood obesity, family risk factors.

Вміст мелатоніну в підлітків зі шлунковою диспепсією, асоційованою з CagA *Helicobacter pylori*-інфекцією



М.М. Коренєв, А.В. Камарчук,
Т.М. Кварацхелія

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

Мета дослідження — визначити характер екскреції мелатоніну в підлітків зі шлунковою диспепсією, асоційованою з CagA *Helicobacter pylori*-інфекцією.

Матеріали та методи. Обстежено 56 підлітків віком 12—18 років з неуточненою шлунковою диспепсією. Усім хворим визначали рівень добової екскреції мелатоніну флюорометричним методом та антитіла до CagA HP в сироватці крові імуноферментним методом.

Результати та обговорення. Встановлено різноспрямований характер коливань екскреції мелатоніну в переважній більшості (67,7 %) пацієнтів. Простежено чіткий статевий диморфізм вмісту мелатоніну із суттєвим зниженням його рівня у хлопців ($p < 0,05$). Доведено, що в інфікованих CagA HP пацієнтів статеві відмінності стають ще більш вираженими ($p < 0,001$).

Висновки. Шлункова диспепсія в підлітків супроводжується різноманітними відхиленнями вмісту мелатоніну в добовій сечі підлітків. Характерне для хлопців зниження екскреції мелатоніну зумовлює статеві особливості цієї патології в підлітковому віці.

Ключові слова: шлункова диспепсія, підлітки, мелатонін, CagA *Helicobacter pylori*.

Протягом останніх років спостерігається значний інтерес до вивчення функціональних ефектів мелатоніну і його ролі у формуванні соматичної патології людини [5, 6]. Мелатонін — це синхронізатор добових біоритмів, адаптоген, який реалізується на різних функціональних рівнях і зачіпає більшість органів і систем, а порушення його продукції в організмі може супроводжуватися формуванням низки патологічних станів. Досить довго вважали, що вироблення мелатоніну здійснюється цілком епіфізом. Нині доказано, що цей гормон продукується також ендокринними клітинами інших органів, зокрема ентерохромафінними клітинами (ЕС-клітини) шлунка та дванадцятипалої кишки [4, 9].

Вважається, що саме за рахунок фракції мелатоніну, котрий синтезується в ЕС-клітинах, відбувається його переважний вплив на функціонування шлунково-кишкового тракту (ШКТ), зокрема запускаються механізми, що призводять до розвитку десинхрозу, інгібіції соляної кислоти й пепсину, а в подальшому до розвитку органічної патології травної системи.

Останнім часом доведена етіологічна роль *Helicobacter pylori* (HP) в розвитку запальних і деструктивних захворювань гастродуоденальної зони. Саме ця бактерія слугує одним із найбільш значущих чинників агресії у формуванні зазначеної патології, а найбільш виражені патологічні процеси, пов'язані з виразкоутворенням та підви-

Стаття надійшла до редакції 6 грудня 2013 р.

щеною ймовірністю пухлинної трансформації, викликають штами НР, які експресують цитотоксин CagA [9, 11]. Цей білок визнаний одним із основних факторів патогенності НР і вважається відповідальним за порушення цілісності епітелію слизової оболонки шлунка, проліферацію епітеліальних та лімфоїдних клітин, секрецію прозапальних цитокінів та ін. [10, 11].

Оскільки гастродуоденальні захворювання — це мультифакторіальна патологія, у розвитку якої беруть участь численні екзо- та ендogenous чинники, ми проаналізували показники обміну одного із чинників захисту слизової оболонки гастродуоденальної ділянки в підлітків — мелатоніну з урахуванням найбільш значущого фактора агресії цієї патології — НР, зокрема його найбільш патогенних, цитотоксин-асоційованих (CagA) штамів. У доступній нам літературі праць, присвячених вивченню обміну мелатоніну у хворих з НР-інфекцією з урахуванням цитотоксичності НР, не виявлено.

Дослідження становить собою фрагмент першого етапу науково-дослідної роботи, присвяченої вдосконаленню діагностики асоційованих із НР гастродуоденальних захворювань у підлітків.

Мета дослідження — визначити характер екскреції мелатоніну в підлітків зі шлунковою диспепсією, асоційованою з CagA *Helicobacter pylori*-інфекцією.

Матеріали та методи

Вивчено рівень добової екскреції мелатоніну у 56 хворих (30 дівчат і 26 хлопців) віком 12–18 років з неуточненою шлунковою диспепсією, які перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні у відділенні педіатрії і реабілітації клініки ДУ «ІОЗДП НАМНУ». Визначення вмісту мелатоніну в добовій порції сечі проводилось флюориметричним методом за методикою Друкса в модифікації Г.В. Зубкова (1974), затвердженій на засіданні Вченої ради ДУ «ІОЗДП НАМНУ» 20.06.2006 р., протокол № 6 [3]. Наявність антигену до CagA НР визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів для виявлення сумарних хелікоБест-антитіл G (виробник — ЗАО «Вектор-Бест», Новосибірськ, РФ). Критерії оцінки серопозитивності та серонегативності досліджуваних зразків сироватки крові вибрані відповідно до інструкції із застосування тест-системи. Діагностичними титрами вважали співвідношення титру хворого до контролю не менше ніж 1 : 5. Статистичне опрацювання даних проводилося за допомогою прикладного пакета програм Microsoft Excel і Statgrafics 6.0 для Windows непараметричними методами статистики (M, m). Вірогідність відмінностей результатів у порівнюваних групах визначали за критерієм кутового перетворення Фішера.

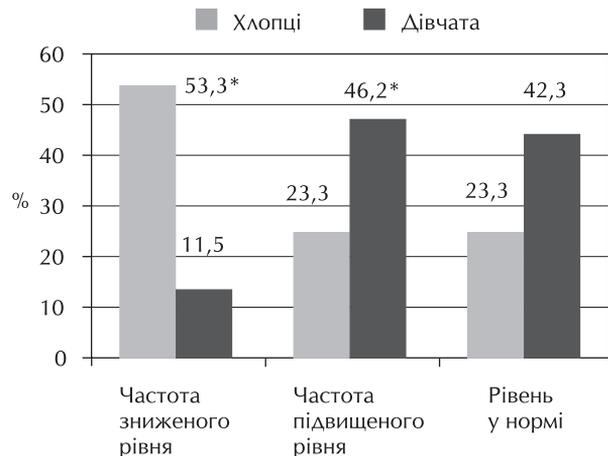


Рис. 1. Частота відхилень рівня мелатоніну в підлітків зі шлунковою диспепсією залежно від статі (%)

Примітка. * $p < 0,05$ тут і на рис. 2.

Результати та обговорення

Під час індивідуального аналізу вмісту мелатоніну в добовій сечі хворих із синдромом недослідженої шлункової диспепсії з урахуванням вікових норм встановлено різноспрямований характер його коливань, що може віддзеркалювати різний загальний адаптаційно-компенсаторний стан організму підлітків. Так, у хворих у цілому по групі без урахування інфікування CagA НР рівень цього гормону відповідав нормативним значенням лише у третини із них (32,1 %). У переважній ж більшості пацієнтів (67,9 %) спостерігалось відхилення його вмісту від норми, причому частка дітей зі зниженим та підвищеним його рівнем була однаковою (33,9 %).

Привертала увагу статеві особливості продукції мелатоніну в обстежених дітей підліткового віку: якщо для більшості хлопчиків характерне зниження його рівня в добовій сечі (у 53,3 проти 11,5 % у дівчат; $p < 0,05$), то дівчатам, навпаки, більш притаманне підвищення його концентрації (у 46,2 проти 23,3 % у хлопців; $p < 0,05$) (рис. 1).

Отримані нами результати щодо статевих диморфізму з характерним зниженням рівня мелатоніну у хлопчиків збігаються з даними роботи О.І. Плехової та співавт. (2008) [7], які виявили такі ж відмінності в нащадків ліквідаторів аварії на ЧАЕС, що страждали на хронічні гастродуоденіти, і підтверджують думку авторів про важливу роль та особливості обміну цього гормону в патогенезі захворювань верхніх відділів ШКТ у дітей. Можна припустити, що такі ознаки також можуть належати до чинників, які зумовлюють більш несприятливий перебіг гастродуоденальної патології в осіб чоловічої статі в підлітковому віці.

Ми визначили особливості продукції мелатоніну в підлітків зі шлунковою диспепсією залежно від характеру анти-CagA-імунної відповіді. Так, серед CagA-позитивних хлопців ще більше зроста-

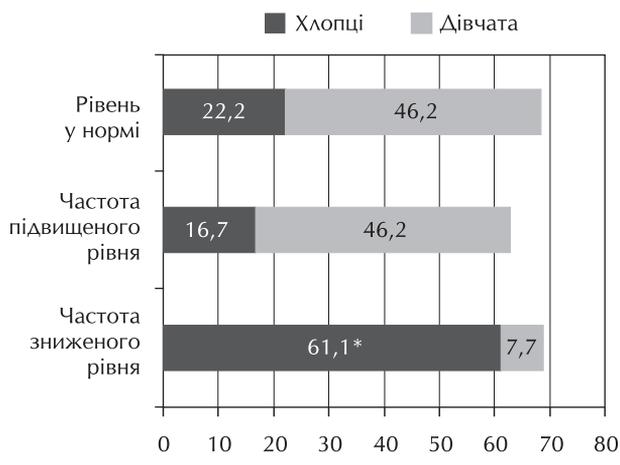


Рис. 2. Частота відхилень рівня мелатоніну в CagA HP-позитивних підлітків зі шлунковою диспепсією залежно від статі (%)

ла частка дітей зі зниженою екскрецією мелатоніну (61,1 %), у той час як серед інфікованих CagA HP дівчат переважали хворі з підвищеними (46,2 %) та нормальними (46,2 %) показниками його обміну, а зниження вмісту цього гормону в добовій сечі було зареєстровано лише в одному випадку (7,7 %) (рис. 2).

Варто зазначити, що подібна тенденція відмічалась і в групі CagA-негативних хворих, але відмінності в частоті відхилень вмісту мелатоніну поміж дівчатами та хлопцями не мали статистичної значущості ($p > 0,05$) (рис. 3).

Тобто вірогідно значущі статеві відмінності в екскреції цього гормону простежувалися лише в групі CagA-позитивних хворих зі шлунковою диспепсією, причому частка хлопців зі зниженим його рівнем була ще більш істотною порівняно з CagA-позитивними дівчатами (61,1 проти 7,7 % у дівчат; $p < 0,05$), а розбіжності поміж хлопцями та дівча-

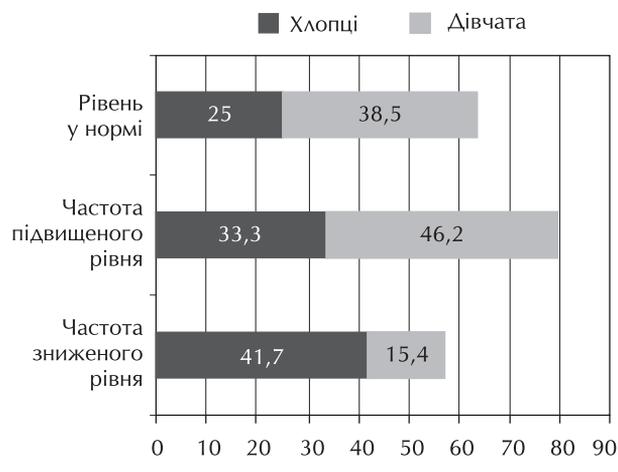


Рис. 3. Частота відхилень рівня мелатоніну в CagA HP-негативних підлітків зі шлунковою диспепсією залежно від статі (%)

тами в разі їх інфікування CagA HP ставали ще суттєвішими ($p < 0,001$) (див. рис. 2).

Що стосується вікових характеристик екскреції мелатоніну, то частота відхилень рівня цього гормону від фізіологічних значень у 12–15-річних та 16–18-річних пацієнтів із серопозитивним та серонегативним статусом відносно CagA HP та в цілому по групі без урахування інфікування HP згідно з нашими даними була ідентичною.

За даними літератури, існують сезонні та добові коливання продукції мелатоніну [4, 5]. Оскільки захворювання верхніх відділів ШКТ у більшості підлітків також характеризуються сезонністю загострень, а сезонні коливання цього гормону збігаються із сезонністю гастродуоденальної патології, ми проаналізували показники мелатоніну в CagA-позитивних і CagA-негативних підлітків, які чітко вказували на наявність або відсутність у них сезонних загострень хвороби.

З'ясувалося, що в інфікованих CagA HP хворих відхилення рівня мелатоніну в бік його зниження або підвищення зустрічалися з однаковою частотою як за наявності, так і за відсутності сезонних загострень (рис. 4).

Стосовно пацієнтів з негативним результатом на анти-CagA HP, для яких сезонність загострень була нехарактерною, то в більшості з них спостерігалось підвищення рівня цього гормону (66,7 %), а зниження концентрації мелатоніну виявлялося лише у 16,7 % випадків ($p = 0,05$) (рис. 5). Водночас у CagA-негативних підлітків, у яких чітко визначалась наявність сезонності загострень, відхилення вмісту мелатоніну від фізіологічних меж зустрічалися з однаковою частотою (див. рис. 5).

Отримані результати щодо особливостей вмісту мелатоніну в добовій сечі CagA-позитивних та CagA-негативних хворих із синдромом неуточної шлункової диспепсії залежно від наявності в них сезонних загострень хвороби дають змогу припустити, що відсутність сезонності загострень у неінфікованих CagA HP підлітків є наслідком підвищення в них рівня цього гормону. Тобто мелатонін відіграє суттєву роль у попередженні сезонних загострень хвороби саме у вільних від CagA HP-інфекції пацієнтів підліткового віку.

Нами підтверджено, що зміни продукції мелатоніну, які виходять за фізіологічні межі, поряд з іншими чинниками здатні відігравати значущу роль у патогенетичних механізмах розвитку захворювань, що супроводжуються синдромом шлункової диспепсії, та зумовлювати особливості їх розвитку й перебігу в підлітковому віці. У першу чергу це стосується моторних розладів ШКТ, так як саме вони переважно зумовлюють клінічний симптомокомплекс захворювань верхніх відділів травного каналу. Існують переконливі докази, які свідчать про існування збалансованої системи регуляції шлунково-кишкової моторики, так званої «серотонін-мелатонінової системи», що регулюєть-

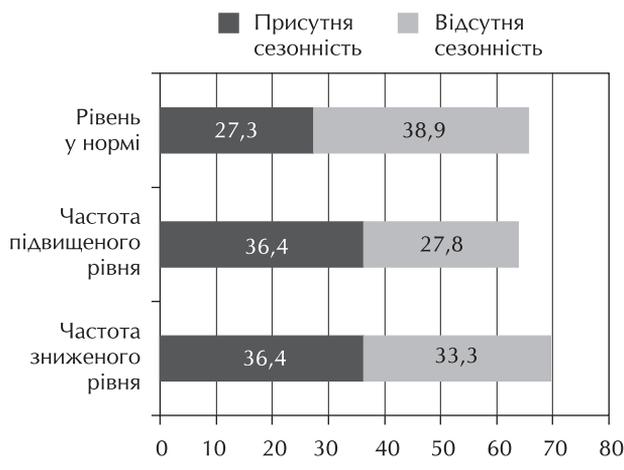


Рис. 4. Частота відхилень рівня мелатоніну в CagA HP-позитивних підлітків залежно від наявності в них сезонних загострень (%)

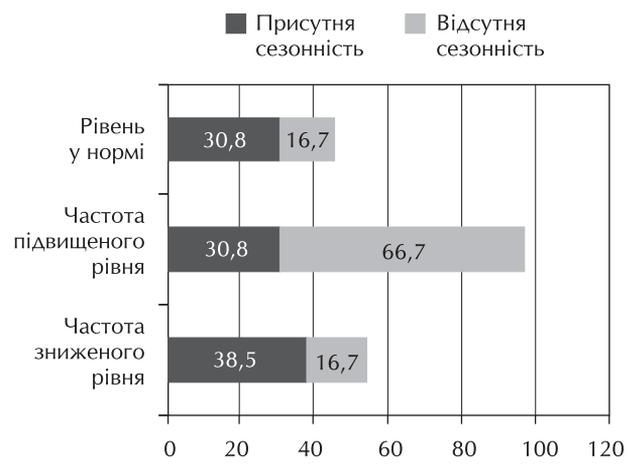


Рис. 5. Частота відхилень рівня екскреції мелатоніну в CagA-негативних підлітків залежно від наявності в них сезонних загострень (%)

ся за принципом зворотного зв'язку [4, 5]. На сучасному етапі не викликає сумніву участь мелатоніну в регуляції інших функцій ШКТ, що підтверджується даними літератури [1, 4, 6]. Наводяться дані, які свідчать про антиоксидантні ефекти мелатоніну, зумовлені стимуляцією синтезу PG E2 слизовою оболонкою шлунка, його вплив на секреторну функцію шлунка та процеси вільнорадикального окиснення, цитопroteкцію та ін. [4–6]. Такий широкий спектр зазначених ефектів мелатоніну на функціонування ШКТ свідчить на користь участі цього гормону в патогенетичних механізмах патології верхніх відділів травного каналу, що супроводжується синдромом шлункової диспепсії.

Водночас можна також припустити, що порушення вмісту мелатоніну в серопозитивних відносно CagA HP хворих може відбуватися внаслідок їх тривалого інфікування цією бактерією. Адже доведено, що дитячий вік є критичним періодом щодо зараження HP, причому інфікування

дітей частіше відбувається в досить ранньому віці [8], а гелікобактеріоз — це «повільна інфекція», яка характеризується тривалою персистенцією у слизовій оболонці шлунка, котра достатньо довго себе клінічно не виявляє.

Висновки

Шлункова диспепсія в підлітків супроводжується різноманітними відхиленнями вмісту мелатоніну в добовій сечі. Характерне для хлопців зниження екскреції мелатоніну зумовлює статеві особливості цієї патології в підлітковому віці. У неінфікованих CagA HP пацієнтів мелатонін відіграє важливу роль у попередженні сезонних загострень захворювань. Одержані результати потребують подальшого дослідження для з'ясування ролі мелатоніну у формуванні різних нозологічних форм асоційованої з HP патології верхніх відділів ШКТ у підлітків.

ЛІТЕРАТУРА

- Звягинцева Т.Д., Гаманенко Я.К. Состояние энтерохромаффинных клеток желудка при эрозивном гастрите // *Новости медицины и фармации.* — 2012. — № 419 — С. 20–23.
- Здоров'я нащадків ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції: Монографія / Під ред. М.М. Коренева. — Х.: ХНУ ім. В.Н. Каразіна, 2011. — 228 с.
- Зубков Г.В., Петрушин В.Д., Чипиженко В.А., Анискина А.А. Методика определения мелатонина (п-ацетил-5-метокситриптамина) в суточной моче // *Сб. науч. трудов Харьковского мед. института.* — Х., 1974. — Вып. 109. — С. 77–81.
- Каладзе Н.Н., Соболев Е.М., Скоромная Н.Н. Изучение физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина: итоги и перспективы [Электронный ресурс] // *Здоровье ребенка.* — 2010. — № 2 (23). — Режим доступа: <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-12604/article-12766/>.
- Малиновская Н.К. Роль мелатонина в организме человека // *Клиническая медицина.* — 1998. — № 10. — С. 15–22.
- Опарин А.А. и др. Мелатонин и заболевания желудочно-кишечного тракта // *Международ. мед. журнал.* — 2010. — № 4. — С. 68–72.
- Плехова Е.И., Кашина В.А., Калмыкова Н.В. О роли мелатонина в формировании хронического гастроудоденита у потомков ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // *Пробл. эндокринной патологии.* — 2008. — № 2. — С. 13–17.
- Савицкая Е.В. Особенности гастродуоденальной патологии у детей дошкольного и младшего школьного возраста // *Сучасна гастроентерол.* — 2008. — № 3. — С. 35–37.
- Huether G. The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin level in higher vertebrates // *Experientia.* — 1993. — Vol. 49. — P. 1–6.
- Shimoyama T., Crabtree J.E. Bacterial factors and immune pathogenesis in *Helicobacter pylori* infection // *Gut.* — 1998. — Vol. 43, N 1. — P. 2–5.
- Yokoyama K., Higashi H., Ishikawa S. et al. Functional antagonism between *Helicobacter pylori* CagA and vacuolating toxin VacA in control of the NFAT signaling pathway in gastric epithelial cells // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* — 2005. — Vol. 102, N 27. — P. 9661–9666.

Содержание мелатонина у подростков с желудочной диспепсией, ассоциированной с CagA Helicobacter pylori-инфекцией

Н.М. Коренев, Л.В. Камарчук, Т.М. Кварацхелия

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

Цель исследования — определить характер экскреции мелатонина у подростков с желудочной диспепсией, ассоциированной с CagA Helicobacter pylori-инфекцией.

Материалы и методы. Обследовано 56 подростков (30 девочек и 26 мальчиков) в возрасте 12–18 лет с неуточненной желудочной диспепсией. Всем больным определяли уровень суточной экскреции мелатонина флюорометрическим методом и антитела к CagA HP в сыворотке крови иммуноферментным методом.

Результаты и обсуждение. Установлен разнонаправленный характер колебаний суточной экскреции мелатонина у подавляющего большинства пациентов с желудочной диспепсией (67,7 %). Прослежен четкий половой диморфизм экскреции этого гормона с существенным снижением его концентрации в суточной моче мальчиков ($p_0 < 0,05$). Доказано, что у инфицированных CagA HP пациентов половые отличия становятся еще более выраженными ($p_0 < 0,001$).

Выводы. Желудочная диспепсия сопровождается разнообразными отклонениями содержания мелатонина в суточной моче подростков. Характерное снижение экскреции мелатонина у мальчиков обуславливает особенности этой патологии в подростковом возрасте. У неинфицированных CagA HP пациентов мелатонин играет важную роль в предупреждении сезонных обострений заболеваний.

Ключевые слова: желудочная диспепсия, подростки, мелатонин, CagA Helicobacter pylori.

Melatonin levels in adolescents with gastric dyspepsia, associated with cagA-positive Helicobacter pylori infection

М.М. Korenev, L.V. Kamarchuk, T.M. Kvaratskheliya

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

Objective. To determine nature of melatonin excretion in adolescents with gastric dyspepsia associated with CagA-positive HP infection.

Materials and methods. 56 adolescents (30 girls and 26 boys) with unspecified gastric dyspepsia aged 12–18 y. o. were enrolled in the study. Diurnal excretion of urine melatonin was determined by fluorometric assay and level of anti-CagA antibodies was determined using immunoenzyme assay.

Results and discussion. Differently directed nature of fluctuations of diurnal excretion of urine melatonin was defined in the vast majority (67.7 %) of patients. A clear sexual dimorphism of the melatonin content with significantly lower concentration was observed in boys ($p_0 < 0.05$). It was established that gender differences were much more pronounced ($p_0 < 0.001$) in cagA-positive HP-infected patients.

Conclusions. Gastric dyspepsia in adolescents is accompanied by a variety of abnormalities of melatonin content in daily urine of adolescents. Typical for boys decreasing of melatonin excretion causes gender features of this pathology in adolescence.

Key words: gastric dyspepsia, adolescents, melatonin, CagA-positive Helicobacter pylori.

Гликогеноз I типа: клиника, диагностика, принципы терапии



Ю.А. Щербак

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

Гликогеноз I типа — заболевание из группы нарушений обмена гликогена с накоплением его избытка в печени и почках с аутосомно-рецессивным типом наследования. Выделяют гликогеноз Ia типа (дефект глюкозо-6-фосфатазы) и Ib типа (дефект глюкозо-6-фосфат-трансферазы). Клинические проявления включают неврологические и вегетативные признаки гипогликемии натошак, гепато- и нефромегалию, эпизодические рвоты и гипервентиляцию, задержку физического развития. При лабораторном исследовании выявляется гипогликемия, лактацидоз, гиперурикемия и гипертриглицеридемия. Диагноз подтверждается молекулярно-генетическим тестированием или энзимодиагностикой в биоптатах печени. Терапия симптоматическая. Описан собственный клинический случай.

Ключевые слова: гипогликемия, гликогеноз I типа, глюкозо-6-фосфатаза, гепатомегалия.

Гипогликемический синдром — достаточно частая патология, встречающаяся в детском возрасте. В настоящее время гипогликемией у детей принято считать снижение уровня глюкозы крови ниже 2,6 ммоль/л, у доношенных новорожденных — ниже 2,2 ммоль/л [2, 4, 8, 11]. Поддержание нормогликемии в организме является результатом согласованной работы различных функциональных систем, и дефекты на любом из этапов гомеостаза глюкозы и его регуляции могут приводить к развитию гипогликемического синдрома.

Этиология гипогликемического синдрома гетерогенна:

1) дефицит субстрата окисления — результат несоответствия метаболических потребностей и запасов веществ, необходимых для глюконеогенеза (характерен для детей с задержкой внутриутробного развития и недоношенных детей, при массивных поражениях печени, а также на фоне химиотерапии);

2) избыточная продукция инсулина (врожденный гиперинсулинизм, инсулинома, транзиторная гиперинсулинемическая гипогликемия у детей,

перенесших интранатальную асфиксию, с диабетической фетопатией, с фетальным эритроцитозом);

3) дефицит контринсулярных гормонов (изолированный дефицит соматотропного гормона (СТГ), пангипопитуитаризм, надпочечниковая недостаточность, дефицит глюкагона);

4) гиперпродукция инсулиноподобных ростовых факторов (синдром Беквита — Видемана, внепанкреатические мезенхимальные опухоли (фибромы, фибросаркомы, мезотелиомы, рак коры надпочечников, в избытке продуцирующие ИФР-II);

5) генетически детерминированные дефекты метаболизма углеводов (гликогенозы, галактоземия, дефицит пируваткарбоксилазы, дефицит фруктозо-1,6-бисфосфатазы и др.);

6) врожденные нарушения окисления жирных кислот и синтеза кетонов;

7) ятрогенные гипогликемии — вызванные передозировкой инсулина и сахароснижающих препаратов;

8) отравления (этанолом, салицилатами, β -блокаторами);

Стаття надійшла до редакції 18 березня 2014 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

9) дефекты альтернативной продукции глюкозы (дефицит карнитин-ацилтрансферазы, липазы печеночного гидроксиметилглутарил-коэнзима А, др.);

10) симптоматические — при инфекционных заболеваниях (малярии и др.), сепсисе, врожденных пороках сердца, полицитемии и т. д. [2, 4, 8, 11].

Гликогенозы — группа заболеваний, обусловленных наследственными дефектами ферментов, участвующих в синтезе или расщеплении гликогена, с нарушением продукции глюкозы в печени. Классифицируются гликогенозы по хронологическому принципу — типы обозначаются римскими цифрами и располагаются в порядке открытия синдромов и соответствующих ферментных дефектов [1, 5, 12, 13, 20, 30, 36]. Гликогенозы типов 0, I, III, VI, IX сопровождаются гипогликемией натощак, поэтому практикующие врачи чаще всего сталкиваются именно с ними.

Гликогеноз I типа (Glycogen storage disease type I, GSDI, болезнь Гирке) клинически впервые описан Эдгаром фон Гирке (Edgar von Gierke) в 1929 г., однако ферментный дефект был установлен Кори только в 1952 г. Гликогеноз I типа встречается в среднем у 1 на 50 000–100 000 живых новорожденных. Заболеваемость мальчиков и девочек одинакова. Тип наследования аутосомно-рецессивный. В основе патогенеза лежит дефект ферментной системы, в результате чего нарушается как гликогенолиз, так и глюконеогенез, что приводит к гипогликемии голодания, лактацидозу, гиперурикемии и гипертриглицеридемии. В печени и почках накапливается избыток гликогена [9, 12, 13, 20, 30, 36].

Для превращения глюкозо-6-фосфата в глюкозу необходим фермент глюкозо-6-фосфатаза (катализирует гидролиз глюкозо-6-фосфата в просвете эндоплазматического ретикулума), а также регуляторный Ca^{2+} -связывающий белок и белки-переносчики (транслоказы), T1, T2 и T3, которые обеспечивают переход глюкозо-6-фосфата, фосфата и глюкозы через мембрану эндоплазматического ретикулума [1, 9, 13, 30, 36].

Выделяют гликогеноз Ia типа, в основе которого лежит дефект глюкозо-6-фосфатазы в результате мутации гена G6PC (картирован на 17q21 хромосоме), на долю которого приходится 80 % всех случаев гликогеноза I типа, и гликогеноз Ib типа (обусловлен дефектом глюкозо-6-фосфат-транслоказы вследствие мутации в SLC37A4 (11q23.3) [1, 9, 12, 15, 22, 30, 32].

Клинические проявления гликогеноза I типа у новорожденных, грудных детей и детей старшего возраста неодинаковы ввиду различий рациона и режима питания. Иногда в первые дни и недели жизни возникает гипогликемия голодания, однако в большей части случаев болезнь протекает бессимптомно, т. к. грудной ребенок часто питается и получает достаточное количество глюкозы.

Симптомы гипогликемии можно условно разделить на вегетативные (вызванные активацией вегетативной нервной системы в ответ на снижение уровня глюкозы) и нейрогликопенические (угнетение центральной нервной системы). К вегетативным симптомам относятся усиленное потоотделение, ощущение голода, тремор конечностей, парестезии, бледность кожных покровов, тошнота, тахикардия. Нейрогликопения проявляется вялостью, головной болью, сонливостью, в тяжелых случаях — судорогами и нарушением сознания вплоть до коматозного состояния [4, 8, 9, 11, 12, 20, 30, 36].

Нередко болезнь диагностируют только в возрасте 3–4 месяцев, когда у ребенка обнаруживают увеличение живота за счет гепатомегалии. Когда интервалы между приемами пищи увеличиваются и ночные кормления пропускаются, появляются симптомы гипогликемии, особенно в утренние часы. Тяжесть и длительность гипогликемии постепенно увеличиваются, что приводит к системным метаболическим нарушениям.

При голодании активизируется катаболизм мышечных белков и триглицеридов из жировой ткани. Продуктами этих процессов являются аминокислоты, свободные жирные кислоты и лактат. Свободные жирные кислоты и триглицериды превращаются в кетоны и ацетил-КоА, а аминокислоты и молочная кислота используются для синтеза новых молекул глюкозо-6-фосфата в клетках печени (глюконеогенез). В свою очередь высокий уровень глюкозо-6-фосфата подавляет и гликогенолиз, и глюконеогенез, тормозит превращение лактата в пируват. Уровень молочной кислоты повышается между приемами пищи, в то время как уровень глюкозы падает. У детей с гликогенозом I типа уровень лактата не снижается до нормального даже при восстановлении нормогликемии. Гиперурикемия возникает в результате усиленного образования мочевой кислоты и снижения ее экскреции вследствие активации пентозофосфатного пути метаболизма повышенного уровня глюкозо-6-фосфата. Мочевая кислота также является побочным продуктом распада пуринов. Она «конкурирует» с молочной кислотой и другими органическими кислотами за почечную экскрецию с мочой. Как правило, гиперурикемия длительно протекает бессимптомно, однако ее наличие на протяжении многих лет приводит к возникновению симптомокомплекса подагры. Лактацидоз также длительно может быть бессимптомным, но в случае метаболической декомпенсации уровень молочной кислоты резко возрастает (до 15 ммоль/л и более), что приводит к возникновению рвоты и гиперпноэ, которые в свою очередь усугубляют гипогликемию из-за сокращения приемов пищи. Периодические приступы рвоты в сочетании с гипогликемией и симптомами обезвоживания могут возникать в любом

возрасте и ошибочно интерпретироваться как инфекционное заболевание [1, 2, 4, 5, 9, 12, 20, 36].

Прогрессирование метаболических нарушений (отсутствие лечения или неадекватная терапия) приводят к мышечной гипотрофии, задержке физического и полового развития, изменению внешности ребенка с формированием «кукольного» лица. Развитие познавательных и социальных навыков не страдает, если только повторные приступы гипогликемии не вызвали повреждения клеточных структур центральной нервной системы [1, 3, 5, 9, 12, 26, 28, 35].

Нарушение функции тромбоцитов проявляется повторными носовыми кровотечениями или кровоточивостью после стоматологических и других хирургических вмешательств. Тромбоцитопатия вторична, и после коррекции метаболических нарушений она исчезает [1, 5, 9, 12, 36].

Ультрасонография позволяет выявить гепато- и нефромегалию. Для большинства больных не характерны выраженные нарушения функции почек, отмечается лишь повышение скорости клубочковой фильтрации. В тяжелых случаях может развиваться тубулопатия с глюкозурией, фосфатурией, гипокалиемией и аминоацидурией. Описаны случаи альбуминурии, с возрастом возможно формирование фокально-сегментарного гломерулосклероза и интерстициального фиброза с исходом в хроническую почечную недостаточность [1, 9, 12, 21, 30, 36].

Без терапии возникают нарушения липидного обмена: резко возрастают уровни свободных жирных кислот, триглицеридов и апопротеина С-III. Уровни фосфолипидов и холестерина повышаются умеренно. Повышение содержания в крови триглицеридов обусловлено чрезмерной их продукцией в печени и снижением периферического метаболизма из-за снижения активности липопротеидлипазы. Уровень триглицеридов при гликогенозе I типа может служить клиническим индексом качества «метаболического контроля». При тяжелой гиперлипидемии на разгибательных поверхностях конечностей и ягодицах могут появляться эруптивные ксантомы.

В возрасте 10–30 лет у пациентов с гликогенозом I типа существует высокий риск образования аденом в печени, причем при Ib типе они диагностируются в 75 % случаев. Со временем аденомы имеют тенденцию к увеличению как в размере, так и в количестве. Описаны случаи кровоизлияний в аденому и ее малигнизации [9, 12, 13, 18, 19].

С возрастом тяжесть гипогликемии голодания уменьшается. Скорость продукции глюкозы возрастает за счет активности амило-1,6-глюкозидазы в печени и мышцах [9, 12, 36].

Клинические проявления гликогеноза Ia типа и Ib типа одинаковы, но при гликогенозе Ib типа наблюдается постоянная или преходящая нейтропения. В тяжелых случаях развивается агрануло-

цитоз. Нейтропения сопровождается дисфункцией нейтрофилов и моноцитов, поэтому повышается риск стафилококковых инфекций и кандидоза. У некоторых больных возникает воспалительное заболевание кишечника, напоминающее болезнь Крона [9, 12, 25, 32, 34, 36].

Задержка стато-моторного и психо-речевого развития является вторичной вследствие некомпенсированной хронической или рецидивирующей гипогликемии [28, 35, 36].

Учитывая клинический симптомокомплекс (неврологические и вегетативные проявления гипогликемии натошак, гепато- и нефромегалию, эпизодические рвоты и гипервентиляцию, задержку физического развития) и данные лабораторного исследования (гипогликемию, лактацидоз, гиперурикемию, гипертриглицеридемию), точный диагноз ребенку, как правило, выставляется до двухлетнего возраста.

Обследования, которые необходимо провести ребенку с подозрением на гликогеноз I типа [1, 9, 12, 22, 25, 29, 34, 36]:

1. Определение уровня глюкозы, лактата, мочевой кислоты, трансаминаз (АЛТ, АСТ) в крови натошак. У новорожденных и грудных детей с гликогенозом I типа уровень глюкозы в крови после 3–4-часового голодания падает до 2,2 ммоль/л и ниже, если же продолжительность голодания превышает 4 часа, уровень глюкозы почти всегда остается меньше 1,1 ммоль/л. Гипогликемия сопровождается значительным повышением уровня лактата и метаболическим ацидозом.

2. Липидограмма (триглицериды, холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП). Сыворотка у больных обычно мутная или похожа на молоко из-за очень высокого содержания триглицеридов и умеренно повышенного холестерина («липоидная»).

3. Провокационные пробы (нагрузка глюкозой, проба с глюкагоном, адреналином) проводятся с целью дифференциальной диагностики с другими типами гликогенозов у грудных детей и детей старшего возраста [1, 3, 9, 12, 30, 34, 36].

Проба-нагрузка глюкозой: натошак измеряется уровень глюкозы, кетоновых тел, лактата и мочевой кислоты, а также гормонов — инсулина, глюкагона, адреналина, кортизола и СТГ, затем ребенку дают глюкозу *per os* в дозе 1,75 г/кг, после чего каждые 1–2 ч берутся пробы крови с исследованием тех же показателей. Последнюю пробу берут не позже чем через 6 ч после приема глюкозы либо в тот момент, когда концентрация глюкозы снизилась до 2,2 ммоль/л. У больных гликогенозом I типа после приема глюкозы происходит снижение уровня лактата, а нагрузочная кривая имеет диабетическую форму — высокий пик подъема глюкозы и медленное снижение [1, 3, 36].

Проба с глюкагоном: кровь для определения глюкозы и лактата берут за 1 мин до инъекции глюкагона и через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после

инъекции. Глюкогон вводится внутримышечно или внутривенно струйно в дозе 30 мкг/кг (но не более 1 мг) через 4–6 ч после еды или приема глюкозы. При гликогенозе I типа глюкогон не повышает или незначительно повышает уровень глюкозы, тогда как исходно высокий уровень лактата продолжает нарастать [1, 3, 36].

Проба с адреналином: кровь для определения глюкозы берут до инъекции и через 30, 45, 60 мин после введения 0,1 % раствора адреналина из расчета 0,1 мл на 1 год жизни (но не более 1 мл). Поскольку адреналин активирует фосфорилазную систему, усиливая распад гликогена, то в норме он вызывает подъем уровня глюкозы выше исходного на 50–70 % на 40–60-й минуте. При гликогенозе I типа из-за блока глюкозо-6-фосфатазы адреналин не вызывает гипергликемического эффекта [1, 3, 36].

Диагноз «Гликогеноз, тип I» подтверждается выявлением мутаций в гене G6PC или SLC37A4 в гомозиготном состоянии либо показателем сниженной активности глюкозо-6-фосфатазы в микросомах гепатоцитов (при проведении биопсии печени). В биоптате структура гликогена не изменена, но его содержание увеличено. Активность печеночной глюкозо-6-фосфатазы в норме составляет $(3,5 \pm 0,8)$ мкмоль/мин/г ткани, но у большинства пациентов с гликогенозом Ia типа активность фермента на 10 % ниже от нормальной. При гликогенозе Ib типа активность глюкозо-6-фосфатазы в разрушенных микросомах определяется как нормальная, а в цельных — отсутствует или значительно снижена (т. к. дефектная глюкозо-6-фосфат-трансфераза не переносит глюкозо-6-фосфат через мембраны микросом). Получить достоверные результаты ферментативной активности глюкозо-6-фосфат-трансферазы в образцах *in vitro* сложно, поэтому к полученным показателям относятся с сомнением [1, 3, 9, 15, 22, 25, 30].

