

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

UKRAINIAN JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

РЕЦЕНЗОВАНЕ НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ ВИДАННЯ

№ 3—4 (27—28)/2018

Фізичний розвиток дітей,
які постраждали від збройного конфлікту
на сході України

Вплив целіакії та гіпотиреозу
на цукровий діабет у дітей

Вроджена гіперплазія надниркових залоз
Клінічні практичні настанови
Ендокринологічного Товариства
Частина 1

ВІТАПОЛ

www.vitapol.com.ua
www.ujpe.com.ua



Empowering Life

ЕПІДЕМІЯ ДІАБЕТУ: НАВЧАТИ, ПІДТРИМУВАТИ, ЗАПОБІГАТИ

Проблема діабету є надзвичайно актуальною для України. За офіційною статистикою, 1,3 млн українців живуть з цією хворобою, щороку вперше про свій діагноз дізнаються 60 000 українців. Але реальний рівень захворюваності значно вищий, оскільки 1 з 3 випадків діабету не діагностований.

Життя — це подорож, сповнена злетами та падіннями, труднощами, пов'язаними зі здоров'ям. Компанія Санофі, **виступаючи партнером під час цієї подорожі**, не лише пропонує інноваційні терапевтичні рішення, а й ініціює низку активностей в рамках своєї довгострокової програми «Діабет. Допоможемо разом» — інформаційні та освітні заходи, програми підтримки пацієнтів, соціальні проекти, які реалізуються по всій Україні.»

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

За підтримки:



Президента України



Кабінету Міністрів
України



Офіційна підтримка:

Міністерства охорони
здоров'я України



Київської міської
державної адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Під патронатом:



Комітету Верховної Ради України
з питань охорони здоров'я



Національна академія
медичних наук України



Організатори:

НМАПО імені П. Л. Шупика



Компанія LMT

**17–19 квітня
2019 року**

КРАЇН << 35 65 >> НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ << 400 800 >> ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ << 15000 100 >> ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ
ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ



Міжнародний Виставковий Центр
м. Київ, Броварський пр-т, 15
станція метро «Лівобережна»

 **MEDICAEXPO** Міжнародна виставка охорони здоров'я

 **PHARMAEXPO** Міжнародна фармацевтична виставка

- ✓ **Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників**
- ✓ **Науково-практичні заходи**
- ✓ **Школи та майстер-класи на діючому обладнанні**

З питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

WWW.HCM.IN.UA

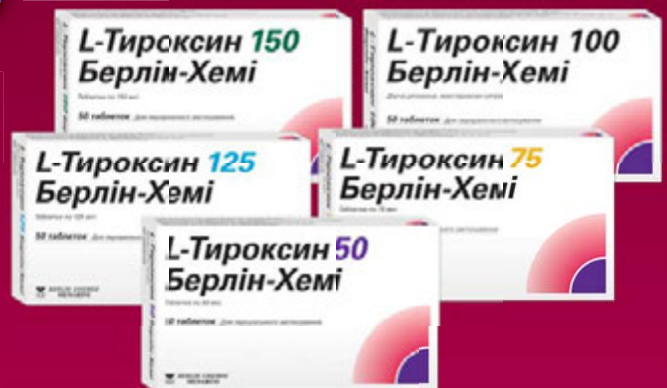
L-ТИРОКСИН

50/75/100/125/150

БЕРЛІН-ХЕМІ



**Широкий вибір дози
таблеток левотироксину
без лактози¹⁻⁴**



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/ L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)

Склад:

1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгіліколат (тип А), гліцериди довлангачовий паріцальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ N03A A01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Непікований гіпертиреоз будь-якого походження. Непікована недостатність кори надчиркових залоз. Непікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надчиркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одностане застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане (більш детальна інформація щодо застосування у період вагітності або годування груддю наведена в розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при занадто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін.. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування препаратів.

Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація про **рецептурний лікарський засіб**, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозиумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.:(044) 494-3388, факс:(044) 494-3389

Клінічні характеристики. Показання¹⁻⁴.

Назва препарату	L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ
Показання					
Профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози	так	так	так	так	так
Замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології	так	так	так	так	так
Допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану	так	так	так	ні	ні
Супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії	так	так	так	так	так
Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії	ні	так	ні	ні	так
Добровільний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози	так	так	так	так	так

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. №: UA/8133/01/01 та №: UA/8133/01/02 від 06.03.2018 № 450, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. №: UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. №: UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. №: UA/8133/01/05 від 06.03.2018 № 450

Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінікер Берг 125, 12489 Берлін, Німеччина.

- Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450,
- L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450, 3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450,
- L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450.

UA_L-Thyro_05-2018_V1_PRESS. Матеріал затверджено 16.03.2018



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ДУ «ІНСТИТУТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ НАМН УКРАЇНИ»
ВСЕУКРАЇНСЬКА ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ
«АСОЦІАЦІЯ ДИТЯЧИХ ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ»
ПП «ІНПОЛ АТМ»

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

UKRAINIAN JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

РЕЦЕНЗОВАНЕ НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ ВИДАННЯ

Заснований у листопаді 2010 року
Виходить 4 рази на рік

№ 3–4 (27–18) / 2018

Журнал включено до Переліку наукових фахових видань України з медичних наук
Додаток 11 до наказу Міністерства освіти і науки України № 1021 від 07.10.2015 р.

Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах
та спеціалізованих каталогах Index Copernicus, Google Scholar, Science Index,
Ulrich's Periodicals Directory, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia
Naukowa, CrossRef

Журнал внесено до загальнодержавної бази даних «Україніка наукова»
Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського,
а також є учасником проекту «Наукова періодика України»
Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

ПП «ІНПОЛ АТМ»
Київ // 2018

www.vitapol.com.ua

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

UKRAINIAN JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

РЕЦЕНЗОВАНЕ НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ ВИДАННЯ

Головний редактор О. А. Будрейко

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Багацька Н. В. (Харків)
Бережний В. В. (Київ)
Большова О. В. (Київ)
Давидов В. В. (Харків)
Диннік В. О. (Харків)
Єрін Ю. С. (Львів)
Зелінська Н. Б. (Київ)
(науковий редактор)
Караченцев Ю. І. (Харків)

Коренів М. М. (Харків)
Левенець С. О. (Харків)
Леженко Г. О. (Запоріжжя)
Маменко М. Є. (Київ)
Маньковський Б. М. (Київ)
Паньків В. І. (Київ)
Спринчук Н. А. (Київ)
Тронько М. Д. (Київ)

Турчина С. І. (Харків)
(відповідальний секретар)
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)
Іванов Д. Д. (Київ)

Мілен Мінков (Відень, Австрія)
Моїсеєнко Р. О. (Київ)
Рахімова Г. Н. (Ташкент,
Узбекистан)
Солнцева А. В. (Мінськ,
Республіка Білорусь)

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»

**Свідцтво 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 «ІНПОЛ АТМ»

Рекомендовано Вченою радою
ДУ «Інститут охорони здоров'я
дітей та підлітків НАМН України»
Протокол № 10 від 30.10.2018 р.

Видавець ПП «ІНПОЛ АТМ»
Свідцтво суб'єкта видавничої
справи ДК № 5460
від 15.08.2017 р.

Відповідальний секретар
О. М. Берник
Коректор
В. М. Теплюк
Комп'ютерна верстка
І. А. Совенко

Друк
ТОВ «Друкарня "Рута"»
м. Кам'янець-Подільський,
вул. Пархоменка, 1
(свід. Серія ДК № 4060
від 29.04.2011 р.)

Підписано до друку 4.11.2018 р.
Формат — 60 × 84/8
Папір офсетний
Друк офсетний
Ум. друк. арк. — 9,06
Замовлення № 3—4/18Е

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

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

E-mail: vitapol3@gmail.com

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. Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

ЗМІСТ

ОГЛЯДИ

- 5 Влияние целиакии и манифестного гипотиреоза на течение сахарного диабета 1 типа у детей: обзор литературы и собственное наблюдение
А. В. Солнцева, Н. В. Волкова, Е. И. Шлимакова

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 13 Ендокринопатії в дітей, які постраждали від збройного конфлікту на сході України
С. І. Турчина, Т. П. Костенко
- 20 Особливості фізичного розвитку дітей шкільного віку, які постраждали від збройного конфлікту на сході України
С. І. Турчина, Т. П. Костенко
- 25 Взаимосвязь уровней дофамина крови с поведенческим и эмоциональным статусом детей пубертатного возраста с ожирением и нормальной массой тела
Л. С. Вязова, А. В. Солнцева, Е. М. Зайцева
- 35 Изменения уровня витамина Е у девочек-подростков с гипоплазией матки при гипоменструальном синдроме в процессе катamnестического наблюдения
Д. А. Кашкалда, С. А. Левенец
- 39 Методика виконання 4D-комп'ютерної томографії у діагностиці патологічно змінених прищитоподібних залоз у хворих з первинним гіперпаратиреозом
М. О. Уріна, В. О. Паламарчук
- 45 Характеристика ліпідного спектра при гіпоандрогенії у хлопців
О. А. Будрейко, Г. В. Косовцова, Т. П. Костенко
- 50 Актуальні питання трансферу знань та медичних технологій за напрямом «Дитяча ендокринологія»
М. Л. Водолазський, О. А. Будрейко, Т. П. Сидоренко, Т. В. Фоміна, Т. В. Кошман

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

- 56 Гелеофізична дисплазія: різні клінічні прояви одного гена
Є. В. Глоба, Н. Б. Зелінська

CONTENTS

REVIEWS

- 5 Impact of celiac disease and symptomatic hypothyroidism on progression of type 1 diabetes in children: literature review and researchers' own observation
A. V. Solntseva, N. V. Volkova, K. I. Shlimakova

ORIGINAL RESEARCHES

- 13 Endocrinopathies in children affected by the armed conflict in eastern Ukraine
S. I. Turchina, T. P. Kostenko
- 20 Characteristics of physical development of school-age children affected by the armed conflict in eastern Ukraine
S. I. Turchina, T. P. Kostenko
- 25 Relationship between blood dopamine level, behavioral and emotional status of puberty-age children with obesity and normal body mass
L. S. Viazava, A. V. Solntseva, O. M. Zaytseva
- 35 Changes of vitamin E level in adolescent girls with uterine hypoplasia against the background of hypomenstrual syndrome during follow-up study
D. A. Kashkalda, S. O. Levenets
- 39 Methodology of 4D computed tomography in diagnosis of pathologically changed parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism
M. O. Urina, V. O. Palamarchuk
- 45 Characteristics of the lipid spectrum at hypoandrogenism in boys
O. A. Budreiko, G. V. Kosovtsova, T. P. Kostenko
- 50 Essential issues of transfer of knowledge and medical technology in pediatric endocrinology
M. L. Vodolazhskiy, O. A. Budreiko, T. P. Sydorenko, T. V. Fomina, T. V. Koshman

CLINICAL PRACTICE

- 56 Geleophysic dysplasia: one gene, different phenotypes
E. V. Globa, N. B. Zelinska

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

- 62 Вроджена гіперплазія надниркових залоз
внаслідок дефіциту 21-гідроксилази
Клінічні практичні настанови
Ендокринологічного Товариства
Частина 1
Підготувала Н. Б. Зелінська
-

STANDARDS AND CONSENSUS

- 62 Congenital adrenal hyperplasia
due to steroid 21-hydroxylase
deficiency an Endocrine Society
Clinical practice guideline
Part 1
Prepared by N. B. Zelinska
-

НЕКРОЛОГИ

- 75 Пам'яті Тетяни Юріївни Проскуріної

OBITUARIES

- 75 In Memory of Tatiana Yuriivna Proskurina

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

- 77 Умови публікації в «Українському журналі дитячої
ендокринології»
78 Ліцензійні умови використання наукової статті
в «Українському журналі дитячої ендокринології»

INFORMATION FOR AUTHORS

- 77 Instruction for authors: submitting articles to the
journal «Ukrainian journal of pediatric endocrinology»
78 License policy of use for scientific article of the journal
«Ukrainian journal of pediatric endocrinology»

ОГЛЯДИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2018.— № 3—4.— С. 5—12.

Влияние целиакии и манифестного гипотиреоза на течение сахарного диабета 1 типа у детей: обзор литературы и собственное наблюдение

**А. В. Солнцева¹, Н. В. Волкова², Е. И. Шлимакова²**¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск² Вторая городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

Сахарный диабет 1 типа нередко сочетается с эндокринными и неэндокринными иммунопатологическими заболеваниями. Наиболее распространенными из них являются болезни щитовидной железы и целиакия. Комбинация нескольких аутоиммунных поражений значительно ухудшает показатели долговременного метаболического контроля диабета. В статье представлен обзор литературы о влиянии целиакии и аутоиммунной патологии щитовидной железы на компенсацию углеводного обмена у детей с сахарным диабетом 1 типа. Приведено собственное наблюдение сочетания этих заболеваний у ребенка.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, дети, целиакия, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит.

Сахарный диабет (СД) 1 типа — это мультифакториальное иммуноопосредованное заболевание, которое характеризуется абсолютной инсулиновой недостаточностью, связанной с деструкцией β -клеток поджелудочной железы. Маркерами аутоиммунного инсулинита являются антитела к компонентам островковых клеток [34]. В трети случаев патологический процесс не ограничивается поражением β -клеток: отмечается сочетание СД 1 типа с другими эндокринными и неэндокринными аутоиммунными заболеваниями (диффузным токсическим зобом, аутоиммунным тиреоидитом, целиакией, хронической надпочечниковой недостаточностью, витилиго, пернициозной анемией и пр.) [19].

Наиболее распространена аутоиммунная патология щитовидной железы. Вероятность выявления антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) у детей с СД 1 типа увеличивается с возрастом и стажем заболевания. По данным О. Kordonouri

и соавт. (2002), у обследованных в группе от 0 до 5 лет частота повышенного уровня антител к ТПО составила 2,9 %, у 15–20-летних пациентов этот показатель достиг 16,9 % [27]. Установлено, что вероятность развития аутоиммунной патологии щитовидной железы возрастает с 4,5 % при манифестации СД 1 типа до 20,9 % через 10 лет после диагностирования заболевания [28].