Для выявления молекулярно-генетического дефекта используются различные методы: полимеразная цепная реакция (quantitative PCR, long-range PCR, multiplex ligation-dependent probe amplification) и сравнительная геномная гибридизация на микробиочипах (array CGH). Не найдено строгих корреляций между идентифицированным типом мутации гена и клиническими проявлениями при гликогенозе I типа. По данным некоторых исследований, пациенты с гликогенозом Ia типа, являющиеся гомозиготными по с.648G>T, имеют высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, а гомозиготные по р.Gly188Arg имеют нейтропению, как при гликогенозе Ib типа [15, 22, 25]. Ia тип гликогеноза более характерен для европейской популяции. Для евреев Ашкенази достоверно установлено увеличение частоты заболевания до 1 случая на 20 000 живых новорожденных с преобладанием мутации р.Arg83Cys. Повышение частоты неко-

торых мутаций в разных этнических группах свидетельствует о популяционно-специфических различиях проявления заболевания: в 88 % случаев у японцев встречается мутация с.648G>T, а у 50 % американцев — выходцев из Латинской Америки — р.Tyr128Thrfs*3 (с.378_379dupTA) [17, 22, 23, 25].

К сожалению, в настоящее время ни один из типов гликогенозов не выявляется при стандартном или расширенном скрининге новорожденных [3].

Инструментальные методы (ультрасонография, сцинтиграфия, магнитно-резонансная томография и компьютерная томография, экскреторная урография и др.) используются для контроля динамики изменения размеров печени и почек, своевременной визуализации аденом и аденокарцином, для оценки функционального состояния почек.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с гликогенозами III, VI, IX типов, дефицитом фруктозо-1,6-бисфосфатазы, сахарным диабетом, болезнью Нимана — Пика типа B [1–5, 11, 12, 30].

Терапия направлена на предупреждение снижения концентрации глюкозы в крови ниже 4,2 ммоль/л — порогового уровня, при котором происходит стимуляция секреции контринсулярных гормонов. Глюкозу или содержащие ее полимеры дают ребенку круглосуточно с небольшими интервалами либо вводят непрерывно через назогастральный зонд. Грудным детям дают питательные смеси или молоко, содержащие глюкозу, днем — каждые 2–3 ч, ночью — каждые 3 часа. Если ночные кормления затруднительны, смеси или молоко вводят через назогастральный зонд инфузионным насосом. Начиная с 6–8 мес, применяют введение сырого кукурузного крахмала, который создает запас глюкозы в кишечнике, откуда она медленно всасывается в кровь, что позволяет обойтись без круглосуточного кормления. Для маленького ребенка до двух лет количество крахмала вводится из расчета 1,6 г/кг каждые 4 часа. Крахмал размешивают в подслащенной воде, молоке или питательной смеси и дают каждые 3–5 ч днем и каждые 4–5 ч ночью. По мере взросления режим приема крахмала меняется — кормления каждые 6 часов из расчета 1,75–2,5 г/кг [1, 6, 7, 10, 27, 34, 35].

Общее количество пищи определяется в основном аппетитом ребенка. Калорийность не ограничивается, если нет чрезмерной прибавки в массе тела. Объем углеводов должен быть таким, чтобы образовывалось 0,5–0,6 г/кг/ч глюкозы для младенцев и 0,3–0,4 г/кг/ч — для старших детей. Необходимо свести к минимуму употребление продуктов с высоким содержанием галактозы и фруктозы (углеводов, которые превращаются в глюкозо-6-фосфат и выводятся из организма). Хотя многие элементарные продукты питания для младенцев содержат фруктозу или галактозу в форме сахарозы или лактозы [1, 6, 7, 10, 27, 34].

Долгосрочное лечение должно быть направлено на устранение гипогликемических симптомов и поддержание нормальных темпов роста. Результатом должен стать нормальный уровень глюкозы, молочной кислоты, а также уровень электролитов, допустимо небольшое повышение лактата и триглицеридов. При повышении уровня мочевой кислоты в крови до 6,5 мг/дл и выше разрешено использование аллопуринола (5–10 мг/кг/день *per os* в три приема). Гиполипидемические средства для коррекции гипертриглицеридемии применяют редко, только в тех случаях, когда диетотерапия не устраняет высокий уровень липидов в крови, угрожающий развитием острого панкреатита или атеросклероза.

Для устранения периодической нейтропении при гликогенозе Ib типа успешно применяется гранулоцит-колоний-стимулирующий фактор, позволяющий уменьшить количество и тяжесть проявления бактериальных инфекций [6, 7, 10, 34].

Из-за возможности возникновения нарушения функций тромбоцитов в случае проведения любой хирургической операции должна быть осуществлена проверка коагуляционных свойств крови и проведена их медикаментозная коррекция.

Существенной проблемой при гликогенозе I типа в детском возрасте является повышенная склонность к развитию метаболического ацидоза, который может возникать даже на фоне острой респираторной вирусной инфекции. При умеренном ацидозе внутривенно вводится раствор, состоящий из 10 % декстрозы в 0,9 % растворе хлорида натрия с 20 мгэкв/л KCl, при тяжелом — 75–100 мгэкв/л NaHCO₃ и 20 мгэкв/л ацетата K [6, 7, 10, 30–36].

Витальный прогноз для детей с гликогенозом I типа при отсутствии терапии — неблагоприятный. Без адекватного лечения пациенты умирают в периоде новорожденности или в раннем детстве, а выжившие развиваются с задержкой физического и интеллектуального развития. Умственную отсталость, возникающую вследствие тяжелых приступов гипогликемии, можно предупредить благодаря соответствующему лечению. Описаны случаи благополучного течения беременности и рождения здоровых детей у пациенток с гликогенозом I типа [16, 24, 31]. Есть несколько наблюдений успешной пересадки печени у больных с гликогенозом Ia типа [18].

Для гликогеноза I типа разработана пренатальная диагностика, которая проводится либо путем биопсии печени плода (в сроке 18–22 недель гестации), либо с помощью молекулярно-генетического анализа с выделением фетальной ДНК, получаемой с помощью биопсии хориона (в сроке 10–12 недель). Пренатальная диагностика проводится только в том случае, когда известно, что плод имеет риск развития гликогеноза I типа [1, 13, 14, 30, 34, 36].

Клинический случай

Девочка П., родилась от первой нормально протекавшей беременности, первых срочных родов с массой 4400 г и длиной тела 57 см. В возрасте 1,5 месяца впервые был отмечен эпизод судорог — замирания до нескольких секунд, самостоятельно купирующихся. Аналогичные судороги отмечались с частотой 1 раз в месяц, к 6-ти месяцам частота приступов увеличилась, и ребенок был впервые госпитализирован в педиатрическое отделение для обследования. При осмотре выявлены макросомия и гепатомегалия, стато-моторное развитие соответствовало возрасту, в результатах лабораторных проб выявлено повышение уровня трансаминаз в крови и нормогликемия. Однако при суточном мониторинге гликемии выявлено снижение уровня глюкозы до 0,4 ммоль/л натощак. Был выставлен предварительный диагноз: гликогеноз, предположительно тип 1. Рекомендовано частое кормление каждые 3 часа, 5 % глюкоза и сырой кукурузный крахмал *per os* в возрастных дозах. Для верификации диагноза проведена ДНК-диагностика. У ребенка обнаружена мутация fsA347delCT в гене глюкозо-6-фосфат-транслоказы в гомозиготном состоянии, а у родителей — в гетерозиготном. Окончательный диагноз: гликогеноз, 1b тип (болезнь Гирке), аутосомно-рецессивный тип наследования. До 4-х лет приблизительно 2–3 раза в год отмечались тяжелые гипогликемии с судорожным синдромом на фоне инфекционных заболеваний (курсами назначался «Солукортеф»). В настоящее время девочке 7 лет, рост соответствует возрасту, есть избыточная масса тела, и на первое место выступает характерная для 1b типа нейтропения и анемия с развитием бактериальной и смешанной инфекций.

Выводы

Независимо от этиологии гипогликемические состояния у детей крайне опасны, т. к. отсутствие необходимого количества глюкозы в крови влечет за собой необратимые изменения структур головного мозга. Своевременная диагностика и правильный выбор лечения у пациентов с гликогенозом I типа являются залогом их нормального физического и психомоторного развития. Молекулярно-генетическое исследование позволяет верифицировать диагноз, а идентифицированный генный дефект дает возможность проведения пренатальной диагностики и выявления гетерозиготного носительства в семьях с отягощенным анамнезом. Приведенные литературные данные и собственное клиническое наблюдение имеют не только научный интерес, но и практическое значение для педиатров, детских эндокринологов, генетиков и семейных врачей, которые могут столкнуться с необходимостью уточнения генеза гипогликемии у детей в случае исключения ее эндокринной причины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вулфсдорф Д., Криглер Д.-младший. Руководство по эндокринологии. Гликогенозы (Глава 37). — М.: Медицина, 1990. — С. 741—755.
2. Гаврилова А.Е., Смирнов В.В. Гипогликемический синдром: причины, диагностика // Медицина неотложных состояний. — 2011. — № 4 (35). — С. 98—107.
3. Делегин В.М., Чибисов И.В., Нарычева И.А. Проблемы ранней диагностики гликогенозов // Педиатрия. — 1993. — № 3. — С. 79—84.
4. Меликян М.А. Гипогликемический синдром в детском возрасте // Международный эндокринологический журнал. — 2010. — № 8 (32). — С. 116—123.
5. Розенфельд Е.Л., Попова И.А. Гликогеновая болезнь. — М.: Медицина, 1979. — 288 с.
6. Уварова Е.В. Течение гликогеновой болезни печени у детей в условиях комплексной терапии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09 / РАМН ГУ Научный центр здоровья детей. — М., 2005. — 16 с.
7. Чистова Л.В., Чибисов И.В., Шеляпина В.В. и др. Принципы патогенетической диетотерапии у детей с различными типами гликогенозов печени // Педиатрия. — 1991. — № 11. — С. 25—27.
8. Шперлинг М. Гипогликемия у детей // Эндокринология: Учеб. пособие под ред. Н. Лавина; пер.: В.И. Кандрор, Э.А. Антух, Т.Г. Горлина. — М.: Практика, 1999. — С. 661—679.
9. Bali D.S., Yuan-Tsong Chen, Goldstein J.L. Glycogen storage disease type I / Gen Reviews. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1312. Accessed April, 2013.
10. Bhattacharya K., Orton R.C., Qi X et al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases // J. Inherit. Metab. Dis. — 2007. — Vol. 30. — P. 350—357.
11. Cryer P.E., Melmed S., Polonsky K.S. et al. Hypoglycemia // Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology. — 12th ed. — Philadelphia, 2011. — 34 p.
12. Chen Y.T. Glycogen storage diseases / Chen Y.T., Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., Vogelstein B. eds. // The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. — 8 ed. — New York, NY: McGraw-Hill, 2001. — P. 1521—1551.
13. Chen Y.T. Glycogen storage disease and other inherited disorders of carbohydrate metabolism / Chen Y.T., Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A., Hauser S., Jameson J. eds. // Harrison's Principles of Internal Medicine. — 16 ed. — New York, NY: McGraw-Hill, 2004. — С. 2176—2182.
14. Chen Y.T., Bali D., Sullivan J. Prenatal diagnosis in glycogen storage diseases // Prenat. Diagn. — 2002. — Vol. 22. — P. 357—359.
15. Chou J.Y., Mansfield B.C. Mutations in the glucose-6-phosphatase-alpha (G6PC) gene that cause type Ia glycogen storage disease // Hum. Mutat. — 2008. — Vol. 29. — P. 921—930.
16. Dagli A.I., Lee P.J., Correia C.E. et al. Pregnancy in glycogen storage disease type Ib: gestational care and report of first successful deliveries // J. Inherit. Metab. Dis. — 2010. — Vol. 33. — P. 151—157.
17. Ekstein J., Rubin B.Y., Anderson S.L. et al. Mutation frequencies for glycogen storage disease Ia in the Ashkenazi Jewish population // Am. J. Med. Genet. — 2004. — Vol. 129. — P. 162—164.
18. Faivre L., Houssin D., Valayer J. et al. Long-term outcome of liver transplantation in patients with glycogen storage disease type Ia // J. Inherit. Metab. Dis. — 1999. — Vol. 22. — P. 723—732.
19. Franco L.M., Krishnamurthy V., Bali D. et al. Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series // J. Inherit. Metab. Dis. — 2005. — Vol. 28. — P. 153—162.
20. Hers H.G. et al. Glycogen storage diseases // The Metabolic Basis of Inherited Disease (6th ed). — New York: McGraw-Hill, 1989. — P. 425—452.
21. Iida S., Matsuoka K., Inoue M. et al. Calcium nephrolithiasis and distal tubular acidosis in type 1 glycogen storage disease // Int. J. Urol. — 2003. — Vol. 10. — P. 56—58.
22. Janecke A.R., Mayatepek E., Utermann G. Molecular genetics of type 1 glycogen storage disease // Mol. Genet. Metab. — 2001. — Vol. 73. — P. 117—125.
23. Kojima K., Kure S., Kamada F. et al. Genetic testing of glycogen storage disease type Ib in Japan: five novel G6PT1 mutations and a rapid detection method for a prevalent mutation W118R // Mol. Genet. Metab. — 2004. — Vol. 81. — P. 343—346.
24. Martens D.H., Rake J.P., Schwarz M. et al. Pregnancies in glycogen storage disease type Ia // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 198. — P. 646—652.
25. Matern D., Seydewitz H.H., Bali D. et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation // Eur. J. Pediatr. — 2002. — Vol. 161. — P. 10—19.
26. Melis D., Parenti G., Della Casa R. et al. Brain damage in glycogen storage disease type I // J. Pediatr. — 2004. — Vol. 144. — P. 637—642.
27. Moses S. Pathophysiology and dietary treatment of the glycogen storage diseases // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1990. — Vol. 11. — P. 155—174.
28. Mundy H.R., Hindmarsh P.C., Matthews D.R. et al. The regulation of growth in glycogen storage disease type 1 // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2003. — Vol. 58. — P. 332—339.
29. Narisawa K. et al. Glycogen storage disease type 1b: Genetic disorder involving the transport system of intracellular membrane // Enzyme. — 1987. — Vol. 38. — P. 177—183.
30. Rake J.P., Visser G., Labrune P. et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I) // Eur. J. Pediatr. — 2002. — Vol. 161. — P. 20—34, 112—119.
31. Sechi A., Deroma L., Lapolla A. et al. Fertility and pregnancy in women affected by glycogen storage disease type I, results of a multicenter Italian study // J. Inherit. Metab. Dis. — 2013. — Vol. 36. — P. 83—89.
32. Veiga-da-Cunha M., Gerin I., Van Schaftingen E. How many forms of glycogen storage disease type I? // Eur. J. Pediatr. — 2000. — Vol. 159. — P. 314—318.
33. Visser G., Rake J.P., Fernandes J. et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I // J. Pediatr. — 2000. — Vol. 137. — P. 187—191.
34. Visser G., Rake J.P., Labrune P. et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b — European Study on Glycogen Storage Disease Type 1 // Eur. J. Pediatr. — 2002. — Vol. 161. — P. 120—123.
35. Wolfsdorf J.I. et al. Physical growth and development of children with type 1 glycogen-storage disease: Comparison of the effects of long-term use of dextrose and uncooked cornstarch // Am. J. Clin. Nutr. — 1990. — Vol. 52. — P. 1051—1057.
36. Wolfsdorf J.I., Weinstein D.A. Glycogen storage diseases // Rev. Endocr. Metab. Disord. — 2003. — Vol. 4. — P. 95—102.

Глікогеноз I типу: клініка, діагностика, принципи лікування

Ю.О. Щербак

Медико-генетичний центр, Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», Київ

Глікогеноз I типу — захворювання з групи порушень обміну глікогену з накопиченням його надлишку в печінці та нирках з аутосомно-рецесивним типом успадкування. Розрізняють глікогеноз Ia типу (дефект глюкозо-6-фосфатази) і Ib типу (дефект глюкозо-6-фосфат-трансферази). До клінічних виявів належать неврологічні та вегетативні ознаки гіпоглікемії натще, гепато- й нефромегалія, періодичні блювання та гіпервентиляція, затримка фізичного розвитку. Лабораторне обстеження виявляє гіпоглікемію, лактацидоз, гіперурикемію та гіпертригліцеридемію. Діагноз підтверджується молекулярно-генетичним тестуванням або за допомогою ензимодіагностики в біоптатах печінки. Терапія симптоматична. Наведено власне клінічне спостереження.

Ключові слова: гіпоглікемія, глікогеноз I типу, глюкозо-6-фосфатаза, гепатомегалія.

Glycogen storage disease type I: clinical features, diagnosis, treatment guidelines

Yu.A. Shcherbak

Center of Medical Genetics, National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt», Kyiv

Glycogen storage disease type I (GSDI) is characterized by accumulation of glycogen excess in the liver and kidneys with autosomal recessive inheritance. There are such types of the disease as GSDIa and GSDIb.

The clinical symptoms include neurological and autonomic signs of fasting hypoglycemia, hepatomegaly, renomegaly, recurrent vomiting and hyperventilation, delayed physical development. Laboratory investigation reveals hypoglycemia, lactic acidosis, hyperuricemia and hypertriglyceridemia.

The diagnosis is confirmed by the molecular genetic testing or using enzymatic testing in liver biopsy specimen. The therapy is symptomatic. We have shown own clinical observation.

Key words: hypoglycemia, glycogen storage disease type I, glucose-6-phosphatase, hepatomegaly.

ЛЕКЦІЇ

Український журнал дитячої ендокринології. — ISSN 2304-005X. — 2014. — № 1. — С. 34—45.

Діагностика та лікування діабетичного кетоацидозу в дітей



Н.Б. Зелінська

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

У статті наведено сучасні підходи до діагностики та лікування діабетичного кетоацидозу в дітей, його причини та наслідки. Надаються обґрунтування й розрахунки проведення регідrataції, корекції порушень електролітного обміну, ацидозу, правила інсулінотерапії. Особливу увагу приділено набряку мозку, який є частим ускладненням діабетичного кетоацидозу і його неадекватного лікування.

Ключові слова: діти, кетоацидоз, цукровий діабет.

Діабетичний кетоацидоз (ДКА) — це цукровий діабет (ЦД) з глікемічним контролем високого ризику, абсолютною недостатністю інсуліну та підвищеним рівнем контрінсулярних гормонів (глюкагону, катехоламінів, кортизолу та гормону росту). Найчастіша причина смерті від ДКА — набряк мозку.

Епідеміологія

У різних країнах Америки та Європи частота ДКА в дітей на момент діагностики ЦД коливається в межах 15–70 %, найчастіше його реєструють у дітей віком до 5 років. Серед дітей, які вже хворіють на ЦД, щороку ДКА виникає в 1–10 % випадків. За даними національних популяційних досліджень, смертність дітей від ДКА становить 0,15–0,30 %. В Україні смертність від ДКА протягом останніх 5 років становила від 0,14 до 0,2 %. Основними причинами високої смертності від ДКА вважають пізно розпочате лікування, зокрема внаслідок низької доступності до медичної допомоги. Серед усіх причин смерті від ДКА набряк мозку становить 60–90 %. Від 10 до 25 % тих, хто вижив після набряку мозку, мають серйозні ускладнення стану здоров'я. В Україні головною причиною смерті дітей із

ЦД від ДКА був набряк мозку, який розвивався внаслідок пізнього звернення по медичну допомогу, чому передувала відсутність адекватної інсулінотерапії дітей із проблемних сімей, відмова батьків від проведення інсулінотерапії дітей з уперше діагностованим діабетом з використанням замість неї нетрадиційних засобів лікування.

Етіологія

До основних чинників високого ризику виникнення ДКА в дітей унаслідок абсолютного дефіциту інсуліну належать: маніфестація ЦД; поганий метаболічний контроль або епізоди ДКА в минулому; пропуски ін'єкцій інсуліну (ненавмисні або свідомі); у дівчаток — періпубертатний вік; обмежений доступ до медичної допомоги; уведення препарату інсуліну, до якого хворий виявився нечутливим, або неякісного інсуліну (закінчений термін придатності, неправильне його зберігання); приєднання інфекційних захворювань з відсутністю відповідної корекції лікування ЦД.

До психологічних причин розвитку ДКА зараховують пропуски ін'єкцій інсуліну з метою зменшити масу тіла зміною харчування; складні або нестабільні стосунки в сім'ї (наприклад, жорстоке

Стаття надійшла до редакції 24 березня 2014 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

поводження батьків); стан депресії чи інші причини, що заважають хворому впоратися з лікуванням діабету без сторонньої допомоги.

У дітей, які використовують інсулінові помпи, ДКА може розвинути, якщо за будь-якої причини припиняється надходження інсуліну, що швидко призводить до його дефіциту, а також якщо в разі виникнення гіперкетонемії або кетонурії пацієнти не вводять собі додатково інсулін (за допомогою шприц-ручки або звичайного шприца).

Також причиною розвитку ДКА може бути відносний дефіцит інсуліну, який виникає у випадках підвищеної концентрації контрінсулярних гормонів у відповідь на стрес. Причинами такого стресу можуть бути сепсис, фізичні та психічні травми, шлунково-кишкові захворювання, що супроводжуються проносом і блюванням, а також період вагітності.

Патогенез

Схему патогенезу ДКА в дітей наведено на рис. 1. Поєднання низького рівня інсуліну в крові

та високої концентрації контрінсулярних гормонів призводить до активації процесів катаболізму з наступним збільшеним утворенням глюкози в печінці й нирках (шляхом глікогенолізу і глюконеогенезу); погіршується утилізація глюкози на периферії, що призводить до гіперглікемії й гіперосмолярності, підвищення ліполізу й кетогенезу з наступною кетонемією та метаболічним ацидозом. Гіперглікемія, вища за нирковий поріг (близько 9–10 ммоль/л), спричиняє глюкозурію, що одночасно із гіперкетонемією зумовлюють осмотичний діурез із подальшою дегідратацією і втратою електролітів (із внутрішньоклітинного та позаклітинного простору), що підсилюється внаслідок блювання. Ці зміни стимулюють подальшу продукцію гормонів стресу з посиленням резистентності до інсуліну і, відповідно, збільшенням гіперглікемії й гіперкетонемії. Це хибне коло призводить до прогресивної дегідратації й метаболічного ацидозу, які небезпечні для життя, надто якщо підсилюються лактацидозом. Зниження артеріального тиску відбувається в разі значного

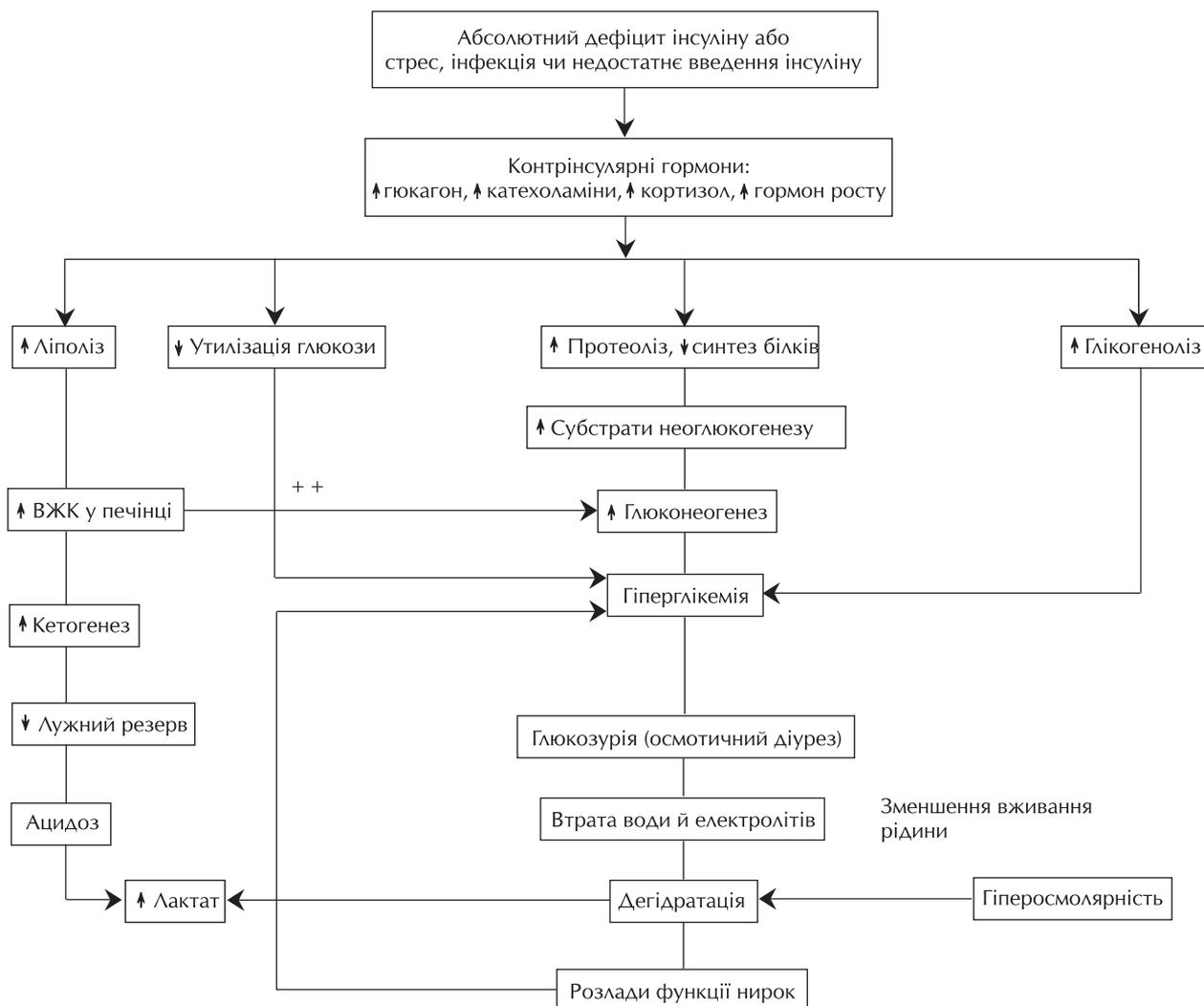


Рис. 1. Патогенез ДКА (American Diabetes Association, 2006)

падіння ниркового кровообігу та клубочкової фільтрації.

Клініка та діагностика

Клінічні ознаки ДКА залежать від ступеня його тяжкості. На початкових етапах розвитку ДКА виявляється симптомами, притаманними діабету з поганим глікемічним контролем: спрага, поліурія, втрата маси тіла, сухість шкіри та слизових, слабкість, головний біль, сонливість, запах ацетону у видихуваному повітрі, зниження апетиту, нудота. Характерна помірна дегідратація — не більша ніж 5 %. Лабораторна діагностика виявляє незначне зниження рН венозної крові до 7,3, концентрації бікарбонату — до 15 ммоль/л.

Надалі розвиваються тяжчі вияви: нудота, блювання, біль у животі, язик обкладений коричневим нальотом, запаморочення, тахікардія, артеріальна гіпотонія, зниження м'язового тону, сухожильних рефлексів, тону очних яблук, гіпотермія, олігурія, що переходить в анурію, сопорозний стан і втрата свідомості, дихання Куссмауля, різкий запах ацетону у видихуваному повітрі. Ступінь дегідратації перевищує 5 %. Також визначають лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво, неспецифічне підвищення активності амілази сироватки крові, рН венозної крові знижується до 7,2, концентрація бікарбонату — до 10 ммоль/л, з прогресуванням ДКА рН стає нижчим за 7,1, концентрація бікарбонату < 5 ммоль/л.

Частий вияв ДКА — абдомінальний синдром з клінікою «гострого живота»: болем у животі, нудотою, невпинним блюванням кавовою гущею, лейкоцитозом. Причинами його стають подразнювальна дія кетонів на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту з розвитком геморагічного гастриту й численних дрібних крововиливів у очеревину, порушення електролітного обміну в ній, парез кишечника, дегідратація.

Лабораторна діагностика. Для ДКА характерні гіперглікемія > 11 ммоль/л (проте в дітей, які отримували недостатнє лікування, або в тих, хто не вживав вуглеводи або споживав їх у невеликій кількості, іноді концентрація глюкози в крові (ГК) може бути підвищеною незначно — так званий «еуглікемічний кетоацидоз»); глюкозурія (понад 55 ммоль/л), кетонурія (кетонів тіла слід визначати лише тест-смужками, а не нітропрусидом) і кетонемія; у загальному аналізі крові — лейкоцитоз зі зрушенням уліво (за тяжкої гіперглікемії він пропорційний концентрації кетонів), прискорення ШОЕ; рН крові < 7,33, або концентрація бікарбонату < 15 ммоль/л (метаболічний ацидоз); збільшений рівень залишкового азоту, сечовини, креатиніну в крові; зниження рівня K^+ , Na^+ , Cl^- , HCO_3^- (важливо контролювати внутрішньоклітинний вміст K^+ , оскільки за умови дефіциту інсуліну, ацидозу та гіпертонічності можливі хибні

його показники в сироватці крові за рахунок нормального або навіть збільшеного вмісту позаклітинного K^+); атерогенна дисліпідемія. Додатково досліджують коагулограму, рівень у крові бікарбонатів, газів крові (pCO_2), лактату.

У разі підозри на інфекцію проводять висів сечі, крові, мазка з горла із визначенням чутливості до антибіотиків.

Інструментальні методи. Досліджують ЕКГ, зокрема з метою оцінки рівня внутрішньоклітинного калію, за необхідності — рентгенівське дослідження ОГК.

Лікування

Алгоритм ургентної діагностики та лікування ДКА в лікувальних установах вторинного і третинного рівня надання медичної допомоги наведено на рис. 2 і 3.

Основні напрями лікування — корекція дегідратації, ацидозу й рецидивного кетозу, відновлення рівня ГК, близького до норми, попередження ускладнень лікування, профілактика й лікування набряку мозку, а також діагностика й лікування будь-яких явищ, що погіршують стан здоров'я хворого.

Першочергові заходи

– З'ясувати ймовірну причину виникнення ДКА.

– Зважити хворого (для розрахунків необхідно використовувати щойно визначену масу тіла, оскільки зневоднення її змінює).

– Оцінити тяжкість дегідратації. Клінічна оцінка є орієнтовною:

- ступінь дегідратації, яка відповідає якнайменше 5 %, характеризується основними трьома ознаками: подовженням часу заповнення капілярів кров'ю після їх перетискання (у нормі $\leq 1,5-2$ с), порушенням тургору шкіри (суха або нееластична шкіра), розладами дихання (гіперпноє, дихання Куссмауля);
- дегідратацію ≥ 10 % визначають за наявності слабкого або такого, що не визначається, пульсу, гіпотензії та олігурії;
- до інших інформативних ознак ступеня дегідратації належать: сухість слизових оболонок, запалі очі, відсутність сліз, слабкий пульс і холодні кінцівки. Чим більше ознак, тим тяжчий ступінь дегідратації;
- проте, оскільки клінічна оцінка дефіциту об'єму суб'єктивна й неточна, вважають, що за помірного ДКА дегідратація становить 5–7 %, а за тяжкого ДКА — 7–10 %.

– Оцінити рівень свідомості за шкалою Глазго для визначення тяжкості коматозного стану й виявлення небезпечних ознак набряку головного мозку. Шкала складається з трьох параметрів, які оцінюють у балах — від 3 до 15; найнижча кількість балів — 3, а найвища — 15 (табл. 1). Рівень

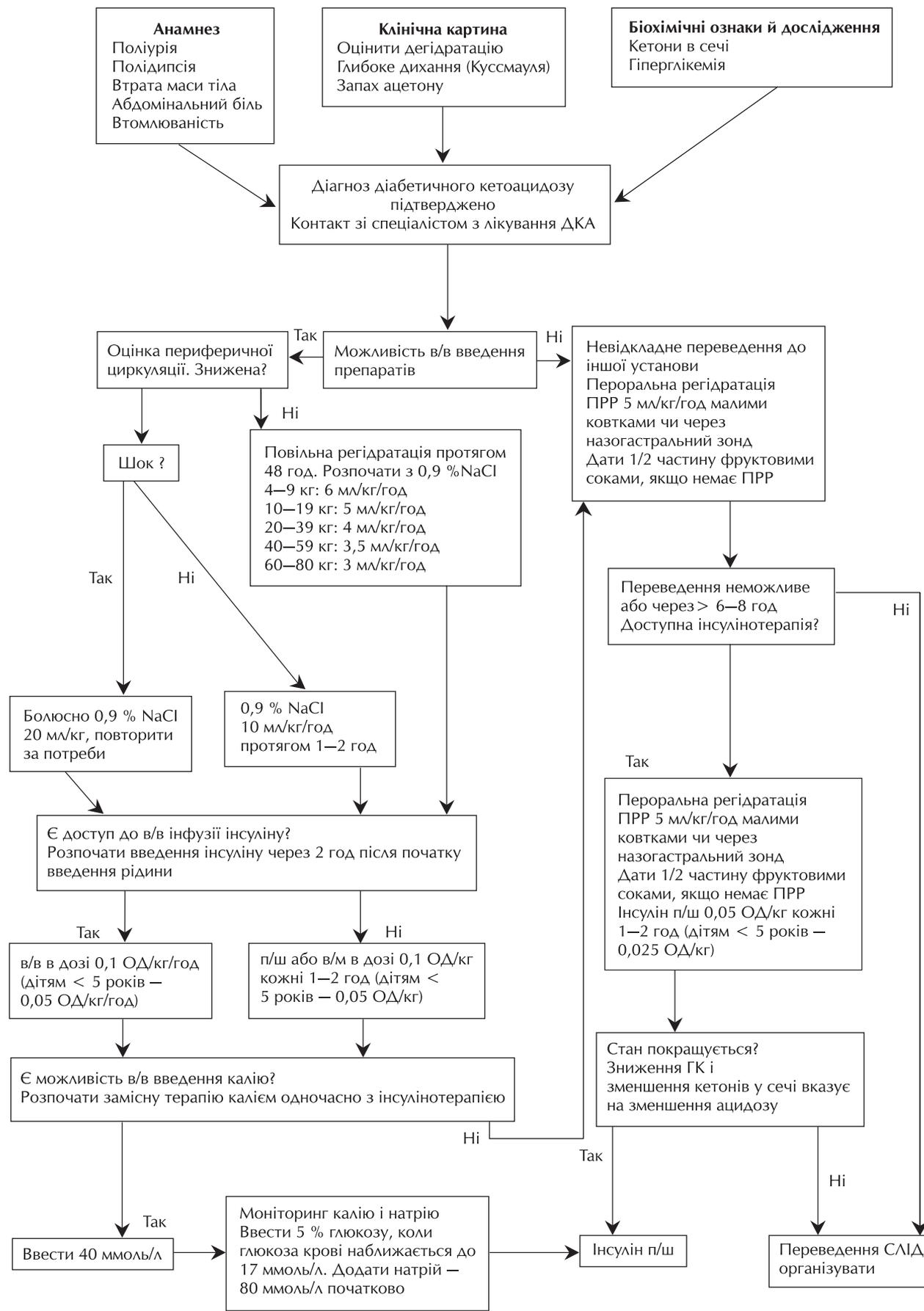


Рис. 2. Алгоритм ургентної діагностики і тактики ведення ДКА у лікувальних закладах другого рівня (Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence, 2011)

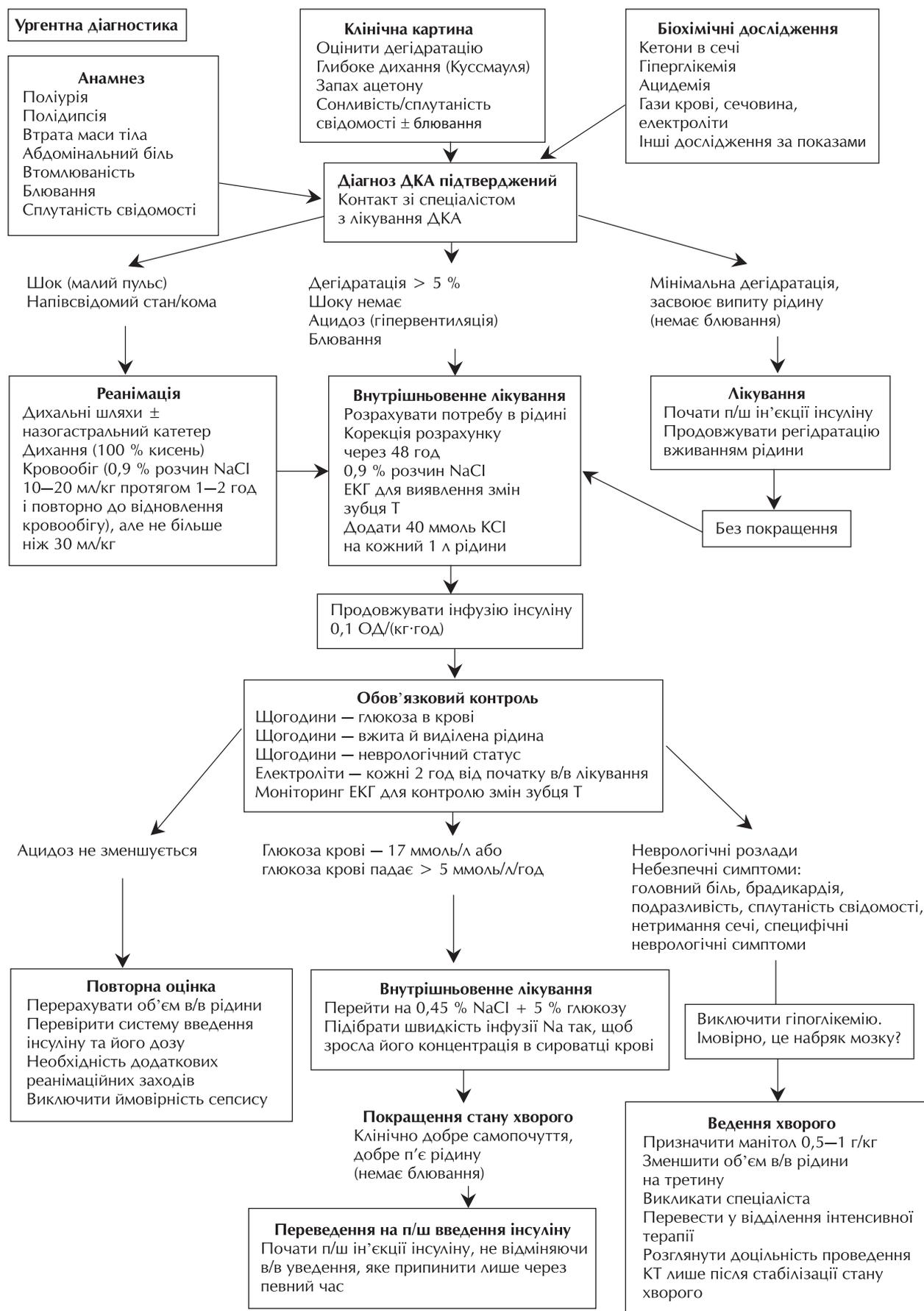


Рис 3. Алгоритм ургентної діагностики і тактики ведення ДКА у лікувальних закладах третього рівня (Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence, 2011)

Таблиця 1

Шкала Глазго для оцінки тяжкості коматозного стану

Реакція очей	Словесна відповідь	Словесна відповідь (для дітей, які не вміють говорити)	Рухова реакція
1. Не розплющує очі	1. Не відповідає	1. Не реагує	1. Немає рухової реакції
2. Розплющує очі на больове подразнення	2. Немає слів, видає тільки нечленоподібні звуки, стогони	2. Невтішний, дратівливий, невпинний плач	2. Розгинається на больове подразнення (стан децеребрації)
3. Розплющує очі на словесну команду	3. Безладна мова*	3. Періодично затихає, стогне, видає звуки	3. Згинається на больове подразнення (стан декортикації)
4. Спонтанно розплющує і заплющує очі	4. Сплутані дезорієнтовані відповіді ♦	4. Затихає, коли плаче, реагує неадекватно	4. Відсмикує кінцівки у відповідь на больовий подразник
	5. Орієнтований, підтримує нормальну розмову	5. Посміхається, орієнтується на звук, стежить за об'єктом і взаємодіє	5. Локалізує біль
			6. Підкоряється командам

Примітка. *Недоречні слова, не здатен підтримувати розмову. ♦Не утримує увагу; балакучий, але дещо дезорієнтований.

свідомості необхідно оцінювати як до початку лікування, так і протягом його проведення.

– Здійснити лабораторне обстеження: загальний аналіз крові, визначення в сироватці або плазмі крові глюкози, електролітів (у тому числі бікарбонатів або загального CO_2), азоту сечовини, креатиніну, осмоляльності, рН венозної (у хворих у критичному стані — артеріальної) крові, rCO_2 , гемоглобіну й гематокриту або формених елементів (лейкоцитоз, який виникає у відповідь на стрес, характерний для ДКА і не є показником інфекції). Кількість лейкоцитів визначають тільки в разі підозри на наявність супутньої інфекції.

– Визначити наявність кетонів у сечі.

– При підозрі на інфекцію взяти проби (кров, сеча, мазок з горла) для мікробіологічного дослідження.

– Якщо лабораторне визначення калію в сироватці крові затримується, необхідно здійснити дослідження ЕКГ для оцінки вихідного стану обміну калію.

Заходи під час проведення лікування

– Стежити за прохідністю дихальних шляхів, а хворим, які перебувають у несвідомому стані чи дуже загальмовані, постійно промивати шлунок через назогастральний зонд для запобігання аспірації в легені.

– Встановити внутрішньовенний катетер для зручності безболісного повторного забору проб крові. Деяким хворим, які перебувають у критичному стані і які госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії, виникає необхідність встановлення артеріального катетера.

– Для постійної реєстрації ЕКГ з метою отримання інформації про гіпер- або гіпокаліємію (за оцінкою значень зубця Т) хворого слід підключити до кардіомонітора.

– Хворим із тяжкими циркуляторними розладами, які перебувають у шоківому стані, дають зволожений кисень.

– Хворим з лихоманкою після отримання результатів бактеріологічного дослідження призначають антибіотики.

– У проведенні катетеризації сечового міхура зазвичай немає потреби, однак якщо дитина перебу-

ває в несвідомому стані або не здатна на вимогу спорожнити його (наприклад, немовлята або маленькі діти в дуже тяжкому стані), катетер слід встановити.

– Протягом лікування для своєчасної корекції терапії відповідно до ситуації, яка швидко змінюється, необхідно проводити клінічний і біохімічний моніторинг (вести карту спостереження):

- щогодини (за необхідності частіше) — стан життєвих функцій (частота серцевих скорочень, частота дихання, АТ);
- щогодини (за необхідності частіше) — дані неврологічного обстеження (бали за шкалою Глазго) з виявлення небезпечних ознак і симптомів набряку мозку (див. нижче);
- кількість уведеного інсуліну;
- щогодини (за необхідності частіше) — баланс рідини: точні об'єми рідини, що надійшла (уведено та випито) та була виділена;
- щогодини — концентрація глюкози в капілярній крові (ці дані слід зіставляти з даними аналізу венозної крові, оскільки при порушенні периферичного кровообігу й ацидозі результати аналізу капілярної крові можуть бути помилковими);
- лабораторні аналізи: кожні 2–4 години, а в тяжких випадках частіше — електроліти сироватки крові, глюкоза, азот сечовини, кальцій, магній, фосфор, гематокрит, газу крові;
- кожні 2 години й аж до їх зникнення — кетони в сечі або концентрація β -гідроксибутирату (якщо можливо);
- якщо лабораторія не в змозі своєчасно видавати необхідні результати аналізів, доцільно використовувати портативний біохімічний аналізатор, за допомогою якого біля ліжка хворого в крові, узятій з пальця, можна визначити концентрацію глюкози в плазмі крові, електроліти в сироватці крові й кетони в крові;
- під час лікування ДКА може бути інформативним розрахунок аніонної різниці $= \text{Na}^+ - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$, мекв/л (у нормі $= 12 \pm 2$ мекв/л), яка залежить від ступеня тяжкості ДКА й зазвичай досягає 20–30 мекв/л; показник > 35 мекв/л може вказувати на супутній лактоацидоз.

Таблиця 2

Втрата рідини та електролітів при ДКА і потреба для заповнення їх нормального рівня в дітей (ISPAD Clinical Practical Consensus Guidelines, 2009)

Показник	Середня (діапазон) втрата на кг маси тіла	Добова потреба для заповнення
Вода	70 мл (30–100)	≤ 10 кг – 100 мл/кг/добу*; 11–20 кг – 1000 мл + 50 мл/кг/добу на кожен кг від 11 до 20 кг; > 20 кг – 1500 мл + 20 мл/кг/добу на кожен кг > 20 кг
Натрій	6 ммоль (5–13)	2–4 ммоль*
Калій	5 ммоль (3–6)	2–3 ммоль
Хлориди	4 ммоль (3–9)	2–3 ммоль
Фосфати	(0,5–2,5) ммоль	1–2 ммоль

Примітка. У кожного хворого фактичні втрати можуть бути менше або більше наведених у таблиці діапазонів. Для розрахунку обсягу рідини, необхідної для підтримки нормального її рівня в дітей, зазвичай використовують три методи: * формулу Холлідея – Сегара (наведено в цій таблиці), спрощену формулу Холлідея – Сегара* (див. нижче) і формулу, засновану на площі поверхні тіла дітей вагою понад 10 кг (1500 мл/м²/добу).

*Кількість електролітів, необхідну для підтримки їх нормального рівня в дітей, дано на 100 мл в/в введеного розчину.

*Спрощений метод розрахунку, заснований на формулі Холлідея – Сегара: < 10 кг = 4 мл/кг/год; 11–20 кг = 40 + 2 мл/кг/год на кожен кг від 11 до 20 кг; > 20 кг = 60 + 1 мл/кг/год на кожен кг > 20 кг.

Корекція рідини й солі

Для ДКА характерні тяжка втрата води з внутрішньо- й позаклітинних депо (діапазон втрат наведено в табл. 2) та електролітів. У дітей з ДКА рідко розвивається шок з гемодинамічними порушеннями. Незважаючи на дегідратацію, у хворих зберігаються нормальний артеріальний тиск і сечовипускання доти, доки надмірна втрата об'єму рідини не призведе до критичного падіння ниркового кровообігу і гломерулярної фільтрації. Виразність виявів цих втрат варіює в різних хворих і залежить від тривалості й тяжкості захворювання, від того, якою мірою хворий здатний засвоювати необхідний обсяг рідини й електролітів, а також від кількості прийнятої ним їжі й рідини до звернення по медичну допомогу. Споживання напоїв з високим вмістом вуглеводів (соки, напої, що містять цукор) посилює ступінь гіперглікемії.

Корисними показниками зменшення позаклітинної рідини можуть бути підвищений азот сечовини крові й гематокрит. Натрій у сироватці крові – це ненадійний показник ступеня зменшення позаклітинної рідини, тому важливо розрахувати кореговані значення натрію¹ і контролювати його показники протягом усього періоду лікування. Оскільки після введення рідини та інсуліну концентрація ГК знижується, то рівень Na в сироватці крові підвищується, однак при цьому слід пам'ятати, що це не вказує на наростання гіпертонічного стану. Відсутність підвищення рівня Na в сироватці крові або подальше зниження його під час лікування може бути загрозливим провісником розвитку набряку мозку.

Мета замісної терапії рідиними й електролітами:

- відновлення об'єму крові, що циркулює;
- відновлення рівня натрію;
- відновлення об'єму поза- і внутрішньоклітинної рідини;

- поліпшення гломерулярної фільтрації, що збільшує виведення глюкози та кетонів з крові;
- зменшення ризику розвитку набряку мозку.

Під час проведення розрахунків дефіциту й поповнення рідини слід враховувати й ту кількість, яку було раніше введено внутрішньовенно і *per os*.

Сьогодні відсутні переконливі дані щодо зв'язку між інтенсивністю введення води або натрію і розвитком набряку мозку. При цьому відсутня будь-яка певна стратегія лікування, яку можна було б рекомендувати як більш досконалу порівняно із симптоматичною терапією.

Першочерговим для відновлення периферичного кровообігу є негайне введення 0,9 % розчину натрію хлориду. Пацієнтам з ДКА, в яких розвився шок, для швидкого відновлення циркуляторного об'єму слід якомога швидше почати вводити у вену струминно ізотонічний розчин (або Рінгера лактат) 20 мл/кг з оцінкою стану після кожного введення.

Обсяг і швидкість уведення рідини залежить від стану кровообігу і, залежно від клінічних показників, зазвичай становить 10 мл/кг/годину протягом 1–2 год, за необхідності введення повторюють. Подальше заміщення дефіциту рідини проводиться розчином 0,9 % натрію хлориду чи Рінгера лактату протягом щонайменше 4–6 год.

Іноді рекомендують використовувати розчини кристалоїдів, а не колоїдів, хоча відсутні переконливі дані щодо такої переваги в лікуванні ДКА.

Надалі заміщення дефіциту рідини проводять розчинами, що дорівнюють 0,45 % розчину NaCl або перевищують його, з додаванням калію хлориду, калію фосфату або калію ацетату (див. нижче «Відновлення калію»).

Оскільки тяжкість дегідратації визначити досить складно й часто відбувається її недооцінка або переоцінка, вводять рідину в обсягах, що рідко перевищують у 1,5–2 рази її добову потребу з урахуванням віку, маси тіла або площі поверхні тіла (зразок розрахунків – у табл. 2 і 3).

¹ Корегований Na (ммоль/л) = рівень Na + 2 × [(глюкоза плазми – 5,6) : 5,6].

Таблиця 3

Альтернативний приклад об'ємів рідин для проведення наступної фази регідратації (ISPAD Clinical Practical Consensus Guidelines, 2009)

Маса тіла, кг	Підтримувальний об'єм, мл/24 год	ДКА: підтримувальний об'єм + 5 % маси тіла/24 год	
		мл/24 год	мл/год
4	325	530	22
5	405	650	27
6	485	790	33
7	570	920	38
8	640	1040	43
9	710	1160	48
10	780	1280	53
11	840	1390	58
12	890	1490	62
13	940	1590	66
14	990	1690	70
15	1030	1780	74
16	1070	1870	78
17	1120	1970	82
18	1150	2050	85
19	1190	2140	89
20	1230	2230	93
22	1300	2400	100
24	1360	2560	107
26	1430	2730	114
28	1490	2890	120
30	1560	3060	128
32	1620	3220	134
34	1680	3360	140
36	1730	3460	144
38	1790	3580	149
40	1850	3700	154
45	1980	3960	165
50	2100	4200	175
55	2210	4420	184
60	2320	4640	193
65	2410	4820	201
70	2500	5000	208
75	2590	5180	216
78	2690	5380	224

Примітка. Дані таблиці ґрунтовані на значеннях підтримувальних об'ємів згідно з D.C. Darrow (1959). Для маси тіла > 32 кг об'єми підібрано так, щоб не перевищувати у 2 рази підтримувальні об'єми.

Після проведення початкових реанімаційних заходів, беручи до уваги те, що ступінь дегідратації становить 10 %, загальний об'єм рідини (внутрішньовенно й перорально) слід увести протягом 48 годин, іноді — довше. Розчини бажано вводити підігрітими до 37 °С.

У табл. 3 наведено об'єми рідин для підтримки й регідратації за 1 добу й за 1 годину. Уведений у

¹ Існує інший простий розрахунок необхідного об'єму рідини. Розраховують дефіцит рідини (мл), що дорівнює ступеню дегідратації (%), помноженій на масу тіла (кг). Оцінюють ступінь дегідратації: 3 % — клінічно майже не виявляється; 5 % — сухі слизові оболонки, знижений тургор шкіри; 10 % — запалі очі, подовжений час заповнення капілярів після перетискання (> 3 с), холодні кінцівки; 20 % — шок, слабкий пульс на периферії чи його відсутність, артеріальна гіпотонія, олігурія). Надалі розраховують кількість необхідної рідини, що складається з дефіциту рідини (мл) + підтримувальна добова кількість рідини (мл).

² Ефективна осмоляльність крові = 2 × [Na⁺, ммоль/л + K⁺, ммоль/л] + глюкоза плазми, ммоль/л (середня норма 300–350 мОсм/кг).

період початкових реанімаційних заходів об'єм рідини НЕ СЛІД віднімати від об'єму, наведеного в таблиці. Об'єм рідини, випитої хворим (після того, як його стан покращиться), СЛІД відняти з об'єму, наведеного в таблиці¹.

На додаток до клінічної оцінки дегідратації у процесі терапії відновлення рідини й електролітів доцільно розраховувати ефективну осмоляльність². При розрахунках обсягів відновлювальних розчинів доцільно також урахувати втрати рідини у вигляді сечі.

Може знадобитися підвищення вмісту натрію в рідинах, що вводяться, якщо його рівень у крові низький і не підвищується адекватно зниженню рівня ГК. Проте використання великих обсягів 0,9 % розчину NaCl може призвести до розвитку гіперхлоремічного метаболічного ацидозу.

Якщо під час проведення регідратації глікемія знижується швидше, ніж на 5 ммоль/л за годину, незважаючи на зменшення швидкості інфузії інсуліну, слід сповільнити швидкість регідратації. Якщо хворий добре переносить пероральну регідратацію, обсяг внутрішньовенної рідини слід зменшити. Припиняють інфузію за можливості самостійного прийому рідини. Пероральна регідратація в разі тяжкої дегідратації та ацидозу проводиться лише маленькими частими ковтками води, у випадку клінічного покращення, за відсутності блювання рекомендують фруктові соки, оральні регідратаційні розчини тощо. Об'єм рідини має відповідати розрахованій для внутрішньовенного введення регідратації.

Інсулінотерапія

У хворих з ДКА ефективність інсуліну, що циркулює, знижена. Хоча під час проведення регідратації відбувається деяке зниження концентрації ГК, для нормалізації глікемії і пригнічення ліполізу й кетогенезу інсулінотерапія необхідна.

Стандартом інсулінотерапії у хворих з ДКА є введення «малих доз» інсуліну внутрішньовенно. На початку лікування інсулін не слід вводити внутрішньовенно болюсно, тому що це може підвищити ризик розвитку набряку мозку.

– Починати введення інсуліну слід через 1–2 год після початку регідратації, тобто після того, як хворий отримав початковий обсяг рідини.

– Інсулін слід вводити внутрішньовенно крапельно.

– Уводять дозу інсуліну з розрахунку: 0,1 ОД/кг/год (наприклад, розвести 50 ОД інсуліну короткої дії у 50 мл фізіологічного розчину, 1 ОД = 1 мл). Таку дозу зберігають щонайменше до виходу хворого з ДКА (рН > 7,3, бікарбонати > 15 ммоль/л і/або нормалізація аніонної різниці), що завжди займає значно більше часу, ніж нормалізація лише концентрації ГК.

– У разі підвищеної чутливості хворого до інсуліну (наприклад, деякі маленькі діти з ДКА, хворі з гіперосмолярним гіперглікемічним станом і деякі старші діти з діабетом) дозу може бути зменшено до 0,05 ОД/кг/год або менше, за умови, що метаболічний ацидоз при цьому продовжує знижуватися.

– Під час початкового відновлення об'єму рідини концентрація ГЛ різко падає, надалі, після початку інсулінотерапії, концентрація ГЛ зазвичай знижується зі швидкістю 2–5 ммоль/л/год залежно від графіка ін'єкцій і кількості введеної глюкози.

– Для попередження надмірно швидкого зниження ГЛ і розвитку гіпоглікемії, коли ГЛ знизиться приблизно до 14–17 ммоль/л або раніше, якщо її падіння відбувається занадто швидко, до рідин, які вводяться внутрішньовенно, слід додавати 5 % розчин глюкози (наприклад, 5 % розчин глюкози в 0,45 % NaCl).

– Може виникнути необхідність у введенні 10 % або навіть 12,5 % розчинів декстрози (глюкози) для попередження розвитку гіпоглікемії, коли є необхідність продовжувати інфузію інсуліну для корекції метаболічного ацидозу.

– Якщо ГЛ падає дуже швидко (> 5 ммоль/л/год), доцільно додавати глюкозу до інфузійних розчинів навіть до того, як її концентрація знизиться до 17 ммоль/л.

– Якщо біохімічні показники ДКА (рН, аніонна різниця) не покращуються, слід провести повторне обстеження хворого, переглянути режим інсулінотерапії і розглянути інші можливі причини порушень реакції організму хворого на інсулін (наприклад, інфекції, помилки в приготуванні ін'єкційних розчинів інсуліну).

– У випадках, коли безперервне внутрішньовенне вливання інсуліну неможливе, так само ефективним і цілком безпечним, як і внутрішньовенне введення інсулінів короткої дії, є введення аналогів інсуліну ультракороткої дії підшкірно або внутрішньом'язово щогодини або кожні 2 години (однак таке введення протипоказане в разі порушення периферичної циркуляції):

- початкова доза аналогу інсуліну ультракороткої дії – підшкірно 0,3 ОД/кг, через 1 годину й надалі щогодини – із розрахунку 0,1 ОД/кг або 0,15–0,20 ОД/кг кожні 2 години;
- якщо концентрація ГЛ впала < 14 ммоль/л, а ДКА зберігається (рН залишається $< 7,3$), необхідно додати 5 % глюкозу й продовжувати інсулінотерапію, як зазначено вище;
- коли вияви ДКА зменшуються і ГЛ < 14 ммоль/л – зменшити дозу аналогу інсуліну до 0,05 ОД/кг/год з тим, щоб утримати показники ГЛ на рівні ≈ 11 ммоль/л до повного усунення ДКА.

– Під час лікування можливе зниження глікемії за рахунок покращення ниркової перфузії і

втрати глюкози із сечею, а також поліпшення перфузії тканин з покращенням чутливості до інсуліну.

– Переходять на підшкірне введення інсуліну лише за умови усунення ДКА (рН $> 7,3$, бікарбонати > 15 ммоль/л та/або нормалізація аніонної різниці). Терапію інсуліном не слід припиняти або вводити інсулін у дозі менше 0,05 ОД/кг/год, оскільки він необхідний для пригнічення кетогенезу й усунення ацидозу. Тому першу підшкірну його ін'єкцію здійснюють за 1–2 год до припинення його внутрішньовенного введення (аналогу інсуліну ультракороткої дії – за 15–30 хв), щоб інсулін устиг потрапити у кров. При використанні інсулінів середньої тривалості або тривалої дії інтервал повинен бути збільшений, а внутрішньовенне введення інсуліну слід зменшувати поступово. Наприклад, для хворих, які перебувають на базально-болюсному режимі, першу дозу базального інсуліну вводять увечері, а внутрішньовенну інфузію інсуліну припиняють на наступний ранок.

– Після переведення хворого на підшкірне введення інсуліну слід частіше визначати рівень глюкози в крові, щоб попередити розвиток гіпер- або гіпоглікемії.

Відновлення дефіциту калію

ДКА завжди супроводжується загальним дефіцитом калію, незважаючи на те, що під час обстеження рівень калію в сироватці крові може бути нормальним, підвищеним або зниженим. Головним чином, відбувається втрата внутрішньоклітинного калію за рахунок його трансмембранного переміщення, зумовленого гіпертонічністю позаклітинного середовища, а підвищення гліюконеогенезу та протеолізу, викликане недостатністю інсуліну, також стимулює вихід іонів калію з клітини. Організм втрачає калій під час блювання і внаслідок осмотичного діурезу. Значне зменшення об'єму рідини викликає вторинний гіперальдостеронізм, який призводить до збільшення екскреції калію з сечею і ще більшого посилення його дефіциту в крові. При порушенні функції нирок, з підвищенням ГЛ та зменшенням екскреції калію створюються умови для розвитку гіперкаліємії. Уведення інсуліну й корекція ацидозу сприяють переміщенню калію назад у клітину і зниженню його рівня в крові. Різка падіння рівня калію в крові створює загрозу розвитку серцевих аритмій.

У разі відсутності можливості швидкого лабораторного визначення концентрації калію наявність гіпер- або гіпокаліємії в дитини можна виявити за допомогою ЕКГ. Сплющення зубця Т, збільшення інтервалу QT і поява зубців U характерні для гіпокаліємії. Високі, симетричні пікоподібні зубці Т, скорочені інтервали QT є ознаками гіперкаліємії.

Відновлювальну терапію препаратами калію слід проводити незалежно від показників цього електроліту в сироватці крові.

– Якщо у хворого рівень калію в сироватці крові знижений, уведення калію слід починати одночасно з початком поповнення обсягу рідини й до початку інсулінотерапії. В інших випадках можна починати введення калію після початку поповнення рідини й одночасно з початком інсулінотерапії. При гіперкаліємії замісну терапію калієм відкладають до отримання даних про стан діурезу.

– Наявність гіпер- або гіпокаліємії в дитини можна виявити за допомогою ЕКГ (плоский зубець Т, подовження [QT], зубці U – ознаки гіпокаліємії).

– На початку лікування вводять розчини, в яких концентрація калію становить 40 ммоль/л¹. Далі замісна терапія калієм ґрунтується на даних його визначення в сироватці крові. Якщо калій уводиться з першим розчином для швидкого відновлення об'єму, його концентрація повинна становити 20 ммоль/л.

– Калію фосфат можна використовувати разом з калію хлоридом або ацетатом, наприклад, 20 ммоль/л калію хлориду і 20 ммоль/л калію фосфату або 20 ммоль/л калію фосфату і 20 ммоль/л калію ацетату.

– Уведення калію слід продовжувати протягом усього періоду внутрішньовенного введення рідини.

– Максимальна рекомендована швидкість внутрішньовенного введення розчинів калію зазвичай становить 0,5 ммоль/кг/год.

– Якщо, незважаючи на введення розчинів калію з максимально допустимою швидкістю, гіпокаліємія зберігається, може бути зменшена швидкість інфузії інсуліну.

Відновлення кислотно-лужної рівноваги

Першопричиною виникнення метаболічного ацидозу є дефіцит інсуліну. Тому кислотно-лужна рівновага зазвичай відновлюється в разі проведення адекватної інсулінотерапії та регідратації. Інсулін зупиняє подальше утворення кетонів і сприяє їх перетворенню на бікарбонат. Лікування гіповолемії покращує тканинну перфузію і функцію нирок, що збільшує екскрецію органічних кислот.

Контрольованими дослідженнями не було виявлено клінічної ефективності усунення ДКА за допомогою введення бікарбонатів (соди). Навпаки, лікування бікарбонатами може спричинити парадоксальний ацидоз мозку, а швидка корекція ацидозу бікарбонатами призводить до гіпокаліємії або посилює її, при цьому не можна розрахувати, яку кількість натрію необхідно ввести, а відповідне зменшення концентрації NaCl у введених рідинах може тільки підвищити осмоляльність крові.

Таким чином, застосування бікарбонатів не рекомендується, за винятком хворих з тяжким ацидозом (рН артеріальної крові < 6,9), у яких знижена скоротливість серця й периферична вазодилатація погіршують тканинну перфузію, а також у хворих із загрозовою для життя гіперкаліємією.

Якщо при первинному дослідженні виявляють рН < 6,9, бікарбонат не вводять, а розпочинають відповідну регідратацію та інсулінотерапію. Повторно досліджують рН через годину, і якщо зберігається шок і рН залишається < 6,9, бікарбонат уводиться із розрахунку 1–2 ммоль/кг маси тіла: 50 % дози вводять протягом 30 хв, решту 50 % дози – протягом 1–2 год. Обов'язкове додаткове введення розчину калію. Після досягнення рН ≥ 6,9 уведення бікарбонату припиняють.

Інші заходи

Корекція фосфатів. Виснаження внутрішньоклітинного пулу фосфатів при ДКА відбувається внаслідок осмотичного діурезу. Після початку лікування відзначається істотне зниження рівня фосфатів у плазмі крові, яке посилюється введенням інсуліну, що сприяє входу фосфору у клітини. Загальне зниження в організмі вмісту фосфатів зумовлене різними метаболічними порушеннями. Клінічно виражена гіпофосфатемія може виникнути в разі внутрішньовенного введення рідин без вживання їжі понад 24 год. Разом із тим проведення проспективного дослідження не показало клінічних переваг заходів щодо відновлення рівня фосфатів у крові, а введення фосфатів може провокувати гіпокальціємію. Лікування призначається лише в разі тяжкої гіпофосфатемії, що поєднується із нез'ясованою слабкістю. Як альтернативу можна безпечно використовувати введення або калію фосфату, або його поєднання з калію хлоридом чи калію ацетатом, за умови моніторингу рівня кальцію в крові, щоб уникнути розвитку гіпокальціємії.

Для профілактики синдрому ДВЗ двічі протягом першої доби вводять гепарин по 2500–5000 ОД (з подальшим контролем часу зсідання крові).

Для лікування і профілактики інфекційних захворювань призначають антибіотики широкого спектра дії.

Набряк головного мозку

До потенційних чинників ризику набряку головного мозку у хворого з ДКА належать: молодий вік, маніфестація діабету, значна тривалість симптомів ДКА, виражена гіпокаліємія з поправкою на ступінь ацидозу, підвищення рівня азоту сечовини, тяжкий ацидоз. Протягом лікування ДКА ризик розвитку набряку мозку зумовлений використанням бікарбонатів для корекції ацидозу; повільне підвищення концентрації натрію в си-

¹ 1 г солі KCl = 13,6 ммоль K⁺.

роватці крові; надмірний об'єм рідини під час регідrataції протягом перших 4 год лікування; уведення інсуліну протягом першої години інфузії рідини.

Клінічно виражений набряк головного мозку зазвичай розвивається через 6–12 год від початку лікування, однак він може виникати й до лікування, або в окремих випадках — через 24–48 год. Клінічні ознаки й симптоми набряку головного мозку внаслідок ДКА різноманітні. Першими виявами можуть бути головний біль, безпричинна брадикардія, підвищення АТ, зміни неврологічного статусу (занепокоєння, збудливість, підвищена сонливість, нетримання сечі), специфічні неврологічні ознаки (наприклад, параліч/парез черепних нервів, порушення реакції зіниць). Для виявлення небезпечних ознак набряку головного мозку оцінюють рівень свідомості за шкалою Глазго (див. табл. 1).

Основні діагностичні критерії набряку головного мозку:

- патологічні рухові й вербальні реакції на больове подразнення;
- стан декортикації або децеребрації;
- параліч черепно-мозкових нервів (найчастіше III, IV і VI пар);
- розлади дихання нейрогенного походження (наприклад, тахіпноє, дихання Чейн — Стокса, апноє).

Великими критеріями вважають: порушення процесів мислення/мінливий рівень свідомості; стала брадикардія (уповільнення пульсу більше ніж на 20 ударів на хв), що не зумовлена поліпшенням внутрішньосудинного об'єму або станом сну; нетримання сечі.

До малих критеріїв зараховують: блювання; головний біль; безпідставно тривалий сон і утруднення пробудження; підвищення діастолічного артеріального тиску понад 90 мм рт. ст.; ДКА, який розвинувся в дитини віком менше 5 років.

Точність діагностики набряку мозку становить 92 %, а помилково-позитивний результат визначається в 4 % випадків — за наявності у хворого одного діагностичного критерію і двох великих критеріїв або ж одного великого і двох малих критеріїв.

Лікування набряку головного мозку слід розпочати при першій підозрі на його розвиток:

- підняти головний кінець ліжка хворого;
- манітол внутрішньовенно із розрахунку 0,5–1,0 г/кг маси тіла протягом 20 хв, за відсутності реакції протягом періоду від 30 хв до 2 год повторити інфузію;
- зменшити на одну третину об'єм рідини, що вводиться;
- альтернативою манітолу або другою лінією терапії, якщо відсутня реакція на введення манітолу, може бути гіпертонічний (3 %) розчин

натрію хлориду із розрахунку 5–10 мл/кг маси тіла, який вводять протягом 30 хв;

- пацієнтам із загрозою легеневої недостатності може знадобитись інтубація, водночас не рекомендується інтенсивна гіпервентиляція (до $p\text{CO}_2 < 2,9$ кПа [22 мм рт. ст.]), яка асоціюється з поганими результатами;
- після того, як буде розпочато лікування набряку мозку, бажано провести дослідження КТ головного мозку для виявлення можливих органічних причин розладів функціонального стану мозку (спостерігають приблизно в 10 % випадків), зокрема тромбозів, або крововиливів, які вимагають специфічної терапії.

Прогноз

Під час лікування ДКА можливі такі ускладнення, як неадекватна регідrataція, гіпоглікемія (унаслідок швидкого зниження глікемії), гіпокаліємія (інсулінотерапія, уведення бікарбонату), набряк мозку, гіперхлоремічний ацидоз (надмірне введення солей під час регідrataції), повторна гіперглікемія (припинення внутрішньовенного введення інсуліну без продовження його підшкірного введення), некардіогенний набряк легень.

Інші несприятливі наслідки ДКА, зокрема такі, що можуть спричинити смерть хворих: гіпокаліємія, гіперкаліємія, тяжка гіпофосфатемія, гіпоглікемія, інші ускладнення з боку ЦНС (дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ), тромбоз синусів твердої мозкової оболонки, тромбоз базиллярної артерії); тромбоз периферичних вен; сепсис; риноцеребральний або легеневий мукормікоз; аспіраційна пневмонія; набряк легень; респіраторний дистрес-синдром; пневмоторакс, пневмомедіастинум і підшкірна емфізема; рабдоміоліз; гостра ниркова недостатність; гострий панкреатит.

Профілактика ДКА та його рецидивів полягає в усуненні причин, що призводять до розвитку ДКА.

Лікування ДКА будь-якої тяжкості не може вважатися завершеним, поки не будуть з'ясовані його причини й не буде проведено відповідних заходів, щоб уникнути його повторення.

У ранній діагностиці ДКА допомагає визначення в домашніх умовах концентрації в крові β -гідроксибутирату одночасно з визначенням кетонів у сечі. Це обґрунтовано тим, що концентрація β -гідроксибутирату в крові — більш чутливий показник кетозу: тоді як тест на кетони в сечі буде або негативним, або слабо позитивним, або виявлятиме лише сліди кетонів, концентрація β -гідроксибутирату в крові може підвищитися до рівня, характерного для ДКА. Визначення концентрації β -гідроксибутирату в крові особливо важливе для профілактики ДКА у хворих, що користуються інсуліновими помпами, тому що припинення подачі інсуліну в них швидко призводить до кетозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. 2011 Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence/www.ispad.org. ispad.
2. American Diabetes Association. Diabetic Ketoacidosis in infants, children and adolescents. A Consensus statement // Diabetes Care. — 2006. — May; 29 (5). — P. 1150–1159.
3. Dunger D.B., Sperling M.A., Acerini C.L. et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents // Arch. Dis. Child. — 2004. — 89 (2). — P. 188–194.
4. Savage M.W., Dhatariya K.K., Kilvert A. et al. Diabetes UK Position Statements and Care Recommendations. Joint British Diabetes Societies Guidelines for the management of DKA // Diabet. Med. — 2011. — 28. — P. 508–515.
5. Wolfsdorf J., Craig M.E., Daneman D. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes // Pediatric Diabetes. — 2009. — 10 (suppl. 12). — P. 118–130.

Диагностика и лечение диабетического кетоацидоза у детей

Н.Б. Зелінська

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

В статье приведены современные подходы к диагностике и лечению диабетического кетоацидоза у детей, его причины и последствия. Предоставлены обоснования и расчеты проведения регидратации, коррекции нарушений электролитного обмена, ацидоза, правила инсулинотерапии. Особое внимание уделено отеку мозга, который является частым осложнением диабетического кетоацидоза и его неадекватного лечения.

Ключевые слова: дети, кетоацидоз, сахарный диабет.

Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis in children

N.B. Zielinska

Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv

The article presents current approaches to diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis in children, its reasons and consequences. We present the substantiation and carrying out calculations of rehydration, correction of electrolyte metabolism disorders, acidosis, rules of insulin therapy. Particular attention is given to cerebral edema, which is a frequent complication of diabetic ketoacidosis and its inadequate treatment.

Key words: children, ketoacidosis, diabetes mellitus.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Український журнал дитячої ендокринології. — ISSN 2304-005X. — 2014. — № 1. — С. 46—50.

Автоімунний поліорганний синдром 1 типу в дітей (сімейна форма)



Н.Л. Погадаєва¹, Н.Б. Зелінська²,
Т.М. Бегутова¹, О.О. Хорошая¹

¹ Національна дитяча спеціалізована лікарня
«Охматдит», Київ

² Український науково-практичний центр
ендокринної хірургії, трансплантації
ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

У статті наведено клінічний випадок автоімунного поліорганного синдрому (АПС) 1 типу в одній сім'ї — у брата й сестри, з відмінностями у складових синдрому. Цей випадок підтверджує, що АПС 1 типу має і аутосомно-рецесивний, і аутосомно-домінантний тип успадкування з високим ступенем ризику його виникнення в родичів першого ступеня спорідненості. У хворих однієї родини АПС 1 типу може відрізнитись як за складом патології, так і черговістю виникнення ураження різних органів, проте першим виявом найчастіше стає грибкове ураження шкіри, її додатків та слизових оболонок. Особливістю перебігу АПС 1 типу є поступовий розвиток симптомів автоімунного ураження різних органів з маніфестацією в ранньому дитячому віці, а в наступні роки (частіше до 10 років) відбувається маніфестація ураження інших ендокринних залоз або неендокринних автоімунних хвороб. У разі виявлення у хворого будь-якого автоімунного захворювання слід щороку проводити ретельне обстеження для виявлення можливого автоімунного ураження інших органів і тканин, передовсім надниркової недостатності та гіпопаратиреозу.

Ключові слова: автоімунний поліорганний синдром 1 типу, діти, гіпопаратиреоз, цукровий діабет, гіпотиреоз, первинна недостатність надниркових залоз.

У практиці дитячого ендокринолога нерідко зустрічаються пацієнти з ураженням двох і більше ендокринних залоз із характерними ознаками їх гіпо- чи гіперфункції. За наявності у хворого поліендокринопатії необхідно враховувати взаємний вплив патологічних процесів, що може істотно змінити типову клінічну картину захворювання, маскуючи або обтяжуючи вияв дисфункції окремих залоз. До поліендокринопатії, зокрема, належить автоімунний поліорганний синдром (АПС), що становить собою первинне ушкодження ендокринних залоз, у більшості випадків з їх функціональною недостатністю, що часто поєднується з різними органоспецифічними неендокринними захворюваннями автоімунного генезу. Сьогодні вирізняють кілька типів АПС. Найвідоміші три з них: АПС 1 типу, АПС 2 типу і АПС 3 типу [6].

АПС 1 типу в літературі зустрічається під різними назвами: синдром MEDAC (Multiple Endocrine Deficiency, Autoimmune, Candidiasis), син-

дром APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy, Candidosis, Ectodermal Dystrophy), кандидополіендокринний синдром, синдром Уїтакера [1]. Ця патологія виявляється комбінацією принаймні двох з означених порушень: гіпопаратиреозу, первинної хронічної недостатності надниркових залоз і кандидозу шкіри та слизових оболонок. АПС 1 типу — це рідкісна патологія, яка в різних країнах зустрічається з різною частотою: у Фінляндії — 1 : 25 000, серед іранських євреїв — 1 : 9000, на Сардинії — 1 : 12 500 [8]. Захворювання найчастіше виявляється в дитячому віці та у 2/3 випадків — у неповній формі, що поєднує два із трьох основних компонентів.

У 1946 р. Уїтакер і співавт. вперше описали триаду синдрому, яку сьогодні вважають класичним портретом АПС 1 типу: гіпопаратиреоз, шкірно-слизовий кандидоз і первинна недостатність надниркових залоз. Крім найчастішого поєднання шкірно-слизового кандидозу (у 17—100 % випад-

Стаття надійшла до редакції 17 лютого 2014 р.

Погадаєва Наталія Леонідівна, зав. відділу ендокринології
01135, м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. Тел. (044) 253-66-28

ків), гіпопаратиреозу (76–96 %) та первинної недостатності надниркових залоз (72–100 %), складовими компонентами цього синдрому можуть бути алопеція (у третині випадків тотальна), первинний гіпогонадізм (25–45 %), синдром мальабсорбції (23 %). Рідше зустрічаються хронічний активний гепатит (12 %), первинний гіпотиреоз або дифузний токсичний зоб (10 %), цукровий діабет 1 типу (2–5 %). У 2/3 випадків синдром виявляється в неповній формі, охоплюючи два із трьох основних компонентів. Зазвичай цей синдром дебютує в дитячому віці (приблизно у 2 роки) шкірно-слизовим кандидозом, пізніше приєднується гіпопаратиреоз (у 88 % дітей у перших 10 років життя) і первинна надниркова недостатність [3]. Тип успадкування АПС 1 типу – аутосомно-рецесивний, але можливий і аутосомно-домінантний характер передачі. Понад 50 % випадків АПС 1 типу мають сімейний характер. У 1997 р. було з'ясовано, що синдром розвивається за мутації гена, який відповідає за аутоімунну супресію (AIRE, autoimmune regulator), він локалізований на довгому плечі хромосоми 21 (21q22.3) і експресується переважно в тимусі [2, 4].