Распространенность субклинического гипотиреоза у детей с СД 1 типа варьирует в пределах 7–20 % [16, 42], манифестного гипотиреоза — 1–5 % [4]. Тиреотоксикоз встречается значительно реже. Согласно данным А. Dost и соавт. (2015), частота гипертиреоза у детей с диабетом составила 0,46 % [18]. Распространенность болезни Грейвса среди пациентов детского возраста с СД 1 типа достигает 0,53 % в Италии [33] и 0,7 % в Польше [8].

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в регуляции углеводного и жирового обмена.

Стаття надійшла до редакції 16 липня 2018 р.

Волкова Наталія Василівна, лікар-педіатр, міське дитяче амбулаторне ендокринологічне відділення
220020, Республіка Білорусь, м. Мінськ, вул. Нарочанська, 17. Тел. + (37529) 148-17-58
E-mail: Volkova_nv@tut.by

Их органами-мишенями являются печень, белая жировая ткань, скелетные мышцы и β -клетки поджелудочной железы. Установлено, что тиреоидные гормоны одновременно обладают свойствами и агонистов, и антагонистов инсулина [9].

Выделяют следующие контринсулярные эффекты трийодтиронина (T_3):

1. Повышение выработки глюкозы в печени за счет:

а) усиления экспрессии в гепатоцитах гена глюкозо-6-фосфатазы — фермента, катализирующего завершающие этапы глюконеогенеза и распада гликогена (гликогенолиза);

б) активации фосфоенолпируват-карбоксикиназы — ключевого фермента глюконеогенеза;

в) стимуляции анаэробного гликолиза в мышечной ткани с образованием молочной кислоты, которая конвертируется в глюкозу (цикл Кори).

2. Подавление синтеза гликогена посредством снижения экспрессии протеинкиназы В (Akt2), необходимой для инициации гликогенеза.

3. Ускорение высвобождения глюкозы печенью в кровотоки вследствие увеличения количества глюкозных транспортеров GLUT2 на мембранах гепатоцитов.

4. Усиление периферической инсулинорезистентности за счет:

а) стимуляции липолиза, роста концентрации в крови свободных жирных кислот, препятствующих действию инсулина;

б) увеличения при тиреотоксикозе секреции жировой тканью провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-6, фактора некроза опухоли α), которые снижают чувствительность к инсулину.

5. Повышение склонности к кетогенезу путем усиления липолиза и продукции свободных жирных кислот.

6. Активация симпатической нервной системы и повышение чувствительности гепатоцитов к адренергическим гормонам [9].

7. Ускорение клиренса инсулина как результат увеличения сердечного выброса и скорости клубочковой фильтрации [44].

Перечисленные механизмы обуславливают рост инсулинорезистентности и потребности в инсулине, нестабильность гликемии, склонность к кетоацидозу у детей с СД 1 типа на фоне тиреотоксикоза, а также увеличенный риск гипогликемических состояний у пациентов с гипотиреозом [9]. По данным А. Mohr и соавт. (2002), в группе детей с СД 1 типа на фоне субклинического гипотиреоза отмечена более высокая частота симптоматических гипогликемий по сравнению с пациентами с нормальной функцией щитовидной железы. Не было выявлено отличий в частоте гипогликемических состояний между группами обследованных после медикаментозной компенсации гипотиреоза [37]. А. Dost и соавт. (2015) установили, что у детей с СД 1 типа на фоне тиреотоксикоза риск диабетическо-

го кетоацидоза в 3,5 раза выше, чем у пациентов с эутиреозом [18].

Результаты ряда исследований показали, что при недостатке тиреоидных гормонов также характерно снижение чувствительности к инсулину [13, 17, 35]. Это обусловлено следующими эффектами гормонов щитовидной железы как агонистов инсулина:

- повышением потребления глюкозы периферическими тканями путем увеличения количества инсулин-зависимых глюкозных транспортеров GLUT4 на мембранах адипоцитов и клеток скелетной мускулатуры [32];

- усилением кровотока в скелетных мышцах и утилизации ими глюкозы [36].

Таким образом, указанные свойства тиреоидных гормонов объясняют причину повышения потребности в инсулине у лиц с СД 1 типа при гипотиреозе [21]. А. Fatourech и соавт. (2017) отметили достоверно более высокие значения суточной дозы инсулина и гликированного гемоглобина ($HbA1c$) у детей с СД 1 типа на фоне гипотиреоза, по сравнению со сверстниками с эутиреозом. Установлено, что при сниженной функции щитовидной железы риск кетоацидоза при манифестации СД 1 типа в 3,15 раза превышает аналогичный показатель у лиц с нормальным тиреоидным статусом [21]. В то же время совокупность метаболических нарушений при впервые выявленном СД 1 типа или длительной декомпенсации заболевания может привести к депрессии гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. При лабораторном обследовании в этих случаях регистрируется снижение концентрации свободных T_3 и T_4 на фоне нормального уровня ТТГ. Такие состояния получили название «синдром нетиреоидных заболеваний» или «синдром эутиреоидной патологии». Дефицит гормонов щитовидной железы в свою очередь усиливает инсулинорезистентность, замыкая порочный круг и усугубляя обменные нарушения. После достижения компенсации основного заболевания тиреоидная функция нормализуется [6].

Целиакия является вторым по частоте встречаемости иммунопатологическим заболеванием у детей с СД 1 типа. Распространенность целиакии у пациентов с СД 1 типа варьирует от 4,4 до 11,1 % [11], что в 5—20 раз выше по сравнению с показателем в общей популяции (0,6—1 %) [7].

Риск развития целиакии выше, если манифестация СД 1 типа произошла в возрасте младше 4 лет [12]. Результаты изучения гендерных особенностей распространенности целиакии у детей с СД 1 типа неоднозначны. Если F. Cerutti выделил женский пол как фактор риска целиакии (отношение риска (OR) 1,93) [12], то, по мнению K. Larsson (2008), эта энтеропатия преобладала у мальчиков [30].

Существуют следующие формы целиакии: классическая (явная), потенциальная, скрытая и латентная [40]. Потенциальная целиакия характеризуется наличием специфических антител (к тка-

невой трансглутаминазе, эндомизину) и генотипа главного комплекса гистосовместимости HLA (DQ2 и/или DQ8) при нормальной гистологической структуре слизистой тонкого кишечника по данным биопсии.

Скрытая форма диагностируется в случае выявления специфических антител, генотипа, изменений слизистой тонкого кишечника и отсутствия клинических проявлений заболевания. При углубленном обследовании у пациентов часто обнаруживают внекишечные симптомы (задержку физического развития и пубертата, железодефицитную анемию, гипоплазию зубной эмали, снижение минеральной плотности костей и т. п.).

О латентной целиакии говорят, когда у пациента в анамнезе была выявлена аутоиммунная энтеропатия, но на момент осмотра отмечено восстановление слизистой тонкого кишечника при употреблении глютен-содержащих продуктов. Специфические для целиакии антитела при этой форме заболевания могут отсутствовать [40].

В детском возрасте СД 1 типа обычно диагностируется первым. Выявление целиакии предшествует манифестации диабета в 15–20 % случаев [12]. По данным К. Larsson (2008), в ходе ежегодного скрининга 90 % случаев целиакии зарегистрированы в первые 2 года после проявления СД 1 типа. У детей с диабетом преобладают потенциальные и скрытые формы энтеропатии [12, 30].

Результаты изучения влияния целиакии на компенсацию углеводного обмена у детей с СД 1 типа неоднозначны. С. L. Acerini (1998), К. Kaukinen (1999) и I. Taler (2012) не выявили значимого влияния целиакии на частоту тяжелых гипогликемий, диабетического кетоацидоза, уровень HbA1c, показатели физического развития у детей с СД 1 типа [2, 26, 45]. По данным А. Mohn (2001), наличие этой энтеропатии в 2,25 раза увеличивало частоту эпизодов симптоматической гипогликемии при адекватных уровнях HbA1c и сниженной потребности в инсулине. Подобные закономерности были зарегистрированы на протяжении 12 месяцев, предшествовавших выявлению целиакии, и первого полугодия после введения безглютеновой диеты [38]. N. Abid и соавт. (2011) также выявили уменьшение частоты тяжелых гипогликемий у пациентов с СД 1 типа после диагностирования целиакии и исключения глютена из рациона [1]. G. Valerio и коллеги (2011) отметили достоверно более высокую частоту кетоацидоза при манифестации СД 1 типа у пациентов с явной целиакией [46].

Сочетание СД 1 типа с целиакией ассоциировано с более высокой смертностью и ранним развитием микроваскулярных осложнений. Установлено, что у пациентов со стажем диабета более 20 лет при диагностировании ранее нелеченой целиакии распространенность ретинопатии выше в 2,3 раза, нефропатии — в 10 раз, периферической нейропатии — в 2,5 раза, чем при изолированном

СД 1 типа [31]. К. Mollazadegan и соавт. (2013) отметили, что наличие целиакии в сочетании с СД 1 типа в течение более 15 лет увеличивает смертность в 2,8 раза [39].

Развитие одного аутоиммунного поражения у лиц с СД 1 типа повышает риск следующих заболеваний. По данным F. Cerutti (2004), у детей с СД 1 типа и аутоиммунной патологией щитовидной железы вероятность выявления целиакии на 82 % больше, чем при изолированном диабете [12]. М. Kurien и соавт. (2016) установили, что у пациентов с сочетанием СД 1 и целиакии риск аутоиммунных заболеваний щитовидной железы увеличивался на 67 %. При этом частота аутоиммунных тиреоидных заболеваний достоверно возростала через 10 лет после манифестации энтеропатии [29]. Существует гипотеза, что употребление глютена при недиагностированной целиакии является своеобразным иммунологическим триггером, который индуцирует развитие других аутоиммунных заболеваний (аутоиммунного тиреоидита, СД 1 типа, болезни Шегрена и пр.) [41]. В пользу данного предположения свидетельствуют результаты работы А. Ventura (2000), в которой при обследовании детей с впервые выявленной глютен-зависимой энтеропатией в 11,1 % случаев было зарегистрировано носительство хотя бы одного вида антител к компонентам β -клеток поджелудочной железы и в 14,4 % — повышения титра антител к ТПО. Через 2 года после назначения безглютеновой диеты у этих пациентов не было выявлено антител, ассоциированных с СД 1 типа, а повышенный уровень аутоантител к щитовидной железе сохранился у 2,2 % детей [48].

В последние годы расширяется представление о роли генетических факторов в развитии полиглангулярных аутоиммунных синдромов. Частое сочетание различных поражений аутоиммунной природы у членов одной семьи свидетельствует о существовании общих генов предрасположенности к этой группе заболеваний [3]. Установлена ассоциация полиглангулярных аутоиммунных синдромов с экспрессией генов главного комплекса гистосовместимости (HLA) класса II и неHLA-генами. Гены, определяющие склонность к сочетанной аутоиммунной патологии, участвуют в регуляции иммунного ответа, в частности представлении антигенов Т-лимфоцитам [10].

Генетическая предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы при сочетании с СД 1 типа характерна для гаплотипа DR3-DQB1*0201 [23]. Среди наследственных факторов, не принадлежащих к системе HLA, обсуждается роль полиморфизмов генов FOXP3, CTLA-4, PTPN22 и пр. [20, 47, 49].

Одними из наиболее изученных генетических факторов риска развития СД 1 типа и целиакии являются DR3-DQ2 и DR4-DQ8. Наличие DR3-DQ2 выявляют у 90 % пациентов с целиакией и

55 % — с СД 1 типа, а DR4-DQ8 присутствует у 10 % лиц с целиакией и 70 % — с СД 1 типа [25]. Установлено что у пациентов с СД 1 типа, гомозиготных по аллелю DR3-DQ2, антитела к тканевой трансглутаминазе вырабатываются в 33 % случаев, в то время как при отсутствии DR3-DQ2 и DR4-DQ8 этот показатель составляет менее 2 % [43]. По результатам исследований общегеномных ассоциаций (Genome Wide Association Studies — GWAS), выявлен ряд неHLA-локусов, ассоциированных с сочетанием СД 1 типа и целиакии: IL18RAP, CTLA4, CCR5, IL2, IL21, TAGAP, PRKCQ и пр. Вышеперечисленные гены взаимодействуют друг с другом, а также с другими генами, эпигенетическими и средовыми факторами [14].

Среди внешнесредовых триггеров аутоиммунных заболеваний доказана роль раннего прекращения грудного вскармливания, преждевременного введения глютенсодержащих прикормов, вирусных инфекций, дисбаланса кишечной микрофлоры [14].

Приводим собственное клиническое наблюдение сочетанного течения целиакии и аутоиммунного тиреоидита у ребенка с СД 1 типа.

Девочка А., 6 лет (16.01.2012 г. р.), была госпитализирована в Республиканский детский эндокринологический центр в связи с лабильным течением СД 1 типа на фоне целиакии.

Из анамнеза жизни: ребенок от второй беременности, вторых родов. Роды естественные в 38 недель. Оценка по шкале Апгар 8—9 баллов. При рождении масса тела 2950, рост 49 см. Грудное вскармливание до 2 месяцев. Затем смешанное вскармливание, из которого грудное молоко составляло 10—15 %. Как упоминалось выше, искусственное вскармливание является фактором риска развития СД 1 типа и других аутоиммунных заболеваний [50]. Первый прикорм (гречневая каша) был введен в 4,5 месяца. Гречневая крупа не содержит глютена, поэтому в отношении прикормов у пациентки не отмечено факторов риска аутоиммунной патологии.

Из перенесенных заболеваний: острые респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа. Семейный эндокринологический анамнез неотягощен.

Из анамнеза заболевания: в декабре 2012 года (в возрасте 10 мес.) у ребенка был диагностирован СД 1 типа. При осмотре рост 73 см (+0,60 SDS), масса тела 8,8 кг. Генетический рост 167 см (+0,58 SDS). Физическое развитие среднее, гармоничное. Отмечена податливость краев большого родничка, выступание лобных и теменных бугров.