АПС 2 типу (тригландулярний синдром, тиреоаденокортикальна недостатність, синдром Шмідта). Синдром названий на честь Шмідта, який уперше описав цей симптомокомплекс у 1926 р. АПС 2 типу – найпоширеніший варіант імуноендокринних порушень, який характеризується ураженням ендокринних залоз з обов'язковим виявом первинної надниркової недостатності (у всіх хворих), аутоімунним ураженням щитоподібної залози (аутоімунний тиреоїдит визначається у 95–97 % хворих з різним функціональним станом щитоподібної залози – транзиторним тиреотоксикозом, еутиреозом і гіпотиреозом; дифузний токсичний зоб – у 3–5 % хворих). Частим компонентом синдрому виступає цукровий діабет 1 типу (у 40–50 % хворих), також спостерігають первинний гіпогонадізм (за різними даними, від 3,5 до 30 %), міастенію (у 20–30 %), вітиліго (від 5 до 50 %), перніціозну анемію (у 16 %). До більш рідкісних хвороб – складових синдрому зараховують аутоімунний гіпофізит; аутоімунну тромбоцитопенічну пурпуру; ідіопатичний нецукровий діабет з наявністю автоантитіл до клітин, що продукують вазопресин; пухлини гіпофіза; склеродермію; целіакію; аутоімунний гастрит; алопецію; також АПС 2 типу може супроводжуватись атрофією зорових нервів [5, 9, 10]. АПС 2 типу зазвичай маніфестує в молодому віці (середній вік – 30 років), частіше хворіють жінки (у 75 % випадків). Генетичним маркером схильності до АПС 2 типу слугує гаплотип HLA-DR3, HLA-DQB1*0201 [5].

АПС 3 типу також достатньо поширена форма аутоімунного поліорганного синдрому, яка становить собою поєднання патології острівцевого апарату підшлункової залози (цукрового діабету

1 типу) і щитоподібної залози (автоімунний тиреоїдит з різним функціональним станом щитоподібної залози, дифузний токсичний зоб). Синдром генетично детермінований, в основі його патогенезу лежить аномальна реакція клітинної та гуморальної ланок імунної системи внаслідок дефекту Т-супресорних лімфоцитів [7].

Клінічний випадок сімейної форми АПС 1 типу

До ендокринологічного відділення НДСЛ «Охматдит» було госпіталізовано хворого І., 10 років і 2 міс, із цукровим діабетом 1 типу. Хлопчик скаржився на часті епізоди гіпоглікемії, що супроводжувались кетоацидозом із блюванням, значну слабкість, неможливість самостійно ходити внаслідок сильного болю в ногах, нудоту, відсутність апетиту.

З анамнезу відомо, що дитина з багатодітної сім'ї, народилася доношеною, з масою 3900 г, зростом 51 см. Із 6-ти місяців у пацієнта хронічний стоматит, із 4-х років з'явилося грибкове ураження нігтьових пластинок пальців рук, у віці 4 роки 2 міс після перенесеної вірусної інфекції маніфестував цукровий діабет 1 типу. Із того часу дитина отримує інсулінотерапію, перебіг цукрового діабету був стабільним протягом наступних 6 років. Упродовж останніх двох місяців у хлопчика почалися безпричинні часті епізоди гіпоглікемії, які супроводжувалися кетонурією із блюванням і значною слабкістю. Потреба в інсуліні у хворого поступово зменшувалась, і сумарну добову дозу інсуліну за 2 міс було знижено з 24 ОД (0,85 ОД/кг/добу) до 4 ОД (0,14 ОД/кг/добу). Дитину було госпіталізовано за місцем проживання в обласну дитячу лікарню, де, незважаючи на призначену терапію кетоацидозу, її стан не покращувався, відтак пацієнта було переведено для обстеження та лікування до ендокринологічного відділення НДСЛ «Охматдит». Із сімейного анамнезу відомо, що батьки здорові, а в молодшій сестри в 6 років діагностовано АПС 1 типу.

Об'єктивно: стан дитини тяжкий, хлопчик при свідомості, але дещо загальмований, млявий, сонливий, положення тіла в ліжку вимушене внаслідок постійного сильного болю в ногах. Зріст – 134 см (-0,6 SD), маса тіла – 28,5 кг, індекс маси тіла (ІМТ) – 15,6 кг/м² (нижче 15-го перцентилу). Шкіра бліда, суха, ділянки депігментації на тулубі, обличчі, оніхомікоз нігтьових пластинок пальців рук. Ліподистрофії після ін'єкцій інсуліну на плечах і стегнах. Слизові оболонки сухі, язик обкладений білим нашаруванням, ангулярний стоматит. Волосся на голові тонке, тьмяне. Температура тіла 36 °С. АТ – 80/40 мм рт. ст., пульс – 70 уд. за 1 хв. Тони серця ритмічні, ослаблені. Частота дихань – 20 за хв, у легенях везикулярне дихання, хрипів немає. Живіт роздутий,

безболісний при глибокій пальпації, печінка біля краю реберної дуги по середній ключичній лінії. Щитоподібна залоза пальпаторно не збільшена, щільно-еластична, безболісна. Ноги підтягнуті до живота, спроба розгинання тазостегнових і колінних суглобів викликає біль у них. Гіперестезія під час дотику до шкіри ніг. М'язовий тонус дещо знижений. Сухожильні рефлекси викликаються. Периферичних набряків немає. Випорожнення й діурез без особливостей. Статевий розвиток допубертатний (за Таннером — І стадія), ліве яєчко в калитці не пальпується, визначається у вході в паховий канал, праве — у калитці.

Дані обстеження. Загальний аналіз крові: гемоглобін — 110 г/л, еритроцити — $4,0 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити — $13,2 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити — 465 г/л; лейкоцитарна формула: еозинофіли — 6 %, паличкоядерні — 1 %, сегментоядерні — 40 %, лімфоцити — 42 %, моноцити — 11 %, ШОЕ — 20 мм/год. Біохімічні показники крові — у межах вікової норми. Загальний аналіз сечі не змінений. Глікований гемоглобін — 10 %. Гормональні дослідження: ТТГ — 5,03 мкМО/мл (норма 0,27–4,2), вільний Т4 — 1,17 нг/дл (норма 0,8–2,0), АТПО — 249,7 МО/мл (норма до 34), С-пептид — 0,022 нг/мл (норма 1,1–4,4), паратгормон — 19,31 пг/мл (норма 15–65), ранковий кортизол крові — 117 нмоль/л (норма 171–536).

Електронейроміографія визначила нейропатичний тип змін. За даними реовазографії нижніх кінцівок, пульсове кровонаповнення судин гомілок у нормі. ЕКГ: ритм синусний, метаболічні зміни в міокарді. УЗД ОЧП: печінка збільшена, паренхіма однорідна. Надниркові залози звичайної ехоструктури, правий — 14×12 мм, лівий — 16×10 мм. Жовчний міхур, нирки — без патологічних змін.

Щитоподібна залоза не збільшена, структура неоднорідна, з ознаками аутоімунного тиреоїдиту.

Оглянутий окулістом, неврологом, ЛОР: патології не виявлено. Дерматолог: мікоз нігтьових пластинок рук. Вітіліго. Хірург: лівобічний паховий крипторхізм. Пупкова грижа.

За результатами обстежень хлопчику встановлено діагноз: АПС, тип 1: цукровий діабет 1 типу, тяжка форма, глікемічний контроль з високим ризиком. Діабетична гостра больова невропатія, артропатія. Ліподистрофія. Первинна недостатність надниркових залоз. Аутоімунний тиреоїдит, субклінічний гіпотиреоз. Онїхомікоз нігтів пальців рук. Вітіліго. Лівобічний паховий крипторхізм. Пупкова грижа.

Дитині було призначено лікування, яке охоплювало інтенсивну інсулінотерапію з використанням інсулінів короткої і тривалої дії (сумарна добова доза інсуліну склала 37 ОД/добу, або 1,32 ОД/кг/добу); гідрокортизон 75 мг/добу внутрішньовенно з наступним поступовим зниженням дози й переходом на гідрокортизон у таблетках у дозі 15 мг/

добу; лівотироксин 25 мкг/добу. Хворого виписано з відділення в задовільному стані для продовження лікування амбулаторно.

Хвора Ш., 6 років 11 міс (молодша сестра пацієнта І.) надійшла до відділення ендокринології НДСЛ «Охматдит» зі скаргами на багаторазове блювання, млявість, сонливість, біль у животі, випадіння волосся на голові, бровах.

Із сімейного анамнезу відомо, що у старшого брата у віці 4-х років діагностовано цукровий діабет 1 типу й онїхомікоз. Про випадки інших ендокринних захворювань у сім'ї не відомо. Дівчинка з багатодітної сім'ї, народилася сьомою дитиною, маса тіла при народженні 3800 г, зріст — 52 см. В анамнезі — вітряна віспа, часті стоматити, до застудних захворювань схильності не має. Рік тому в дівчинки почали випадати брови й волосся на голові з прогресуванням до тотальної алопеції.

Об'єктивно: стан дитини тяжкий: при свідомості, але сонлива, дещо загальмована, вимушене положення в ліжку з підтягнутими до живота колінами внаслідок болю в животі, нудота, блювання. Зріст — 114 см (-1,3 SD), маса тіла — 19 кг, ІМТ — 14,6 кг/м² (відповідає 15-й перцентилі). Кістковий вік — 6,6 року. Зниженого харчування, шкіра суха і бліда, відсутність брів, волосся на голові м'яке і зріджене, кілька вогнищ облісіння діаметром 2×3 см. Слизові оболонки сухі, язик обкладений білим нашаруванням. ЧСС 72 в 1 хв. АТ — 70/45 мм рт. ст. Температура тіла 35,8 °С. Межі серця в нормі, тони ритмічні, звучні. Живіт м'який, доступний пальпації, відрізки кишечника без особливостей. Випорожнення й діурез у нормі. Визначається онїхомікоз нігтьових пластинок перших пальців кистей рук.

Дані обстеження. Загальний аналіз крові: гемоглобін — 118 г/л, еритроцити — $4,46 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити — $6,9 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити — 280 г/л, лейкоцитарна формула: еозинофіли — 1 %, паличкоядерні — 4 %, сегментоядерні — 43 %, лімфоцити — 42 %, моноцити — 10 %, ШОЕ — 26 мм/год. Глюкоза крові протягом доби коливається в межах 2,4–3,6 ммоль/л, загальний білок — 77 г/л (норма 64–83), білірубін загальний — 6,4 мкмоль/л (норма до 18), АЛТ 34 ОД/л (норма до 39), АСТ 22 ОД/л (норма до 39), креатинін — 35 мкмоль/л (норма до 52), сечовина — 5,3 ммоль/л (норма до 6), холестерин — 6,3 ммоль/л (норма до 4,99), ЛПВЩ 1,04 ммоль/л (норма до 1,68), ЛПНЩ 3,98 ммоль/л (норма до 2,6), тригліцериди — 0,48 ммоль/л (норма до 2,3), калій — 6,2 ммоль/л (норма 3,5–5,1), натрій — 115,6 ммоль/л (норма 135–150), хлор — 85 ммоль/л (норма 96–107), кальцій іонізований — 0,5 ммоль/л (норма 0,9–1,2), кальцій загальний — 1,62 ммоль/л (норма 2,2–2,7), фосфор — 4,03 ммоль/л (норма 1,0–1,6).

Гормональні дослідження: ТТГ — 0,88 мкМЕ/мл (норма 0,85–6,5), вільний Т4 — 1,55 нг/дл (норма 0,9–1,7), АТПО — 7,65 МО/мл, (норма до 34),

паратгормон — менше 1,2 пг/мл (норма 15–65), кортизол крові — 4,92 мкг/дл (норма 6,2–19,4). Загальний аналіз сечі в нормі.

ЕКГ: ритм синусний, нормальна електрична вісь серця. УЗД ОЧП, надниркових залоз, щитоподібної залози — у межах вікової норми. ФЕГДС: недостатність кардії. Катаральний рефлюкс-езофагіт. Оглянута окулістом, неврологом — без патології. Дерматолог: вогнищева алопеція. ЛОР: кандидозний стоматит.

За результатами обстежень пацієнтці встановлено діагноз: АПС 1 типу: кандидомікоз слизових оболонок рота, первинний гіпопаратиреоз, первинний хронічний гіпокортицизм. Затримка росту ендокринна. Дефіцит маси тіла. Гіперліпідемія.

Дитині було призначено лікування, яке охоплювало замісну терапію гідрокортизоном внутрішньовенно 50 мг/добу з поступовим зниженням дози й переходом на гідрокортизон у таблетках (на момент виписки зі стаціонару хвора отримувала на добу 15 мг гідрокортизону), препарати кальцію (у добовій кількості кальцію — 1500 мг) і вітаміну D (колекальциферолу 600 МО). У задовільному стані виписана додому. Рекомендовано проводити контрольне дослідження іонізованого й загального кальцію та фосфору в крові 1 раз на 2–3 міс; вільного кортизолу в добовій сечі та АКТГ — 1 раз на 3 міс. Також, враховуючи високу ймовірність розвитку гіпотиреозу, слід визначати рівень у крові

ТТГ, вТ4 — 1 раз на 6 міс та глікемії — для вчасної діагностики цукрового діабету.

Висновки

Автоімунний поліорганний синдром 1 типу — це генетично детерміноване захворювання, що має не лише аутосомно-рецесивний, а й аутосомно-домінантний тип успадкування з високим ступенем ризику його виникнення в родичів першого ступеня спорідненості.

Особливість перебігу автоімунного поліорганного синдрому 1 типу полягає в поступовому розвитку симптомів автоімунного ураження різних органів з маніфестацією в ранньому дитячому віці. Першим виявом найчастіше стає грибкове ураження шкіри, її додатків та слизових оболонок, а в наступні роки (частіше до 10 років) відбувається маніфестація ураження інших ендокринних залоз або не ендокринних автоімунних хвороб.

У хворих однієї родини автоімунний поліорганний синдром 1 типу може відрізнятися як за складом патології, так і черговістю виникнення ураження різних органів.

У разі виявлення у хворого будь-якого автоімунного захворювання слід щороку проводити ретельне обстеження для виявлення можливого автоімунного ураження інших органів і тканин, передовсім надниркової недостатності та гіпопаратиреозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). — М.: МИА, 2002. — 752 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000. — 624 с.
3. Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Недостаточность надпочечников. — М.: Знание — М., 2002. — 320 с.
4. Орлова Е.М., Букина А.М., Захарова Е.Ю. и др. Клинический полиморфизм аутоиммунного полигандулярного синдрома 1-го типа. Роль молекулярно-генетической диагностики // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 5. — С. 22–26.
5. Свириденко Н.Ю., Брижан М.В., Александрова Г.Ф. Аутоиммунный полигандулярный синдром 2 типа. Типичные затруднения диагностики и лечения // Клин. тиреодология. — 2003. — Т. 1, № 4. — С. 126.
6. Эндокринология (руководство): Пер. с англ. / Под ред. Н. Лавина. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.
7. Betterle C., Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS) // Acta. Biomed. Ateneo. Parmense. — 2003. — Vol. 74, N 1. — P. 9–33.
8. Clemente M.G., Meloni A., Obermayer-Straub P. et al. Two cytochromes P 450 are majorhepatocellular autoantigens in autoimmune polyglandular syndrome type 1 // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 114, N 2. — P. 324–328.
9. Kumar P.G., Laloraya M., She J.X. Population genetics and functions of the autoimmune regulator (AIRE) // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 2002. — Vol. 31. — P. 321–338.
10. Neufeld M., Maclaren N.K., Blizzard R.M. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes // Medicine (Baltimore). — 1981. — Vol. 60. — P. 355–362.

Аутоиммунный полиорганный синдром 1 типа у детей (семейная форма)

Н.А. Погадаева¹, Н.Б. Зелинская², Т.Н. Бегутова¹, О.А. Хорошая¹

¹ Национальная детская специализированная больница «Охматдет», Киев

² Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

В статье приведен клинический случай аутоиммунного полиорганного синдрома (АПС) 1 типа в одной семье — у брата и сестры, с различными составляющими синдрома. Этот случай подтверждает, что АПС 1 типа имеет и аутосомно-рецесивный, и аутосомно-доминантный тип наследования с высокой степенью риска его возникновения у родственников первой степени родства. У больных одной семьи АПС 1 типа может отличаться как по составу патологии, так и очередности возникновения поражения различных органов, однако первым проявлением зачастую является грибковое поражение кожи, ее придатков и слизистых оболочек. Особенностью течения АПС 1 типа является постепенное разви-

тие симптомов аутоиммунного поражения различных органов с манифестацией в раннем детском возрасте, а в последующие годы (чаще до 10 лет) происходит манифестация поражения других эндокринных желез или неэндокринных аутоиммунных болезней. В случае выявления у больного любого аутоиммунного заболевания следует ежегодно проводить тщательное обследование для выявления возможного аутоиммунного поражения других органов и тканей, в первую очередь надпочечниковой недостаточности и гипопаратиреоза.

Ключевые слова: аутоиммунный полиорганный синдром 1 типа, дети, гипопаратиреоз, сахарный диабет, гипотиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность.

Autoimmune multiorgan syndrome type 1 in children (familial form)

N.L. Pogadayeva¹, N.B. Zielinska², T.M. Begutova¹, O.O. Horoshaya¹

¹ National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt», Kyiv

² Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv

The article presents a clinical case of autoimmune multiorgan syndrome (AMS) type 1 in one family – in a brother and sister, with differences in a syndrome components. This case confirms that the AMS type 1 has an autosomal recessive and autosomal dominant inheritance with a high risk of its occurrence in a first-degree relatives. Patients of the same family with an AMS type 1 can differ both – in a composition of the pathology and the sequence of occurrence of various organs damage, but the first sign is often becomes a fungal skin, its appendages and mucous membranes. The peculiarity of the current AMS type 1 is the gradual development of symptoms of autoimmune lesions of various organs with a manifestation in early childhood. In subsequent years (usually under the age of 10 years) occurs the manifestation of other endocrine glands damage or not endocrine autoimmune diseases. In case of detection in a patient of any autoimmune disease should hold annual thorough examination to identify the possible autoimmune involvement of other organs and tissues especially adrenal insufficiency and hypoparathyroidism.

Key words: autoimmune multiorgan syndrome type 1, children, hypoparathyroidism, diabetes mellitus, hypothyroidism, primary adrenal insufficiency.

Діагностика та лікування гіперпролактинемії

Клінічні практичні настанови

Ендокринологічного товариства (2011 р.)

Shlomo Melmed, Felipe F. Casanueva, Andrew R. Hoffman, David L. Kleinberg, Victor M. Montori, Janet A. Schlechte and John A. H. Wass*

Мета полягає в розробці практичних настанов з діагностики та лікування гіперпролактинемії.

Учасники. Цільова група складалася з експертів Ендокринологічного товариства, методиста та укладача медичних текстів.

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

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

Висновки. Практичні настанови представлені для діагностики та лікування пацієнтів з підвищеним рівнем пролактину. До них належать засновані на фактичних даних підходи до оцінки причини гіперпролактинемії, лікування медикаментозної гіперпролактинемії та порядок ведення пролактиноми в невагітних і вагітних пацієнток. Також представлені показання та побічні ефекти терапевтичних засобів для лікування пролактиноми.

КОРОТКИЙ ВИКЛАД РЕКОМЕНДАЦІЙ

1.0. Діагностика гіперпролактинемії

1.1. Щоб встановити діагноз гіперпролактинемії, ми рекомендуємо простий вимір пролактину в сироватці; рівень вище верхньої межі норми підтверджує діагноз, якщо зразок сироватки було отримано без надмірного стресу від венепункції. Ми рекомендуємо не проводити динамічного визначення секреції пролактину для діагностики гіперпролактинемії (1|⊕⊕⊕⊕).

1.2. У пацієнтів з безсимптомною гіперпролактинемією ми пропонуємо оцінити макропролактин (2|⊕⊕○○).

1.3. Коли є невідповідність між дуже великою пухлиною гіпофіза й помірно підвищеним рівнем пролактину, ми рекомендуємо серійне розведення зразків сироватки, щоб усунути артефакт, який може статися з деякими імунорадіометричними аналізами, що можуть призвести до хибно низьких значень пролактину («hook-ефект») (1|⊕⊕⊕⊕).

* Відомості про належність авторів: Mills-Peninsula

Cedars Sinai Medical Center (S.M.), Los Angeles, California; University of Santiago de Compostela (F.F.C.), Spain; VA Palo Alto Health Care System (A.R.H.), California; New York University School of Medicine (D.L.K.); Mayo Clinic Rochester (V.M.M.), Rochester, Minnesota; University of Iowa (J.A.S.), Iowa; Churchill Hospital (J.A.H.W.), Headington, Oxford, United Kingdom.

Асоціації-учасники. Європейське ендокринологічне товариство (European Society of Endocrinology) і Товариство з дослідження гіпофіза (The Pituitary Society).

Відмова від відповідальності. Клінічні настанови розроблено як допомогу ендокринологам та іншим лікарям наставляти та надавати рекомендації в окремих сферах їхньої практики. Настанови не повинні розглядатися як такі, що враховують усі належні підходи чи методи, або такі, що не враховують інших. Настанови не можуть служити гарантією сприятливого результату і не становлять стандарт медичної допомоги. Керівні принципи не призначені диктувати лікування конкретного пацієнта. Рішення щодо лікування мають прийматися з урахуванням незалежного судження лікарів та індивідуальних особливостей кожного пацієнта.

Ендокринологічне товариство не дає жодних гарантій, прямих або непрямих, щодо настанов, зокрема виключає будь-які гарантії комерційної цінності та придатності для конкретних цілей і завдань. Товариство не несе відповідальності за прямі, непрямі, спеціальні, випадкові або подальші збитки, пов'язані з використанням інформації, що міститься в цьому документі.

Уперше опубліковано в «Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism». – 2011 (лютий). – 96 (2). – С. 273-288.

2.0. Причини гіперпролактинемії

2.1. У пацієнтів із симптоматичною нефізіологічною гіперпролактинемією ми рекомендуємо вважати причинами використання ліків, ниркову недостатність, гіпотиреоз, пухлини гіпофіза та пухлини, які розташовані близько до турецького сідла (1|⊕⊕⊕⊕).

3.0. Управління медикаментозно-індукованою гіперпролактинемією

3.1. У пацієнта із симптомами й підозрою на медикаментозно-індуковану гіперпролактинемію ми пропонуємо припинити вживання препарату протягом 3 днів або замінити його на альтернативний препарат, а потім повторно виміряти рівень пролактину в сироватці (2|⊕⊕○○). Припинення або заміна антипсихотичних засобів не повинні здійснюватися без консультації з лікарем пацієнта. Якщо препарат не може бути відмінений і початок гіперпролактинемії не збігається з початком терапії, ми рекомендуємо провести магнітно-резонансну томографію (МРТ) гіпофіза, щоб відрізнити медикаментозно-індуковану гіперпролактинемію та симптоматичну гіперпролактинемію внаслідок пухлини гіпофіза або гіпоталамуса (1|⊕○○○).

3.2. Ми вважаємо, що лікарі не повинні лікувати пацієнтів із безсимптомною медикаментозно-індукованою гіперпролактинемією (2|⊕⊕○○). Ми пропонуємо в пацієнтів із тривалим гіпогонадізмом (симптоми гіпогонадізму або низька кісткова маса), пов'язаним з медикаментозно-індукованою гіперпролактинемією, використовувати естрогени або тестостерон (2|⊕○○○).

3.3. Ми припускаємо, що перший крок у лікуванні медикаментозно-індукованої гіперпролактинемії — припинення вживання препарату, якщо це клінічно можливо. Якщо це неможливо здійснити, слід замінити його на препарат з подібною дією, який не викликає гіперпролактинемії, і, якщо це неможливо, розглянути можливість обережного призначення агоністів допаміну з узгодженням лікаря, що лікує пацієнта (2|⊕○○○).

4.0. Ведення пролактиноми

4.1. Ми рекомендуємо терапію агоністом допаміну для досягнення низьких рівнів пролактину, зменшення розміру пухлини й відновлення функції статевих залоз у пацієнтів з діагностованими мікроаденомами або макроаденомами, що секретують пролактин (1|⊕⊕⊕⊕). Ми рекомендуємо в лікуванні надавати більшу перевагу каберголіну, ніж іншим агоністам допаміну, тому що він має вищу ефективність у нормалізації рівнів пролактину, а також вищу частоту зменшення розмірів пухлин гіпофіза (1|⊕⊕⊕⊕).

4.2. Ми вважаємо, що лікарі не повинні лікувати агоністами допаміну безсимптомних пацієнтів з діаг-

ностованими макропролактиномами (2|⊕○○○). Ми вважаємо за необхідність лікувати агоністами допаміну або оральними контрацептивами пацієнок з мікроаденомами, які мають аменорею (2|⊕○○○).

4.3. Ми вважаємо, що за умови ретельного клініко-біохімічного контролю терапія може скорочуватись і, можливо, припинитись у пацієнтів, які отримували агоністи допаміну принаймні 2 роки, більше не мають підвищеного рівня пролактину в сироватці й не мають видимих залишків пухлини на МРТ (2|⊕○○○).

5.0. Резистентна та злоякісна пролактинома

5.1. Для пацієнтів із клінічними виявами, які не досягають нормального рівня пролактину або значного зниження розміру пухлини на стандартних дозах агоністів допаміну (резистентні пролактиноми), ми рекомендуємо збільшити дозу, а не передавати пацієнта для хірургічного лікування (1|⊕⊕⊕⊕).

5.2. Ми рекомендуємо пацієнтів, які резистентні до бромокриптину, переводити на каберголін (1|⊕⊕⊕⊕).

5.3. Ми вважаємо, що лікарям слід пропонувати трансфеноїдальне оперативне лікування пролактиноми пацієнтам із клінічними симптомами, які не переносять високих доз каберголіну або не відповідають на терапію агоністами допаміну. Пацієнтам, які погано переносять пероральну терапію бромокриптином, може бути здійснене інтравагінальне його введення. Пацієнтам із безуспішним хірургічним лікуванням або з виявами агресивних чи злоякісних пролактином ми пропонуємо променеву терапію (2|⊕○○○).

5.4. Пацієнтам зі злоякісними пролактиномами ми пропонуємо терапію темозоламідом (2|⊕○○○).

6.0. Ведення пролактиноми під час вагітності

6.1. Ми рекомендуємо, щоб жінки з пролактиномами були інструктовані, що вони повинні припинити терапію агоністами допаміну, як тільки виявлять, що вагітні (1|⊕⊕○○).

У деяких пацієнок з макроаденомами, які стають вагітними на терапії дофамінергічними препаратами і яким раніше не проводилась хірургічна або променева терапія, можна обережно продовжувати дофамінергічну терапію протягом вагітності, особливо якщо пухлина інвазивна або тисне на зоровий перехрест (1|⊕○○○).

6.2. У вагітних хворих із пролактиномами ми не рекомендуємо проводити вимірювання пролактину в сироватці під час вагітності (1|⊕⊕⊕⊕).

6.3. Ми не рекомендуємо проводити МРТ гіпофіза як рутинне дослідження під час вагітності у хворих з мікроаденоми або інтраселлярними макроаденомами, якщо немає клінічних даних щодо

росту пухлини, таких як звуження полів зору (1|⊕⊕○○).

6.4. Ми вважаємо, що жінки з макропролактиномами, у яких не відбувається зменшення розмірів пухлини гіпофіза під час терапії агоністами допаміну або які не переносять бромокриптин чи каберголін, перш ніж планувати вагітність, повинні бути проконсультовані з приводу потенційних переваг хірургічної резекції (1|⊕⊕○○).

6.5. Ми рекомендуємо вагітним жінкам із пролактиномами, які відчувають сильний головний біль та/або зміни полів зору, здійснювати дослідження полів зору з подальшою МРТ без контрастування гадолінієм (1|⊕⊕○○).

6.6. Ми рекомендуємо проводити терапію бромокриптином пацієнткам, у яких відзначається симптоматичне зростання пролактиноми під час вагітності (1|⊕⊕○○).

МЕТОДИЧНІ РОЗРОБКИ НАУКОВО ОБҐРУНТОВАНИХ КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Підкомітети з розробки клінічних рекомендацій Ендокринологічного товариства вважають діагностику й лікування гіперпролактинемії одним із пріоритетних напрямів, що потребує практичних керівних правил, тому призначили Цільову робочу групу для опрацювання науково обґрунтованих рекомендацій. Цільова робоча група використовувала підхід, рекомендований Робочою групою з розробки, оцінки та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE), міжнародної групи, яка має досвід у розробці та впровадженні науково обґрунтованих рекомендацій [1]. Детальний опис схеми розробки було опубліковано в іншому документі [2]. Цільова робоча група використовувала докази на основі наявних досліджень, щоб розробити деякі рекомендації. Цільова робоча група також застосовувала погоджену термінологію та графічні описи як для переконливості рекомендацій, так і для якості доказової бази. Відповідно до ступеня переконливості рекомендацій, переконливі рекомендації містять фразу «ми рекомендуємо» та цифру 1, а непереконливі рекомендації містять фразу «ми пропонуємо (припускаємо)» та цифру 2. Кола із хрестами всередині вказують на якість доказової бази, наприклад, ⊕○○○ означає дуже низьку якість доказової бази; ⊕⊕○○ означає низьку якість; ⊕⊕⊕○ — середню якість; ⊕⊕⊕⊕ — високу якість доказової бази. Цільова робоча група впевнена, що люди, які отримують допомогу відповідно до переконливих рекомендацій, отримають у середньому більше користі, ніж шкоди. Непереконливі рекомендації потребують ретельнішого вивчення обставин хвороби, показників та уподобань пацієнта, щоб визначити найкращий курс лікування. До кожної рекомендації додається опис доказової

бази та показники, які члени групи враховують для надання рекомендацій; у деяких випадках наведено зауваження — розділ, в якому експерти пропонують технічні пропозиції для тестування умови, дозування й моніторингу. Ці технічні коментарі відображають найкращі доступні докази стосовно лікування типового пацієнта. Часто доказ походить від безсистемних спостережень учасників дискусії і їх досвіду та уподобання, тому ці зауваження слід розглядати як пораду.

ВСТУП ТА ІСТОРІЯ ПИТАННЯ

Регуляція синтезу й секреції пролактину лакто-трофними клітинами гіпофіза відбувається шляхом пригнічення гіпоталамуса допаміном, який потрапляє до системи ворітної вени й посягає на D2-рецептори лактотрофів [3]. До чинників, які стимулюють синтез і секрецію пролактину, належать естрогени, тиреотропін-релізінг гормон (ТРГ), епідермальний фактор росту й антагоністи рецептора допаміну. Виділення пролактину людини в 1970 р. відбулося завдяки можливостям радіоімунологічного аналізу (RIA) [4, 5], що дало змогу ідентифікувати гіперпролактинемію як окреме клінічне явище і, як наслідок, відрізнити пухлини, що секретують пролактин, від функціонально неактивних аденом [6].

Пролактин впливає на початок і підтримку лактації молочних залоз. Гіперпролактинемія, що не пов'язана з пологами, спричинена лактотрофними аденомами (пролактиномами), на частку яких припадає близько 40 % усіх пухлин гіпофіза. Гіперпролактинемія може також розвинутися внаслідок фармакологічного або патологічного переривання допамінергічного гіпоталамо-гіпофізарного шляху, іноді вона ідіопатична. Незалежно від етіології гіперпролактинемія може призвести до гіпогонадізму, безпліддя й галактореї або може залишатися безсимптомною [7–9]. Втрата кісткової маси відбувається як наслідок загасання статевих гормонів, яке опосередковане гіперпролактинемією. Кісткова щільність хребців зменшується приблизно на 25 % у жінок з гіперпролактинемією [10] і не завжди відновлюється з нормалізацією рівня пролактину.

За результатами автопсій майже у 12 % випадків у гіпофізі виявляли аденоми, які не мали клінічних виявів [11]. Серед населення поширеність пролактином із клінічними виявами коливається від 6–10 на 100 000 до майже 50 на 100 000 [12, 13]. За даними аналізу 1607 пацієнтів, які отримували медикаментозне лікування гіперпролактинемії, розрахункова середня поширеність патології склала приблизно 10 випадків на 100 000 чоловіків і приблизно 30 на 100 000 жінок з піком поширеності серед жінок віком 25–34 роки [14]. Проте поширеність гіперпролактинемії, яку коли-небудь лікували, склала приблизно 20 на 100 000 чолові-

ків і близько 90 випадків на 100 000 жінок. Щорічна захворюваність на гіперпролактинемію серед жінок віком 25–34 роки описана як 23,9 випадку на 100 000 на рік. Пролактиноми можуть іноді зустрічатися в дитячому чи підлітковому віці. У дівчаток можуть спостерігатися порушення менструальної функції і галакторея, тимчасом як у хлопчиків часто наявна затримка статевого розвитку й гіпогонадізм. Варіанти лікування такі ж, як у дорослих пацієнтів.

Тестування на гіперпролактинемію просте завдяки легкості виміру пролактину в сироватці. Відповідно, враховуючи фактичні дані, необхідний економічно ефективний підхід до цього відносно поширеного ендокринного захворювання.

1.0. ДІАГНОСТИКА ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ

Рекомендація

1.1. Щоб встановити діагноз гіперпролактинемії, ми рекомендуємо простий вимір пролактину в сироватці; рівень вище верхньої межі норми підтверджує діагноз, якщо зразок сироватки було отримано без надмірного стресу від венепункції. Ми рекомендуємо не проводити динамічного визначення секреції пролактину для діагностики гіперпролактинемії (1|⊕⊕⊕⊕).

1.1. Доказова база

Рівень пролактину в сироватці оцінюється з використанням аналізів, які дають точні значення, і його оцінка в клінічних умовах, як правило, не становить проблеми. Показники нормальних значень вищі в жінок, ніж у чоловіків, і зазвичай нижчі за 25 мкг/л. У разі використання Стандарту ВООЗ 84/500 1 мкг/л еквівалентно 21,2 мМО/л [15, 16]. Для діагностики гіперпролактинемії використовують динамічні тести з дослідженням секреції пролактину після введення ТРГ, L-допа, номіфензину¹ й домперидону², за наявності патології показники не перевищують вимірювання одного зразка пролактину сироватки [15, 16].

¹ Антидепресант, агоніст дофамінових рецепторів непрямої дії (прим. перекладача).

² Замість домперидону можна використати метоклопрамід, який є антагоністом дофаміну центральної дії, тому його введення стимулює секрецію пролактину (ПРА). Методика проби: вранці натще здійснюють забір крові для визначення базального рівня ПРА, потім внутрішньовенно вводять 10 мг (2 мл) препарату; повторні дослідження ПРА здійснюють на 15, 30, 60 і 120-й хвилини. Можна прийняти «Церукал» *per os* у дозі 120 мг з наступним забором проб крові кожні 30 хв протягом 4 год. У здорових жінок максимальну секрецію ПРА реєструють через 120 хв, до того ж вона зазвичай перевищує фонові показники в 10–15 разів (при внутрішньовенному введенні препарату). Пролактиноми ж зазвичай рефрактерні до метоклопраміду, тому рівень гормону в крові у відповідь на введення «Церукалу» через 120 хв підвищується не більше ніж у 5 разів (прим. перекладача).

³ Тобто провести визначення пролактину за фракціями, з дослідженням макропролактину (прим. перекладача).

Рівень пролактину, вищий ніж 500 мкг/літр, слугує підтвердженням макропролактиноми [17]. Хоча рівень пролактину, вищий за 250 мкг/л, як правило, вказує на наявність пролактиноми, деякі препарати, зокрема рisperидон і метоклопрамід, можуть призвести до збільшення рівня пролактину вище за 200 мкг/л у пацієнтів без ознак аденоми [18]. Навіть незначне збільшення рівня пролактину може бути ознакою наявності пролактиноми, але в першу чергу слід розглядати можливість наявності пухлин, що не секретують пролактин. Проте істотні збільшення показників пролактину можуть відбуватись також при мікроаденомах.

1.1. Зауваження

Під час початого визначення пролактину в сироватці слід уникати надмірного стресу від венепункції, і дослідження можуть бути зроблені в будь-який час доби. Одного визначення зазвичай достатньо для встановлення діагнозу, але коли є сумнів, забір крові може бути повторений в інший день із 15–20-хвилинними інтервалами для виявлення можливої пульсації пролактину [15, 16].

Рекомендація

1.2. У пацієнтів із безсимптомною гіперпролактинемією ми пропонуємо оцінити макропролактин³ (2|⊕⊕○○).

1.2. Доказова база

Хоча 85 % пролактину, що циркулює, є мономером (23,5 kDa), сироватка містить також ковалентно зв'язаний димер, «великий пролактин» і набагато більше — його полімерної форми, «великого-великого пролактину». Термін «макропролактинемія» позначає ситуацію, за якої переважає пролактин, що циркулює, який складається з цих великих молекул. Антипролактинові аутоантитіла також можуть асоціюватися з макропролактинемією [19]. Великі форми пролактину (макропролактин) менш біологічно активні, і макропролактинемію слід запідозрити, коли типові симптоми гіперпролактинемії відсутні [20, 21]. Багато комерційних аналізів не виявляють макропролактин. Преципітація з поліетилен-гліколем — це недорогий метод для виявлення макропролактинемії в сироватці крові. Ретроспективний аналіз пацієнтів з гіперпролактинемією встановив, що приблизно 40 % з них мають макропролактинемію [22, 23]. Хоча менша частка хворих з макропролактинемією має ознаки й симптоми гіперпролактинемії, галакторея присутня у 20 %, оліго/амеорея — у 45 % і аденоми гіпофіза — у 20 % [22]. Тому, враховуючи, що макропролактинемія виступає частою причиною гіперпролактинемії, рутинний скринінг на макропролактин може запобігти непотрібному діагностичному тестуванню й лікуванню [24]. Оскільки справжню гіперпролактине-

мію і макропролактинемію не можна надійно відрізнити за клінічними критеріями, ми пропонуємо проводити скринінг на макропролактин в обстеженні осіб із безсимптомною гіперпролактинемією.

Рекомендація

1.3. Коли є невідповідність між дуже великою пухлиною гіпофіза і помірно підвищеним рівнем пролактину, ми рекомендуємо серійне розведення зразків сироватки, щоб усунути артефакт, який може статися з деякими імунорадіометричними аналізами, що можуть призвести до хибно низьких значень пролактину (hook-ефект) (1|⊕⊕⊕⊕).