В общем анализе крови выявлено снижение уровня гемоглобина — 99 г/л (норма 120—150 г/л), микроцитоз — объем эритроцитов 65 фемтолитров (норма 80—100 фемтолитров). В биохимическом анализе крови (БАК) отмечено снижение концентрации сывороточного железа — 5,1 мкмоль/л (норма 8—32 мкмоль/л); уровни калия, натрия,

кальция, ионизированного кальция соответствовали референтным нормам. Гормональное обследование показало нормальные показатели ТТГ — 2,3 мМЕ/мл (норма 0,27—4,2 мМЕ/мл), свободного тироксина (свТ₄) — 17,2 пмоль/л (норма 11,5—23,0 пмоль/л) и незначительное повышение уровня антител к ТПО — 55,3 Ед/л (норма менее 50 Ед/л). Концентрации инсулина и С-пептида соответствовали нижним границам нормальных значений: инсулин 4,6 мМЕ/л (2,3—23 мМЕ/л), С-пептид 221,1 пмоль/л (норма 160—1100 пмоль/л).

На этапе стационарного лечения сохранялась высокая вариабельность гликемии — от 3,6 до 17,9 ммоль/л в течение суток. Девочка была выписана на амбулаторный этап с диагнозом: сахарный диабет 1 типа, впервые выявленный, стадия клинико-метаболической декомпенсации. Железодефицитная анемия 1 степени. Рахит 1 степени, подострое течение. Рекомендована базис-болюсная терапия препаратами человеческого генно-инженерного инсулина короткого и среднего действия в суточной дозе 0,43 ЕД/кг, прием препаратов железа 5 мг/кг и витамина D 1000 ЕД/сут.

В связи с частыми эпизодами гипогликемии ребенок был переведен на терапию аналогами инсулина ультракороткого и длительного действия. Однако сохранялись жалобы на высокую вариабельность гликемии. Уровни глюкозы крови в течение суток варьировали от гипогликемии 1,9 до гипергликемии 20 ммоль/л. Показатели HbA1c (8,2—8,9 %) соответствовали субкомпенсации углеводного обмена. Суточная доза инсулина у пациентки не превышала 0,25—0,33 ЕД/кг, что ниже обычных возрастных значений. Согласно рекомендациям Международного общества диабета у детей и подростков (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes — ISPAD, 2017 г.), после завершения периода ремиссии СД 1 типа средняя доза для детей раннего возраста составляет 0,4—0,8 ЕД/кг [21].

При оценке физического развития за период наблюдения отмечено снижение темпов роста. Показатели z-критерия роста в 16 месяцев составил 0 SDS, в 21 месяц —0,55 SDS, в 2 года 4 месяца —0,62 SDS, в 3 года —0,96 SDS (рисунок). В общих анализах крови выявлены признаки легкой железодефицитной анемии (гемоглобин 106—118 г/л), несмотря на периодическую терапию препаратами железа.

В феврале 2015 г., учитывая высокую вариабельность уровня глюкозы крови с частыми гипогликемическими состояниями, сниженную потребность в инсулине, железодефицитную анемию, низкие показатели физического развития, девочке проведено скрининговое исследование на целиакию. Выявлено увеличение уровня антител к глиадину класса IgG — 69,3 МЕ/мл (норма до 8 МЕ/мл). Концентрации остальных антител находились в пределах нормы: к глиадину класса IgA — 5,5 МЕ/мл

(норма до 8 МЕ/мл), к тканевій трансглютаминазе класу IgG — 4,1 МЕ/мл (норма до 10 МЕ/мл) і класу IgA — 3,9 МЕ/мл (норма до 10 МЕ/мл). Ребенок був проконсультований в Республіканському центрі целиакиї. Учитывая отсутствие повышения показателя наиболее специфичных для целиакии антител (класса IgA к тканевой трансглютаминазе), безглютеновая диета не назначалась. Было рекомендовано наблюдение в динамике с проведением повторного скринингового исследования.

При обследовании в декабре 2015 г. отмечено значительное повышение всех групп антител: к глиадину класу IgG — 134 МЕ/мл, класу IgA — 125,6 МЕ/мл, к тканевій трансглютаминазе класу IgG — 97,5 МЕ/л, класу IgA — 240,2 МЕ/мл. При копрологическом исследовании выявлена кашицеобразная консистенция стула, наличие мыл (2+), мышечных волокон (1+) и крахмала (1+); жирные кислоты и нейтральный жир не обнаружены. Эти изменения (креаторея, амилорея, энтеральный тип стеатореи с преобладанием мыл или жирных кислот при отсутствии нейтрального жира) характерны для целиакии [15]. От проведения биопсии слизистой кишечника мама девочки отказалась. Ребенку был установлен клинический диагноз целиакии и назначена безглютеновая диета.

В течение 2 последующих лет пациентка соблюдала безглютеновую диету. На ее фоне отмечено снижение титра антител, ассоциированных с целиакией: к глиадину класу IgG — 5,5 МЕ/мл, класу IgA — 18,1 МЕ/мл, к тканевій трансглютаминазе класу IgG — 3,6 МЕ/мл, класу IgA — 22,3 МЕ/мл. Доза инсулина постепенно была увеличена с 0,3 до 0,6 ЕД/кг. Несмотря на высокую приверженность к лечению, использование флеш-мониторирования для контроля гликемии, целевые показатели углеводного обмена не были достигнуты: концентрация глюкозы крови натощак варьировала от 4 до 10 ммоль/л, в течение дня в пределах 4–15 ммоль/л. Уровни HbA1c соответствовали декомпенсации заболевания — 9,2–9,4 %. Отмечены низкие темпы физического развития: в 5 лет 6 месяцев z-критерий роста составил –1,57 SDS. Девочке регулярно (1–2 раза в год) проводился контроль тиреоидного статуса и уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). При обследовании в октябре 2017 г. зарегистрированы нормальные показатели ТТГ — 2,7 мМЕ/мл (норма 0,23–4,0 мМЕ/мл), свТ₄ — 11,9 пмоль/л (норма 10,3–23,0 пмоль/л), снижение уровня ИФР-1 — 29,5 нг/мл (норма 49–171 нг/мл).

В мае 2018 г. девочка была планово госпитализирована в Республиканский детский эндокринологический центр для коррекции инсулинотерапии.

При осмотре состояние средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски. На коже бедер в местах введения детемира впервые выявлены

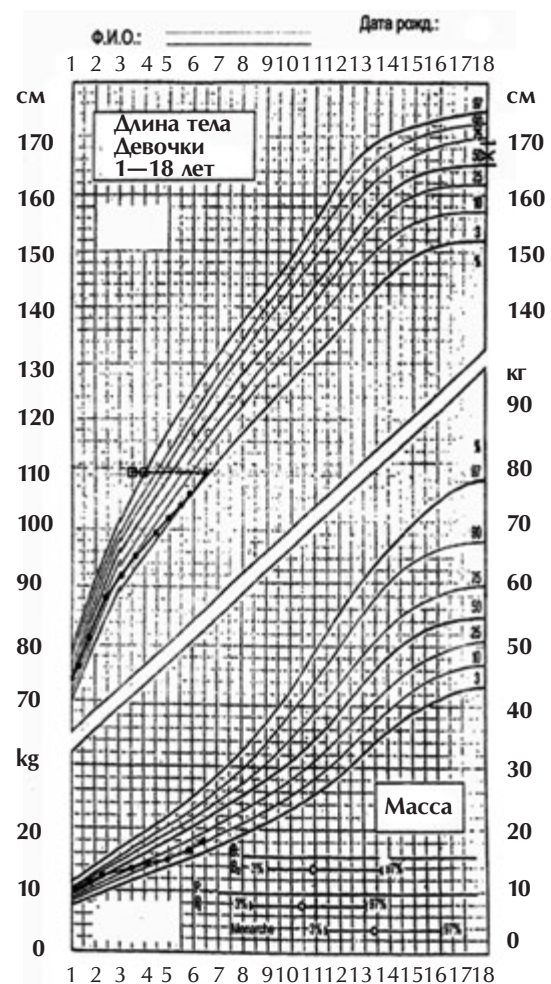


Рисунок. Показатели физического развития пациентки А.

участки гиперемии и инфильтрации диаметром до 3 см. Щитовидная железа при пальпации увеличена до 1 степени, уплотнена. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 96 в минуту, тоны сердца ясные, ритмичные. В легких дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Физиологические отправления без особенностей. Рост 111 см, вес 18 кг. Индекс массы тела 14,6 кг/м². Физическое развитие низкое, гармоничное. Отмечено ускорение темпов роста за последний год: скорость 7 см/год, увеличение z-критерия роста до –1,15 SDS.

Лабораторное обследование:

- Общий анализ крови — без патологии.
- В БАК концентрация общего белка, креатинина, мочевины, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, холестерина, триглицеридов, железа соответствовали референтным значениям.
- По данным суточного мониторинга, уровень глюкозы в крови варьировал в пределах 6,2–12,8 ммоль/л. HbA1c — 8,3 %.
- По данным гормонального обследования диагностирован первичный гипотиреоз: ТТГ — 30,04 мМЕ/мл (норма 0,23–4,0 мМЕ/мл),

свТ₄ — 8,68 пмоль/л (норма 10,3—23,0 пмоль/л). Высокий титр антител к ТПО (766 Ед/л) свидетельствовал в пользу аутоиммунного поражения щитовидной железы. Уровень ИФР-1 был ниже возрастной нормы — 47,43 нг/мл (норма 76—199 нг/мл).

- При исследовании титров антител, ассоциированных с целиакией, отмечена положительная динамика показателей: антитела к глиадину класса IgG — 5,0 МЕ/мл, класса IgA — 20,2 МЕ/мл, к тканевой транскляминазе класса IgG — 3,8 МЕ/мл, класса IgA — 12,4 МЕ / л.

Инструментальные виды исследования:

- УЗИ органов брюшной полости, почек: без структурных изменений.
- УЗИ щитовидной железы: объем 5,47 см³ (норма 1,59—3,87 см³). Эхогенность смешанная. Структура диффузно-неоднородная, мелкопятнистая в центральных зонах обеих долей. Заключение: эхоскопически диффузные изменения в паренхиме щитовидной железы по типу тиреоидита. Увеличение общего объема железы по сравнению с возрастной нормой.
- Электрокардиограмма: ритм синусовый, ЧСС 99 в 1 мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Умеренные изменения в миокарде перегородочной области.
- Рентгенограмма левой кисти: отставание костного возраста от паспортного, соответствует показателям 3 года 6 месяцев — 4 года.

Поставлен клинический диагноз: аутоиммунный полигландулярный синдром 3А типа: сахарный диабет 1 типа, стадия клинко-метаболической субкомпенсации. Аутоиммунный тиреоидит, гипертрофический вариант, манифестный гипотиреоз. Целиакия. Местная аллергическая реакция на детемир. Задержка физического развития смешанного генеза.

Пациентке назначено заместительное лечение левотироксином в дозе 25 мкг (1,4 мкг/кг). Проведена коррекция схемы инсулинотерапии. Суммарная доза инсулина достигла 1,1 ЕД/кг, что выше средних возрастных величин. По рекомендациям ISPAD (2015), суточная доза инсулина детей с СД 1 типа допубертатного возраста составляет 0,7—1,0 ЕД/кг [15]. Можно предположить, что высокая потребность в инсулине была обусловлена ростом инсулинорезистентности на фоне манифестного гипотиреоза и длительной декомпенсации углеводного обмена.

По данным мониторингирования суточного профиля гликемии отмечена положительная динамика: снижение вариабельности и отсутствие гипогликемий. Девочка была выписана на амбулаторный этап в субкомпенсированном состоянии с рекомендациями продолжить прием левотироксина под контролем уровней ТТГ и свТ₄, соблюдения безглютеновой диеты, контроля темпов физического развития.

Заключение

СД 1 типа у детей часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями. Наиболее распространенными являются болезни щитовидной железы и целиакия. Наличие нескольких аутоиммунных поражений значительно ухудшает показатели долговременного метаболического контроля, влияет на темпы физического развития ребенка. Согласно руководству ISPAD (2014), у детей с СД 1 типа рекомендовано проводить скрининг на аутоиммунную патологию щитовидной железы и целиакию. Ранняя диагностика нарушения тиреоидной функции и энтеропатии позволяет выявить возможную причину нестабильного уровня глюкозы крови, своевременно назначить соответствующее лечение и диету, предотвратить развитие острых и хронических осложнений сахарного диабета.

Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста — Н. В. Волкова, А. В. Солнцева; сбор и обработка материала — Н. В. Волкова, Е. И. Шлимакова; редактирование — А. В. Солнцева.