1.3. Доказова база

Для пролактином рівень пролактину сироватки зазвичай пов'язаний з розміром пухлини, і в більшості пацієнтів рівень пролактину, вищий за 250 мкг/л, може свідчити на користь пролактиноми. Макропролактиноми (10 мм у діаметрі) зазвичай асоціюються з рівнем пролактину, що перевищує 250 мкг/л. Ця асоціація між рівнем пролактину й розміром пухлини існує не завжди, і може бути невідповідність між розміром пухлини й рівнем пролактину [15, 16]. До потенційних причин розбіжності належить hook-ефект¹, погіршеність аналізу, який може спостерігатися при високих концентраціях пролактину, коли у двохсайтовому імунорадіометричному аналізі сироватка насичена антитілами. Друге (сигнальне) антитіло зв'язується безпосередньо з надлишком пролактину, який залишається в розчині і, отже, менш доступний для пролактину, вже пов'язаного з першим (з'єднаним) антитілом. Унаслідок цього отримують неприродно низькі результати. Ми рекомендуємо в разі не таких високих, як очікувалося, показників пролактину повторити аналіз після розведення зразка сироватки 1 : 100, щоб подолати потенційний hook-ефект. Надалі, після зв'язування пролактину з першим антитілом, вимивання може бути виконано для видалення надлишку незв'язаного пролактину перед додаванням другого антитіла. Помірне підвищення пролактину може виникнути у хворих з великою неактивною аденомою внаслідок зниження допаміну, який пригнічує секрецію пролактину нормальними лактотрофами внаслідок дисфункції гіпоталамічної осі. Коли в пацієнта з великою макроаденомою значення пролактину не такі високі, як очікуються, аналіз варто повторити після розведення зразка сироватки 1 : 100. Цей крок дасть змогу подолати потенційний hook-ефект та допоможе відрізнити великі пролактиноми й великі неактивні аденоми. Ми рекомендуємо, щоб цей артефакт було виключено в пацієнтів з макроаденомами гіпофіза і, можливо, нормальними або помірно підвищеними рівня-

ми пролактину [25, 26]. Нові аналізи можуть усунути цю проблему, також можуть бути використані альтернативні референс-лабораторії [27].

2.0. ПРИЧИНИ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ

Рекомендація

2.1. У пацієнтів із симптоматичною нефізіологічною гіперпролактинемією ми рекомендуємо вважати причиною використання ліків, ниркову недостатність, гіпотиреоз, пухлини гіпофіза та пухлини, які розташовані близько до турецького сідла (1|⊕⊕⊕⊕).

2.1. Доказова база

Низка фізіологічних станів, зокрема вагітність, годування груддю, стрес, фізичні вправи і сон, може призвести до збільшення рівня пролактину, а також ліки (таблиця) [28]. У хворих з нирковою недостатністю може визначитися помірна гіперпролактинемія внаслідок недостатньої деградації пролактину нирками і зміненої центральної регуляції пролактину [29, 30]. Приблизно у третини пацієнтів із хворобою нирок гіперпролактинемія розвивається внаслідок зниження кліренсу та підвищеного утворення гормону [30, 31]. Діаліз не збільшує рівень у сироватці, але пролактин нормалізується після трансплантації нирок. Гіперпролактинемія може сприяти появі симптомів гіпогонадізму, які супроводжують хронічну хворобу нирок, і менструальний цикл може відновитися після терапії бромкриптином. Деякі пацієнти з первинним гіпотиреозом мають помірну гіперпролактинемію [6, 32, 33]. Тривалий або з неадекватним лікуванням первинний гіпотиреоз може призвести до гіперплазії гіпофіза, яка може імітувати пухлину гіпофіза. Гіперпролактинемія й гіпертрофія гіпофіза внаслідок тиреоїдної недостатності можуть зазнати зворотного розвитку завдяки лікуванню L-тироксинам [34, 35], що може також зменшити стимуляцію з боку TRG. Враховуючи, що секреція пролактину постійно пригнічується допаміном гіпоталамуса, руйнування чи компресія ніжки гіпофіза пухлинами гіпофіза, що не секретують пролактин, або іншими розташованими близько до турецького сідла утвореннями призведе до гіперпролактинемії.

У пацієнтів з великими пухлинами гіпофіза, що не функціонують, краніофарингіомами або гранулематозною інфільтрацією гіпоталамуса може розвиватися гіперпролактинемія внаслідок компресії ніжки гіпофіза або пошкодження дофамінергічних нейронів. У 226 пацієнтів з гістологічно підтвердженими макроаденомами гіпофіза, що не функціонують, рівень пролактину понад 94 мкг/л надійно розрізняв пролактиноми й функціонально неактивні аденоми [36].

¹ Цей ефект спричиняє хибне зменшення рівня пролактину (прим. перекладача).

Терапія агоністами допаміну знижує рівень пролактину й покращує симптоми в пацієнтів з компресією ніжки гіпофіза, але ця терапія не остаточна для аденом, що не функціонують. Майже у 10 % пацієнтів з ідіопатичною гіперпролактинемією в кінцевому підсумку виявляють приховану мікроаденому, і рідко відбувається трансформація мікроаденоми в макроаденому [37]. Спонтанна нормалізація рівня пролактину відбувається приблизно у 30 % пацієнтів з ідіопатичною гіперпролактинемією [38]. Важливо визначити, чи мають пацієнти з гіперпролактинемією також і акромегалію [39], оскільки пролактин підвищений майже у 50 % пацієнтів з пухлинами, що секретують гормон росту [6].

3.0. ВЕДЕННЯ МЕДИКАМЕНТОЗНО-ІНДУКОВАНОЇ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ

Рекомендація

3.1. У пацієнта із симптомами й підозрою на медикаментозно-індуковану гіперпролактинемію ми пропонуємо припинити вживання препарату

протягом 3 днів або замінити його на альтернативний препарат, а потім повторно виміряти рівень пролактину в сироватці (2|⊕⊕○○). Припинення або заміна антипсихотичних засобів не повинні здійснюватися без консультації з лікарем пацієнта. Якщо препарат не може бути відміненим і початок гіперпролактинемії не збігається з початком терапії, ми рекомендуємо провести МРТ гіпофіза, щоб відрізнити медикаментозно-індуковану гіперпролактинемію та симптоматичну гіперпролактинемію внаслідок пухлини гіпофіза або гіпоталамуса (1|⊕○○○).

3.1. Доказова база

Найчастішою причиною непухлинної гіперпролактинемії стають медикаменти. Нейролептики/антипсихотичні агенти найчастіше викликають гіперпролактинемію (див. таблицю). Серед пацієнтів, що приймають типові нейролептики (наприклад, фенотіазини або бутирофенони), 40–90 % з них мають гіперпролактинемію, як і 50–100 % пацієнтів на рисперидоні [18, 40]. У разі медикаментозної гіперпролактинемії рівні пролактину поступово збільшуються після перорального прийому, і зазвичай вона досягає втричі вищого рівня з подальшим поверненням до нормального після відміни препарату [41, 42]. Хоча деякі пацієнти з

Таблиця 1
Етіологія гіперпролактинемії (за матеріалами Melmed і Kleinberg [28])

ФІЗІОЛОГІЧНА	ПАТОЛОГІЧНА
<ul style="list-style-type: none"> • Статевий акт • Вправи • Лактація • Вагітність • Сон • Стрес 	<p><i>Пошкодження гіпоталамо-гіпофізарної осі:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Гранульоми • Інфільтрація • Опроміювання • Кіста Ратке • Травма: переривання ніжки гіпофіза, хірургічні втручання в супраселлярній ділянці • Пухлини: краніофарингіома, гермінома, метастази гіпоталамуса, менінгіоми, пухлини гіпофіза, що виходять за межі вище турецького сідла <p><i>Патологія гіпофіза:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Акромегалія • Ідіопатичний • Лімфоцитарний гіпофізит або пухлина, розташована близько до турецького сідла • Макроаденоми (з компресією) • Макропролактинемія • Полігормональна аденома • Пролактонома • Хірургія • Травма <p><i>Системні порушення:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Грудна клітка – нейрогенна травма грудної клітки, хірургія, оперізувальний герпес • Хронічна ниркова недостатність • Цироз • Опромінення черепа • Епілептичні напади • Синдром полікістозних яєчників • Хибна вагітність
<p>ФАРМАКОЛОГІЧНА</p> <ul style="list-style-type: none"> • Анестетики • Протисудомні засоби • Антидепресанти • Антигістамінні препарати (H2) • Антигіпертензивні препарати • Холінергічні агоністи • Медикаментозна гіперсекреція • Виснаження катехоламінів • Блокатори допамінових рецепторів • Інгібітор синтезу допаміну • Естрогени: оральні контрацептиви; відміна оральних контрацептивів • Нейролептики/антипсихотичні • Нейропептиди • Опіати й антагоністи опіатів 	

медикаментозною гіперпролактинемією залишаються безсимптомними, у жінок може розвинути-ся галакторея та аменорея, а в чоловіків може спостерігатися зниження лібідо й еректильна дисфункція [43–45]. Є також повідомлення щодо збільшення ризику втрати кісткової маси в жінок з гіперпролактинемією, зумовленою антипсихотичними засобами [46, 47].

Медикаментозна гіперпролактинемія зазвичай асоціюється з рівнем пролактину в межах від 25 до 100 мкг/л, але вживання метоклопраміду, рисперидону й фенотіазину може призвести до збільшення рівня пролактину понад 200 мкг/л [45, 48]. Механізмом дії цих препаратів є ефект антагоністів допаміну. Варіації гена допамінового рецептора-D2 у пацієнтів, що приймають цей антагоніст, можуть перевищувати гіперпролактинемічний ефект [40]. В одній групі зі 106 пацієнтів, які отримували нейролептики, гіперпролактинемія була у 81, 35, 29 і 38 % пацієнтів, які приймали рисперидон, оланзапін, зипрасидон і типові нейролептики відповідно [49].

Верапаміл спричиняє гіперпролактинемію у 8,5 % пацієнтів [50], імовірно, унаслідок блокування гіпоталамічного допаміну. Опіати й кокаїн діють через рецептор [51–53], що спричиняє помірну гіперпролактинемію [54]. Роль естрогенів у виникненні гіперпролактинемії спірна [50]. Від 12 до 30 % жінок, що приймають оральні контрацептиви з високим вмістом естрогенів, можуть мати невелике збільшення рівня пролактину в сироватці, але ці знахідки рідко слугують показанням до терапії [55].

3.1. Значення та переваги

Пацієнти з медикаментозною гіперпролактинемією повинні оцінити достоїнства призначеної програми терапії з їх лікарями. Оцінка повинна передбачати можливість альтернативних препаратів, таких як антипсихотичні засоби з нижчим потенціалом антагоністу допаміну [56, 57] або арипіпразолу, атипів антипсихотичні, які мають активність і агоністів допаміну, і антагоністів допаміну [58], що може призвести до зниження рівня пролактину і зворотного розвитку побічних ефектів, спричинених гіперпролактинемією [59], та їх відносні переваги й недоліки та потенційні негативні наслідки тривалої гіперпролактинемії.

Рекомендація

3.2. Ми вважаємо, що лікарі не повинні лікувати пацієнтів із безсимптомною медикаментозно-індукованою гіперпролактинемією (2|⊕⊕○○). Ми пропонуємо в пацієнтів із тривалим гіпогонадизмом (симптоми гіпогонадизму або низька кісткова маса), пов'язаним з медикаментозно-індукованою гіперпролактинемією, використовувати естрогени або тестостерон (2|⊕○○○).

3.2. Доказова база

Жодне лікування не є необхідним у безсимптомних пацієнтів з ятрогенною гіперпролактинемією. Якщо препарат не може бути припинений або замінений і пацієнт має симптоми гіпогонадизму чи низьку кісткову масу, слід розглянути можливість терапії естрогенами або тестостероном [60].

Рекомендація

3.3. Ми вважаємо, що перший крок у лікуванні медикаментозно-індукованої гіперпролактинемії — це припинення вживання препарату, якщо це клінічно можливо. Якщо це неможливо здійснити, слід замінити його на препарат із подібною дією, який не викликає гіперпролактинемії, і, якщо це неможливо, розглянути можливість обережного призначення агоністів допаміну з узгодженням лікаря, який лікує пацієнта (2|⊕○○○).

3.3. Доказова база

Залишається дискусійною терапія агоністами допаміну пацієнтів з гіперпролактинемією, спричиненою антипсихотичними засобами. Деякі дослідження показують, що терапія агоністами допаміну нормалізує рівень пролактину лише в менш ніж 75 % таких хворих, але може призвести до загострення основного психозу [61–64].

3.3. Значення та переваги

У рекомендаціях проти використання агоністів допаміну ми надаємо мале значення уникненню негативних наслідків гіперпролактинемії через ліки, які не можуть бути замінені або відмінені, мале значення — відмові від потенційних переваг агоністів допаміну, а також вагоме значення — запобіганню побічним ефектам такої терапії, зокрема загостренню психозу.

4.0. ВЕДЕННЯ ПРОЛАКТИНОМИ

Рекомендація

4.1. Ми рекомендуємо терапію агоністом допаміну для досягнення низьких рівнів пролактину, зменшення розміру пухлини й відновлення функції статевих залоз у пацієнтів з діагностованими мікроаденомами або макроаденомами, що секретують пролактин (1|⊕⊕⊕⊕). Ми рекомендуємо в лікуванні надавати більшу перевагу каберголіну, ніж іншим агоністам допаміну, тому що він має вищу ефективність у нормалізації рівнів пролактину, а також вищу частоту зменшення розмірів пухлин гіпофіза (1|⊕⊕⊕⊕).

4.1. Доказова база

Системний огляд літератури був проведений за дорученням Ендокринологічного товариства для

оцінки лікувальних ефектів агоністів допаміну в пацієнтів з гіперпролактинемією (A. Wang, R. Mullan, M. Lane, C. Prasad, N. Mwirigi, M. Fernandez, A. Bagatto, A. Azem, F. Coto-Iglsias, J. Carey, M. Kovalaske, P. Erwin, G. Ghandhi, M.H. Murad і V.M. Montori, неопубліковані дані). У цьому огляді були продемонстровані чіткі переваги за результатами обстежень кількох пацієнтів і сурогатних результатів. Показники (середній; діапазон) щодо хворих із поліпшенням результатів: зменшення розміру пухлини (62 %; 20–100 %), зменшення дефектів полів зору (67 %; 33–100 %), усунення аменореї (78 %; 40–100 %), безпліддя (53 %; 10–100 %), поліпшення сексуальної функції (67 %; 6–100 %), припинення галактореї (86 %; 33–100 %) і нормалізація рівня пролактину (68 %; 40–100 %).

Ці свідчення в основному отримано від спостережних досліджень, які часто були неконтрольованими. Кілька менших порівняльних досліджень показали неточність оцінки й короткий період спостереження. Незважаючи на те, що ці дані могли бути упередженими, значний лікувальний ефект агоністів допаміну, потенційний дозозалежний ефект (вищі дози часто ефективніші), біологічна достовірність, тимчасовість між лікуванням і ефектом, узгодженості між дослідженнями, налаштування й методи, а також когерентність (узгодженість різних агентів усередині самого класу) [66], усе впевнювало авторів в оцінках лікувального ефекту агоністів допаміну у хворих з гіперпролактинемією.

Пролактиноми асоціюються з галактореєю, сексуальною дисфункцією [6], зниженням щільності кісткової тканини в разі зниження рівня гормонів статевих залоз [67–70]. За наявності пролактиноми рівень пролактину сироватки зазвичай відповідає розміру пухлини. Проте пролактинома може асоціюватися з будь-яким рівнем пролактину. У пацієнтів з макроаденомами пролактин сироватки зазвичай вищий, ніж у пацієнтів з мікроаденомами. Серед 46 чоловіків з пролактиномами пролактин сироватки був підвищеним у 12 пацієнтів з мікроаденомами в середньому до 99 мкг/л (у діапазоні 16 – 385 мкг/л) порівняно із середнім рівнем 1415 мкг/л (у діапазоні 387 – 67,900 мкг/л) у 34 пацієнтів з макропролактиномами [71].

Серед 271 жінки з гіперпролактинемією, яких спостерігали впродовж 29 років, 240 отримували агоністи допаміну (зокрема бромокриптин, каберголін і хінаголід). Рівні пролактину нормалізувались у 71 % цих пацієток, у 80 % визначено повне або часткове скорочення розміру пухлини [72]. Серед 17 пацієнтів, які перенесли хірургічне лікування, в основному з причини непереносимості препаратів або резистентності, у 53 % визначено довгострокову нормалізацію рівня пролактину без додавання препаратів.

У плацебоконтрольованому дослідженні пацієнтів з мікроаденомами, що секретують пролак-

тин, лікування каберголіном (0,125–1,0 мг два рази на тиждень) протягом 12–24 місяців зумовило нормалізацію рівня пролактину у 95 % з них. Каберголін відновлював менструації у 82 % жінок з аменореєю [73]. У проспективному дослідженні за участю 26 нелікованих пацієнтів з макропролактиномами у 81 % пацієнтів, які отримували каберголін 0,25–2 мг на тиждень, протягом 6 місяців було досягнуто нормопролактинемії, і в 92 % визначено суттєве зменшення пухлини [74]. У ретроспективному дослідженні 455 пацієнтів каберголін нормалізував рівень пролактину у 92 % пацієнтів з ідіопатичною гіперпролактинемією або мікропролактиномою і в 77 % з 181 пацієнта з макроаденомами [75].

У 80 % чоловіків з макроаденомами або мікроаденомами відбувалася нормалізація рівня пролактину після лікування бромокриптином, каберголіном або іншими агоністами допаміну [71]. У чоловіків, які протягом 6 місяців отримували лікування каберголіном (0,5–1 мг два рази на тиждень), відновилося нічне набухання статевого члена [76], а також кількість і рухливість сперматозоїдів [77, 78].

У проспективному дослідженні 150 пацієнтів (122 жінок і 28 чоловіків) щодо нарощування дози у 93 хворих з мікроаденомами і 57 – з макроаденомами гіперпролактинемія нормалізувалась у 149 пацієнтів незалежно від розміру пухлини. У цілому лікування гіперпролактинемії потребує дози каберголіну від 0,25 до 3 мг/тиждень, проте іноді пацієнти можуть потребувати дози до 11 мг/тиждень [79–82].

Незрозуміло, чому каберголін ефективніший, ніж бромокриптин, але більша ефективність може бути пов'язана з тим, що каберголін має вищу спорідненість до ділянок зв'язування з допаміновими рецепторами. Оскільки частота небажаних побічних ефектів нижча в каберголіну, у медикаментозному лікуванні перевага може бути віддана цьому препарату [75]. Відсутні клінічні випробування порівняння безпосереднього впливу різних агоністів допаміну на зменшення маси пухлин. Проте результати різних досліджень [83] показують, що бромокриптин знижує розмір пухлини гіпофіза приблизно на 50 % у двох третин пацієнтів порівняно зі зниженням на 90 % у разі лікування каберголіном.

4.1. Значення та переваги

Рекомендуючи каберголін, ми менше зважаємо на вартість лікування й більшого значення надаємо зручності пацієнтів і зворотному розвитку гіпогонадізму.

4.1. Зауваження

У пацієнтів, які починають терапію агоністами допаміну, спостереження охоплює: 1) регулярне вимірювання пролактину, починаючи з 1 місяця після терапії, для регулювання інтенсифікації лікування, для досягнення нормального рівня пролактину і зворотного розвитку гіпогонадізму; 2) повто-

рення МРТ через 1 рік (або через 3 місяці в пацієнтів з макропролактиновою, якщо рівень пролактину продовжує зростати під час прийому пацієнтом дофамінергічних засобів або якщо спостерігаються нові симптоми, наприклад галакторея, порушення зору, головний біль чи інші гормональні порушення); 3) визначення полів зору в пацієнтів з макроаденомами й ризиком здавлювання зорового перехресту і 4) оцінку та управління супутніми захворюваннями, наприклад, втратою кісткової маси, яка пов'язана зі статевими гормонами, персистентною галактореєю на тлі нормального рівня пролактину, а також гормональним резервом гіпофіза.

Рекомендація

4.2. Ми вважаємо, що лікарі не повинні лікувати агоністами допаміну безсимптомних пацієнтів з діагностованими макропролактиномами (2|⊕○○○). Ми вважаємо за необхідність лікувати агоністами допаміну або оральними контрацептивами пацієнок з мікроаденомами, які мають аменорею (2|⊕○○○).

4.2. Доказова база

Мікроаденоми рідко збільшуються в розмірі [38]. Пременопаузальні жінки з гіпогонадизмом, які мають мікроаденоми й не бажають вагітніти, можуть замість терапії агоністами допаміну отримувати лікування оральними контрацептивами. Проте контрольовані дослідження з порівняння цих двох варіантів відсутні. Важливо зазначити, що в пацієнтів, які отримували оральні контрацептиви, аменорея не слугуватиме показником рецидиву гіперпролактинемії. Жінки з мікроаденомами, які не бажають вагітніти, можуть отримувати лікування агоністами допаміну або оральними контрацептивами. Відсутні контрольовані дослідження щодо порівняння цих двох варіантів, проте оральні контрацептиви дешевші й мають менше побічних ефектів. Не досліджувався в рандомізованому контрольованому дослідженні вплив терапії пероральними естрогенами на збільшення розмірів мікроаденом. Проте в пацієнтів, які отримували оральні контрацептиви й естроген/прогестеронову замісну терапію протягом 2 років, не було показано збільшення розміру пухлини [84, 85].

4.2. Значення та переваги

Ця пропозиція надає малого значення будь-якому потенціалу, але водночас вельми сумнівна користь досягається завдяки лікуванню, і високого значення — уникненню незручностей, збиткам і витратам на медикаментозне або хірургічне лікування цієї категорії хворих.

Рекомендація

4.3. Ми вважаємо, що за умови ретельного клініко-біохімічного контролю терапія може ско-

рочуватись і, можливо, припинитись у пацієнтів, які отримували агоністи допаміну принаймні 2 роки, які більше не мають підвищеного рівня пролактину в сироватці й не мають видимих залишків пухлини на МРТ (2|⊕○○○).

4.3. Доказова база

Чотири останніх дослідження [86–89] показують, що в підгрупі пацієнтів, які отримували агоністи допаміну, відміна може бути безпечно проведена після 2 років у пацієнтів, котрі досягли нормопролактинемії і значного зменшення об'єму пухлини. Ризик рецидиву після відміни коливається від 26 до 69 % [86, 89], і всі дослідження показали, що рецидив прогнозується за рівнем пролактину в крові, як при постановці діагнозу, та за розміром пухлини. Рецидиви найбільш вірогідні протягом року після відміни, а в одному дослідженні ризик рецидиву склав 18 % на міліметр пухлини [89]. Припинення терапії асоціювалося з відсутністю ознак росту пухлини, але до 28 % таких хворих можуть мати розвиток гіпогонадизму [89], що вказує на необхідність довгострокового спостереження та лікування цих пацієнтів.

4.3. Зауваження

Для пацієнтів, які після 2 років терапії досягли нормального рівня пролактину, не мають видимих залишків пухлини і для кого агоністи допаміну були зменшені до найменшої дози або відмінені, подальше спостереження передбачає: 1) вимірювання рівня пролактину в сироватці крові кожних 3 місяці протягом першого року й потім щорічно, а також 2) МРТ, якщо рівень пролактину збільшується вище нормального рівня [87, 90]. У жінок із мікропролактиномами є можливість припинити дофамінергічну терапію, коли настає менопауза. Нагляд за збільшенням розміру пухлини гіпофіза слід продовжувати на періодичній основі.

5.0. РЕЗИСТЕНТНА ТА ЗЛОЯКІСНА ПРОЛАКТИНОМА

Рекомендація

5.1. Для пацієнтів із клінічними виявами, які не досягають нормального рівня пролактину або значного зниження розміру пухлини на стандартних дозах агоністів допаміну (резистентні пролактиноми), ми рекомендуємо збільшити дозу, а не передавати пацієнта для хірургічного лікування (1|⊕⊕⊕⊕).

5.1. Доказова база

Відповідь на агоністи допаміну варіабельна. Більшість пацієнтів з пролактиномами, яких лікували стандартними дозами агоністів допаміну, відповідали нормалізацією рівня пролактину і зниженням розмірів пухлини. Однак деякі пацієнти

не реагують на таке лікування задовільно [91]. Резистентність до агоністів допаміну охоплює неможливість досягти нормального рівня пролактину на максимально переносимих дозах агоністів допаміну й неможливість досягти зменшення розміру пухлини на 50 % [7].

Крім того, неможливість відновити фертильність у пацієнтів, які отримують стандартні дози агоніста допаміну, може відображати резистентність до лікування. Деякі пацієнти можуть мати суперечливі відповіді на лікування, наприклад, скорочення розміру пухлини без нормалізації рівня пролактину й навпаки, а інші можуть бути частково нечутливими до лікування і для досягнення відповіді вимагати вищих, ніж звичайно, доз агоністів допаміну. Резистентність до агоністів допаміну відрізняється від непереносимості, коли виникнення побічних ефектів агоністів унеможлиблює їх використання.

Механізм резистентності до агоністів допаміну вивчено не повністю. Зокрема, це зменшення кількості D2-рецепторів на резистентних пролактиномах [92, 93], але цей висновок не остаточний [94]. Зв'язування допаміну з рецептором є нормальним, і на пролактиномах не було ідентифіковано мутації рецептора допаміну. Співвідношення ізоформ рецепторів D2 можуть відрізнятися, і молекулярні зміни можуть виникати нижче рецептора D2 (у пострецепторному сегменті). Таким чином, цілком імовірно, що в основі резистентності до агоністів допаміну при пролактиномах лежать різні механізми. Мікроаденоми мають меншу резистентність до агоністів допаміну, ніж макроаденоми. Десять відсотків пацієнтів з мікроаденомами і 18 % пацієнтів з макроаденомами не досягають нормальних рівнів пролактину на каберголіні [79, 80]. Крім того, чоловіки частіше, ніж жінки, виявляють резистентність до агоністів допаміну [95].

Збільшення дози каберголіну аж до 11 мг/тиждень з метою подолання резистентності було необхідне в кількох пацієнтів. Хоча високі дози каберголіну можуть бути необхідними для подолання резистентності, слід бути обережним у рекомендаціях щодо тривалого використання високих доз каберголіну через потенційний ризик розвитку серцевої клапанної регургітації. Пацієнти з хворобою Паркінсона, які приймають щонайменше 3 мг каберголіну на добу, мають ризик виникнення від помірної до тяжкої серцевої клапанної регургітації [96, 97]. На відміну від цього шість із семи досліджень, присвячених аналізу серцевих клапанів у більш ніж 500 пацієнтів із пролактиномами, які приймали стандартні дози каберголіну, показали відсутність доказів клінічно значущих хвороб клапанів [98–103]. В одному дослідженні, яке повідомляло про 57 % випадків трикуспідальної регургітації в пацієнтів, котрі отримували каберголін, також відмічено значну трикуспідальну регургітацію в контрольній групі [104].

5.1. Зауваження

Збільшення дози повинно відбуватися поступово й з огляду на рівень пролактину. У пацієнтів, які потребують дуже високих доз протягом тривалого часу, для оцінки аномалій клапанів може бути необхідною ехокардіографія. Хоча точна доза і тривалість не можуть бути визначеними на цей час, пацієнти, котрі отримують типові дози каберголіну (1–2 мг/тиждень), імовірно, не вимагатимуть регулярного ехокардіографічного скринінгу.

Рекомендація

5.2. Ми рекомендуємо пацієнтів, резистентних до бромокриптину, переводити на каберголін (1|⊕⊕⊕⊕).

5.2. Доказова база

Хоча ми рекомендуємо каберголін як першу лінію лікування пацієнтів із пролактиномами, приблизно 10 % хворих резистентні до цього препарату. Водночас близько 25 % стійкі до бромокриптину [75, 82, 105], і 80 % цих пацієнтів можуть досягти нормалізації пролактину каберголіном [75, 80, 106]. Відсутні клінічні випробування щодо безпосереднього порівняння впливу різних агоністів допаміну на зменшення маси пухлин. Утім результати різних досліджень [83, 107] показують, що бромокриптин знижує розмір пухлини гіпофіза приблизно на 50 % у двох третин пацієнтів, тоді як на тлі лікування каберголіном більш ніж 90 % пацієнтів зазнають зменшення розмірів пухлини.

Рекомендація

5.3. Ми вважаємо, що лікарям слід пропонувати трансфеноїдальне оперативне лікування пролактиноми пацієнтам із клінічними симптомами, які не переносять високих доз каберголіну або не відповідають на терапію агоністами допаміну. Пацієнтам, які погано переносять пероральну терапію бромокриптином, може бути здійснено інтравагінальне його введення. Пацієнтам із безуспішним хірургічним лікуванням або з виявами агресивних чи злоякісних пролактином ми пропонуємо променеву терапію (2|⊕○○○).

5.3. Доказова база

Відсутні контрольовані дослідження щодо результатів хірургічного лікування пухлин, резистентних до медикаментозного лікування. Проте 7–50 % пухлин, що секретують пролактин, після хірургічної резекції рецидивують [108, 109]. До побічних ефектів операції, які рідше зустрічаються в хірургів, досвідчених на операціях на гіпофізі, належать гіпотітуїтаризм, нецукровий діабет, витік спинномозкової рідини, а також місцеві інфекції [108].

Променева терапія повинна бути резервом для резистентних або злоякісних пролактином. Нор-

малізація гіперпролактинемії спостерігається приблизно в одній третині пацієнтів, які отримували опромінення [7]. Хоча променева терапія може контролювати зростання пухлини, для досягнення максимального ефекту це може потребувати до 20 років, і можливо, що рівень пролактину ніколи не досягне норми. Променева терапія пов'язана з побічними ефектами, зокрема гіпопітуїтаризмом і, рідше, пошкодженням черепно-мозкових нервів або утворенням другої пухлини [110].

Рекомендація

5.4. Пацієнтам зі злоякісними пролактиномами ми пропонуємо терапію темозоламідом (2|⊕○○○).

5.4. Доказова база

Злоякісна пролактинома визначається як така, що має метастазування в межах чи за межами центральної нервової системи. Злоякісні пролактиноми досить рідкісні — описано близько 50 випадків [111, 112]. Гістологічно неможливо диференціювати карциному від аденоми. На сьогодні немає достовірних патологічних маркерів, завдяки яким можна передбачити злоякісний потенціал пролактиноми. Найчастіше пацієнт з інвазивною пролактиномою вже пройшов медикаментозне лікування, хірургічне лікування та/або променеву терапію, що тривали часто кілька років, перш ніж стало очевидним, що сталося прогресування і справді метастазування. Дуже нехарактерна явно злоякісна пролактинома *ab initio*¹ [113].

Лікування злоякісних пухлин складне, виживання, як правило, становить близько 1 року [113]. Хірургічне втручання може бути необхідним для зменшення ефектів компресії ураження. Хіміотерапія, яка включає прокарбазин, вінкрисин, цисплатинум і етопозид, використовувалася з незначним ефектом [111]. Кілька клінічних випадків показали ефективність використання темозоломідом та алкідувальних агентів [114, 115]. Темозоломід показав зменшення рівня пролактину і контроль зростання пухлини, якщо пухлинні зразки не виявляють метилгуанін-ДНК-метилтрансферази [115–117], але прогностична цінність цього тесту слабка [118].

6.0. ВЕДЕННЯ ПРОЛАКТИНОМИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Рекомендація

6.1. Ми рекомендуємо, щоб жінки з пролактиномами були інструктовані, що вони повинні припинити терапію агоністами допаміну, як тільки виявлять, що вагітні (1|⊕○○○).

У деяких пацієток з макроаденомами, які вагітніють під час терапії дофамінергічними препаратами і яким раніше не проводилась хірургічна або променева терапія, можуть обережно продовжувати дофамінергічну терапію протягом вагітності, особливо якщо пухлина інвазивна або тисне на зоровий перехрест (1|⊕○○○).

6.1. Доказова база

Оскільки бромокриптин проникає через плаценту [119], вплив препаратів на плід відбувається, імовірно, до перших 4-х тижнів після зачаття, у критичний період раннього органогенезу. У більш ніж 6000 випадків вагітностей, зареєстрованих у жінок, які приймали бромокриптин для лікування гіперпролактинемії, частота вроджених вад розвитку або абортів не була збільшеною [120]. Довготривале спостереження до 9 років за обмеженою кількістю дітей, які зазнали впливу препарату в період внутрішньоутробного розвитку, не виявило жодних шкідливих наслідків [121]. Каберголін також показав безпечність у разі його використання для лікування безпліддя в жінок із гіперпролактинемією, але набагато менше опубліковано досвіду роботи із цим препаратом [122–125]. У проспективному дослідженні 85 жінок, з яких 80 досягли вагітності під час прийому каберголіну з відміною препарату на 5-му тижні вагітності, всі діти народилися здоровими, і в жодній з матерів не відбулося росту пухлин [124]. Таким чином, існують вагомі докази відсутності шкоди для плода від дії бромокриптину або каберголіну на ранніх термінах вагітності [126]. Натомість хінаголід має низький профіль безпеки порівняно з відносно невеликою кількістю вагітностей, які були зареєстровані, і його не слід призначати жінкам, котрі бажають завагітніти [127].

6.1. Значення та переваги

Наша рекомендація припинити терапію бромокриптином або каберголіном у жінок, які стають вагітними, надає відносно високого значення потенційному ризику пошкодження плода від екзогенного препарату й відносно низького значення ризику росту пухлини гіпофіза.

Рекомендація

6.2. У вагітних хворих із пролактиномами ми не рекомендуємо проводити вимірювання пролактину в сироватці під час вагітності (1|⊕⊕⊕⊕).

6.2. Доказова база

Протягом вагітності рівні пролактину сироватки збільшуються в 10 разів [128], із часом досягаючи рівня від 150 до 300 мкг/л. Крім того, гіпофіз збільшується в об'ємі більше ніж у 2 рази, в основному за рахунок стимуляції естрогенами збільшення кількості лактотрофів [129]. Коли з почат-

¹Від початку (лат.) (прим. перекладача).

ком вагітності припиняється прийом агоністів допаміну, рівні пролактину в сироватці збільшуються, і подальше зростання рівня пролактину не відображає правдиво зміни у збільшенні розміру пухлини чи її активності. Крім того, рівні пролактину в сироватці можуть не збільшуватися під час вагітності у всіх пацієнтів із пролактиномами [130]. Вагітність може поліпшити допологову гіперпролактинемію, оскільки післяпологовий рівень пролактину сироватки часто нижчий, ніж рівні, які спостерігалися до зачаття; у деяких пацієнтів гіперпролактинемія може повністю зникнути після вагітності [131, 132].

6.2. Значення та переваги

Наша рекомендація утриматися від вимірювання пролактину сироватки під час вагітності в пацієнтів із пролактиномами надає великого значення уникненню впливу непотрібної інтерпретації лабораторних тестів і непотрібних досліджень, метою яких є підвищені понад норму рівні пролактину.

Рекомендація

6.3. Ми не рекомендуємо проводити МРТ гіпофіза як рутинне дослідження під час вагітності у хворих із мікроаденомами або інтраселлярними макроаденомами, якщо немає клінічних даних щодо росту пухлини, таких як звуження полів зору (1|⊕⊕○○).

6.3. Доказова база

Існує побоювання, що макропролактиноми можуть збільшуватися під час вагітності. Натомість збільшення розмірів мікроаденом під час вагітності дуже мало ймовірне [133, 134]. Пацієнти повідомляють про припинення терапії агоністами допаміну, коли діагностується вагітність; у результаті може скасовуватися зменшення розмірів пухлини, якого було досягнуто завдяки цим препаратам [135]. Високі рівні естрогенів, які супроводжують вагітність, стимулюють гіперплазію лактотрофів у нормальній залозі [133, 136], і це фізіологічне збільшення гіпофіза може спричинити пухлину, яка буде розташована поза турецьким сідлом. Урешті, оточення високого рівня естрогенів може безпосередньо стимулювати зростання лактотрофів пухлини [137].

Загалом мікропролактиноми й макропролактиноми, локалізовані в турецькому сідлі, не зазнають симптоматичного зростання під час вагітності. В огляді досліджень, які охоплювали 457 вагітних жінок з мікроаденомами, у 2,6 % пацієнок розвивалося симптоматичне зростання пухлин [7]. У дослідженнях, які вивчали ріст пухлини за допомогою методів візуалізації, спостерігали трохи вищий ризик зростання пухлини (4,5–5 %) [7]. Оскільки ризик симптоматичного росту пухлини достатньо низький, вагітним пацієнткам із мікроаденомами може надалі проводитися клінічне обстеження про-

тягом кожного триместру. Водночас ризик симптоматичного росту пухлини у вагітних хворих із макроаденомами значно вищий. У тих пацієнок, яким було проведено хірургічну резекцію гіпофіза або опромінення гіпофіза до настання вагітності, ризик симптоматичного зростання становив лише 2,8 %, що істотно не відрізняється від ризику в мікроаденом [120]. Однак у пацієнок з макроаденомами, яким не проведено операцію або опромінення до вагітності, ризик симптоматичного збільшення пухлин гіпофіза становив 31 % [7]. Поява або погіршення головного болю або зміни зору чи обидва вияви одночасно вимагають невідкладного формального дослідження полів зору й виконання МРТ гіпофіза без використання гадолінію.

Рекомендація

6.4. Ми рекомендуємо, що жінки із макропролактиномами, в яких не відбувається зменшення розмірів пухлини гіпофіза під час терапії агоністами допаміну або які не переносять бромокриптин чи каберголін, перш ніж планувати вагітність, повинні бути проконсультовані з приводу потенційних переваг хірургічної резекції (1|⊕⊕○○).

6.4. Доказова база

Хоча деякі ендокринологи можуть рекомендувати хірургічне лікування гіпофіза для всіх пацієнок з макропролактиномами до настання вагітності [15], операція може призвести до гіпопітуїтаризму, що може зумовити необхідність використання передових репродуктивних технологій (наприклад, індукції овуляції гонадотропінами) для досягнення вагітності, а також гормональної замісної терапії протягом усього життя.

Рекомендація

6.5. Ми рекомендуємо вагітним жінкам із пролактиномами, які відчувають сильний головний біль та/або зміни полів зору, здійснювати дослідження полів зору з подальшим дослідженням МРТ без контрастування гадолінієм (1|⊕⊕○○).

6.5. Доказова база

Для більшості вагітних пацієнок із пролактиномами проведення на регулярній основі МРТ та формального дослідження полів зору не показано за відсутності головного болю або змін полів зору. Для пацієнтів з макроаденомами, яким раніше не здійснювалось хірургічне лікування гіпофіза, доцільне проведення частіших клінічних оглядів і формального дослідження полів зору.