ЛІТЕРАТУРА

- Abid N., McGlone O., Cardwell C. Clinical and metabolic effects of gluten free diet in children with type 1 diabetes and coeliac disease // *Pediatr Diabetes*. — 2011. — Vol. 12 (4 Pt 1). — P. 322–325.
- Acerini C. L., Ahmed M. L., Ross K. M. Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: clinical characteristics and response to gluten-free diet // *Diabet Med*. — 1998. — Vol. 15. — P. 38–44.
- Anaya J. M., Castiblanco J., Tobon G. J. Familial clustering of autoimmune diseases in patients with type 1 diabetes mellitus // *J. Autoimmun*. — 2006. — № 26. — P. 208–214.
- Ardestani S. K., Keshteli A. H., Khalili N. Thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Isfahan, Iran // *Iran J. Pediatr*. — 2011. — Vol. 21 (4). — P. 502–508.
- Bai J. C., Andrush A., Matelo G. Fecal fat concentration in the differential diagnosis of steatorrhea // *Am J. Gastroenterol*. — 1989. — Vol. 84 (1). — P. 27–30.
- Balsamo C., Zucchini S., Maltoni G. Relationships between thyroid function and autoimmunity with metabolic derangement at the onset of type 1 diabetes: a cross-sectional and longitudinal study // *J. Invest*. — 2015. — Vol. 38 (6). — P. 701–707.
- Barera G., Bonfanti R., Viscardi M. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study // *Pediatrics*. — 2002. — Vol. 109 (5). — P. 833–838.
- Ben-Skowronek I., Michalczyk A., Piekarski R. Type III polyglandular autoimmune syndromes in children with type 1 diabetes mellitus // *Ann Agric Environ Med*. — 2013. — Vol. 20. — P. 140–146.
- Brenta G. Why Can Insulin Resistance Be a Natural Consequence of Thyroid Dysfunction? // *Thyroid Res*. — 2011. — Article ID 152850, P. 1–9.
- Calderon B., Carrero J. A., Unanue E. R. The central role of antigen presentation in islets of Langerhans in autoimmune diabetes // *Curr Immunol*. — 2014. — Vol. 26. — P. 32–40.
- Camarca M. E., Mozzillo E., Nugnes R., Zito E. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus // *Ital. J. Pediatr*. — 2012. — Vol. 38 (10). — P. 1–7.
- Cerutti F., Bruno G., Chiarelli F. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27 (6). — P. 1294–1298.
- Cettour-Rose, Theander-Carrillo C., Asensio C. Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilisation, a defect partially corrected by central leptin infusion // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48 (4). — P. 624–633.
- Cohn A., Sofia A. M., Kupfer S. S. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis // *Curr Diab Rep*. — 2014. — Vol. 14 (8). — P. 517.
- Danne T., Bangstad H. J., Deeb L., Jarosz-Chobot P. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes // *Pediatric Diabetes*. — 2014. — Vol. 15 (Suppl. 20). — P. 115–134.
- Denzer C., Karges B., Nake A. Subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Eur. J. Endocrinol*. — 2013. — Vol. 168. — P. 601–608.
- Dimitriadis G., Mitrou P., Lambadiari V. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2006. — Vol. 91 (12). — P. 4930–4937.
- Dost A., Rohrer T. R., Frohlich-Reiterer E., Bollow E. Hyperthyroidism in 276 Children and Adolescents with Type 1 Diabetes from Germany and Austria // *Horm Res Paediatr*. — 2015. — Vol. 84 (3). — P. 190–198.
- Driessche S. I., Pathiraja V., Kay T. W. The case for an autoimmune aetiology of type 1 diabetes // *Clin Immunol*. — 2016. — Vol. 183 (1). — P. 8–15.
- Dultz G., Matheis N., Dittmar M., Rohrig B., Bender K., Kahaly G. J. The protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 C1858T polymorphism is a joint susceptibility locus for immunthyroiditis and autoimmune diabetes // 2009. — *Thyroid*. — Vol. 19 (2). — P. 143–148.
- Fatourechi A., Ardakani H. M., Sayarifard F. Hypothyroidism among pediatric patients with type 1 diabetes mellitus, from patients' characteristics to disease severity // *Clin Pediatr Endocrinol*. — 2017. — Vol. 26 (2). — P. 73–80.
- Frida Sundberg F., Barnard K., Cato A. Managing diabetes in preschool children // *Pediatric Diabetes*. — 2017. — P. 1–19.
- Golden B. Genetic Analysis of Families with Autoimmune Diabetes and Thyroiditis: Evidence for Common and Unique Genes // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2005. — Vol. 8. — P. 4904–4911.
- Hermann R., Turpeinen H., Laine A. P. HLA DR-DQ-encoded genetic determinants of childhood-onset type 1 diabetes in Finland: an analysis of 622 nuclear families // *Tissue Antigens*. — 2003. — Vol. 62 (2). — P. 162–169.
- Kaukinen K., Salmi J., Lahtela J. No effect of gluten-free diet on the metabolic control of type 1 diabetes in patients with diabetes and celiac disease. Retrospective and controlled prospective survey // *Diabetes Care*. — 1999. — Vol. 22. — P. 1747–1748.
- Kordonouri O., Klinghammer A., Lang E. B. Thyroid Autoimmunity in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25 (8). — P. 1346–1350.
- Kordonouri O., Charpentier N., Hartmann R. GADA positivity at onset of type 1 diabetes is a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis // *Pediatr Diabetes*. — 2011. — Vol. 12 (1). — P. 31–33.
- Kurien M., Mollazadegan K., Sanders D. S. Celiac Disease Increases Risk of Thyroid Disease in Patients With Type 1 Diabetes: A Nationwide Cohort Study // *Diabetes Care*. — 2016. — Vol. 39 (3). — P. 371–375.
- Larsson K., Carlsson A. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes // *Pediatr Diabetes*. — 2008. — Vol. 9 (4 Pt 2). — P. 354–359.
- Leeds J. S., Hopper A. D., Hadjivassiliou M. High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34 (10). — P. 2158–2163.
- Lin Y., Sun Z. Thyroid hormone promotes insulin-induced glucose uptake by enhancing Akt phosphorylation and VAMP2 translocation in 3T3-L1 adipocytes // *J. Cell. Physiol*. — 2011. — Vol. 226 (10). — P. 2625–2632.
- Lombardo F., Messina M., Salzano G. Prevalence, presentation and clinical evolution of Graves' disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Hormone Research in Paediatrics*. — 2011. — Vol. 76. — P. 221–225.
- Mannerling S. I., Pathiraja V., Kay T. W. The case for an autoimmune aetiology of type 1 diabetes // *Clin Immunol*. — 2016. — Vol. 183 (1). — P. 8–15.
- Maratou E., Hadjidakis D. J., Kollias A. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism // *European Journal of Endocrinology*. — 2009. — Vol. 160 (5). — P. 785–790.
- Mitrou P., Raptis S. A., Dimitriadis G. Insulin action in hypert-hyroidism: a focus on muscle and adipose tissue // *Endocr Rev*. — 2010. — Vol. 31 (5). — P. 663–679.
- Mohn A., Michele S., Luzio R. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus // *Diabet Med*. — 2002. — Vol. 19 (1). — P. 70–73.
- Mohn A., Cerruto M., Iafusco D. Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: importance of hypoglycemia // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. — 2001. — Vol. 32 (1). — P. 37–40.
- Mollazadegan K., Sanders D. S., Ludvigsson J. Long-term coeliac disease influences risk of death in patients with type 1 diabetes // *J. Intern. Med*. — 2013. — Vol. 274 (3). — P. 273–280.
- Newton K. P., Singer S. A. Celiac disease in children and adolescents: special considerations // *Semin Immunopathol*. — 2012. — Vol. 34 (4). — P. 479–496.
- Pocecco M., Ventura A. Coeliac disease and insulin-dependent diabetes mellitus: a causal association // *Acta Pzediatr*. — 1995. — Vol. 84. — P. 1432–1433.
- Simsek D. G., Aycan Z., Ozen S. Diabetes Care, Glycemic Control, Complications, and Concomitant Autoimmune Diseases in Children with Type 1 Diabetes in Turkey: A Multicenter Study // *J. Clin Res Pediatr Endocrinol*. — 2013. — Vol. 5 (1). — P. 20–26.
- Sollid L. M., Jabri B. Is celiac disease an autoimmune disorder? *Curr Opin Immunol*. — 2005. — Vol. 17. — P. 595–600.
- Stagi S., Manoni C., Cirello V. Diabetes mellitus in a girl with thyroid hormone resistance syndrome: a little recognized interaction between the two diseases // *Hormones*. — 2014. — Vol. 13 (4). — P. 561–567.
- Taler I., Phillip M., Lebenthal Y. Growth and metabolic control in patients with type 1 diabetes and celiac disease: a longitudinal observational case-control study // *Pediatr Diabetes*. — 2012. — Vol. 13 (8). — P. 597–606.
- Valerio G., Maiuri L., Troncone R. Severe clinical onset of diabetes and increased prevalence of other autoimmune diseases in children with coeliac disease diagnosed before diabetes mellitus // *Diabetologia*. — 2002. — Vol. 45 (12). — P. 1719–1722.
- Vent-Schmidt J. M., MacDonald K. G., Megan K. The Role of FOXP3 in Regulating Immune Responses. *International // Reviews of Immunology*. — 2014. — Vol. 33 (2). — P. 110–128.
- Ventura A., Neri E., Ughi C. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease // *J. Pediatr*. — 2000. — Vol. 137 (2). — P. 263–265.
- Villano M. J., Huber A. K., Greenberg D. A. Autoimmune Thyroiditis and Diabetes: Dissecting the Joint Genetic Susceptibility in a Large Cohort of Multiplex Families // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2009. — Vol. 94 (4). — P. 1458–1466.

Вплив целиакії і маніфестного гіпотиреозу на перебіг цукрового діабету 1 типу у дітей: огляд літератури та власне спостереження

А. В. Солнцева ¹, Н. В. Волкова ², К. І. Шлімакова ²

¹ Білоруський державний медичний університет, Мінськ

² Друга міська дитяча клінічна лікарня, Мінськ, Республіка Білорусь

Цукровий діабет 1 типу нерідко поєднується з ендокринними і неендокринними імунopatологічними захворюваннями. Найпоширенішими з них є хвороби щитоподібної залози і целиакія. Комбінація кількох аутоімунних уражень значно погіршує показники довготривалого метаболічного контролю діабету. У статті представлено огляд літератури про вплив целиакії та аутоімунної патології щитоподібної залози на компенсацію вуглеводного обміну у дітей з цукровим діабетом 1 типу. Наведено власне спостереження поєднання цих захворювань у дитини.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, діти, целиакія, гіпотиреоз, аутоімунний тиреоїдит.

Impact of celiac disease and symptomatic hypothyroidism on progression of type 1 diabetes in children: literature review and researchers' own observation

A. V. Solntseva ¹, N. V. Volkova ², K. I. Shlimakova ³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk

² Second City Children's Clinical Hospital, Minsk, Republic Belarus

It is not uncommon for type 1 diabetes to run concurrently with endocrine and non-endocrine immunopathological diseases. The most prevalent of those are thyroid gland diseases and celiac disease. A combination of several autoimmune diseases significantly affects indices of long-term metabolic control of diabetes. Presented in the article is literature review on impact that celiac disease and autoimmune pathology of thyroid gland have on carbohydrate metabolism compensation in children with type 1 diabetes. We have provided our own observation on combination of these diseases in a child.

Key words: type 1 diabetes, children, celiac disease, hypothyroidism, autoimmune thyroiditis.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2018.— № 3—4.— С. 13—19.

Ендокринопатії в дітей, які постраждали від збройного конфлікту на сході України

**С. І. Турчина, Т. П. Костенко**ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків
НАМН України», Харків

Мета роботи — вивчити вплив ендокринної патології на фізичний розвиток дітей шкільного віку, постраждалих від збройного конфлікту на сході України.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 276 хлопців та дівчат 6–16 років. Хворих було розподілено на групи залежно від характеру фізичного розвитку та віку на початок антитерористичної операції (АТО) на сході України. Математична обробка результатів обстеження підлітків проведена за допомогою пакетів програм SPSS Statistics 17,0, Excel.

Результати та обговорення. Встановлено, що 68,1 % школярів, які звернулись по медичну допомогу в ДУ «ІОЗДП НАМНУ», мали патологію ендокринної системи, в структурі якої переважали цукровий діабет 1 типу (ЦД) (39,2 %) та тиреопатії (37,3 %). Доведено, що групою ризику щодо формування дисгармонійного фізичного розвитку (ДФР) є діти з тиреопатіями та ЦД, яким на початок АТО було менше 9 років, підлітки з тиреопатіями 11–13 років та хворі на ЦД 14–16 років. У дітей молодшого віку найчастіше визначали порушення росту, у підлітків 9–13 років із тиреопатіями та ЦД — надмірну чи недостатню масу тіла, у підлітків 14–16 років з тиреопатіями — порушення росту, а у підлітків 14–16 років, хворих на ЦД, — надмірну масу тіла. Обґрунтовано доцільність застосування препаратів йодиду калію або L-тироксину з профілактичною та лікувальною метою.

Висновки. На формування дисгармонійного фізичного розвитку у дітей та підлітків впливають характер ендокринопатії та вік, у якому пацієнт зазнав активного впливу негативних чинників, пов'язаних зі збройним конфліктом. Профілактика та корекція тиреоїдної дисфункції має вагомe значення у формуванні порушень на ФР.

Ключові слова: діти, підлітки, дисгармонійний фізичний розвиток, ендокринопатії, військові конфлікти.

Фізичний розвиток (ФР) дітей є одним з важливих інтегральних показників їхнього здоров'я, адаптації до факторів довкілля, умов проживання, навчання тощо. І водночас — індикатором стану середовища життєдіяльності дитини. Доведено, що характер ФР на кожному етапі онтогенезу залежить не лише від індивідуальних (генетичних) особливостей організму, а й низки різноманітних чинників: соціально-економічних, еколого-гігієнічних, стану харчування, фізичного і психологічного навантаження, адаптації організму до умов навчання і навчального навантаження, наявності різноманітних

захворювань, які впливають на процес росту дитини [9, 12, 18, 22]. Серед негативних соціально-економічних чинників важливе місце мають військові конфлікти та пов'язане з ними погіршення умов життя дитини й стану надання медичної допомоги, що призводить до збільшення захворюваності на психічну та соматичну патологію з несприятливим перебігом. Особливо це стосується ендокринопатій, які безпосередньо впливають на соматостатевий розвиток.

На сьогодні доведено роль тиреоїдних гормонів у механізмах, які забезпечують зростання дитини на різних етапах онтогенезу [10]. В свою чергу від-

Стаття надійшла до редакції 22 жовтня 2018 р.

Турчина Світлана Ігорівна, д. мед. н., пров. наук. співр. відділення ендокринології
61153, м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А
Тел. (0572) 62-60-46. E-mail: svetlanaturchina00@gmail.com

хилення у тиреоїдному статусі призводить до порушень соматостатевого розвитку [5, 21]. Вплив екзогенних та ендогенних негативних факторів у період пубертатної гормональної перебудови, яка характеризується підвищеною потребою в тиреоїдних гормонах, може зумовлювати патологічні відхилення у фізичному та інтелектуальному розвитку, порушення перебігу пубертату і менструальної функції у дівчаток [1, 11, 22].

Також отримані нові дані про зміни ФР у дітей та підлітків у період маніфестації цукрового діабету (ЦД) 1 типу, захворюваність на який останніми роками значно збільшується. Встановлено, що характер змін маси тіла в період маніфестації ЦД супроводжувався певними особливостями показників вуглеводного обміну. Так, у групі хворих з надмірною масою тіла (НМТ) на початку хвороби мала місце менш виражена декомпенсація метаболізму з нижчими показниками HbA1 та меншими коливаннями глікемії, ніж у групі хворих при дефіциті маси тіла (ДМТ) [7]. Висловлюється припущення, що наявність у частини дітей в ініціальному періоді хвороби НМТ може слугувати підтвердженням *accelerator hypothesis* та зв'язку виникнення діабету з прискореним фізичним розвитком напередодні. Надалі, в разі незадовільної компенсації вуглеводного обміну, стійкої декомпенсації метаболізму із формуванням ускладнень та наявністю коморбідних захворювань [2, 20], в пубертатному віці може відбуватися порушення соматостатевого розвитку, ризик якого збільшується в несприятливих соціально-економічних умовах.

Під час військових конфліктів значно погіршується не тільки матеріальне забезпечення родини й емоційний стан дитини, яка потребує особливих умов для забезпечення процесів життєдіяльності, а й стан медичного супроводу хворого.

Таким чином, пацієнти з ендокринною патологією потребують особливої уваги, а визначення взаємозв'язку між перебігом захворювань ендокринної системи та ФР дітей та підлітків, які зазнали впливу негативних факторів, пов'язаних зі збройними конфліктами, є актуальною проблемою, яка має не тільки медичне, а й значне соціальне значення та потребує комплексного підходу до її вирішення.

Мета роботи — вивчити вплив ендокринної патології на фізичний розвиток дітей шкільного віку, постраждалих від збройного конфлікту на сході України.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 276 хлопців та дівчат 6—18 років, що постраждали внаслідок військових дій та збройного конфлікту на сході України, а також звернулись по медичну допомогу в ДУ «ІОЗДП НАМНУ» протягом 2014—2018 рр.

Обстеження школярів з патологією ендокринної системи проводили відповідно до Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» [14]. Хворих було розподілено на групи залежно від характеру ФР та віку на початок антитерористичної операції (АТО) на сході України. Залежно від характеру ФР виділено групи пацієнтів з гармонійним (ГФР) та дисгармонійним (ДФР) фізичним розвитком. За віком та рівнем статевого розвитку на початок АТО (14 квітня 2014 р.) виділено групи: дитинство (4—8 років); препубертат (9—10 років); ранній пубертат (11—13 років); власне пубертат (14—16 років); пізній пубертат (17—18 років).

Математична обробка результатів обстеження підлітків проведена за допомогою пакетів програм SPSS Statistics 17,0, Excel. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймався рівним 0,05.

Результати та обговорення

Встановлено, що 68,1 % школярів, що звернулись по медичну допомогу в ДУ «ІОЗДП НАМНУ», мали різноманітну патологію ендокринної системи. В структурі ендокринопатій провідне місце посідав цукровий діабет 1 типу (ЦД) — 39,2 % хворих. Пацієнти зверталися переважно у випадках лабільного перебігу ЦД, погіршення самопочуття чи/та неможливості отримати висококваліфіковану медичну допомогу за містом проживання в окупованому регіоні України. У 8,1 % осіб ЦД був уперше виявленим.

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) посідали друге місце серед ендокринопатій (37,3 %). Серед тиреопатій переважав дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ) (79,5 %), автоімунний тиреоїдит (АІТ) діагностовано у 12 (15,8 %) пацієнтів. Під спостереженням перебували 2 хворих із дифузним токсичним зобом (2,6 %) та 2 — з вузловим зобом (2,6 %). Також під час комплексного обстеження патологію ЩЗ діагностовано у 24,4 % школярів, які звернулись по допомогу в ДУ «ІОЗДП НАМНУ» щодо іншої психічної та соматичної патології, та у половини (49,4 %) хворих на ЦД (ДНЗ — 44,4 %, АІТ — 4,6 % обстежених).

Висока частота виявлення тиреопатій у дітей та підлітків, хворих на ЦД, узгоджується з даними літератури. Так, відповідно до результатів досліджень, виконаних під керівництвом О. А. Будрейко в ДУ «ІОЗДП НАМНУ», ознаки тиреоїдної патології визначали майже у 71,0 % дітей та підлітків з ЦД 1 типу, що значно перевищує частоту тиреопатій у популяції в різні вікові періоди [4]. Дослідники вказують на залежність між тривалістю ЦД 1 типу, частотою та характером тиреоїдної патології. Встановлено, що зі збільшенням тривалості ЦД 1 типу частота тиреопатій після 1-го року захворювання зменшувалась за рахунок зменшення

частоти ДНЗ, а потім зростала за тривалості хвороби більше 10 років, переважно за рахунок підвищення частоти АІТ.

Кількість хворих з іншою ендокринною патологією була достовірно меншою: 11,5 % підлітків звернулись з приводу гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду (ГСПП). Хворі з патологією аденогіпофізу, статевих залоз, надниркових залоз склали 10,1 % від загальної кількості пацієнтів із ендокринопатіями.

Таким чином, доведено, що найчастіше діти шкільного віку, які постраждали від збройного конфлікту, звертались по медичну допомогу або з приводу такого тяжкого захворювання, як ЦД 1 типу, або з найбільш поширеною формою тиреопатій — ДНЗ.

Аналіз антропометричних показників хворих із захворюваннями ендокринної системи виявив ДФР у 51,2 % обстежених. Найбільший відсоток підлітків із ДФР складали хворі на ГСПП (93,3 %), в яких діагностували прискорення росту та збільшення маси тіла. Порушення ФР також було притаманне всім хворим із затримкою статевого розвитку, гіпопітуїтаризмом та генетичними синдромами. Майже половина обстежених з патологією надниркових залоз та гіпофіза також мали ДФР. Привертає увагу і той факт, що у значної кількості хворих на ЦД 1 типу (28,4 %) та тиреопатії (27,0 %) діагностували ДФР.

Порівнюючи частоту ендокринної патології у пацієнтів із гармонійним та дисгармонійним ФР з урахуванням віку та рівня статевого розвитку, який вони мали на початок АТО на сході України, було доведено, що найбільш уразливою групою щодо порушень ФР є діти молодшого віку (до 9 років) та підлітки в період власне пубертату (14—15 років). У цих групах у структурі ендокринопатій у хворих із ДФР переважають пацієнти із ЦД, відсоток яких достовірно вищий, ніж у дітей 9—13 років із ДФР. У школярів, яким на початок АТО було 9—13 років, формування ДФР відбувалось на тлі тиреопатій (насамперед ДНЗ) та ГСПП.

Враховуючи значну кількість хворих на ЦД 1 типу та тиреопатії, було проведено дослідження з визначенням взаємозв'язку між означеними ендокринопатіями та ризиком формування ДФР у дітей та підлітків, які постраждали від збройного конфлікту. Отримані результати дали змогу встановити, що в структурі ДФР у підлітків із ЦД 1 типу переважали пацієнти із НМТ — 56,6 % (один хворий із синдромом Моріака мав ожиріння), у 13,0 % діагностували ДМТ, у 17,4 % — високий зріст (ВР), а у 13,0 % — затримку темпів росту (ЗТР) (рис. 1).

Встановлено залежність між станом тиреоїдної системи, частотою та характером ДФР. Так, ДФР мали 32,2 % хворих на ЦД із нормальним об'ємом ЩЗ. Майже половина пацієнтів із ДФР мали

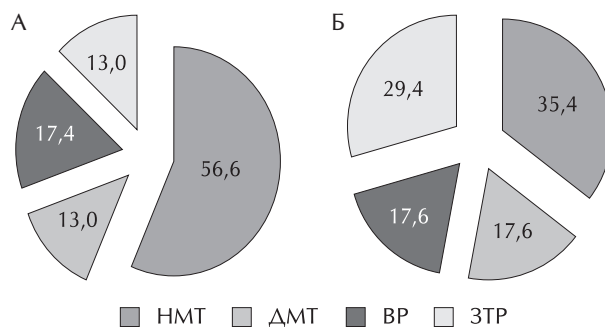


Рис. 1. Структура дисгармонійного фізичного розвитку у підлітків, хворих на ЦД 1 типу (А) та ДНЗ (Б): НМТ — надмірна маса тіла; ДМТ — дефіцит маси тіла; ВР — високий зріст; ЗТР — затримка темпів росту.

НМТ (47,4 %), 10,5 % — ДМТ, 15,8 % — ЗТР та 5,6 % — ВР. Серед хворих на ЦД із супутньою патологією ЩЗ ДФР мали 19,0 % пацієнтів. У них утричі частіше визначали НМТ, ніж ДМТ.

Слід зазначити, що відповідно до даних літератури лише в третини дітей та підлітків, хворих на ЦД 1 типу, навіть за умов нормального об'єму ЩЗ зберігався фізіологічний тип регуляції тиреоїдної системи з нормальними показниками вмісту ТТГ та вільних тиреоїдних гормонів, а найбільш частими варіантами дистиреозу були підвищення вмісту ТТГ на тлі нормальних показників тиреоїдних гормонів, ізольоване підвищення рівня тироксину та зниження рівня трийодтироніну на тлі підвищення ТТГ. Авторами доведена залежність частоти патологічних змін рівня тиреоїдних гормонів та ТТГ від стану компенсації вуглеводного обміну. Висловлюється припущення, що дистиреоз у дітей та підлітків з ЦД 1 типу, можливо, зумовлений порушенням процесів їх дейодування на периферії [3, 4].

Враховуючи той факт, що перебіг ЦД 1 типу в пубертатному віці супроводжується зростанням частоти діабетичних ускладнень, особливо на III—IV стадії за Tanner (13—16 років), що співпадає з погіршенням компенсації вуглеводного обміну на тлі фізіологічної перебудови серцево-судинної та нервової систем, становлення репродуктивної системи з відповідними гормональними зрушеннями, було доцільним вивчити взаємозв'язок між ризиком формування ДФР, його характером та віком (рівнем статевого розвитку) в період дії негативних чинників, пов'язаних з військовими діями. Встановлено, що найбільший відсоток пацієнтів із ДФР був серед тих, кому на початок АТО було до 9 та 14—16 років (35,3 та 39,1 % відповідно), що дещо більше, ніж серед підлітків 9—10 та 11—13 років (27,3 та 20,8 % відповідно). На відміну від дітей молодшого віку (5—7 років) із ДФР, у яких реєстрували ЗТР (33,3 %), ВР (33,3 %), НМТ (16,7 %) та ДМТ (16,7 %), серед підлітків із ДФР переважали хворі із НМТ (9—10 років — 100,0 %, 11—13 років — 60,0 %, 14—16 років — 66,7 %) (рис. 2).

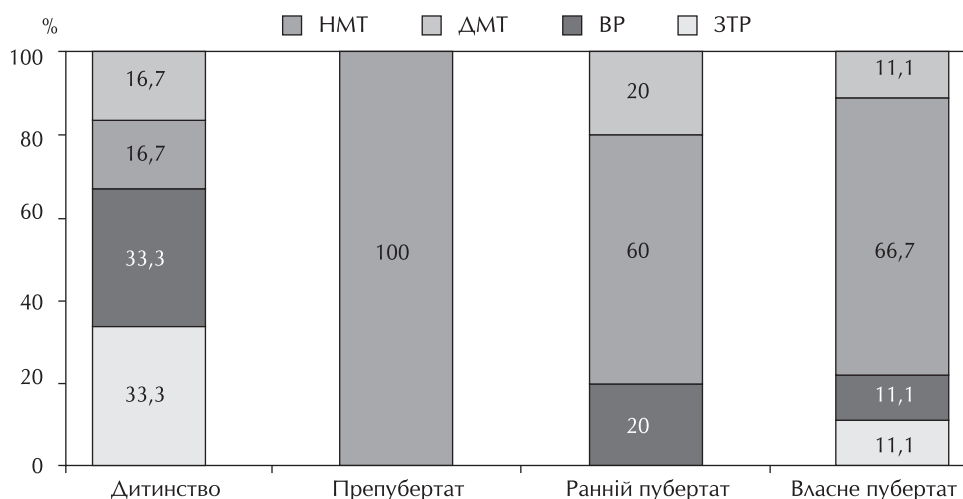


Рис. 2. Структура дисгармонійного фізичного розвитку у хворих на ЦД 1 типу з урахуванням рівня статевого розвитку (віку) на початок АТО (квітень 2014 р.): НМТ — надмірна маса тіла; ДМТ — дефіцит маси тіла; ВР — високий зріст; ЗТР — затримка темпів росту.

Під час цього дослідження було вивчено характер ФР у пацієнтів із ДНЗ та встановлено наявність порушення ФР у 27,4 % обстежених. Серед них 17,6 % мали ДМТ, 17,6 % — ВР, 29,4 % — ЗТР, 35,4 % — НМТ (див. рис. 1). Доведено, що найчастіше ДФР діагностували в пацієнтів, яким на початок АТО було менше 9 років (40,0 %). Дещо меншим був відсоток підлітків із ДФР, яким на початку збройного конфлікту було 11—13 років (35,0 %). У групах хворих, яким у 2014 р. було 9—10 та 14—16 років, частота ДФР на момент обстеження в ДУ «ІОЗДП НАМНУ» була достовірно меншою (27,3 %, $p < 0,05$, і 20,0 %, $p < 0,05$, відповідно). Серед дітей молодшого віку та підлітків 14—16 років переважали хворі із ЗТР (75,0 % і 66,6 % відповідно). У пацієнтів, яким у 2014 р. було 9—10 та 11—13 років, надалі частіше визначали НМТ (66,6 % і 42,8 % відповідно) та ДМТ (33,4 % і 28,6 % відповідно) (рис. 3).

Високий ризик формування порушень ФР у хворих на ДНЗ підтверджує результати попередніх досліджень, під час яких встановлено, що ступінь ризику порушення соматостатевого розвитку залежить від перебігу захворювання на тлі дисфункції тиреоїдної системи з високим ризиком формування гіпотиреозу [15, 16].

Таким чином, наведені дані літератури та результати власних досліджень свідчать про те, що ДФР може бути наслідком тиреоїдної недостатності, особливо у дітей та підлітків з ДНЗ та ЦД 1 типу. Це визначає необхідність комплексного підходу до обстеження та лікування підлітків з дисгармонійним фізичним розвитком для забезпечення ранньої діагностики тиреоїдної дисфункції і принципово нового рівня профілактики порушень ФР у дітей, які перебувають у несприятливому середовищі та мають ендокринну патологію.