6.5. Значення та переваги

Наша рекомендація використовувати клінічне обстеження, а не МРТ, для оцінки вагітних пацієнок із пролактиномами на регулярній основі

надає великого значення запобіганню потенційного ризику для плода від візуалізаційних процедур і низького значення — точному визначенню морфологічних змін у пухлині й навколишніх структурах. Проте наша рекомендація проводити МРТ, якщо в пацієнтки розвивається сильний головний біль або аномалії полів зору, надає великого значення запобіганню незворотному погіршенню зору й низького значення — запобіганню необґрунтованим ризикам зашкодити плоду МРТ.

Рекомендація

6.6. Ми рекомендуємо проводити терапію бромкриптином пацієнткам, у яких відзначається симптоматичне зростання пролактиному під час вагітності (1|⊕⊕○○).

6.6. Доказова база

Якщо під час вагітності пухлина гіпофіза значно зростає і спричиняє симптоми здавлювання, варіанти терапії включають поновлення терапії агоністами допаміну або хірургічне зменшення розмірів пухлини. Відсутні контрольовані дослідження з вивчення цього питання, й існує мало даних з тематичних досліджень для оцінки потенційної шкоди від цих підходів. Безперервне використання бром-

криптину протягом усієї вагітності описане лише у близько 100 пацієнток. Не показана шкідливість такого лікування, хоча описаний один випадок неопущеного яєчка і один — із клишоною деформацією [65, 120]. Препаратом вибору з-поміж агоністів допаміну є бромкриптин у розділених дозах, тому що він має більший опублікований досвід. У хворих, які не переносять бромкриптин, можна призначати каберголін. Якщо після відновлення терапії агоністами допаміну розмір пухлини не зменшується й не поліпшуються симптоми, може бути призначена хірургічна резекція. Відсутні опубліковані дані оцінки порівняльного ризику дофамінергічної терапії та хірургічної резекції під час вагітності, проте деякі ендокринологи віддають перевагу дофамінергічній терапії за цих обставин. Якщо плід майже доношений, це може бути обґрунтуванням, щоб спонукати до викликання пологів перед проведенням нейрохірургічного втручання.

6.6. Значення та переваги

Наша рекомендація використовувати агоністи допаміну в лікуванні пролактиному, що росте, під час вагітності надає великого значення уникненню потенційного ризику операції під час вагітності та меншого значення — уникненню потенційної шкоди від цих препаратів для плода.

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., Schünemann 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.
- Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary // *J. Clin. Invest.* — 2003. — 112. — P. 1603–1618.
- Frantz A.G., Kleinberg D.L. Prolactin: evidence that it is separate from growth hormone in human blood // *Science*. — 1970. — 170. — P. 745–747.
- Hwang P., Guyda H., Friesen H. A radioimmunoassay for human prolactin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1971. — 68. — P. 1902–1906.
- Kleinberg D.L., Noel G.L., Frantz A.G. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors // *N. Engl. J. Med.* — 1977. — 296. — P. 589–600.
- Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G., Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas // *Endocr. Rev.* — 2006. — 27. — P. 485–534.
- Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — 362. — P. 1219–1226.
- Schlechte J.A. Clinical practice. Prolactinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — 349. — P. 2035–2041.
- Schlechte J., el-Khoury G., Kathol M., Walkner L. Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1987. — 64. — P. 1021–1026.
- Buurman H., Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — 154. — P. 753–758.
- Daly A.F., Rixhon M., Adam C. et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 4769–4775.
- Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2010. — 72. — P. 377–382.
- Kars M., Souverein P.C., Herings R.M. et al. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 2729–2734.
- Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A. et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2006. — 65. — P. 265–273.
- Mancini T., Casanueva F.F., Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2008. — 37. — P. 67–99.
- Vilar L., Freitas M.C., Naves L.A. et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients // *J. Endocrinol. Invest.* — 2008. — 31. — P. 436–444.
- Kearns A.E., Goff D.C., Hayden D.L., Daniels G.H. Risperidone-associated hyperprolactinemia // *Endocr. Pract.* — 2000. — 6. — P. 425–429.
- Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia // *J. Pharmacol. Sci.* — 2003. — 92. — P. 171–177.
- Chahal J., Schlechte J. Hyperprolactinemia // *Pituitary*. — 2008. — 11. — P. 141–146.
- Glezer A., Soares C.R., Vieira J.G. et al. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 1048–1055.
- Donadio F., Barbieri A., Angioni R. et al. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2007. — 37. — P. 552–557.
- McKenna T.J. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2009. — 71. — P. 466–469.
- Gibney J., Smith T.P., McKenna T.J. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 3927–3932.
- Barkan A.L., Chandler W.F. Giant pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the pitfall of the «high-dose hook effect»: case report // *Neurosurgery*. — 1998. — 42. — P. 913–915; discussion 915–916.
- Petakov M.S., Damjanovic S.S., Nikolaić-Durović M.M. et al. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect // *J. Endocrinol. Invest.* — 1998. — 21. — P. 184–188.

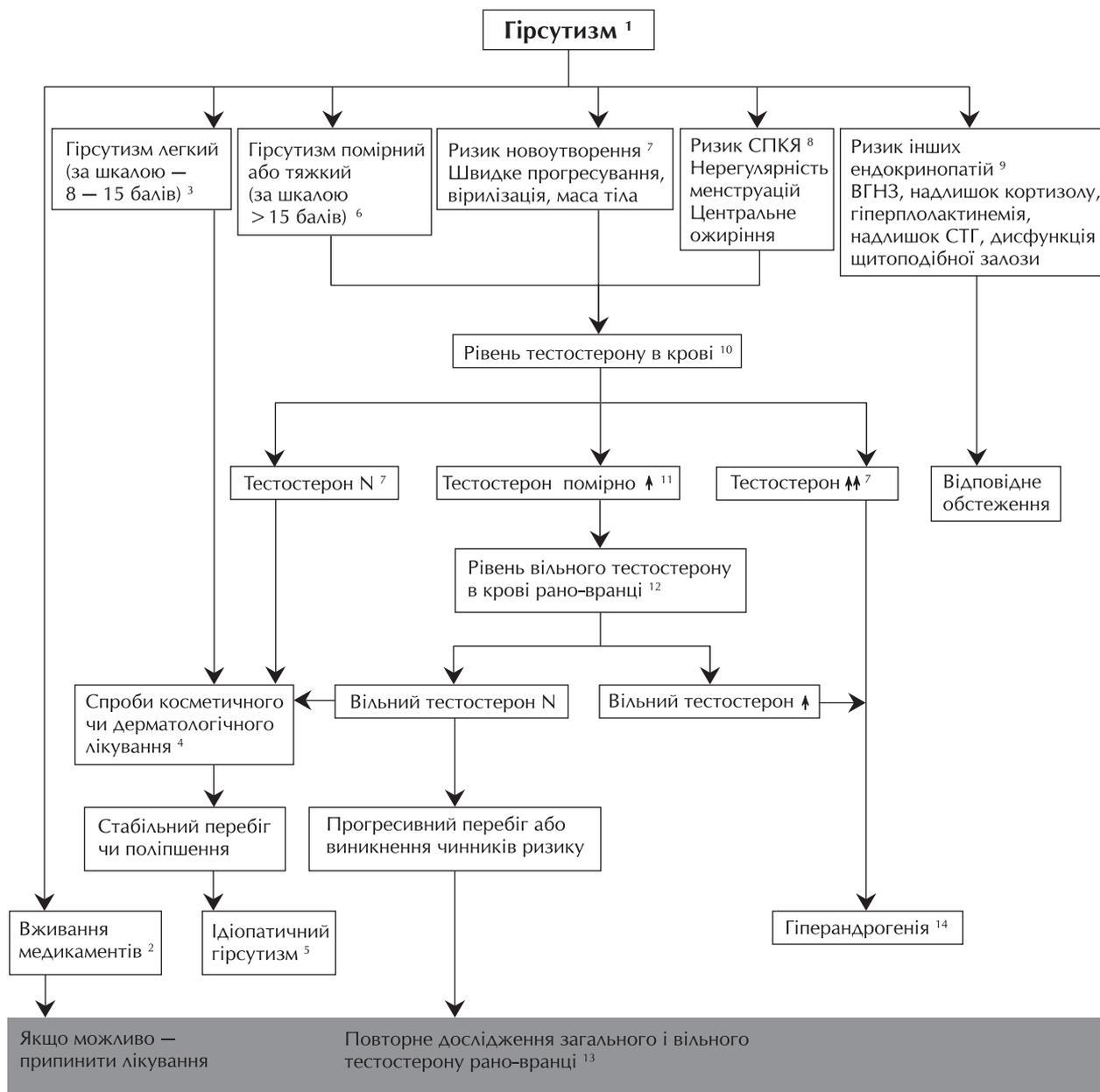
27. Smith T.P., Suliman A.M., Fahie-Wilson M.N., McKenna T.J. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — 87. — P. 5410–5415.
28. Melmed S., Kleinberg D. Anterior pituitary // Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. eds. *Williams textbook of endocrinology*. — 11th ed. — Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. — P. 185–261.
29. Hou S.H., Grossman S., Molitch M.E. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis // *Am. J. Kidney. Dis.* — 1985. — 6. — P. 245–249.
30. Lim V.S., Kathpalia S.C., Frohman L.A. Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: reversal after transplantation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1979. — 48. — P. 101–107.
31. Sievertsen G.D., Lim V.S., Nakawatase C., Frohman L.A. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1980. — 50. — P. 846–852.
32. Honbo K.S., van Herle A.J., Kellett K.A. Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism // *Am. J. Med.* — 1978. — 64. — P. 782–787.
33. Molitch M.E. Pathologic hyperprolactinemia // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1992. — 21. — P. 877–901.
34. Ahmed M., Banna M., Sakati N., Woodhouse N. Pituitary gland enlargement in primary hypothyroidism: a report of 5 cases with follow-up data // *Horm. Res.* — 1989. — 32. — P. 188–192.
35. Keye W.R., Yuen B.H., Knopf R.F., Jaffe R.B. Amenorrhea, hyperprolactinemia and pituitary enlargement secondary to primary hypothyroidism. Successful treatment with thyroid replacement // *Obstet. Gynecol.* — 1976. — 48. — P. 697–702.
36. Karavitaki N., Thanabalasingham G., Shore H.C. et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified nonfunctioning pituitary macroadenoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2006. — 65. — P. 524–529.
37. Sluijmer A.V., Lappöhn R.E. Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia // *Fertil. Steril.* — 1992. — 58. — P. 72–77.
38. Schlechte J., Dolan K., Sherman B. et al. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1989. — 68. — P. 412–418.
39. Bonert V.S., Melmed S. Acromegaly with moderate hyperprolactinemia caused by an intrasellar macroadenoma // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 2. — P. 408–412.
40. Calarge C.A., Ellingrod V.L., Acion L. et al. Variants of the dopamine D2 receptor gene and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2009. — 19. — P. 373–382.
41. Pollock A., McLaren E.H. Serum prolactin concentration in patients taking neuroleptic drugs // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1998. — 49. — P. 513–516.
42. Spitzer M., Sajjad R., Benjamin F. Pattern of development of hyperprolactinemia after initiation of haloperidol therapy // *Obstet. Gynecol.* — 1998. — 91. — P. 693–695.
43. Cutler A.J. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment // *Psychoneuroendocrinology.* — 2003. — 28 (suppl. 1). — P. 69–82.
44. Knegtering H., van der Moolen A.E., Castelein S. et al. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? // *Psychoneuroendocrinology.* — 2003. — 28 (suppl. 2). — P. 109–123.
45. Smith S., Wheeler M.J., Murray R., O'Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2002. — 22. — P. 109–114.
46. Ataya K., Mercado A., Kartaginer J. et al. Bone density and reproductive hormones in patients with neuroleptic-induced hyperprolactinemia // *Fertil. Steril.* — 1988. — 50. — P. 876–881.
47. Misra M., Papakostas G.I., Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism // *J. Clin. Psychiatry.* — 2004. — 65. — P. 1607–1618.
48. Meltzer H.Y., Fang V.S., 1976. Serum prolactin levels in schizophrenia: effect of antipsychotic drugs: a preliminary report // *Sachar E.J., ed. Hormones, behavior, and psychopathology.* — New York: Raven Press.
49. Johnsen E., Kroken R.A., Abaza M. et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2008. — 28. — P. 686–690.
50. Molitch M.E. Medication-induced hyperprolactinemia // *Mayo. Clin. Proc.* — 2005. — 80. — P. 1050–1057.
51. Bart G., Borg L., Schluger J.H. et al. Suppressed prolactin response to dynorphin A1–13 in methadonemaintained versus control subjects // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2003. — 306. — P. 581–587.
52. Tolis G., Hickey J., Guydya H. Effects of morphine on serum growth hormone, cortisol, prolactin and thyroid stimulating hormone in man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1975. — 41. — P. 797–800.
53. Zis A.P., Haskett R.F., Albala A.A., Carroll B.J. Morphine inhibits cortisol and stimulates prolactin secretion in man // *Psychoneuroendocrinology.* — 1984. — 9. — P. 423–427.
54. Mendelson J.H., Mello N.K., Teoh S.K. et al. Cocaine effects on pulsatile secretion of anterior pituitary, gonadal, and adrenal hormones // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1989. — 69. — P. 1256–1260.
55. Luciano A.A., Sherman B.M., Chapler F.K. et al. Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study // *Obstet. Gynecol.* — 1985. — 65. — P. 506–510.
56. Kinon B.J., Gilmore J.A., Liu H., Halbreich U.M. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone // *Psychoneuroendocrinology.* — 2003. — 28 (suppl. 2). — P. 55–68.
57. Volavka J., Czobor P., Cooper T.B. et al. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol // *J. Clin. Psychiatry.* — 2004. — 65. — P. 57–61.
58. Lu M.L., Shen W.W., Chen C.H. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2008. — 32. — P. 1978–1981.
59. Saitis M., Papazisis G., Katsigiannopoulos K., Kouvelas D. Aripiprazole resolves amisulpride and ziprasidone-induced hyperprolactinemia // *Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2008. — 62. — P. 624.
60. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 1995–2010.
61. Cavallaro R., Cocchi F., Angelone S.M. et al. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study // *J. Clin. Psychiatry.* — 2004. — 65. — P. 187–190.
62. Cohen L.G., Biederman J. Treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia with a dopamine agonist in children // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* — 2001. — 11. — P. 435–440.
63. Smith S. Neuroleptic-associated hyperprolactinemia. Can it be treated with bromocriptine? // *J. Reprod. Med.* — 1992. — 37. — P. 737–740.
64. Tollin S.R. Use of the dopamine agonists bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders // *J. Endocrinol. Invest.* — 2000. — 23. — P. 765–770.
65. Konopka P., Raymond J.P., Merceron R.E., Seneze J. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1983. — 146. — P. 935–938.
66. Glasziou P., Chalmers I., Rawlins M., McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise // *BMJ.* — 2007. — 334. — P. 349–351.
67. Antunes J.L., Housepian E.M., Frantz A.G. et al. Prolactin-secreting pituitary tumors // *Ann. Neurol.* — 1977. — 2. — P. 148–153.
68. Kleinberg D.L., Frantz A.G. Human prolactin: measurement in plasma by in vitro bioassay // *J. Clin. Invest.* — 1971. — 50. — P. 1557–1568.
69. Klibanski A., Greenspan S.L. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — 315. — P. 542–546.
70. Melmed S., Braunstein G.D., Chang R.J., Becker D.P. Pituitary tumors secreting growth hormone and prolactin // *Ann. Intern. Med.* — 1986. — 105. — P. 238–253.
71. Pinzone J.J., Katznelson L., Danila D.C. et al. Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — 85. — P. 3053–3057.
72. Berinder K., Stackenäs L., Akre O. et al. Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2005. — 63. — P. 450–455.
73. Webster J., Piscitelli G., Polli A. et al. Dosedependent suppression of serum prolactin by cabergoline in hyperprolactinaemia: a placebo controlled, double blind, multicentre study. European Multicentre Cabergoline Dose-finding Study Group // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1992. — 37. — P. 534–541.
74. Colao A., Di Sarno A., Landi M.L. et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — 85. — P. 2247–2252.
75. Verhelst J., Abs R., Maiter D. et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — 84. — P. 2518–2522.
76. De Rosa M., Zarrilli S., Vitale G. et al. Six months of treatment with cabergoline restores sexual potency in hyperprolactinemic males: an open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89. — P. 621–625.
77. Colao A., Vitale G., Cappabianca P. et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89. — P. 1704–1711.

78. De Rosa M., Ciccarelli A., Zarrilli S. et al. The treatment with cabergoline for 24 month normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2006. — 64. — P. 307–313.
79. Di Sarno A., Landi M.L., Cappabianca P. et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86. — P. 5256–5261.
80. Ono M., Miki N., Kawamata T. et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 4721–4727.
81. Pascal-Vigneron V., Weryha G., Bosc M., Leclere J. [Hyperprolactinemic amenorrhea: treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized double-blind study] // *Presse. Med.* — 1995. — 24. — P. 753–757.
82. Webster J., Piscitelli G., Polli A. et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — 331. — P. 904–909.
83. Molitch M.E., Elton R.L., Blackwell R.E. et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1985. — 60. — P. 698–705.
84. Corenblum B., Donovan L. The safety of physiological estrogen plus progestin replacement therapy and with oral contraceptive therapy in women with pathological hyperprolactinemia // *Fertil. Steril.* — 1993. — 59. — P. 671–673.
85. Testa G., Vegetti W., Motta T. et al. Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients // *Contraception.* — 1998. — 58. — P. 69–73.
86. Biswas M., Smith J., Jadon D. et al. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2005. — 63. — P. 26–31.
87. Colao A., Di Sarno A., Cappabianca P. et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — 349. — P. 2023–2033.
88. Dekkers O.M., Lagro J., Buman P. et al. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 43–51.
89. Kharlip J., Salvatori R., Yenokyan G., Wand G.S. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 2428–2436.
90. Klibanski A. Dopamine agonist therapy in prolactinomas: when can treatment be discontinued? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — 94. — P. 2247–2249.
91. Molitch M.E. Dopamine resistance of prolactinomas // *Pituitary.* — 2003. — 6. — P. 19–27.
92. Kukstas L.A., Domec C., Bascles L. et al. Different expression of the two dopaminergic D2 receptors, D2415 and D2444, in two types of lactotroph each characterised by their response to dopamine, and modification of expression by sex steroids // *Endocrinology.* — 1991. — 129. — P. 1101–1103.
93. Pellegrini I., Rasolonjanahary R., Gunz G. et al. Resistance to bromocriptine in prolactinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1989. — 69. — P. 500–509.
94. Kovacs K., Stefaneanu L., Horvath E. et al. Prolactin-producing pituitary tumor: resistance to dopamine agonist therapy. Case report // *J. Neurosurg.* — 1995. — 82. — P. 886–890.
95. Delgrange E., Daems T., Verhelst J. et al. Characterization of resistance to the prolactin-lowering effects of cabergoline in macroprolactinomas: a study in 122 patients // *Eur. J. Endocrinol.* — 2009. — 160. — P. 747–752.
96. Schade R., Andersohn F., Suissa S. et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 356. — P. 29–38.
97. Zanettini R., Antonini A., Gatto G. et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 356. — P. 39–46.
98. Bogazzi F., Buralli S., Manetti L. et al. Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinemia // *Int. J. Clin. Pract.* — 2008. — 62. — P. 1864–1869.
99. Herring N., Szmigielski C., Becher H. et al. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2009. — 70. — P. 104–108.
100. Kars M., Delgado V., Holman E.R. et al. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 93. — P. 3348–3356.
101. Lancellotti P., Livadariu E., Markov M. et al. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — 159. — P. 1–5.
102. Vallette S., Serri K., Rivera J. et al. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas // *Pituitary.* — 2009. — 12. — P. 153–157.
103. Wakil A., Rigby A.S., Clark A.L. et al. Low dose cabergoline for hyperprolactinemia is not associated with clinically significant valvular heart disease // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — 159. — P. R11–14.
104. Colao A., Di Somma C., Pivonello R. et al. Medical therapy for clinically nonfunctioning pituitary adenomas // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2008. — 15. — P. 905–915.
105. Jaffe C.A., Barkan A.L. Treatment of acromegaly with dopamine agonists // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1992. — 21. — P. 713–735.
106. Colao A., Di Sarno A., Sarnacchiaro F. et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — 82. — P. 876–883.
107. Freda P.U., Andreadis C.I., Khandji A.G. et al. Long-term treatment of prolactin-secreting macroadenomas with pergolide // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — 85. — P. 8–13.
108. Losa M., Mortini P., Barzaghi R. et al. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — 87. — P. 3180–3186.
109. Serri O., Rasio E., Beauregard H. et al. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenectomy in women with prolactinoma // *N. Engl. J. Med.* — 1983. — 309. — P. 280–283.
110. Brada M., Jankowska P. Radiotherapy for pituitary adenomas // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2008. — 37. — P. 263–275.
111. Kaltsas G.A., Nomikos P., Kontogeorgos G. et al. Clinical review: diagnosis and management of pituitary carcinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90. — P. 3089–3099.
112. Kars M., Roelfsema F., Romijn J.A., Pereira A.M. Malignant prolactinoma: case report and review of the literature // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — 155. — P. 523–534.
113. Popadić A., Witzmann A., Buchfelder M. et al. Malignant prolactinoma: case report and review of the literature // *Surg. Neurol.* — 1999. — 51. — P. 47–54; discussion 54–55.
114. Lim S., Shahinian H., Maya M.M. et al. Temozolomide: a novel treatment for pituitary carcinoma // *Lancet Oncol.* — 2006. — 7. — P. 518–520.
115. McCormack A.I., McDonald K.L., Gill A.J. et al. Low O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) expression and response to temozolomide in aggressive pituitary tumours // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2009. — 71. — P. 226–233.
116. Hagen C., Schroeder H.D., Hansen S. et al. Temozolomide treatment of a pituitary carcinoma and two pituitary macroadenomas resistant to conventional therapy // *Eur. J. Endocrinol.* — 2009. — 161. — P. 631–637.
117. Kovacs K., Horvath E., Syro L.V. et al. Temozolomide therapy in a man with an aggressive prolactin-secreting pituitary neoplasm: morphological findings // *Hum. Pathol.* — 2007. — 38. — P. 185–189.
118. Bush Z.M., Longtine J.A., Cunningham T. et al. Temozolomide treatment for aggressive pituitary tumors: correlation of clinical outcome with O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation and expression // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Nov. — 95 (11). — E280–290.
119. Bigazzi M., Ronga R., Lancranjan I. et al. A pregnancy in an acromegalic woman during bromocriptine treatment: effects on growth hormone and prolactin in the maternal, fetal, and amniotic compartments // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1979. — 48. — P. 9–12.
120. Molitch M.E. Pituitary disorders during pregnancy // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2006. — 35. — P. 99–116.
121. Raymond J.P., Goldstein E., Konopka P. et al. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers // *Horm. Res.* — 1985. — 22. — P. 239–246.
122. Christin-Maitre S., Delemer B., Touraine P., Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. — 2007. — 68. — P. 106–112.
123. Colao A., Abs R., Bárcena D.G. et al. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2008. — 68. — P. 66–71.
124. Ono M., Miki N., Amano K. et al. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95. — P. 2672–2679.
125. Robert E., Musatti L., Piscitelli G., Ferrari C.I. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline // *Reprod. Toxicol.* — 1996. — 10. — P. 333–337.
126. Bronstein M.D. Prolactinomas and pregnancy // *Pituitary.* — 2005. — 8. — P. 31–38.
127. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinemia and inhibition of lactation // *Drug Saf.* — 1996. — 14. — P. 228–238.
128. Rigg L.A., Lein A., Yen S.S. Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1977. — 129. — P. 454–456.
129. Gonzalez J.G., Elizondo G., Saldivar D. et al. Pituitary gland

- growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging // *Am. J. Med.* — 1988. — 85. — P. 217—220.
130. Divers Jr. W.A., Yen S.S. Prolactin-producing microadenomas in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 1983. — 62. — P. 425—429.
131. Crosignani P.G., Mattei A.M., Severini V. et al. Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1992. — 44. — P. 175—180.
132. Jeffcoate W.J., Pound N., Sturrock N.D., Lambourne J. Longterm follow-up of patients with hyperprolactinaemia // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1996. — 45. — P. 299—303.
133. Kupersmith M.J., Rosenberg C., Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas // *Ann. Intern. Med.* — 1994. — 121. — P. 473—477.
134. Molitch M.E. Medical treatment of prolactinomas // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1999. — 28. — P. 143—169.
135. Johnston D.G., Prescott R.W., Kendall-Taylor P. et al. Hyperprolactinemia. Long-term effects of bromocriptine // *Am. J. Med.* — 1983. — 75. — P. 868—874.
136. Scheithauer B.W., Sano T., Kovacs K.T. et al. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases // *Mayo. Clin. Proc.* — 1990. — 65. — P. 461—474.
137. Heaney A.P., Fernando M., Melmed S. Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis // *J. Clin. Invest.* — 2002. — 109. — P. 277—283.

Практичні алгоритми в дитячій ендокринології*

Гірсутизм



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

Стаття надійшла до редакції 24 лютого 2014 р.

Примітки

1 — гірсутизм — це надлишковий ріст волосся на ділянках тіла, як у чоловіків, що слугує чинником ризику гіперандрогенії. Його слід відрізнити від гіпертрихозу — надлишкового росту волосся на ділянках, що є андроген-незалежними, який не має під собою гормональної основи. Помірний ріст волосся за чоловічим типом нормальний (оцінка за шкалою Феррімана–Голлвея < 8). Оцінка ризику гіперандрогенії охоплює не лише ступінь гірсутизму. Надлишок андрогенів не обов'язково виявляється гірсутизмом: до «шкірних еквівалентів гірсутизму», які можуть бути альтернативними виявами гіперандрогенії, належать вугрі, себорея, своєрідне облісіння, гіпергідроз, гнійний гідраденіт. У деяких випадках гіперандрогенія та шкірні симптоми відсутні (прихована гіперандрогенія). У разі наявності наведених нижче чинників ризику, навіть за відсутності гірсутизму, слід звернути увагу на можливість надлишку андрогенів.

2 — до лікарських засобів, прийом яких може викликати гірсутизм, належать анаболіки або андрогенні стероїди (їх можуть приймати атлети, хворі з ендометріозом або статевою дисфункцією). Рівень тестостерону підвищується на тлі прийому вальпроєвої кислоти (протиепілептичного засобу).

3 — легкий гірсутизм за відсутності чинників ризику може бути ідіопатичним і піддаватися косметичній або дерматологічній терапії. У такому випадку можна починати застосування цих лікувальних методів без ендокринологічного обстеження.

4 — *acne vulgaris*, які рано виникли чи не піддаються звичайному дерматологічному лікуванню, зокрема застосуванню антибіотиків, або своєрідне облісіння слугують факторами ризику гіперандрогенії.

5 — про ризик новоутворення може свідчити раптове виникнення, швидке прогресування, вірилізація або наявність об'ємного процесу в черевній порожнині чи в малому тазу.

6 — нерегулярність менструацій часто спостерігається при синдромі полікістозу яєчників (СПКЯ), який стає причиною більшості випадків гіперандрогенії. Першими на момент звернення можуть бути скарги на вияви чорного акантозу (*acantosis nigricans*) і центрального ожиріння. Вони пов'язані з резистентністю до інсуліну, яка часто відзначається при СПКЯ.

7 — крім СПКЯ, найпоширеніший ендокринний розлад у підлітків, що супроводжується гіперандрогенією, — неklasична форма вродженої гіперплазії надниркових залоз (ВГНЗ). Ризик зростає за наявності відповідного сімейного анамнезу або належності до певних етнічних груп: євреїв ашкеназі (поширеність 1 : 27), латиноамериканців (1 : 40), слов'ян (1 : 50).

8 — косметичне лікування полягає в освітленні волосся, епіляції (голінням і воском). Дер-

матологічна терапія передбачає місцеве застосування ефлорнітину і лазерну терапію. Лікування оральними контрацептивами корисне й ефективне за умови мінімального ступеня гірсутизму.

9 — ідіопатичний гірсутизм, тобто гірсутизм, який не пояснюється гіперандрогенією, може маскуватися під іншою ідіопатичною гіперандрогенією внаслідок атипичного СПКЯ або аномального периферичного метаболізму прогормонів.

10 — за відсутності можливості надійної оцінки вільного тестостерону досить прийнятним скринінговим тестом є дослідження концентрації загального тестостерону в плазмі випадково взятої проби крові. Нормальний верхній рівень загального тестостерону в плазмі о 8:00 ранку в середині фолікулярної фази менструального циклу (4–10-й дні) для підлітка після настання менархе становить зазвичай близько 60 нг/дл (2,1 нмоль). Верхня межа норми для вільного тестостерону в плазмі за цих умов становить 9 пг/мл (32 пмоль). Проте показники можуть відрізнитись у різних лабораторіях, залежно від методики дослідження. На жаль, визначення вільного або біодоступного тестостерону в плазмі потребує застосування специфічних для конкретної методики норм. Для оцінки показників у дівчаток до настання менархе необхідно використовувати спеціальні довідкові матеріали.

11 — нормально-високий рівень тестостерону може не відображати наявності гіперандрогенії, якщо проба була взята пізніше раннього ранку, через його денні коливання або якщо спочатку було визначено тільки рівень загального тестостерону, тому що вільний тестостерон у плазмі може бути підвищеним за нормального загального тестостерону. Це пов'язано з тим, що в жінок з гіперандрогенією рівень білка, який зв'язує статеві гормони (SHBG), — основного фактора, котрий визначає рівень біодоступного тестостерону, — зазвичай знижений.

12 — у хворих із помірним або значним гірсутизмом, з іншими порушеннями або незадовільним ефектом косметичного чи дерматологічного лікування, з нормально-високим рівнем тестостерону проводять дослідження вільного тестостерону в плазмі крові, набраної рано-вранці на 4–10-й день менструального циклу або протягом періоду аменореї. Також особам з високим ризиком ВГНЗ показане дослідження 17-ОНР, на яку може вказувати рівень, вищий за 150 нг/дл (4,5 нмоль), і яку практично підтверджує показник понад 1200 нг/дл (36 нмоль).

13 — оскільки рівень тестостерону, крім добових, має епізодичні й циклічні зміни, то в разі прогресивного перебігу або виникнення чинників ризику показане повторне його визначення.

14 — гіперандрогенія за наявності СПКЯ або нерегулярного менструального циклу й за відсутності прийому лікарських засобів, новоутворень

чи інших ендокринопатій відповідає стандартним критеріям діагностики СПКЯ. Тому, як правило, рекомендується провести УЗД яєчників і наднир-

кових залоз. Порядок подальшого обстеження для виявлення походження надлишку андрогенів представлений в алгоритмі «Гіперандрогенія».

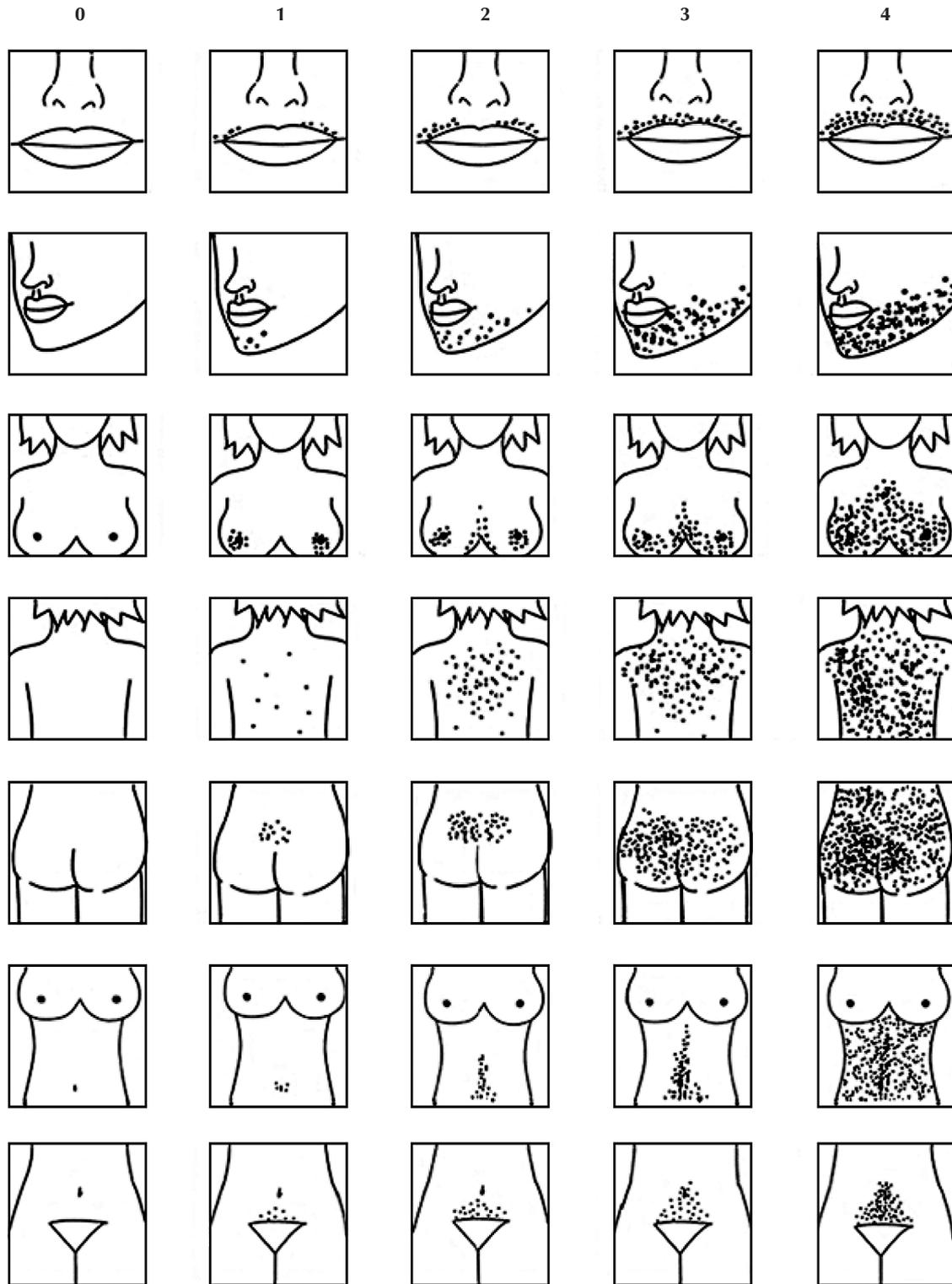
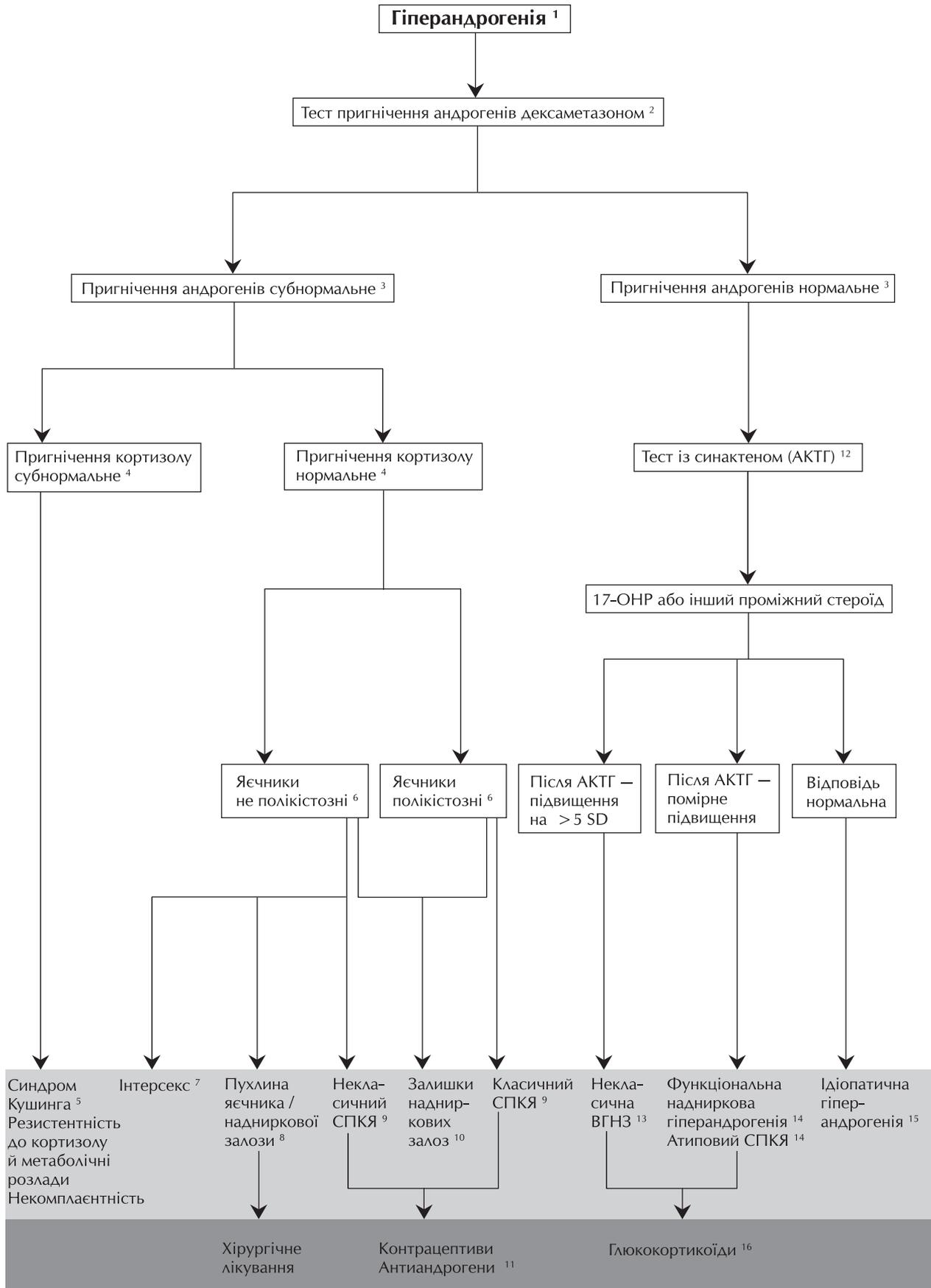


Рисунок. Шкала Феррімана–Голлвея для оцінки ступеня гірсутизму (Ferriman D.M., Gallwey J.D. Clinical assessment of body hair growth in women // J. Clin. Endocrinol. — 1961. — 21. — P. 1440—1447). Для підрахунку загального ступеня гірсутизму (в балах) оцінюють кількість балів оволосіння для кожної ділянки тіла, потім ці бали складають і визначають загальне число балів.