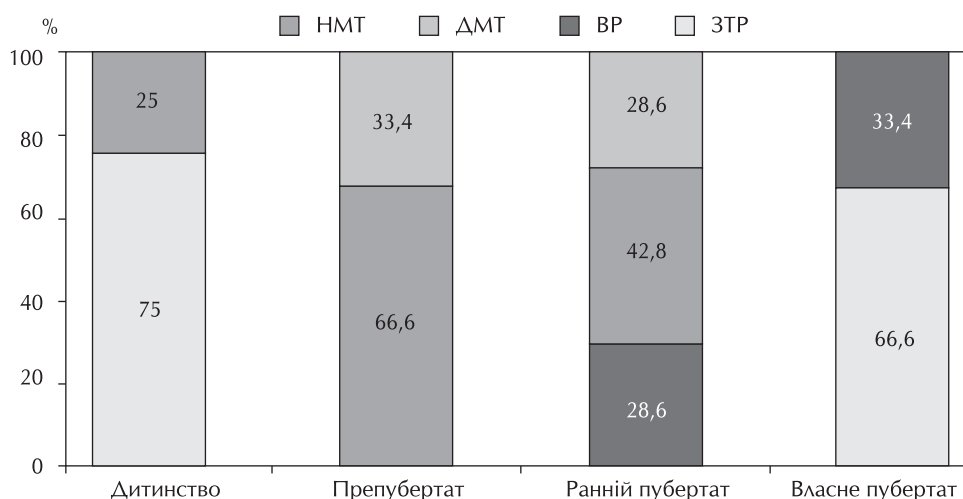


Рис. 3. Структура дисгармонійного фізичного розвитку у хворих на ДНЗ із урахуванням рівня статевого розвитку (віку) на початок АТО (квітень 2014 р.): НМТ — надмірна маса тіла; ДМТ — дефіцит маси тіла; ВР — високий зріст; ЗТР — затримка темпів росту.

Фундаментальні дослідження, виконані в ДУ «ІОЗДП НАМНУ», стали підставою для розробки алгоритму обстеження і лікування хворих із ЦД 1 типу та ДНЗ [1, 4, 6]. Так, відповідно до запропонованого алгоритму діагностики та лікування тиреопатій при ЦД 1 типу у дітей та підлітків, усім хворим необхідне проведення щорічного скринінгу зі здійсненням УЗД ЩЗ, а за умови попереднього виявлення порушень тиреоїдної функції або змін структури, ехогенності та розмірів ЩЗ — визначення рівня тиреоїдних гормонів і антитиреоїдних антитіл. Автори наполягають, що гіпотиреоз, за даними лабораторного обстеження, у дітей та підлітків з ЦД 1 типу потребує лікування за умов наявності інших ознак ураження ЩЗ (клінічні симптоми гіпотиреозу, збільшення розмірів ЩЗ та її структури при УЗД, зоб значних розмірів), а за їх відсутності — лише при виявленні у стані компенсації вуглеводного обміну. У разі діагностики супутнього ДНЗ, особливо при його персистенції, доцільне призначення препаратів йодиду калію (Йодомарин® 100 або Йодомарин® 200) у вікових лікувальних дозах протягом тривалого часу (до 6—12 місяців): дітям до 6 років — 100 мкг 1 раз на день, від 6 до 12 років — 150 мкг 1 раз на день, старше 12 років — 150—200 мкг 1 раз на день, приймати безперервно не менше 6 місяців. Оцінюючи ефективність використання препаратів йодиду калію у віковому дозуванні протягом 6 місяців у хворих на ЦД, автори встановили зменшення збільшеної ЩЗ у 90,9 % досліджуваних, у 71,4 % хворих відзначено нормалізацію структури та ехогенності ЩЗ. Застосування у дітей, хворих на ЦД 1 типу в поєднанні з тиреопатіями, препаратів йодиду калію (Йодомарин® 100 або Йодомарин® 200) при ДНЗ або L-тироксину (L-Тироксин, «Берлін-Хемі») при АІТ з гіпотиреозом призводило не тільки до позитивної динаміки розмірів ЩЗ, тиреоїдного гормонального профілю, а й до поліпшення показників компенсації вуглеводного обміну, тобто покращувало загальний стан дитини та прогноз щодо ФР [6].

Щодо лікування дітей та підлітків із ДНЗ, то застосування препаратів йодиду калію (Йодомарин® 100 або Йодомарин® 200) та L-тироксину (L-Тироксин, «Берлін-Хемі») у вигляді комбінованої або монотерапії є базовою терапією, яку в разі несприятливого перебігу ДНЗ поєднують з диференційованими комплексами [1]. Застосування індивідуального підходу до обстеження і терапії хворих на ДНЗ дає змогу підвищити ефек-

тивність лікування в разі несприятливого перебігу захворювання до 77,4 % завдяки нормалізації морфофункціонального стану ЩЗ та покращити загальний стан здоров'я підлітка, що позитивно впливає на його соматостатевий розвиток [17].

Не менш важливим аспектом запобігання порушенням ФР є проведення індивідуальної профілактики йододефіцитних захворювань препаратами йодиду калію (Йодомарин® 100 або Йодомарин® 200) [14].

На жаль, на території, де відбуваються військові дії та триває АТО, суттєво обмежена профілактична та лікувальна діяльність первинної ланки медичної допомоги, а в несприятливих екологічних та соціальних умовах східного регіону України не тільки збільшується відсоток хворих із соматичною патологією, а й кількість дітей та підлітків із ДФР. Саме тому обов'язковою складовою реабілітаційної програми є проведення просвітницької роботи щодо профілактичних та лікувальних заходів не тільки серед медичних працівників, а й серед населення за будь-якої нагоди. Це сприятиме підвищенню ефективності лікування та покращенню показників ФР зі зменшенням ризику його порушень серед дитячого населення.

Висновки

1. Найчастіше по медичну допомогу звертались хворі із ДНЗ та ЦД 1 типу.
2. Встановлено зв'язок між наявністю та характером ендокринопатій, ризиком формування ДФР та віком на початку АТО.
3. Групою ризику щодо формування ДФР є діти молодше 9 років незалежно від форми ендокринної патології, підлітки 11—13 років з тиреопатіями та 14—16 років із ЦД 1 типу.
4. Характер ДФР залежить від форми ендокринної патології та віку пацієнта на початок АТО: у дітей молодшого віку найчастіше визначали порушення росту, у підлітків 9—13 років з тиреопатіями та хворих на ЦД 1 типу — надмірну чи недостатню масу тіла, у підлітків 14—16 років з тиреопатіями — порушення росту, а у підлітків 14—16 років, хворих на ЦД 1 типу, — надмірну масу тіла.
5. Обґрунтовано доцільність застосування препаратів йодиду калію або L-тироксину з профілактичною та лікувальною метою задля запобігання порушенням фізичного розвитку.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних — С. І. Турчина, Т. П. Костенко; збір матеріалу — Т. П. Костенко; написання тексту — С. І. Турчина.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буряк В. Н. Диффузный нетоксический зоб в структуре заболеваний щитовидной железы в детском возрасте / В. Н. Буряк, А. В. Нальковский // Врачебное дело. — 2006. — № 1. — С. 3—6.
2. Будрейко О. А. Динаміка маси тіла в період статевого дозрівання у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу / О. А. Будрейко // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2006. — № 4 (17). — С. 49—52.
3. Будрейко Е. А. Тиреопатии у детей, больных сахарным диабетом, обоснование подходов к их лечению / Е. А. Будрейко // Современная педиатрия. — 2004. — № 3 (4). — С. 105—107.
4. Будрейко О. А. Тиреопатії у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет, в умовах помірного йододефіциту / О. А. Будрейко // Буков. мед. вісн. — 2004. — Т. 8. — № 3—4. — С. 134—136.
5. Будрейко О. А. Лікування тиреопатій у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет / О. А. Будрейко // Проблеми ендокринної патології. — 2007. — № 1. — С. 39—46.
6. Будрейко О. А. Тиреопатії при цукровому діабеті у дітей: метод. реком. / уклад. О. А. Будрейко, Л. Д. Нікітіна, С. О. Чумак, Н. В. Філіпова. — К., 2007. — 23 с.
7. Будрейко О. А. Особливості маніфестації цукрового діабету 1 типу у дітей та підлітків / О. А. Будрейко // Ендокринологія. — 2010. — Т. 15, № 1. — С. 71—79.
8. Буканова С. В. Тиреоидный статус у детей и подростков с диффузным эндемическим зобом / С. В. Буканова, А. Н. Самонова, Г. В. Ибрагимов и соавт. // Педиатрия. — 2004. — № 3. — С. 15—18.
9. Величко В. І. Фізичний розвиток дітей шкільного віку Півдня України [Електронний ресурс] / В. І. Величко, І. А. Бабій // Здоров'я ребенка. — 2011. — № 3 (30). — Режим доступу: www.mif-ua.com/archive/issue-34150/zurnal-zdorove-rebenka / 2011.
10. Дедов І. І., Тюльбаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. — М.: ИндексПринт, 1998. — 312 с. с ил.
11. МIRONIUK H. I. Вплив йодного дефіциту на показники фізичного розвитку та його гармонійності у дітей шкільного віку / Н. І. МIRONIUK, І. Ю. Федчишин // Ендокринологія. — 2008. — Т. 3. — № 2. — С. 191—198.
12. Осадчук М. І. Фізичний розвиток дітей різного віку: тенденції і закономірності змін та сучасні методи оцінки / М. І. Осадчук, Д. П. Сергета // Гігієнічна наука та практика: сучасні реалії: матеріали XV з'їзду гігієністів України (20—21 вересня 2012 р., Львів). — Львів, 2012. — С. 202—203.
13. Плехова О. І. Алгоритм обстеження та технологія лікування дітей із дифузним нетоксичним зобом, що мешкають в умовах легкого йододефіциту [Текст] / О. І. Плехова, С. І. Турчина, Н. В. Багацька, Ю. В. Волкова, Д. А. Кашкалда, Г. В. Косовцова, Т. П. Костенко, О. О. Кирилова, Т. М. Матковська, Н. В. Шляхова, О. В. Вародова // Укр. журн. дитячої ендокринології. — 2015. — № 3—4. — С. 58—66.
14. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 / МОЗ України. — Київ, 2006. — 88 с. (Нормативний документ МОЗ України).
15. Турчина С. І. Статеві відмінності соматостатевого розвитку у дітей, хворих на дифузний нетоксичний зоб [Текст] / С. І. Турчина, О. І. Плехова, Г. В. Косовцова, Т. П. Костенко, В. О. Диннік, Б. В. Банніков // Перинатологія та педіатрія. — 2011. — № 3 (47). — С. 108—110.
16. Турчина С. И. Влияние тиреоидной недостаточности на характер физического развития у детей и подростков с диффузным нетоксическим зобом [Текст] / С. И. Турчина // Сучасна педіатрія. — 2010. — № 5. — С. 201—204.
17. Турчина С. И. Влияние дифференцированной терапии на соматологическое развитие подростков с диффузным нетоксическим зобом [Текст] / С. И. Турчина // Лікарська справа. — 2015. — № 5—6. — С. 87—93.
18. Федоренко В. І. Фактори формування фізичного розвитку дітей (огляд літератури) / В. І. Федоренко, А. М. Кіцула / Гігієна населених місць: зб. наук. пр. — К., 2011. — Вип. 57. — С. 332—337.
19. Федорців О. Є. Особливості стану здоров'я дітей з дифузним ендемічним зобом I ступеня / О. Є. Федорців, О. П. Бугера // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2007. — № 4. — С. 115—118.
20. Филиппова Н. В. Сахарный диабет и его осложнения у детей и подростков / Н. В. Филиппова, Е. А. Будрейко, Л. Д. Никитина и др. — Х.: Основа, 2005. — 300 с. Главы: «Этиология и патогенез сахарного диабета 1 типа». — С. 15—22; «Тиреопатии при сахарном диабете у детей и подростков». — С. 232—248.
21. Шилин Д. Е. Минимальная тиреоидная недостаточность у детей / Д. Е. Шилин // Актуальні питання ендокринології дітей та підлітків: матеріали наук.-практ. конф. — Х., 2004. — С. 102—103.
22. Fedorenko V. I., Kitsula L. M. The territorial peculiarities of physical development of schoolchildren // Environment & Health / — 2015. — N 2. — P. 14—19.

Ендокринопатії у дітей, постраждалих від вооруженого конфлікту на сході України

С. І. Турчина, Т. П. Костенко

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

Цель работы — изучить влияние эндокринной патологии на физическое развитие детей школьного возраста, пострадавших от вооруженного конфликта на востоке Украины.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 276 детей и подростков 6—16 лет. Пациентов разделили на группы в зависимости от характера физического развития и возраста на момент начала антитеррористической операции (АТО) на востоке Украины. Математическая обработка результатов обследования проведена с помощью пакетов программ SPSS Statistics 17,0, Excel.

Результаты и обсуждение. Установлено, что 68,1 % школьников, обратившихся за медицинской помощью в ГУ «ИОЗДП НАМН Украины», имели патологию эндокринной системы, в структуре которой преобладали сахарный диабет 1 типа (СД) (39,2 %) и тиреопатии (37,3 %). Доказано, что группой риска по формированию дисгармоничного физического развития (ДФР) являются дети с тиреопатиями и СД, которым на момент начала АТО было менее 9 лет, подростки с тиреопатиями 11—13 лет и больные СД 14—16 лет. У детей младшего возраста чаще всего определяли нарушения роста, у подростков 9—13 лет с тиреопатиями и СД — избыточную или недостаточную массу тела, у подростков 14—16 лет с тиреопатиями — нарушение роста, а у подростков 14—16 лет, больных СД, — избыточную массу тела. Обоснована целесообразность применения препаратов йодида калия или L-тироксина с профилактической и лечебной целью.