Гіперандрогенія



Примітки

1 — поєднання підвищеного тестостерону з незрозумілими симптомами ановуляції (див. алгоритми «Вторинна аменорея» та «Ановуляторні розлади») або полікістозом яєчників відповідає стандартним діагностичним критеріям СПКЯ, який у різних його формах слугує причиною 80–90 % усіх випадків підліткової гіперандрогенії. Визначення джерела надлишку андрогенів часто дає змогу діагностувати певний тип СПКЯ — функціональний яєчниковий або внаслідок надниркової гіперандрогенії — та виключити рідкісні захворювання, що імітують СПКЯ.

2 — дексаметазон для проби призначається в дозі 1 мг/м² за чотири окремих прийоми (дорослим — по 0,5 мг чотири рази на день кожні 6 год) протягом 3 днів, після чого вранці на п'яту добу, після останнього прийому дексаметазону вимірюють концентрацію в плазмі кортизолу, вільного тестостерону, 17-ОНР, ДГЕА-С. Особам з масою тіла понад 100 кг уведення дексаметазону слід продовжувати протягом 7 днів. Тест виконується у фолікулярну фазу менструального циклу або за наявності аменореї — у довільний день.

3 — у пацієнтів зі збереженою регуляцією АКТГ надниркових залоз супресія дексаметазоном у нормі призводить до зниження тестостерону в плазмі нижче 35 нг/дл (1,2 нмоль), вільного тестостерону — нижче 8 мкг/дл (28 пмоль), ДГЕАС — на 75 % до рівня нижче 80 мкг/дл (2,1 мкмоль), 17-ОНР — нижче 50 нг/дл (1,5 нмоль). Загальний тестостерон — не такий мінливий критерій, як вільний тестостерон (який дуже залежить від методики визначення) або як показник 17-ОНР. Субнормальне пригнічення андрогенів за умови незміненої супресії надниркових залоз свідчить про те, що джерело утворення андрогенів — не залежні від АКТГ надниркові залози, а щось інше.

4 — у нормі кортизол знижується нижче 1,5 мкг/дл (45 нмоль).

5 — часткове (субнормальне) пригнічення кортизолу найчастіше зумовлене недотриманням приписів прийому таблеток дексаметазону. Синдром Кушинга — рідкісна причина гіперандрогенії, тому наявність його ознак вимагає докладнішого обстеження. Відомо, що гіперандрогенія може виникати в таких рідкісних станах, як резистентність до кортизолу й недостатність ферменту кортизонредуктази.

6 — проведення УЗД яєчників трансвагінальним методом більш інформативне, ніж через передню черевну стінку, проте ця методика не може бути загальноприйнятною в дівчаток *virgo*. Полікістоз яєчників у підлітка визначають за наявності кісти об'ємом понад 10,8 мл, або з максимальною площею понад 5,5 см², або за наявності 10 і більше фолікулів на максимальній площі перетину.

7 — у хворих зі справжнім гермафродитизмом може бути лише високий рівень тестостерону в

плазмі як відповідь на підвищення ЛГ в середині менструального циклу або під час виконання тесту з ЛХГ чи агоністом ГнРГ.

8 — базальний рівень андрогенів у плазмі може допомогти у визначенні типу пухлини. У разі підвищення рівня ДГЕАС понад 700 мкг/дл (19 мкмоль) можна підозрювати наявність гормонально активної пухлини надниркової залози. За відсутності високого рівня ДГЕАС непропорційно підвищене співвідношення андростендіону до тестостерону чи підвищений рівень 17-ОНР типові для вірилізуючих пухлин. Незначне пригнічення дексаметазоном тестостерону та/або ДГЕАС із великою ймовірністю може свідчити про пухлину надниркової залози. У таких випадках може бути показано виконання КТ черевної порожнини.

9 — СПКЯ — це комплекс симптомів з різними варіантами поєднання гірсутизму або його шкірних еквівалентів, ановуляції та центрального ожиріння. Наявність полікістозного яєчника слугує класичним діагностичним критерієм хвороби, проте він не обов'язковий для встановлення діагнозу. Про «некласичний» СПКЯ говорять, коли в дівчинки з ановуляцією та гіперандрогенією відсутній полікістоз яєчника. Більшість хворих мають класичну форму СПКЯ з функціональною оваріальною гіперандрогенією за даними тесту пригнічення з дексаметазоном або тесту з агоністом ГнРГ.

10 — вірилізуючі залишки надниркових залоз незалежно від яєчників можуть ускладнювати СПКЯ і мають схожість із полікістозом яєчників.

11 — лікування СПКЯ/функціональної яєчкової гіперандрогенії симптоматичне. Якщо джерелом надлишку андрогенів слугує функціональна яєчкова гіперандрогенія/СПКЯ, припинення гірсутизму й нормалізації менструального циклу можна досягти прийомом пероральних контрацептивів за умови відсутності одночасного надлишку надниркових андрогенів (див. нижче «Функціональна надниркова гіперандрогенія»). Для зворотного розвитку гірсутизму може знадобитися лікування антиандрогенами. Якщо у хворої спостерігається лише ізольоване порушення менструального циклу, це можна відкоригувати завдяки циклічній терапії медроксипрогестерону ацетатом. Для лікування ожиріння застосовують дієтотерапію і рекомендації щодо достатньої фізичної активності (або спеціально розроблені програми фізичних вправ). Якщо виникає питання про безпліддя, хвору слід направити до спеціаліста з репродуктивної ендокринології.

12 — стандартний тест із застосуванням АКТГ: вводиться внутрішньовенно протягом хвилини 250 мкг АКТГ (1–24) з дослідженням 17-ОНР у крові перед уведенням і через 1 годину після введення препарату.

13 — ВГКН не може бути підтвердженою на підставі аналізу мутацій, якщо у відповідь на вве-

дення АКТГ не відбуватиметься підвищення рівня проміжних продуктів стероїдогенезу, що знаходяться безпосередньо перед ферментним блоком, більше ніж на 5 SD від їх середнього рівня. Для 17-ОНР це становить понад 1200 нг/дл (36,4 нмоль), для ДГЕАС — понад 3000 нг/дл (104 нмоль) — у пізньому підлітковому періоді (див. алгоритми «ВДНЗ у неонатальному періоді» і «ВДНЗ, що виявилася після неонатального періоду»).

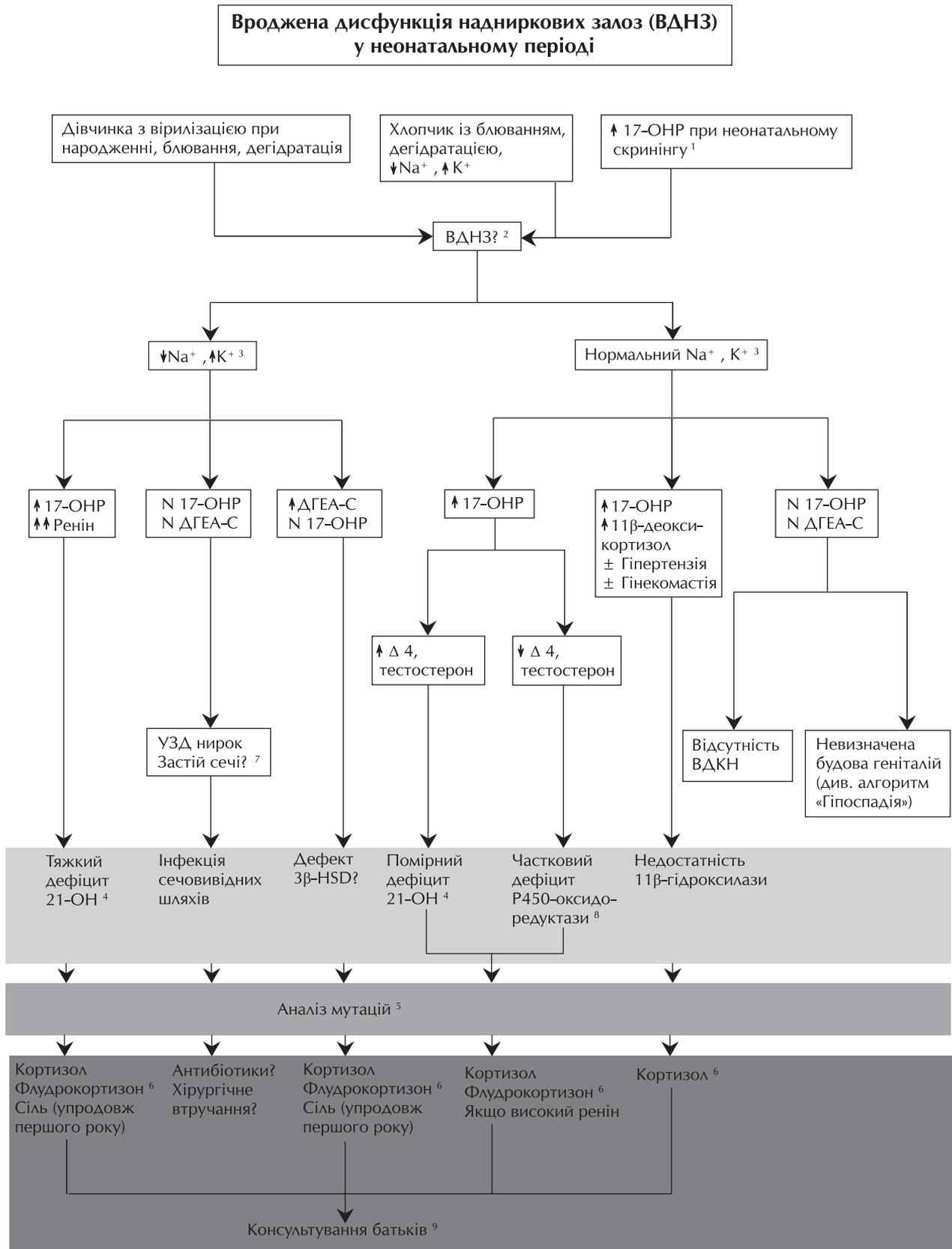
14 — первинна функціональна надниркова гіперандрогенія — термін, яким позначають ідіопатичну, АКТГ-залежну (що пригнічується дексаметазоном) надниркову гіперандрогенію, за якої помірне підвищення ДГЕАС, 17-ОНР тощо не відповідає критеріям діагностики ВДНЗ. Її часто виявляють у хворих із типовим СПКЯ.

15 — ідіопатична гіперандрогенія відрізняється від ідіоматичного гірсутизму. Приблизно 8 % випадків хронічної гіперандрогенії залишаються незрозумілими після інтенсивного обстеження, що включає тест з агоністом ГнРГ (триптореліном) для виявлення випадків яєчникової гіперандрогенії, котра не була виявлена за допомогою тесту з дексаметазоном.

16 — малі дози преднізолону (5,0–7,5 мг), які призначаються один раз на добу перед сном,

зазвичай пригнічують секрецію андрогенів наднирковими залозами, не викликаючи їх атрофії. Проте, оскільки іноді все ж таки розвивається атрофія надниркових залоз, хворого необхідно періодично обстежувати, щоб переконатися, що рівень кортизолу в плазмі о 8:00 ранку перевищує 10 мкг/дл. Лікування гідрокортизоном (7,5 мг/м²) може бути доцільнішим до досягнення дівчиною-підлітком остаточного зростання. Доза дексаметазону не може бути підібрана настільки точно, як доза преднізолону або гідрокортизону, тому що застосування дексаметазону більшою мірою зумовлює розвиток довготривалих побічних явищ — стріїв та ожиріння. У хворих із первинною функціональною наднирковою гіперандрогенією лікування засобами, що підвищують чутливість до інсуліну, такими як метформін або глітазони, може дещо знизити рівень у крові андрогенів. Якщо спроба лікування преднізолоном у низькій дозі функціональної надниркової гіперандрогенії та гіперандрогенії внаслідок нетипового СПКЯ не зумовила нормалізацію менструального циклу протягом 4 місяців або зменшення виявів гірсутизму протягом 6 місяців, лікування хворої слід проводити як класичного СПКЯ.

Вроджена дисфункція надниркових залоз (ВДНЗ) у неонатальному періоді



Примітки

1 — неонатальний скринінг за результатом підвищеного 17-ОНР може виявити дефіцит 21-ОН у хлопчиків, у яких іще не розвинулись інші клінічні симптоми ВДКН. Навіть після підтвердження високого рівня 17-ОНР у крові рекомендується здійснити аналіз мутацій для визначення тяжкої (утім, у таких дітей симптоми затримки фізичного розвитку, дегідратації і втрати солі можуть розвинути ще до того, як буде завершений ДНК-аналіз), помірно тяжкої чи легкої форм. У дітей із помірно тяжкими формами хвороби протягом першого року життя потрібні мінімальні дози гідрокортизону, при легких формах спочатку можна обійтися без замісного лікування, однак необхідне ретельне спостереження й замісна терапія препаратами глюкокортикоїдів під час стресових ситуацій, у першу чергу супутніх хвороб.

2 — загально визнано, що найчастіша форма ВДНЗ зумовлена дефіцитом 21-ОН. Дуже рідкісні форми, наприклад, унаслідок недостатності відщеплення бічного ланцюга, дефіциту ферментів 17-гідроксилази і StAR, тут не розглядаються. Більшість дівчаток із тяжкими формами ВДНЗ опиняються в центрі уваги лікарів на 5—15-й день життя у зв'язку з визначеною ще при народженні вірилізацією, а також блюванням, недостатністю зростання й розвитку, дегідратацією. У хлопчиків рідко вдається рано встановити діагноз, і зазвичай їх стан помилково інтерпретується як гастроентерит. Однак збереження діурезу, незважаючи на дегідратацію, має змусити запідозрити ВДНЗ. Дівчаток з ВДНЗ часто при народженні помилково приймають за хлопчиків. Тому в разі виявлення «двобічного крипторхізму» в дитини слід насамперед виключити ВДНЗ.

3 — гіпонатріємія може бути також при помірно тяжких формах дефіциту 21-ОН («простих вірилізуючих» формах), якщо дитина зазнала впливу стресу. Інші причини аномального статевого диференціювання розглядаються у відповідних розділах.

4 — немає чіткої межі між тяжкою («сільтратною») і помірною («простою вірилізуючою») формами. Легкі («некласичні») форми, як правило, не розпізнаються до завершення неонатального періоду.

5 — якщо є така можливість, у всіх випадках слід здійснювати аналіз мутацій гена 21-ОН. Загалом при цьому захворюванні існує добра кореляція між фенотипом і генотипом. Дослідження генотипу особливо важливе в обстеженні виявлених завдяки неонатальному скринінгу хлопчиків, лікування яких було розпочато до розвитку клініки втрати солі.

6 — якщо дитина не перебуває в стані стресу, початкова доза гідрокортизону повинна становити

ти близько 15 мг/м². В умовах стресу первинну дозу слід підвищити в 3—4 рази протягом першого тижня, а потім поступово знижувати до підтримувальної. Протягом першого року життя глюкокортикоїди слід застосовувати в мінімально ефективній дозі, щоб забезпечити нормальний загальний стан, без частого блювання, нормальний приріст маси тіла, навіть якщо рівні 17-ОНР у крові перевищують нормальні межі. Зазвичай добова доза гідрокортизону повинна становити 4—7 мг, яку розподіляють на три прийоми. Спроби нормалізувати рівні 17-ОНР у крові призведуть до того, що доза гідрокортизону істотно перевищить необхідну замісну. Якщо рівень реніну підвищений, до лікування необхідно додати флудрокортизон (спочатку 25—50 мкг/добу). Дітям перших 1—2 років життя додавання солі до харчування (по 0,5 г 2—3 рази на добу) часто забезпечує потребу в мінералокортикоїдах.

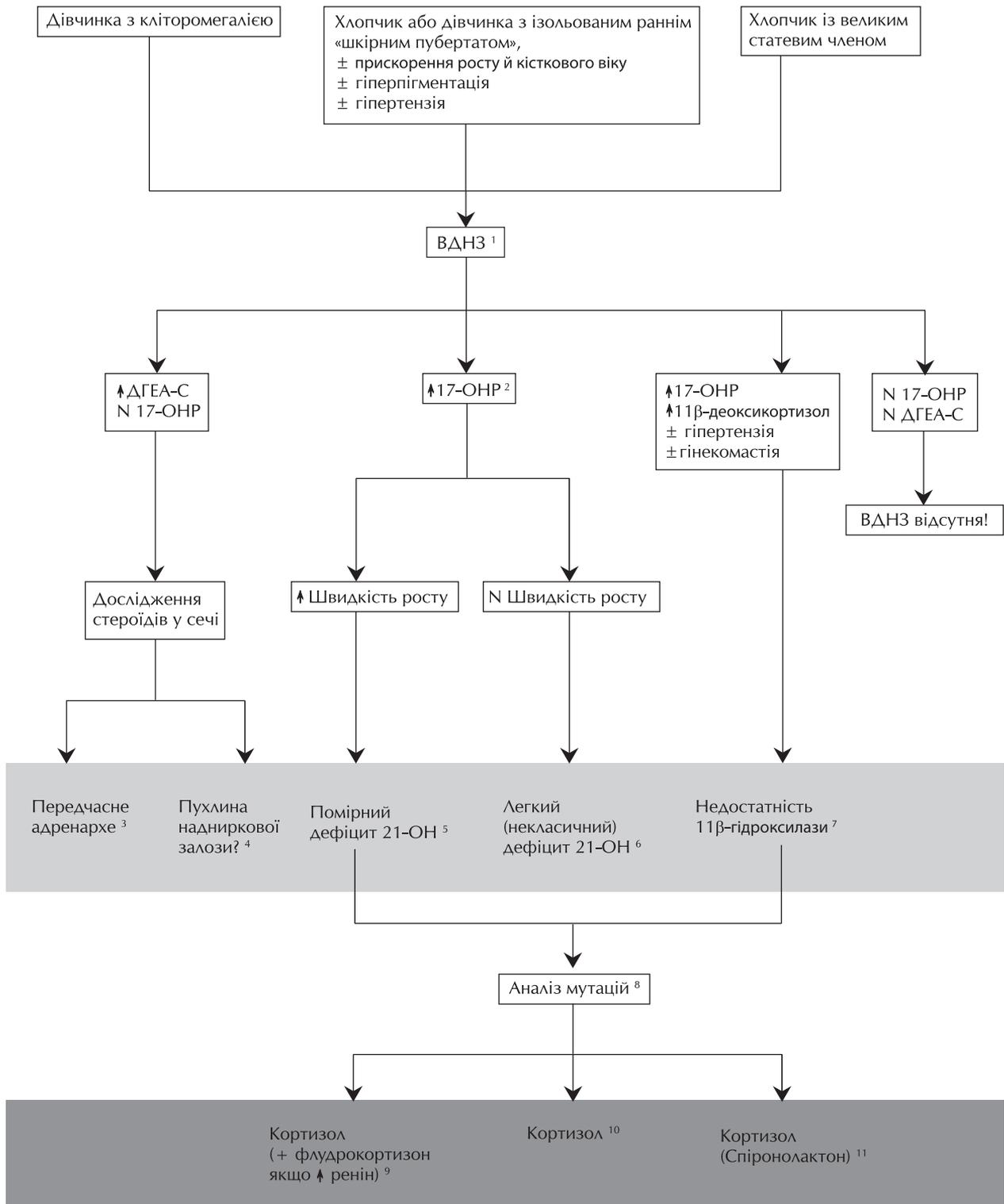
7 — обструкція нижніх сечовивідних шляхів у новонароджених може зумовлювати втрату солі й імітувати ВДНЗ.

8 — показники стероїдів (помірно підвищений 17-ОНР і субнормальний рівень андрогенів), які подібні в дітей з недостатністю як 21-ОН, так і 17-ОН, можуть бути зумовлені частковою недостатністю ферменту P450-оксидоредуктази. Фенотип варіабельний, але загалом характеризується недостатньою маскулінізацією у хлопчиків і вірилізацією у дівчаток. Часто, але не завжди, поєднується зі скелетними аномаліями (синдром Antley—Bixler).

9 — якщо вигляд геніталій допускає двояке тлумачення, стан слід розцінювати як невідкладний, і батьки повинні протягом першого дня після народження проконсультувати дитину в компетентній команді фахівців, у яку входять дитячий ендокринолог, хірург, генетик, психолог (для батьків). Відстрочене або нерішуче лікування протягом перших днів у майбутньому може перешкодити прийняттю дитини сім'єю. Батьки потребують повної інформації про майбутнє лікування дитини. Фемінізуюче хірургічне втручання, якщо воно необхідне, має бути виконане у віці приблизно 6 міс. Додаткова операція може знадобитися, коли дівчинка буде в змозі повністю співпрацювати з лікарями — після 15—17-річного віку. Батькам необхідно надати письмові рекомендації щодо підвищення дози глюкокортикоїдів у разі приєднання соматичних стресових чинників (гастроентерит, хірургічне втручання, анестезія, лихоманка: у разі гіпертермії > 38°C слід подвоїти дозу, при температурі > 39°C потроїти дозу препарату; у разі голодування більше 3 днів або якщо дитина перебуває в загальмованому стані, необхідно терміново звернутися до лікаря!).

Вроджена дисфункція надниркових залоз (ВДНЗ), що виявилася після неонатального періоду

**Вроджена дисфункція надниркових залоз (ВДНЗ),
що виявилася після неонатального періоду**



Примітки

1 — клінічна картина відповідає такій у дитини з надлишком андрогенів. У дівчаток з'являється волосся на лобку, жирна шкіра, вугрі, апокринний запах поту («шкірний пубертат»), спостерігається прискорене лінійне зростання, помірна кліторомегалія. У хлопчиків відзначається ранній «шкірний пубертат», швидкі темпи росту, випередження дозрівання статевих органів, проте без збільшення яєчок. Дівчинку з тяжкою формою ВДНЗ зазвичай виявляють уже в неонатальному періоді, якщо тільки вірилізація не буде настільки вираженою, що їй буде «приписана» приналежність до чоловічої статі. Тяжку форму ВДНЗ у цьому алгоритмі не представлено (див. «Вроджена дисфункція надниркових залоз у неонатальному періоді»).

2 — якщо базальний (до стимуляції) рівень 17-ОНР у крові близький до нормального, більш інформативним може виявитися вимірювання його концентрації до і через 1 годину після ін'єкції АКТГ. Однак є деяке часткове перекриття показників між нормальними особами та хворими з неklasичними формами, між неklasичними й легкими формами, між легкими й тяжкими формами (рисунок).

3 — поняття «передчасне адренархе» використовується тут як біохімічна знахідка підвищеного вмісту «надниркових андрогенів», переважно ДГЕА і ДГЕА-С. Клінічно це виявляється передчасним статевим дозріванням шкіри (ріст волосся на лобку, жирна шкіра, апокринний запах поту, вугрі) без виявів дозрівання гонад (без збільшення грудей у дівчаток, росту яєчок у хлопчиків). Причини, що лежать в основі передчасного адренархе, можуть бути специфічними, наприклад, як вияв легких форм ВДНЗ, але частіше залишаються невстановлені

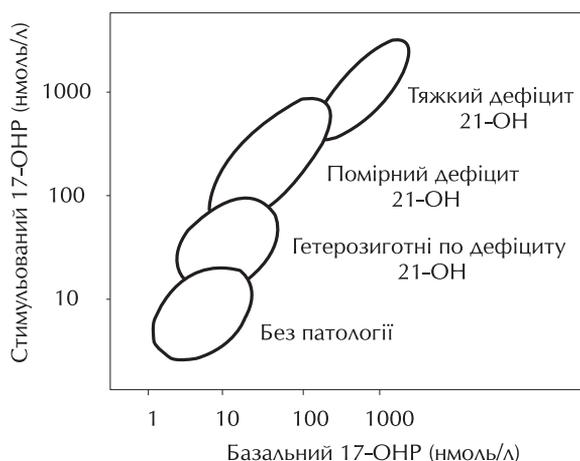


Рисунок. Номограма, що ілюструє приблизний зв'язок між рівнями 17-ОНР до (базальним) і через 1 год після внутрішньовенного введення АКТГ в осіб без патології, у хворих, гетерозиготних по дефіциту 21-ОН, за наявності легкого (неklasичного) і тяжкого (вродженого) дефіциту 21-ОН. Зі змінами з [New et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — 57. — P. 323].

ними («ідіопатичні» форми). Часто виявляється сімейний анамнез надмірного росту волосся на тілі.

4 — пухлини надниркових залоз у дитячому віці рідкісні, але їх також слід враховувати в диференціальній діагностиці при ізольованому статевому дозріванні шкіри. Клінічно їх може бути складно відрізнити від простого передчасного адренархе при пізніх формах ВДНЗ. Іноді пухлини можуть виробляти як глюкокортикоїди, які призводять до синдрому Кушинга, так і андрогени, найчастіше ДГЕА. Пухлини надниркових залоз найчастіше виробляють різні надниркові стероїди, зокрема попередники, яких може бути виявлено за допомогою газової хроматографії/мас-спектрометрії екстрагованих стероїдів сечі.

5 — тяжкі форми ВДНЗ мали бути діагностовані раніше, на підставі симптомів втрати солі й дегідратації. В осіб жіночої статі з помірно тяжкими формами може бути виявлена вірилізація різного ступеня при народженні, що іноді перешкоджає встановленню діагнозу. У віці 18—24 міс збільшується швидкість зростання, з'являється волосся на лобку, починається вірилізація. В осіб чоловічої статі діагноз часто встановлюють завдяки збільшеним розмірам статевого члена і швидкому лінійному росту.

6 — неklasичні (легкі) форми дефіциту 21-ОН можуть ніяк не виявлятися протягом дитячого віку. Помірні ознаки раннього надлишку андрогенів можуть виявитися непоміченими доти, доки в дорослому віці не буде проведено обстеження з приводу безпліддя і гірсутизму (у жінок) або часткової недостатності надниркових залоз при стресі (у чоловіків і жінок).

7 — недостатність 11 β -гідроксилази рідко зустрічається в Північній Європі, але становить приблизно третину всіх випадків ВДНЗ на Близькому Сході. Гіпертензія виступає клінічною ознакою, що відрізняє цю форму від дефіциту 21-ОН, але вона наявна не завжди, особливо в періоді новонародженості. У хлопчиків, які отримують неадекватне лікування, може виявлятися гінекомастія. В аналізі сечі виявляється підвищений вміст тетрагідро-похідних.

8 — аналіз мутацій став дуже корисним інструментом у діагностиці недостатності як 21-гідроксилази, так і 11 β -гідроксилази, і може бути використаний замість проведення великої кількості аналізів гормонів. У хворих з дефіцитом 21-ОН загалом хороша кореляція генотип/фенотип.

9 — помірно тяжкий дефіцит 21-ОН може клінічно не виявлятися симптомами втрати солі. Однак підвищений рівень реніну в крові свідчить, що здатність до вироблення мінералокортикоїдів субнормальна, і додавання невеликої дози флудрокортизону (0,05—0,1 мг/м²) зменшує потребу в глюкокортикоїдах.

10 — у разі діагностування дефіциту 21-ОН зазвичай починають лікування гідрокортизоном.

Однак у деяких дорослих чоловіків з легкими формами дефіциту 21-ОН діагноз встановлюється тільки на підставі обстеження сім'ї, без наявності інших симптомів, крім дещо більш раннього статевого дозрівання й меншого зросту, ніж очікувався б для його сім'ї. У таких випадках може бути прийнятним, залежно від клінічної ситуації, утриматися від щоденного лікування глюкокортикоїдами й застосовувати їх тільки в стресових ситуаціях. Довготривалі несприятливі явища при щоденному прийомі глюкокортикоїдів можуть переважувати їх сприятливі дії. Однак у жінок навіть легкий дефіцит 21-ОН може впливати на розвиток безпліддя й гірсутизму.

11 – у деяких хворих із недостатністю 11 β -гідроксилази гіпертензія зберігається навіть за умов адекватного лікування глюкокортикоїдами. У таких випадках може бути доцільним призначення

спіронолактону, щоб протидіяти надлишку мінералокортикоїдів.

Скорочення

ВДНЗ – вроджена дисфункція надниркових залоз;

ГнРГ – гонадотропін-рилізінг гормон (трипторелін);

ДГЕА-С – дигідроепіандростерону сульфат;

ЛХГ – людський хоріонічний гонадотропін;

СПКЯ – синдром полікістозу яєчників;

17-ОНР – 17-гідроксипрогестерон;

SD – стандартне відхилення;

$\Delta 4$ – андростендіон;

21-ОН – 21-гідроксилаза;

3 β -HSD – 3 β -гідроксистероїддегідрогеназа;

P450 – цитохром P450.

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

Інформаційний бюлетень для хворих

Глюкокортикоїд-індукований остеопороз

ЩО ТАКЕ ГЛЮКОКОРТИКОЇД-ІНДУКОВАНИЙ ОСТЕОПОРОЗ?

Остеопороз — це деструкція кісток. Глюкокортикоїд-індукований остеопороз (ГІО) — це остеопороз, що розвивається в людей, які отримують специфічні гормональні препарати — глюкокортикоїди. Остеопороз підвищує ризик порушення цілісності кісток (переломів).

Глюкокортикоїди — це синтетичні (штучно створені) гормони, також відомі як стероїди. До них належать такі препарати, як преднізолон, кортизон, гідрокортизон та дексаметазон.

Основні стани, які лікуються глюкокортикоїдами:

- ревматоїдний артрит або вовчак;
- астма або хронічна обструктивна хвороба легень;

- запальна хвороба кишечника;
- псоріаз або інші захворювання шкіри;
- трансплантація органів (для зменшення ризику відторгнення).

Глюкокортикоїди приймаються як таблетки, шляхом внутрішньом'язових або внутрішньовенних ін'єкцій, у назальному спреї чи інгаляторі і навіть як шкірна мазь або крем.

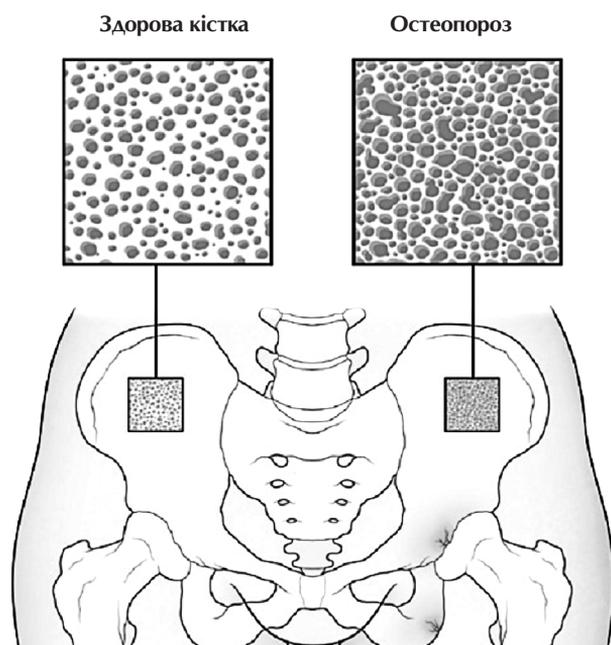
ЧИ ЗНАЄТЕ ВИ?

Глюкокортикоїди, які людина отримує у вигляді таблеток, внутрішньовенно або через шкірні ін'єкції, можуть спричиняти ГІО

ЩО СПРИЧИНЯЄ ГІО?

Зазвичай наш організм постійно змінює стару кісткову тканину на нову. Однак глюкокортикоїди можуть посилювати руйнування старих кісток та уповільнювати формування нових. Це може призводити до стоншення кісток. Слабкі кістки можуть легко ламатись навіть унаслідок незначних падінь (так званий «звичайний перелом»). У деяких людей переломи відбуваються взагалі без будь-якої причини. Переломи кісток можуть бути важкими та болючими, впливати на вашу здатність рухатися, ходити та обслуговувати себе.

Глюкокортикоїди починають ослаблювати ваші кістки протягом перших 3-х місяців прийому. Швидкість втрати кісткової маси найвища протягом перших 6 місяців лікування, але продовжується до того часу, поки ви отримуєте глюкокортикоїди. Чим більша доза препарату, тим вищий ризик розвитку ГІО. Але навіть малі дози можуть із часом викликати ГІО. Тому експерти рекомендують лікарям приписувати найменші з можливих дози на найкоротший період.



Стаття надійшла до редакції 10 грудня 2013 р.

Ерін Юрій Серафимович, дитячий лікар-ендокринолог
79010, м. Львів, вул. Острозького, 1. Тел. (0432) 276-95-61
E-mail: yyerin@ukr.net

ХТО МАЄ НАЙВИЩИЙ РИЗИК РОЗВИТКУ ГІО?

Деякі особи, які приймають глюкокортикоїди, мають вищий ризик розвитку ГІО:

- жінки під час менопаузи;
- чоловіки віком старше 50 років;
- ті, хто попередньо вже мав переломи;
- особи, які мають інші чинники ризику розвитку остеопорозу, а саме:
 - ◆ не одержують достатньої кількості кальцію та вітаміну D;
 - ◆ курять сигарети;
 - ◆ випивають алкогольні напої 3 або більше разів за добу;
 - ◆ мають остеопороз у сімейному анамнезі.

ЯК ВИ МОЖЕТЕ ДОВІДАТИСЯ, ЩО ВАШІ КІСТКИ СТОНШУЮТЬСЯ?

Дослідження мінеральної щільності кісток (також відоме як денситометрія) визначає міцність ваших кісток. Це просте й безболісне обстеження використовує низькодозову рентгенографію і дає змогу спрогнозувати ваші ризики для виникнення переломів. Ваш лікар також може обстежити ваш хребет на наявність переломів, використовуючи рентгенологічне дослідження або МРТ (магнітно-резонансну томографію).

ЯК ВАМ ЗНИЗИТИ СВОЇ РИЗИКИ РОЗВИТКУ ГІО?

Якщо ви одержуватимете глюкокортикоїди протягом 3-х або більше місяців, ви можете знизити ризик ГІО так:

- виконувати активні фізичні вправи, такі як ходьба, біг або танці;
- припинити куріння, якщо ви курите;
- обмежити себе у вживанні алкогольних напоїв (не більше 2-х доз щоденно).

Лікарі також рекомендують уживання харчових добавок із кальцієм та вітаміном D, навіть якщо ви одержуєте глюкокортикоїди менше 3-х місяців. Ваш лікар має сказати вам, в якій дозі приймати ці препарати, а також може оцінити ваш ризик переломів та запропонувати способи їх уникнення. Особам із особливим ризиком розвитку остеопорозу потрібно приймати препарати кальцію і вітаміну D в необхідній дозі.

ХТО ПОТРЕБУЄ ПРИЙОМУ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЗАХИСТУ КІСТОК?

Ваш лікар перегляне ваш анамнез, оцінить теперішній стан здоров'я та дозу глюкокортикоїдів, щоб зменшити ризики остеопорозу. Експерти рекомендують терапію для захисту кісток для певних груп пацієнтів, які одержують глюкокортикоїди принаймні 3 місяці:

- жінки під час менопаузи;
 - чоловіки віком старше 50 років.
- Наступні групи теж можуть потребувати вживання ліків для захисту своїх кісток:
- чоловіки та жінки з високим ризиком остеопорозу, навіть якщо вони одержують глюкокортикоїди менше ніж 3 місяці;
 - жінки перед менопаузою та чоловіки до 50 років, які мали часті переломи в минулому.

ЯКІ ВИДИ МЕДИКАМЕНТІВ ДОПОМАГАЮТЬ ЗБЕРЕГТИ КІСТКИ?

Крім препаратів кальцію і вітаміну D, використовують 2 типи медикаментів. Ваш лікар визначить, який із них ліпший для вас.

Бісфосфонати утримують кістки міцними, уповільнюючи їх руйнування. Ці ліки зменшують ризик переломів стегон і хребта (проте мають обмежені показання для використання в дітей).

Теріпаратид (рекомбінантний людський ПТГ) допомагає організму будувати нові кістки та робить їх міцнішими. Він також зменшує ризик переломів.

Запитайте вашого лікаря, чи потрібне вам проведення денситометрії та в якій дозі треба приймати кальцій і вітамін D. Якщо ви потребуєте прийому медикаментів для захисту кісток, обговоріть із вашим лікарем терміни прийому ліків, їх можливі побічні ефекти та будь-які інші питання, що стосуються вашого здоров'я.

ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ

- Чи є в мене ризик розвитку остеопорозу?
- Чи потрібні мені ліки від остеопорозу? Який тип медикаментів мені потрібний?
- Як часто мені слід проводити обстеження кісткової щільності?
- Чи потрібно мені додатково вживати харчові добавки з кальцієм та вітаміном D? Скільки саме?
- Як довго я потребуватиму прийому глюкокортикоїдів?
- Чи має мене оглянути ендокринолог?

Діти, хвороби та здоров'я кісток

ЧОМУ ЗДОРОВ'Я КІСТОК ВАЖЛИВЕ ДЛЯ ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ?

Кістки — це жива тканина, яка змінюється протягом нашого життя шляхом розпаду тканини старих кісток і формування нових. Саме дитячий та підлітковий вік найбільш важливий для формування міцного скелета.

Найбільші зміни в розмірі та міцності кісток відбуваються в пубертаті, коли гормони сприяють пришвидшенню росту кісток. Кістки стають не тільки довгими й ширшими, а й набувають щільності (товщини). Люди досягають свого піку кісткової маси — їх величини і щільності — у пізньому підлітковому віці або на початку двадцятиліття. Починаючи з 30 років, деякі кістки починають поступово втрачати масу, що є нормальною частиною старіння.

Чим більше кісткової маси було «накопичено» в дитячому та підлітковому віці, тим краще ми захищені від втрати кісткової маси, яка може призвести до остеопорозу (стоншення, крихкість кісток) та переломів кісток у подальшому житті.

ЩО ВПЛИВАЄ НА ЗДОРОВ'Я КІСТОК У ДІТЕЙ?

Гени, які ми успадкували, наші гормони та наш спосіб життя впливають на досягнення максимальної кісткової маси. Найбільший вплив на це мають генетичні чинники. Але для досягнення свого повного «генетичного потенціалу» дитина потребує достатньої кількості певних гормонів на тлі здорового харчування та занять фізкультурою.

Гормон росту та статеві гормони (естрогени й тестостерон) у підлітковому віці мають винятково важливе значення для побудови кісток як у хлопців, так і в дівчат. Підтримання нормальної маси тіла та достатнє надходження вітаміну D, кальцію, білків і фізична активність також важливі для здоров'я кісток. Кальцій — це найважливіший складник для побудови міцних здорових кісток, а вітамін D допомагає організму засвоювати кальцій. Інтенсивна фізична активність, вправи (біг, стрибки) сприяють побудові м'язів та міцності кісток.