Выводы. На формирование дисгармоничного физического развития у детей и подростков влияют характер эндокринопатии и возраст, в котором на ребенка активно влияли негативные факторы, связанные с вооруженным конфликтом. Профилактика и коррекция тиреоидной дисфункции имеет большое значение для предупреждения нарушений ФР.

Ключевые слова: дети, подростки, дисгармоничное физическое развитие, эндокринопатии, военные конфликты.

Endocrinopathies in children affected by the armed conflict in eastern Ukraine

S. I. Turchina, T. P. Kostenko

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

Objective — to study the impact that endocrine pathology has on physical development of school-age children affected by the Armed Conflict in Eastern Ukraine.

Materials and methods. 276 boys and girls aged 6–16 years have been under observation. Patients have been divided into groups according to nature of physical development and age at the beginning of the Anti-Terrorist Operation (ATO) in Eastern Ukraine. Mathematical processing of the adolescent examination results has been carried out using «SPSS Statistics 17.0» and «Excel» software packages.

Results and discussion. It has been determined that 68.1% of schoolchildren who applied to the State institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» for medical aid had a pathology of endocrine system, prevalent in the structure of which were type 1 diabetes mellitus (DM) (39.2 %) and thyropathies (37.3%). It has been proved that the risk group for disharmonious physical development (DPD) consists of children with thyropathies and DM who at the beginning of ATO had been younger than 9 years old, as well as adolescents aged 11–13 years, afflicted with thyropathies, and those aged 14–16 years, afflicted with DM. In young children we have most frequently identified growth disorders; in adolescents aged 9–13 years, afflicted with thyropathies and DM, — excessive or deficient body mass; in adolescents aged 14–16 years, afflicted with thyropathies, — growth disorders; and in adolescents aged 14–16 years, afflicted with DM, — excessive body mass. We have substantiated the expediency of using potassium iodide or L-thyroxine medications for prevention and treatment purposes.

Conclusions. Disharmonious physical development of children and adolescents is influenced by nature of endocrinopathy and age at which a patient had experienced active influence of negative factors related to an armed conflict. Prevention and correction of thyroid dysfunction is a significant factor in emergence of PD disorders.

Key words: children, adolescents, disharmonious physical development, endocrinopathies, armed conflicts. □

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2018.— № 3—4.— С. 20—24.

Особливості фізичного розвитку дітей шкільного віку, які постраждали від збройного конфлікту на сході України

С. І. Турчина^{1, 3}, Т. П. Костенко^{1, 2}¹ ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків² Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна³ Харківська медична академія післядипломної освіти

Мета роботи — визначити особливості порушень фізичного розвитку (ФР) дітей шкільного віку, які постраждали від збройного конфлікту на сході України.

Матеріали та методи. Оцінено характер ФР у дітей та підлітків 6—18 років (179 дівчат і 128 хлопців), які постраждали від збройного конфлікту на сході України і звернулися по медичну допомогу в ДУ «ІОЗДП НАМНУ» протягом 2015—2018 рр. З урахуванням віку та рівня статевого розвитку на початок антитерористичної операції (АТО) сформовано групи: дитинство (6—8 років); препубертат (9—10 років); ранній пубертат (11—13 років); власне пубертат (14—16 років); пізній пубертат (17—18 років). Математична обробка отриманих результатів проведена за допомогою пакетів програм SPSS Statistics 17,0, Excel.

Результати та обговорення. Встановлено залежність між характером ФР, статтю і віком на момент початку збройного конфлікту (квітень 2014 р.). У віддаленому анамнезі дисгармонійний ФР найчастіше визначали у дітей, вік яких в 2014 р. склав менше 7 років (66,7 %), за ознаками низького зросту у хлопчиків та надмірної ваги у дівчаток. У хлопчиків, яким у 2014 р. було 9—10 років, навпаки, вдвічі частіше, ніж у дівчаток-однолітків визначали надмірну масу тіла (42,9 % і 27,6 % відповідно). Саме в цій віковій групі в динаміці спостереження діагностовано ускладнений перебіг ожиріння. Встановлено, що найчастішою формою порушення ФР у підлітків обох статей була надмірна вага. Дефіцит маси тіла виявляли значно рідше, переважно у хлопців, яким у 2014 р. було 11—13 років (14,6 %).

Висновки. Групою ризику щодо формування порушень ФР є школярі, які зазнали негативного впливу збройного конфлікту у молодшому віці і на початку пубертату, в структурі патології яких переважала надмірна маса тіла.

Ключові слова: діти, підлітки, фізичний розвиток, військові конфлікти.

Реаліями сьогодення стає наростання кількості гарячих точок і збройних конфліктів, що тягне за собою зниження соціально-економічного розвитку країн, появу значної кількості осіб, які постраждали у зоні конфліктів, і вимушено переміщених. Доведено негативний вплив перебування людини в зоні бойових дій на її соматичне і психічне здоров'я, соціальну адаптацію індивідуума [6]. Слід зазначити, що більшість публікацій стосуються дорослого населення, як найбільш активних учасників пережитих подій. Обмежені джерела вказують, що перенесення подій військового конфлікту може мати негативні

наслідки для подальшого життя дитини. Зазначена проблема стала актуальною і для дитячого населення України. Так, серед дітей молодшого шкільного віку Луганської області, які страждають посттравматичним стресовим розладом, у 2,3 рази частіше реєструють дітей, які часто хворіють [3]. У них частіше визначають соматичну патологію із хронічним перебігом захворювань [1]. В умовах міграції, під впливом несприятливих факторів і нестачі медичної допомоги жінки і діти більшою мірою схильні до ризику виникнення порушень стану здоров'я [9]. У них фіксують виникнення невротичних і психічних розладів, апато-депре-

Стаття надійшла до редакції 6 вересня 2018 р.

Костенко Тетяна Павлівна, к. мед. н., наук. співр. відділення ендокринології ДУ «ІОЗДП НАМНУ»,
доц. кафедри педіатрії медичного факультету ХНУ імені В. Н. Каразіна
Україна, 61153, м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А Тел. (0572) 62-60-46. E-mail: tpkosten7@gmail.com

сивних реакцій, гіпертонічної хвороби й інших серцево-судинних захворювань, збільшення випадків захворювання на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки, холецистити, коліти, бронхіальну астму [4], а також інфекційних і паразитарних захворювань, показник яких зріс у 2,6 разу за рахунок кишкових інфекцій та туберкульозу [2]. У дітей старшого віку, в період вимушеної міграції зростає частота гострих і загострення хронічних соматичних захворювань, психоневрологічних розладів [11, 7].

Незважаючи на те, що фізичний розвиток (ФР) розглядається як інтегральний показник здоров'я та відображає взаємозв'язок організму з навколишнім середовищем [5, 8], вплив сучасних військових конфліктів на соматостатевий розвиток дітей, які перебували в зоні бойових дій, і вимушено переселених практично не вивчено.

Саме тому дослідження, присвячене визначенню факторів, які впливають на характер ФР дітей шкільного віку, що постраждали внаслідок військових дій та збройного конфлікту, а саме: стать, вік та рівень статевого розвитку на момент початку збройного конфлікту на сході України, є актуальним та своєчасним.

Мета роботи — визначити особливості порушень ФР дітей шкільного віку, які постраждали від збройного конфлікту на сході України.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 179 дівчат та 128 хлопців 6—18 років, що постраждали внаслідок військових дій та збройного конфлікту на сході України, й звернулись по медичну допомогу в ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (ДУ «ІОЗДП НАМНУ») протягом 2015—2018 рр.

Фізичний розвиток школярів оцінювали шляхом порівняння основних антропометричних показників (зросту і маси тіла) з віковими нормативами відповідно до Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» [10]. Крім цього, обчислювався індекс маси тіла (ІМТ) з оцінкою даних за перцентильними таблицями Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (2006); дефіцит маси тіла (МТ) діагностувався, якщо показник ІМТ був нижче 5-гоперцентилля, а надмірна маса тіла — вище 85-го перцентилля.

Ступінь розвинення статевих органів оцінювали за шкалою W. A. Marshal і J. M. Tanner (1969, 1970) [12, 13]. З урахуванням рівня статевого розвитку (СР) сформовано такі групи: а) препубертат — підлітки 9—11 років з початковими ознаками СР, відповідними I—II стадії за Tanner; б) ранній пубертат — підлітки 10—13 років, рівень СР яких відповідав II—III стадії за Tanner; в) власне

пубертат — підлітки 13—16 років з рівнем СР, що відповідав IV стадії за Tanner, менструальний вік дівчат менше 3 років; г) пізній пубертат — підлітки 16—17 років з рівнем СР, що відповідав V стадії за Tanner, менструальний вік дівчат більше 3 років. В окрему групу виділено дітей 4—8 років без ознак СР (дитинство).

Математична обробка результатів обстеження підлітків проведена за допомогою пакетів програм SPSS Statistics 17,0, Excel. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймався рівним 0,05.

Результати та обговорення

Відповідно до мети обраного напрямку дослідження був проведений аналіз характеру ФР школярів, які постраждали внаслідок військових дій та збройного конфлікту на сході України, з урахуванням віку та рівня статевого розвитку на момент офіційного початку збройного конфлікту (14 квітня 2014 року). Отримані результати дали змогу встановити, що серед дітей, яким на початок військових дій було менше 7 років, надалі частіше діагностували дисгармонійний ФР (66,7 %). Частота дисгармонійного ФР серед дітей 7—8, 14 та 16—17 років була значно меншою та склала 30,4—23,5 %, 25,0 % та 28,0—25,0 % відповідно (рис. 1).

Визначено статеві відмінності у частоті дисгармонійного ФР у підлітків з різним рівнем СР на момент початку військових дій. Так, найбільший відсоток хлопців з дисгармонійним ФР надалі був серед підлітків з рівнем СР, який відповідав у 2014 р. препубертату (57,1 %). Частота хлопців з дисгармонійним ФР в інших групах достовірно не відрізнялась та складала від 40,0 % у дитинстві до 43,9—42,3 % в ранньому та власне пубертаті. Серед дівчат найвищий відсоток обстежених з дисгармонійним ФР був у групі з рівнем СР, відповідним ранньому пубертату (44,2 %), а найменший — серед старших дівчат з рівнем СР, відповідним власне пубертату (29,3 %) (рис. 2).

Доведено наявність залежності між статтю, рівнем СР у 2014 р. та характером порушень ФР у віддаленому катамнезі. Встановлено, що у дітей молодшого віку гармонійний ФР у хлопців та дівчат визначали практично з однаковою частотою (60,0 % та 56,3 % відповідно). Однак хлопці вдвічі частіше мали низький зріст (13,3 % проти 6,3 % у дівчат; $p < 0,05$), а дівчата — надмірну вагу (21,9 % проти 13,3 % у хлопців; $p < 0,05$). У дівчат децю частіше реєстрували недостатню МТ (9,4 % проти 6,6 % у хлопців, $p < 0,1$) та високий зріст (12,5 % проти 10,0 % у хлопців, $p < 0,1$). Слід зазначити, що всі дівчата з високим зростом мали надмірну МТ, з них 9,4 % — ожиріння.

У групі підлітків, яким у 2014 р. було 9—11 років (препубертат), надалі при обстеженні в ДУ «ІОЗДП НАМНУ» гармонійний ФР достовірно частіше

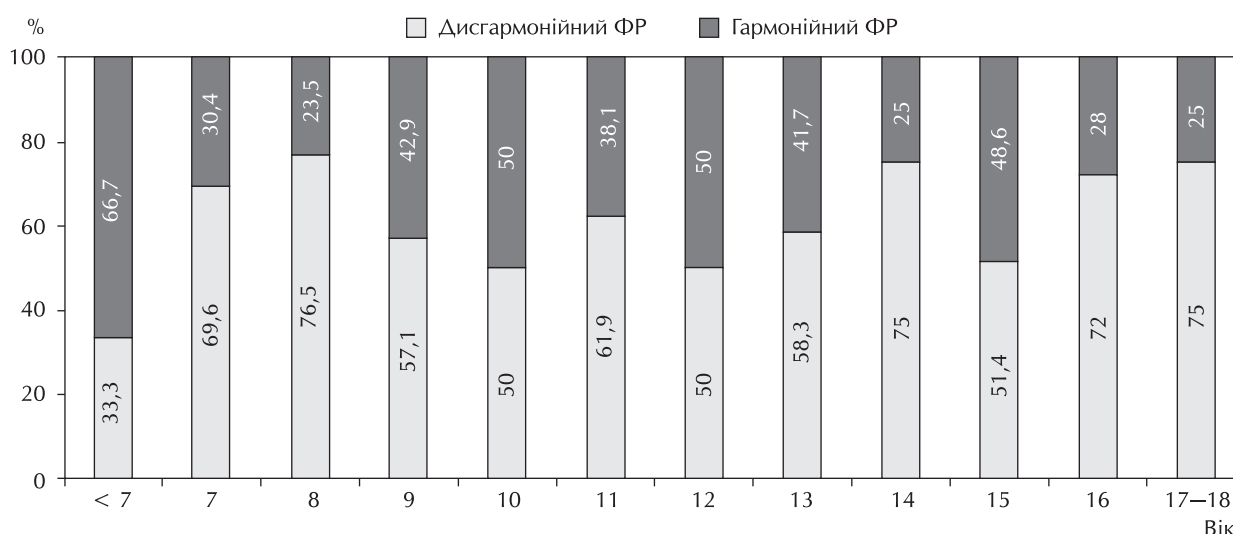


Рис. 1. Частота виявлення дисгармонійного фізичного розвитку (ФР) при обстеженні в ДУ «ІОЗДП НАМНУ» у дітей та підлітків з урахуванням їх віку на початку збройного конфлікту на сході України (квітень 2014 р.)

визначали у дівчат — 62,1 % проти 42,9 % у хлопців ($p < 0,05$). У хлопців частіше, ніж у дівчат реєстрували високий зріст (17,9 % та 10,4 % відповідно; $p < 0,05$) та надмірну МТ (42,9 % та 27,6 % відповідно, $p < 0,05$). Поєднання високого зросту з надмірною МТ діагностовано у 10,8 % хлопців та 6,9 % дівчат. Недостатню МТ майже вдвічі частіше визначали серед дівчат — 6,9 % проти 3,6 % у хлопців ($p < 0,05$). Низький зріст діагностовано лише у 3,6 % хлопців.