У хлопців найактивніше накопичення кісткової маси зазвичай відбувається раніше, ніж у дівчат, і тому в них менша схильність до розвитку остеопорозу. Дівчатам для максимально можливого укріплення кісток треба бути уважними до використання дієт і фізичних вправ. У тих, хто надмірно займається фізкультурою або має значний дефіцит маси тіла (як при анорексії), може порушитись менструальний цикл. У дівчат, у яких не почався або припинився менструальний цикл,

часто відмічається низький рівень естрогенів, що може завдати шкоди здоров'ю кісток.

За необхідності кількість кісткової маси у вашої дитини може бути виявлена за допомогою спеціального дослідження — денситометрії.

ЧИ ЗНАЄТЕ ВИ?

Вітамін D насправді не лише вітамін, а й гормон. Справжні вітаміни, наприклад А, В та С, не виробляються в організмі. Вони надходять з їжею та продуктами (подібно до таблеток). Натомість основна частина вітаміну D утворюється безпосередньо в нашому організмі.

ЧИ ОДЕРЖУЄ ВАША ДИТИНА ДОСТАТНЮ КІЛЬКІСТЬ ВІТАМІНУ D ТА КАЛЬЦІЮ?

Вітамін D. Вітамін D продукується переважно тоді, коли наша шкіра опромінюється сонячним світлом. Діти одержують вітамін D, бавлячись на сонці, проте лише в деякі пори року чи частини доби сонячне світло найсильніше. Сонцезахисні засоби блокують вплив сонячного проміння на шкіру, що заважає утворенню вітаміну D в нашому організмі.

Певну кількість вітаміну D ми одержуємо з їжею, проте дуже мало продуктів харчування його містить. У деякі продукти спеціально додають вітамін D, наприклад, у дитяче харчування та деякі злакові суміші.

Діти грудного віку потребують принаймні 400 МО (міжнародних одиниць) вітаміну D щодня. Діти на природному вигодовуванні можуть одержувати добавки, що містять вітамін D, коли вміст вітаміну D в материнському молоці зменшується. Старші діти та підлітки потребують щонайменше 600 МО вітаміну D на добу.

Діти та підлітки з темною шкірою, з обмеженим доступом до сонячного опромінення, з ожирінням та деякими хронічними захворюваннями більше схильні до утворення дефіциту вітаміну D. Таким дітям потрібно більше ніж 600 МО для підтримання нормального рівня вітаміну D. Простим обмеженням крові можна виявити брак вітаміну D. Але це обмеження рекомендовано лише дітям, які входять до групи ризику щодо погіршення стану кісток.

Кальцій. Рекомендоване надходження кальцію за добу в дітей та підлітків залежить від віку:

- 0–6 місяців — 210 мг
- 7–12 місяців — 270 мг
- 1–3 роки — 500 мг
- 4–8 років — 800 мг
- 9–18 років — 1300 мг

ДЕЯКІ ЧИННИКИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РОЗВИТОК ЗДОРОВИХ КІСТОК

Гормональні порушення:

- дефіцит гормону росту;
- дефіцит тестостерону або естрогенів;
- цукровий діабет.

Хронічні захворювання:

- запальні хвороби (артрити, захворювання кишечника);
- рак;
- захворювання, що призводять до іммобілізації (дистрофія м'язів, дитячий церебральний параліч).

Медикаменти:

- кортикостероїди (при ревматоїдному артриті, астмі);
- протисудомні (при епілепсії);
- ліки, які пригнічують імунну систему (при злоякісних захворюваннях).

Поведінкові:

- довготривала нерухомість;
- надмірні фізичні вправи, які порушили менструальний цикл;
- куріння.

Харчові порушення:

- ожиріння;
- порушення всмоктування їжі;
- дефіцит вітаміну D.

ЩО ВИ МОЖЕТЕ ЗРОБИТИ ДЛЯ ТОГО, ЩОБ ДОПОМОГТИ ВАШІЙ ДИТИНІ ЗБЕРЕГТИ КІСТКИ МІЦНИМИ?

Ви можете стати прикладом для своєї дитини, формуючи звички, потрібні для утворення здорових кісток. Тримайте під рукою збагачені кальцієм продукти та заохочуйте фізичну активність. Розмовляйте про здоров'я кісток вашої дитини під час консультацій із педіатром або сімейним лікарем.

ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ

- Скільки кальцію та вітаміну D потребує моя дитина?
- Як мені дізнатися, чи моя дитина достатньо отримує цих речовин?
- Чи моя дитина потребує обстеження для виявлення дефіциту вітаміну D?
- Чи може моя дитина приймати харчові добавки з вітаміном D або кальцієм? Скільки?
- Якщо в моєї дитини гормональне порушення, яке може вплинути на кістки, чи потрібно мені звернутися до ендокринолога?
- Що ще я можу зробити, щоб допомогти своїй дитині побудувати міцні кістки?

ВИСОКИЙ КАЛЬЦІЙ У КРОВІ (ГІПЕРКАЛЬЦІЄМІЯ)

ЩО ТАКЕ ВИСОКИЙ КАЛЬЦІЙ У КРОВІ?

Особи з високим рівнем кальцію, який називають гіперкальціємією, мають рівень кальцію в крові вище нормального.

Кальцій — це мінерал, що міститься переважно у ваших кістках, які він будує та підтримує їх міцність. Невелика кількість кальцію також є у м'язах та клітинах крові, де він виконує кілька важливих функцій:

- допомагає м'язам скорочуватись;
- допомагає нервам та мозку нормально працювати;
- допомагає регулювати (контролювати) серцевий ритм і кров'яний тиск.

Високий рівень кальцію в крові часто не викликає ніяких проблем зі здоров'ям. Але з часом деякі патологічні стани, які супроводжуються високим рівнем кальцію в крові (наприклад, унаслідок збільшення утворення гормонів паращитоподібних залоз), можуть призвести до остеопорозу (стоншення кісток) та каменів у нирках. Дуже високий кальцій крові може викликати серйозніші проблеми, зокрема ниркову недостатність, порушення серцевого ритму, сплутаність свідомості й навіть кому.

ЧИ ЗНАЄТЕ ВИ?

Гормональні проблеми — лише деякі з багатьох можливих причин високого вмісту кальцію в крові.

ЯК ВАШ ОРГАНІЗМ КОНТРОЛЮЄ РІВНІ КАЛЬЦІЮ В КРОВІ?

Зазвичай ваш організм контролює кальцій крові завдяки регуляції рівня низки гормонів.

Коли рівень кальцію в крові знижується, ваші паращитоподібні залози (4 горохоподібні залози на шиї) продукують гормон, який називається паратиреоїдним гормоном (ПТГ). Рівень ПТГ допомагає вашим кісткам вивільняти кальцій у кров.

Вітамін D теж важливий у дотриманні рівнів кальцію в нормальних межах. Вітамін D, який насправді подібний до гормону, допомагає організму засвоювати кальцій і переміщати його з кишечника в кров.

Разом ПТГ і вітамін D одночасно з іншими гормонами та мінералами допомагають переміщувати кальцій до або з тканин тіла, зберігаючи кальцій крові в нормальних межах.

ЯКІ ПРИЧИНИ ВИСОКОГО РІВНЯ КАЛЬЦІЮ В КРОВІ?

Найчастішою причиною високого кальцію в крові є стан, який називають первинним гіперпа-

ратиреозом. За цього патологічного стану одна або більше паращитоподібних залоз продукують надлишок ПТГ. Це своєю чергою спричиняє вивільнення з кісток у кров великої кількості кальцію. Жінки віком понад 50 років більше за інших схильні до цієї патології.

Деякі види раку, найчастіше рак молочної залози, рак легень або множинна мієлома (один із видів раку крові) також можуть зумовлювати високий вміст кальцію в крові. Зазвичай це відбувається на пізніх стадіях раку.

До менш частих причин гіперкальціємії належать такі хвороби:

- деякі інфекційні захворювання, такі як туберкульоз;
- деякі автоімунні захворювання, такі як саркоїдоз;
- гормональні порушення, такі як надмірна активність щитоподібної залози (гіпертиреоз);
- генетичний стан, який називається сімейною гіпокальціємією гіперкальціємією;
- ниркова недостатність.

Інші рідкісні причини високого кальцію в крові:

- деякі медикаменти, такі як літій (для лікування психічних хвороб) або, рідше, тіазидові сечогінні;
- тривале вживання дуже великої кількості кальцію або молока з антацидами;
- тривалий прийом надмірної кількості вітаміну D або вітаміну А;
- малорухливість із прикутістю до ліжка протягом принаймні кількох тижнів у поєднанні з деякими кістковими захворюваннями, зокрема із хворобою Педжета;
- харчування через зонд або внутрішньовенно;
- сильне зневоднення.

ЯК ДІАГНОСТУЮТЬ ВИСОКИЙ РІВЕНЬ КАЛЬЦІЮ В КРОВІ?

Лікарі виявляють гіперкальціємію за результатами вимірювання рівня кальцію в крові. Для уточнення причини ваш терапевт або сімейний лікар може перевірити рівні ПТГ і вітаміну D, а також функцію нирок і рівень кальцію в сечі. Ваш лікар може зробити інші тести для подальшої оцінки вашого стану, зокрема перевірити рівень фосфору в крові. Інструментальні обстеження теж можуть бути корисними, наприклад, оцінка мінеральної щільності кісткової тканини, сонографія чи інші види сканування.

ЯК ЛІКУЮТЬ ГІПЕРКАЛЬЦІЄМІЮ?

Ваше лікування залежатиме від причини, яка викликала підвищення кальцію в крові. У ціло-

му найліпша терапія — та, яка усуває причину гіперкальціємії. Наприклад, пацієнти з первинним гіперпаратиреозом, котрі мають клінічну картину, зазвичай потребують хірургічного лікування для видалення уражених паращитоподібних залоз.

До того часу, поки не буде визначено основної причини, лікування може включати лікарські засоби для поліпшення рівня кальцію в крові. Коли рівень кальцію в крові небезпечно високий, пацієнт може потребувати госпіталізації для повернення кальцію в крові до безпечного рівня. Можливо, ви не потребуватимете лікування, якщо рівень кальцію в крові підвищений незначно або у вас не розвинулося жодних проблем зі здоров'ям. У такому випадку ваш лікар продовжить спостереження за вашим станом протягом довшого часу. Обговоріть із вашим терапевтом або сімейним лікарем вибір найкращого лікування.

СИМПТОМИ ГІПЕРКАЛЬЦІЄМІЇ

Високий рівень кальцію в крові може не мати жодних симптомів або може викликати:

- м'язову слабкість;
- втомлюваність;
- закрепи;
- нудоту;
- мінливість настрою;
- сплутаність свідомості.

ЗАПИТАННЯ ДО ЛІКАРЯ

- Що стало причиною гіперкальціємії в мене?
- Якого лікування я потребую?
- Які переваги та недоліки в кожного із призначених видів лікування?
- Які ознаки небезпечного підвищеного рівня кальцію в крові?
- Чи має мене оглянути ендокринолог?

«ДАВИД І ГОЛІАФ» ФАРМАЦЕВТИКИ В ГОНЦІ З ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК ІНСУЛІНУ

By Bill Berkrot, 9.10. 2013, <http://www.reuters.com/article/2013/10/09/>

Лікарі та хворі на цукровий діабет давно мріяли про пероральний інсулін, але мусили відмовлятися від цієї мрії, бо вважалося, що інсулін нежиттєздатний у вигляді таблеток. Однак пероральний інсулін може бути готовий до випуску наприкінці цього або на початку наступного десятиліття. Його розробкою займаються дві компанії — Oramed Pharmaceuticals Inc. і Novo Nordisk. Концепція перорального інсуліну як спосіб відмінити людям із діабетом 1 типу щоденні ін'єкції інсуліну виникла приблизно в 1930-х роках. Але тривалий час вона не приносила результату, бо інсулін, як білок, що складається з амінокислот, руйнується ферментами в травній системі. У той час як скептицизм із приводу життєздатності інсуліну в таблетках залишається високим, Novo Nordisk і Oramed Pharmaceuticals Inc. вважають, що вони винайшли рішення, які дозволять інсуліну витримати дію травних соків. «Ми створили технології, і ми бачили результати дослідження на тваринах і початкових випробувань на людях, тож це не так неможливо, як десятиліття тому», — зазначив Peter Kurtzhals, голова відділу досліджень діабету Novo Nordisk. Oramed Pharmaceuticals Inc. почала залучати пацієнтів до II фази клінічних випробувань. Компаніям Novo Nordisk та Oramed Pharmaceuticals Inc. належить пройти ще довгий шлях, щоб отримати затвердження регламенту. Вони повинні довести цінність своїх пероральних препаратів у великих клінічних випробуваннях, відсутність жодних ускладнень з боку серцево-судинної системи або інших серйозних побічних ефектів. Лікарі стверджують, що сьогодні, крім ін'єкцій інсуліну, жодні інші його препарати не відповідають стандартам безпеки й ефективності. Серед минулих невдач альтернативних систем надходження в організм інсуліну — відмова у 2007 році компанії Pfizer Inc. від інгаляційного інсуліну. Основна привабливість перорального інсуліну, якщо б він працював, була б у тому, що будь-який ужитий інсулін від травного тракту потрапив би безпосередньо до печінки. «Це набагато природніший фізіологічний підхід», — переконаний доктор Joel Zonszein, директор клінічного діабетологічного центру в Медичному центрі Монтефіоре, Нью-

Йорк. Оскільки система травлення може зруйнувати інсулін протягом кількох секунд, підходи компаній Novo Nordisk та Oramed Pharmaceuticals Inc. у створенні таблеток інсуліну передбачають розробку захисного покриття та молекулярних компонентів, щоб допомогти поглинанню достатньої кількості інсуліну для забезпечення ефективного глікемічного контролю. «Ризик, як і раніше, високий для цього типу проекту. Але шанси на успіх вирости досить різко в наших планах порівняно з тим, що було спочатку», — стверджує Peter Kurtzhals. Директор Oramed Pharmaceuticals Inc. Nadav Kidron бачить пероральний інсулін як можливість урятувати мільярди доларів у витратах на охорону здоров'я завдяки затримці ускладнень, пов'язаних із цукровим діабетом. «Ми могли б зменшити такі ускладнення, як сліпота й ампутації», — пояснив Nadav Kidron.

РІДКІСНА МУТАЦІЯ ЗАХИЩАЄ ПРОТИ ДІАБЕТУ. МЕТА — ЛІКИ

Dr. Stefánsson, Nat Genet. Published online March 2, 2014

Нова рідкісна генетична мутація, яка наявна лише в 0,4 % людей, зменшує ризик розвитку цукрового діабету 2 типу на 65 %. Результати дослідження опубліковані он-лайн в Nature Genetics консорціумом міжнародних дослідників на чолі з Jason Flannick, доктором філософії Массачусетського загального госпіталю в Бостоні. Один з авторів, Kári Stefánsson, доктор медичних наук (Ісландія), повідомив Medscape Medical News, що «це другий приклад з відносно рідкісним дефектом у геномі, який захищає від діабету 2 типу, з відносно великим ефектом. Ген втрачає свою функцію, і це виявляється вигідним за нинішніх умов, що дещо суперечить здоровому глузду». Важливо те, що мутація знаходиться «в гені, який відповідає за синтез переносника цинку. За цих умов знижується транспорт цинку, що, здається, захищає від діабету 2 типу, так що все це має сенс, — сказав він. — Крім того, ми дивилися на ці мутації в контексті 750 інших захворювань, і ми не бачили жодного впливу на них, так що єдине, що мутація робить, це захищає від діабету 2 типу, не підвищуючи ризик розвитку будь-якого іншого захворювання».

Таким чином, доктор Stefánsson вважає, що все вказує на відносно «чисту» мішень для розробки

ліків. «Що потрібно зробити зараз — вивчати можливість використання протеїну, створеного цим геном, і я думаю, що це стане центром фармацевтичної промисловості протягом майбутніх кількох років», — зазначив учений. Eric Topol, доктор медичних наук Науково-дослідного інституту «Scripps Translational, La Jolla», Каліфорнія, прокоментував: «Це дуже важливе відкриття — захист від діабету 2 типу за допомогою дуже рідкісних мутацій у гені цинку — переносника (ZnT8)». Він погоджується, що це має велике значення для відкриття нових ліків. «Це відкриває шлях для цілого нового напрямку розробки ліків», — вважає Eric Topol. Проте консорціум учених на чолі з доктором Flannick попереджає: «Потрібна значна робота для розуміння того, як саме зниження активності ZnT8 зменшує ризик розвитку цукрового діабету 2 типу».

ВООЗ ДІЛИТЬ НАВПІЛ СВОЇ ПОПЕРЕДНІ ДІЄТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО СПОЖИВАННЯ ЦУКРУ

Jenni Laidman, March 06, 2014, <http://www.medscape.com/>

Нові директиви, запропоновані Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), радять різко скоротити споживання цукру — удвічі більше, ніж у попередній рекомендації: для кожної людини споживання цукру має бути меншим на 10 % від денної норми калорій. ВООЗ запрошує до кінця місяця надавати коментарі на пропоновані керівні настанови, які були представлені пресі на брифінгу в Женеві 5 березня 2014 року доктором Francesco Branca, директором ВООЗ із харчування, здоров'я та розвитку. Ця пропозиція заснована на систематичних оглядах наукових досліджень у галузі впливу цукру на збільшення маси тіла й карієс зубів та радить дорослим і дітям споживати менше 5 % калорій у вигляді так званого «вільного цукру». Але ВООЗ не повністю відмовилася від своєї ранньої рекомендації щодо 10 %, яку вона прийняла у 2002 році. Нову рекомендацію щодо 5 % позначено написом «умовно», а 10 % — як «настійну рекомендацію». «Вільний цукор», згаданий у керівних настановах, це всі моносахариди й дисахариди, додані в їжу виробником, кухарем або споживачем, а також цукор, який природно міститься в меду, сиропі, фруктових соках і фруктових концентратах. Керівні настанови не обмежують цукор, що міститься в цілих фруктах або молоці.

Для дорослої людини, яка споживає 2000 калорій на добу, 5 % означатиме споживання не більше ніж близько 2 столових ложок (25 г) цукру щодня, тобто менше, ніж міститься цукру в одному безалкогольному напої. Керівні принципи призначені для вирішення таких проблем, як ожиріння й карієс, зазначив доктор Branca в ході прес-конференції:

«Від ожиріння страждають півмільярда людей у світі, і зростання кількості таких людей спостерігається в усіх вікових групах, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходів». «Карієс — одне з найпоширеніших неінфекційних захворювань, яке створює дискомфорт, біль і потребує до 5 % від бюджету охорони здоров'я», — додав він. Доктор Branca зазначив, що зниження споживання цукру дітьми до 10 % калорій може сприяти меншому ураженню карієсом. Скорочення вдвічі споживання цукру матиме ще більші переваги. «Для того, щоб повністю припинити руйнування зубів, 5 % має стати відповідною межею», — зазначив доктор Branca. Результати досліджень показали, що скорочення споживання цукру було пов'язано зі зниженням маси тіла, а збільшення споживання цукру призводило до збільшення маси тіла.

Проект основного положення ВООЗ щодо споживання цукру для дорослих і дітей розміщений на сайті: www.who.int/nutrition/sugars_public_consultation/en/.

ДОВГОСТРОКОВІ УСКЛАДНЕННЯ І СМЕРТНІСТЬ У МОЛОДИХ ЛЮДЕЙ ІЗ ДІАБЕТОМ: ДІАБЕТ 2 ТИПУ БІЛЬШ НЕБЕЗПЕЧНИЙ І СМЕРТНОСНИЙ, НІЖ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

Constantino M.I., Molyneaux L., Limacher-Gisler F., Al-Saeed A., Luo C., Wu T., Twigg S.M., Yue D.K., Wong J. Diabetes Care. — 2013. — 36. — P. 3863–3869

Це довгострокове клінічне дослідження охоплювало хворих на цукровий діабет, які перебували на лікуванні в Австралії, порівнювало результати 354 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2), у яких захворювання почалося у віці від 15 до 30 років, із результатами 470 пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу (ЦД1), які мали аналогічний вік початку захворювання. Пацієнтів спостерігали в середньому протягом більш ніж 20 років в обох групах. Порівнювали кілька показників, зокрема наявність ретинопатії, нейропатії, ішемічної хвороби серця, інсульту, будь-яких макросудинних ускладнень, функції нирок і смертність. На додаток до типу діабету багатовимірні моделі контролювали вік, стать, етнічну приналежність, кров'яний тиск, індекс маси тіла, HbA1c, рівень холестерину і тригліцеридів, альбумінурію, куріння й гіполіпідемічну терапію. Отримано такі результати: для середнього періоду спостереження 21,4 і 23,4 року в когортах ЦД2 та ЦД1 відповідно помер 71 пацієнт із 824 (8,6 %). Значне перевищення смертності відзначено в групі ЦД2 (11 % порівняно з 6,8 %, $p = 0,03$) з підвищеною небезпекою смерті (відношення ризиків 2,0 [95 % ДІ 1,2–3,2], $p = 0,003$). Смерть у групі ЦД2 наставала після значно коротшого терміну

захворювання – 26,9 проти 36,5 року, $p = 0,01$) й у відносно молодому віці. Відмічалися також біль, часті випадки смерті від серцево-судинної патології в групі ЦД2 (50 % проти 30 %, $p < 0,05$). Незважаючи на аналогічний ступінь глікемічного контролю і меншу тривалість захворювання, поширеність альбумінурії і менш сприятливі чинники серцево-судинного ризику були вищими в групі ЦД2, навіть невдовзі після початку діабету. Кількість нейропатій і макросудинних ускладнень була також більшою в групі ЦД2 ($p < 0,0001$). Автори дійшли висновку, що початок ЦД2 в молодшому віці означає більш несприятливий фенотип діабету і пов'язаний з вищою смертністю, більшою кількістю ускладнень і несприятливих серцево-судинних факторів ризику захворювань порівняно з ЦД1.

МЕТАБОЛІЧНА БЕЗПЕКА ГОРМОНА РОСТУ В ДІТЕЙ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ В ПОЄДНАННІ З ІДІОПАТИЧНИМ ДЕФІЦИТОМ ГОРМОНА РОСТУ

Bonfig W., Molz K., Woelfle J. et al. J. Pediatr. — 2013. — 163 (4). — P. 1095–8.e4

Метою дослідження була оцінка метаболічних наслідків дії гормону росту (ГР) у дітей із цукровим діабетом (ЦД) 1 типу.

Дослідження спрямоване на проведення аналізу метаболічних змін у 37 пацієнтів дитячого віку з дефіцитом ГР і ЦД 1 типу. Основними критеріями оцінки були зміни показників глікованого гемоглобіну (HbA1c) і щоденної потреби в інсуліні під час лікування ГР дітей з дефіцитом гормону росту і ЦД 1 типу порівняно з великою когортою підлітків, які мали тільки ЦД 1 типу. 37 пацієнтів із ЦД 1 типу та діагнозом ідіопатичного дефіциту ГР, встановленим після початку діабету, порівнювалися з 48 856 пацієнтами із ЦД 1 типу. Після поправки на вік, стать, тривалість діабету та міграцію була помічена значна різниця в середній щоденній потребі в інсуліні між двома групами (1,0 МО/кг/добу в пацієнтів з дефіцитом ГР і ЦД 1 типу проти 0,85 МО/кг/добу в контрольній групі, $p < 0,01$) і стандартне відхилення (SDS) зросту (-2,0 SDS у дітей з дефіцитом ГР і ЦД 1 типу проти 0,03 SDS — у контрольній групі, $p < 0,0001$). Не було істотного розходження між групами в показниках HbA1c (8,1 % \pm 1,4 % у пацієнтів з дефіцитом ГР і ЦД 1 типу проти 8,2 % \pm 1,7 % — у пацієнтів лише з ЦД 1 типу, $p > 0,05$). Автори дійшли висновку, що в пацієнтів із ЦД 1 типу, які отримують ГР, слід враховувати необхідність збільшення добової потреби в інсуліні. За умов адекватної дози інсуліну під час лікування ГР метаболічний контроль не порушується.

ЕКОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ ВИНИКНЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ

Knip M., Simell O. Cold Spring Harb. Perspect Med. — 2012. — July. — 2 (7)

Цукровий діабет (ЦД) 1 типу сприймається як хронічне імуноопосередковане захворювання із субклінічним продромальним періодом та характеризується втратою функції β -клітин підшлункової залози, що продукують інсулін, у генетично схильних суб'єктів. Найважливіші гени, що сприяють хворобі, розташовані в локусі HLA-DQ на короткому плечі хромосоми 6 (Pociot зі співавт., 2010). Було підраховано, що ураження генів HLA пояснює лише близько половини випадків генетичної схильності до цього захворювання, тимчасом як інша половина зумовлена генетичними поліморфізмами, не пов'язаними з HLA. Проте в лише відносно невеликої частки генетично схильних осіб відбувається прогресування до клінічної стадії захворювання. Це означає, що необхідна наявність додаткових чинників, щоб викликати й керувати процесом захворювання в генетично схильних суб'єктів.

Вплив чинників навколишнього середовища вже давно враховують у патогенезі ЦД 1 типу як тригерів і підсилювачів руйнування β -клітин (Åkerblom та співавт., 2002; Knip та співавт., 2005; Peng і Hagopian, 2006). Кілька ліній доказів підтверджують критичну роль екзогенних факторів у патогенезі ЦД 1 типу. Дослідження монозиготних близнюків показали, що тільки 13–33 % попарно захворюють на ЦД 1 типу (Барнетт та співавт., 1981; Капріо та співавт., 1992). Це означає, що існують набуті генетичні розлади або диференційований передбачуваний вплив екологічних чинників. Географічна мінливість у частоті виникнення ЦД 1 типу в дітей помітна навіть серед населення білої раси (Caucasian) з найнижчим річним приростом серед країн Європи: у Македонії — 3,2 : 100 000 дітей віком до 15 років (The European ACE Study Group, 2000), тоді як найвищий рівень спостерігався у Фінляндії, сягнувши у 2006 році 63 : 100 000 дітей (Knip, 2011). Цю різницю захворюваності майже у 20 разів навряд чи можна пояснити лише генетичними чинниками. Крім того, істотне збільшення захворюваності на ЦД 1 типу серед дітей в останні десятиліття не може бути наслідком тільки підвищеної сприйнятливості генетичної захворюваності в популяції, але значною мірою викликане змінами у способі життя й навколишнього середовища.

Міграційні дослідження показують, що захворюваність на ЦД 1 типу збільшилася в групах населення, які переїхали з регіонів із низькою захворюваністю в місцевості з високою, і ці дані також підтверджують вплив умов навколишнього середовища. Накопичені дані доводять, що частка

пацієнтів з високим ступенем ризику HLA-генотипів знизилася за останні десятиліття серед хворих з уперше виявленим ЦД 1 типу, у той час як частка осіб з низьким рівнем ризику або навіть захисних HLA-генотипів збільшилася (Hermann та співавт., 2003; Gillespie та співавт., 2004). Ці дані асоціюються з підвищеним впливом навколишнього середовища, у результаті чого спостерігається клінічна прогресія випадків ЦД 1 типу з меншою генетичною схильністю. Сьогодні розглядають екологічні тригери й детермінанти ЦД 1 типу з акцентом на останніх спостереженнях.

Дані різних авторів свідчать про вплив на розвиток ЦД 1 типу вірусних інфекцій, зокрема ентеровірусів, вірусів Коксаки, ротавірусів, цитомегаловірусів, вірусів епідемічного паротиту, краснухи, Ljungan virus і ретровірусів. Також розглядається вплив харчування з раннім введенням прикорму, гіповітаміноз D, інтенсивне зростання і зміна маси тіла. Ідентифікація екзогенних факторів, зокрема екологічних тригерів, щодо стимулювання автоімунного ураження β -клітин та розвитку ЦД 1 типу все ще перебуває на ранніх стадіях і спрямована на запобігання ЦД 1 типу. Обмеження або запобігання впливу несприятливих чинників навколишнього середовища, імовірно, може виявитись ефективним для профілактики ЦД 1 типу, тому що такий підхід може бути використаний щодо всього населення або принаймні для населення з підвищеною генетичною сприйнятливістю. Це припущення має вирішальне значення, враховуючи те, що на спорадичні випадки ЦД 1 типу припадає 83–98 % загальної кількості дітей з уперше виявленим цукровим діабетом, відповідно до порівняльного Європейського опитування (The EURODIAB ACE Study Group and The EURODIAB ACE Substudy 2 Study Group, 1998). Результати другого пілотного дослідження проекту TRIGR показують, що можна маніпулювати спонтанною появою автоімунного ушкодження β -клітин дієтичними змінами в ранньому віці в осіб з високим ризиком. Це перша ознака того, що зміни навколишнього середовища можуть вплинути на природну історію доклінічного ЦД 1 типу (Knip та співавт., 2010). Необхідні додаткові дослідження для окреслення ролі чинників навколишнього середовища та їх взаємодії з генами в розвитку автоімунного ушкодження β -клітин і виникненні ЦД 1 типу.

ПЕРЕПИСУЮЧИ ЗАКОНИ ПОМПОВОЇ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ

<http://www.medscape.com>

27 вересня 2013 р. у сфері медичних технологій в ендокринології сталася визначна подія. «Компанія Medtronic Inc., США» оголосила про затвердження з боку Управління з нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) своєї нової системи, яка є першим кроком до створення штучної

підшлункової залози, що, без перебільшення, стало справжнім проривом. Ця система практично ідентична системі Paradigm®Veo™ (Medtronic), яка вже кілька років доступна в Україні та інших країнах Європи, і становить собою не що інше, як першу інсулінову помпу, яка може використовувати систему безперервного моніторингу рівня глюкози для автоматичного зупинення подачі інсуліну, що допомагає уникнути потенційно небезпечних епізодів гіпоглікемії.

Безперервне моніторування глюкози в крові (CGM) проводиться 24 години на добу, дані оновлюються кожні 5 хвилин. Пацієнти отримують можливість бачити, як змінюється їх рівень глюкози, мінімізуючи кількість проколів пальців для забору крові для визначення рівня глюкози. Помпа безперервно відображає рівень глюкози і зберігає ці дані, які можуть бути використані для аналізу з метою поліпшення контролю за діабетом у пацієнта. Функція автоматичної зупинки подачі інсуліну при гіпоглікемії (LGS) дає змогу автоматичного призупинення подачі інсуліну в разі досягнення заданих рівнів глікемії, що допомагає уникнути потенційно небезпечних епізодів гіпоглікемії.

Нещодавно були опубліковані дві статті, які показують ефективність LGS. Дослідження ASPIRE¹ засвідчило, що в разі використання функції LGS на 30 % знижується кількість епізодів гіпоглікемії і на 40 % знижується кількість часу, який проводять пацієнти у стані нічної гіпоглікемії. У дослідженні LGS Severe Hypo Study results² описано значне зниження кількості випадків нічної гіпоглікемії в пацієнтів, які використовують функцію LGS системи Paradigm®Veo™. Нова система Paradigm®Veo™ особливо підходить особам з нічними епізодами гіпоглікемії, з прихованими епізодами гіпоглікемії та іншим пацієнтам, які бажають поліпшити якість контролю рівня глюкози.

«БАЙЄР» І «РЕГЕНЕРОН» ПРЕДСТАВИЛИ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРЕПАРАТУ «АЙЛІЯ»

[«http://www.medpharmconnect.com»](http://www.medpharmconnect.com)

Компанії «Байєр Хелскер» (Bayer HealthCare) і «Регенерон Фармасьютикалз» (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.) оголосили про позитивні дворічні результати дослідження III фази VISTA-DME з VEGF Trap Eye (розчин афліберцепту для інтравітреальних ін'єкцій) при лікуванні діабетичного макулярного набряку (ДМН).

¹ Bergenstal R.M., Klonoff D.C., Garg S.K. et al. ASPIRE In-Home Study results – NEJM June 22, 2013 // N. Engl. J. Med. – June 22. – 2013. – DOI: 10.1056/NEJMoa1303576.

² Ly T.T., Nicholas J.A., Retterath A. et al. LGS Severe Hypo Study results – ADA, June 2013. Reduction of Severe Hypoglycemia with Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy and Automated Insulin Suspension in Patients with Type 1 Diabetes [abstract] // Diabetes. – 2013. – 62 (suppl. 1). – P. 228–OR.

Результати показали стійке поліпшення гостроти зору з максимальною корекцією (ГЗМК) на тлі двох різних режимів дозування VEGF Trap Eye в порівнянні з лазерною фотокоагуляцією. Пацієнти в дослідженні VISTA-DME були рандомізовані в групи, які отримували або VEGF Trap Eye в дозі 2 мг щомісяця (n = 155), або VEGF Trap Eye в дозі 2 мг кожних два місяці (після 5 щомісячних ін'єкцій спочатку) (n = 152), або порівняльне лікування у вигляді лазерної фотокоагуляції (n = 154).

Як розповів доктор Йорг Меллер, член Виконавчого комітету «Байер Хелскер» і керівник відділу корпоративних розробок, «ДМН — це провідна причина втрати зору в дорослих молодше 50 років. Дворічні результати підтверджують безпеку й ефективність VEGF Trap Eye при лікуванні ДМН, і ми з нетерпінням чекаємо того моменту, коли невдовзі зможемо запропонувати пацієнтам з ДМН інноваційний препарат, на який покладаємо великі надії».

Результати дослідження показали, що через 100 тижнів у пацієнтів, які отримували VEGF Trap Eye по 2 мг щомісяця, спостерігалася середня зміна ГЗМК на 11,5 букви порівняно з вихідною (на 12,5 букви через 52 тижні). У пацієнтів, які отримували VEGF Trap Eye по 2 мг кожних два місяці (після початкових 5 щомісячних ін'єкцій), середня зміна ГЗМК порівняно з вихідною склала 11,1 букви (10,7 букви через 52 тижні). У пацієнтів у групі лікування лазерної фотокоагуляції середня зміна ГЗМК порівняно з вихідною склала 0,9 букви (0,2 букви через 52 тижні). Пацієнти, що брали участь у дослідженні VISTA-DME, звичайно добре переносили препарат VEGF Trap Eye, і показники загальної частоти несприятливих явищ (НЯ), серйозних очних НЯ, позаочних серйозних НЯ в групах лікування VEGF Trap Eye і контрольній групі лазерного втручання були подібними. НЯ були типовими і спостерігалися і в інших дослідженнях у пацієнтів з діабетом, яким проводили інтравітреальну анти-VEGF-терапію. Серед найчастіших очних НЯ, які спостерігалися в дослідженні VISTA-DME, були кон'юнктивальні геморагії, біль в оці і плавучі помутніння склоподібного тіла. Найчастішими позаочними НЯ були гіпертонія, анемія та інфекції сечовивідних шляхів. Артеріальні тромбоемболічні події, за визначенням Групи зі спільного аналізу антитромбоцитар-

ної терапії (Anti-Platelet Trialists' Collaboration), — нефатальний інсульт, нефатальний інфаркт міокарда і судинна смерть — були подібними в групах лікування і в контрольній групі лазерного втручання й зустрічалися з частотою 13 випадків на 155 пацієнтів у групі, яка отримувала VEGF Trap Eye по 2 мг щомісяця, 11 випадків на 152 пацієнти у групі, що одержувала VEGF Trap Eye по 2 мг кожних 2 місяці (після 5 початкових щомісячних ін'єкцій) і 9 випадків на 154 пацієнти в групі лазерного лікування. Зі 155 учасників групи, яка отримувала VEGF Trap Eye по 2 мг щомісяця, померло вісім пацієнтів, зі 152 пацієнтів у групі, що одержувала VEGF Trap Eye по 2 мг кожних 2 місяці (після 5 початкових щомісячних ін'єкцій), — четверо, зі 154 пацієнтів у групі лазерного лікування померло троє. 52-тижневі результати дослідження (первинний аналіз) уже були опубліковані раніше. Повністю дворічні результати дослідження VISTA-DME будуть представлені на майбутніх медичних конференціях. Дворічні результати дослідження, що має подібний дизайн, — VIVID-DME — будуть доступні пізніше, протягом 2014 року. Обидва дослідження, і VISTA-DME, і VIVID-DME, триватимуть, як і планувалося, до 148 тижнів.

VEGF Trap Eye (розчин афліберцепту для ін'єкцій) був дозволений під торговою назвою «Айлія» (Eylea) в Європі, США, Японії, Австралії та багатьох інших країнах до застосування для лікування пацієнтів з неоваскулярною віковою дегенерацією макули (воловою ВДМ). Препарат «Айлія» був також дозволений в Європі для лікування порушення зору внаслідок макулярного набряку на тлі оклюзії центральної вени сітківки (ОЦВС), а також у США, Японії і в окремих країнах Азії та Латинської Америки для лікування макулярного набряку після ОЦВС. У США, ЄС та інших країнах були також подані заявки на оформлення дозволу на застосування препарату «Айлія» — хоріоїдальної неоваскуляризації на тлі патологічної міопії.

Компанії «Байер» і «Регенерон» співпрацюють у справі розробки препарату «Айлія» по всьому світу. «Регенерон» зберігає ексклюзивні права на «Айлія» у США, а «Байер» має ліцензію на ексклюзивне право продажу за межами США, де компанії ділять прибуток від продажів «Айлія» в рівних частках, за винятком Японії, де «Регенерон» отримує відсоток від чистого виторгу.

Підготувала І.Ю. Шевченко

Умови публікації в «Українському журналі дитячої ендокринології»

СТАТТІ публікуються українською чи російською мовами.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК;
- ілюстративний матеріал;
- список цитованої літератури, при цьому не менше 50 % з них — не більш як п'ятирічної давності;
- три резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів (українською, російською та англійською мовами);
- назву установи, в якій працюють автори, місто (трьома мовами). Якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно значками 1, 2, 3 персоналізувати їх;
- 3–7 ключових слів чи словосполучень трьома мовами;
- фото першого за списком автора. Якщо в статті два автори, надсилаються дві фотографії;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті (поданий на наступній сторінці);
- поштову та електронну адресу, номери телефонів усіх авторів та дані автора, відповідального за листування, для опублікування в журналі, а також додаткові номери телефонів, що забезпечать оперативний зв'язок редакції з авторами.

Додатково надаються прізвища, імена, по батькові всіх авторів трьома мовами. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції. Просимо перевіряти правильність написання.** Транслітерація згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

МАТЕМАТИЧНІ ФОРМУЛИ повинні бути ретельно вивірені. У роздрукованому примірнику необхідно відзначити: великі та малі літери (великі позначаються двома рисочками знизу, а малі — зверху), латинські та грецькі літери (латинські підкрес-

люються синім олівцем, грецькі — червоним), підрядкові і надрядкові літери та цифри.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформлюються аналогічно.

УСІ СТАТТІ, що надійшли в редакцію, підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута 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» ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»,
безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

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

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

Ліцензіар

(МП наукової установи,
що засвідчує підпис Ліцензіара)



Шановні читачі!

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС — 68182