У хлопців та дівчат, у яких на момент початку бойових дій на сході України (квітень 2014 р.) рівень СР відповідав ранньому пубертату, частота гармонійного ФР (56,1 % та 55,8 % відповідно), надмірної МТ (21,9 % та 23,0 % відповідно), високого (9,8 % та 9,6 % відповідно) та низького (7,3 % та 5,8 % відповідно) зросту достовірно не відрізнялась. Однак у хлопців удвічі частіше визначали недостатню МТ (14,6 % проти 7,7 % у дівчат; $p < 0,05$) та поєднання високого зросту з надмірною МТ (7,2 % проти 1,9 % у дівчат). У 4,8 % хлопців та 1,9 % дівчат низький зріст поєднувався з недостатньою МТ.

Серед підлітків, які в 2014 р. мали вік 14–16 років, а рівень СР відповідний власне пубертату, гармонійний ФР достовірно частіше визначали у дівчат — 70,7 % проти 50,7 % у хлопців ($p < 0,05$). Надмірну МТ частіше діагностували у хлопців (26,9 %), ніж у дівчат (17,2 %; $p < 0,05$). Також дещо частіше у хлопців визначали високий зріст (7,7 % проти 5,2 % у дівчат; $p < 0,1$). Відсоток хлопців і дівчат з недостатньою МТ (3,8 % та 3,4 % відповідно) та низьким зростом (7,7 % та 6,9 % відповідно) достовірно не відрізнявся. Поєднання порушень зросту та МТ серед підлітків старшої вікової групи визначали в поодиноких випадках.

У групі підлітків, рівень СР яких на початок бойових дій відповідав пізньому пубертату (17–

18 років), було три дівчинки й один хлопець. На момент обстеження в ДУ «ІОЗДП НАМНУ» дівчата мали гармонійний ФР, а хлопець — надмірну МТ та нормальний зріст.

Таким чином, під час виконання дослідження визначено значення віку та рівня статевого розвитку в період, коли відбувався активний вплив негативних чинників, зумовлених початком військових дій на сході України, щодо порушень фізичного розвитку дітей шкільного віку. Встановлено, що найбільш уразливою групою є діти молодшого віку (до 7 років) та підлітки 9–13 років. Доведено наявність статевих відмінностей. За отриманими результатами, найчастіше порушення ФР формуються у хлопців, у яких

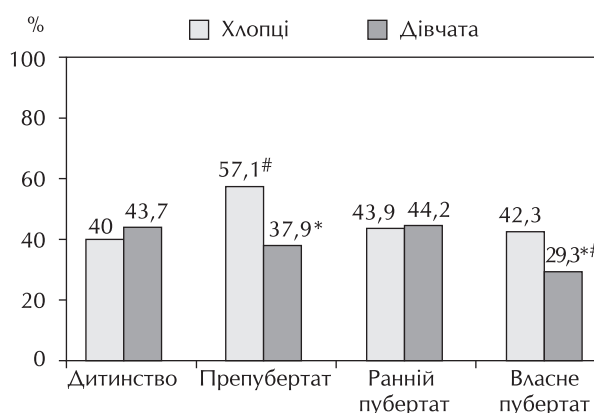


Рис. 2. Частота виявлення дисгармонійного фізичного розвитку (ФР) при обстеженні в ДУ «ІОЗДП НАМНУ» у дітей та підлітків з урахуванням статі та рівня статевих відмінностей на початку збройного конфлікту на сході України (квітень 2014 р.)

Примітка. ^{*}Достовірність відмінностей у дівчат та хлопців у групах з однаковим рівнем статевих відмінностей ($p < 0,05$); [#]Достовірність відмінностей у групах підлітків однієї статі з різним рівнем статевих відмінностей відносно дітей ($p < 0,05$).

рівень статевго розвитку на початку збройного конфлікту відповідав препубертату, та дівчат у період раннього пубертату. Зазначене може бути зумовлене активною нейро-імунно-гормональною перебудовою під час статевого дозрівання та вразливістю дитини в ці вікові періоди. Встановлено, що структура порушень ФР залежить від статі та рівня статевого розвитку на початку бойових дій. Так, серед дітей молодшого віку частіше визначали низький зріст (12,9 %) та дефіцит МТ (10,7 %), а серед підлітків — надмірну МТ (20,3—25,0 %). Також доведено, що в препу-

бертаті надмірну МТ (42,9 %) у хлопців діагностували майже вдвічі частіше, ніж у дівчат (27,6 %).

Висновки

Викладене дає змогу зробити висновок, що діти молодшого віку та підлітки на початку пубертату, які в цей час перебували в зоні військових дій та збройного конфлікту на сході України, є групою ризику щодо формування порушень ФР та потребують динамічного спостереження, а також проведення профілактичних соціальних та медичних засобів.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних — С. І. Турчина, Т. П. Костенко; збір матеріалу — Т. П. Костенко; написання тексту — С. І. Турчина.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Щеплягина Л. А., Ильин А. Г., Кучма В. Р. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности // Российский педиатрический журнал. — 2005. — № 2. — С. 29—30.
2. Госсен Г. И. Медико-социальные аспекты условий жизни и здоровья вынужденных переселенцев (беженцев) в крупном сельскохозяйственном регионе Сибири (на примере Алтайского края): Автореф. дисс. ...канд. мед. наук: спец. 14.00.33 «Общественное здоровье и здравоохранение». — Кемерово, 2002. — 22 с.
3. Ершова И. Б., Глушко Ю. В. Психовегетативный статус у детей младшего школьного возраста с посттравматическим стрессовым расстройством // Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. — 2016. — Т. 8 (2). — С. 95—99.
4. Иванова А. Е., Федоткина С. А. Проблемы смертности российской молодежи // Здравоохранение Российской Федерации. — 2011. — № 2. — С. 3—7.
5. Кардашенко В. Н., Стромская Е. П., Варламова Л. П. и др. Физическое развитие — один из важнейших показателей здоровья детей и подростков // Гигиена и санитария. — 1980. — № 10. — С. 33—35.
6. Косточенко С. П. Посттравматический стрессовый розлад у дітей та підлітків // Психоневрологія і нейропсихіатрія. — 2013. — № 6 (2). — С. 14—16.
7. Кузьмичев М. В. Управление институтами социальной адаптации вынужденных переселенцев: Автореф. дисс. ...канд. соц. наук: спец. 22.00.08 «Социология управления». — 2003. — 20 с.
8. Омарова М. Н., Оракбай Л. Ж., Жаркін Е. Ж. та ін. Фізичний розвиток дітей як провідний критерій комплексної оцінки стану здоров'я // Міжнародний журнал прикладних і фундаментальних досліджень. — 2015. — № 12 (4). — С. 645—649.
9. Поляков Ю., Жиромская В., Араловец Н. «Демографическое эхо» войны // Война и общество, 1941—1945. Кн. 2. — М.: Наука, 2004. — С. 232—264.
10. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 / МОЗ України. — Київ, 2006. — 88 с. (Нормативний документ МОЗ України).
11. Хациева М. С. Медико-социальные проблемы мигрантов на территории России (на примере вынужденных переселенцев из Чеченской Республики): Автореф. дисс. ...канд. мед. наук: 14.00. «Общественное здоровье и здравоохранение». — 2015. — 34 с.
12. Marshall W. A. Variations in pattern of pubertal changes in girls / W. A. Marshall, J. M. Tanner // Arch Dis Child. — 1969. — Vol. 44 (235). — P. 291—303.
13. Marshall W. A. Variations in the pattern of pubertal changes in boys / W. A. Marshall, J. M. Tanner // Arch. Dis. Child. — 1970. — Vol. 45. — P. 13.

Особенности физического развития детей школьного возраста, пострадавших от вооруженного конфликта на востоке Украины

С. И. Турчина^{1,3}, Т. П. Костенко^{1,2}

¹ ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

² Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

³ Харьковская медицинская академия последипломного образования

Цель работы — определить особенности нарушений физического развития (ФР) детей школьного возраста, пострадавших от вооруженного конфликта на востоке Украины.

Материалы и методы. Оценивался характер ФР у детей и подростков 6—18 лет (179 девушек и 128 юношей), пострадавших от вооруженного конфликта на востоке Украины, которые обратились за медицинской помощью в ГУ «ИОЗДП НАМНУ» в 2015—2018 гг. С учетом возраста и уровня полового развития на момент начала антитеррористической операции (АТО) сформированы группы: детство (6—8 лет); препубертат (9—10 лет); ранний пубертат (11—13 лет); собственно пубертат (14—16 лет); поздний пубертат (17—18 лет). Математическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакетов программ SPSS Statistics 17,0, Excel.

Результаты и обсуждение. Определена зависимость между характером ФР, полом и возрастом на момент начала вооруженного конфликта (апрель 2014 г.). В отдаленном анамнезе дисгармоничное ФР чаще всего диагностировали у детей, возраст которых в 2014 г. составил менее 7 лет (66,7 %): низкий рост у мальчиков и избыточный вес у девочек. У мальчиков, которым в 2014 г. было 9—10 лет, наоборот, в два раза чаще, чем у девочек-сверстников определяли избыточную массу тела (42,9 % и 27,6 % соответственно). Именно в этой возрастной группе в динамике наблюдения диаг-

ностроено осложненное течение ожирения. Установлено, что наиболее частой формой нарушения ФР у подростков обоих полов является избыточный вес. Дефицит массы тела определяли значительно реже, преимущественно у юношей, которым в 2014 г. было 11–13 лет (14,6 %).

Выводы. Группой риска относительно формирования нарушений ФР являются школьники, которые испытали негативное влияние вооруженного конфликта в молодом возрасте и в начале пубертата, в структуре которых преобладала избыточная масса тела.

Ключевые слова: дети, подростки, физическое развитие, военные конфликты.

Characteristics of physical development of school-age children affected by the armed conflict in eastern Ukraine

S. I. Turchina^{1, 3}, T. P. Kostenko^{1, 2}

¹ SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

² V. N. Karazin Kharkiv National University

³ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Objective — to determine characteristics of disorders in physical development (PD) of school-age children affected by the armed conflict in eastern Ukraine.

Materials and methods. We assessed the nature of PD of children and adolescents aged 6–18 years (179 girls and 128 boys) and affected by the armed conflict in eastern Ukraine, who had applied to the State institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» for medical help in 2015–2018. Taking into account age and stage of sexual development as of the beginning of Anti-Terrorist Operation (ATO), the following groups were formed: childhood (6–8 years); prepuberty (9–10 years); early puberty (11–13 years); puberty itself (14–16 years); late puberty (17–18 years). Software packages «SPSS Statistics 17.0» and «Excel» were used for mathematical processing of received results.

Results and discussion. We established causality between nature of PD, sex and age as of the beginning of the armed conflict (April 2014). In remote catamnesis we identified disharmonious PD the most frequently in children, who in 2014 had been less than 7 years old (66.7 %), by low height in boys and by excess weight in girls. In contrast, in boys, who in 2014 had been 9–10 years old, we identified excess body weight twice as frequently as in girls of the same age (42.9 % and 27.6 %, respectively). This age group is the one in dynamics of monitoring of which we diagnosed complicated progression of obesity. It was determined that excess weight had been the most frequent form of PD disorder in adolescents of both sexes. Body mass deficiency was identified much less frequently, mostly in boys, who in 2014 had been 11–13 years old (14.6 %).

Conclusions. The risk group for PD disorders is schoolchildren affected by the armed conflict at younger age and at the onset of puberty, in whose pathology structure excess body mass had been prevalent.

Key words: children, adolescents, physical development, military conflicts.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2018.— № 3—4.— С. 25—34.

Взаимосвязь уровней дофамина крови с поведенческим и эмоциональным статусом детей пубертатного возраста с ожирением и нормальной массой тела



А. С. Вязова¹, А. В. Солнцева²,
Е. М. Зайцева³

¹ Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Минск, Республика Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск

³ Республиканский институт высшей школы, Минск, Республика Беларусь

Цель работы — изучить взаимосвязь уровней дофамина крови и показателей эмоционального и поведенческого статуса в зависимости от индекса массы тела (ИМТ), пола и стадии пубертата у детей с ожирением и нормальной массой тела для выявления групп риска развития нарушений пищевого поведения и депрессивных состояний.

Материалы и методы. Проведено одномоментное проспективное исследование 106 детей подросткового возраста (11,6–17,9 лет), которые проанкетированы с использованием опросников: пищевых предпочтений (ЕАТ-26), образа собственного тела (ОСТ), шкалы удовлетворенности своим телом (ШУСТ) и скрининговой шкалы депрессии у подростков (Depression self-rating scale, DSRC). У 84 из них определены концентрации дофамина (Д) крови методом иммуносорбентного анализа (ELISA). В зависимости от SDS ИМТ выделены группы: 1 группа — с нормальной массой тела (НМТ) (ИМТ = ± 1 SDS; n = 38), 2 — с алиментарным ожирением (АО) (ИМТ $\geq +2$ SDS, но $< +4$ SDS; n = 26) и 3 — с морбидным ожирением (МО) (ИМТ $\geq +4$ SDS; n = 42). Дополнительно дети были разделены на подгруппы в зависимости от пола и стадии полового развития по Таннеру, пациенты со 2-й и 3-й стадией пубертата по Таннеру были объединены в подгруппу раннего пубертата (РП), обследуемые с 4-й и 5-й стадией — позднего пубертата (ПП). В зависимости от уровня Д проведено квартильное разделение на четыре группы: 1 группа — с низкими ($< 12,2$ пг/мл); 2 — с умеренно сниженными ($12,2$ – $16,51$ пг/мл); 3 — с умеренно повышенными ($16,52$ – $19,83$ пг/мл); 4 — с высокими концентрациями гормона ($> 19,84$ пг/мл). Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы SPSS Statistics 21 с использованием непараметрических корреляций Спирмена, критериев Манна–Уитни, Краскелла–Уоллеса, Вилкоксона, χ^2 и отношения правдоподобия (ОП) ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. Достоверная обратная связь между концентрацией Д крови, ИМТ ($r = -0,581$; $p = 0,047$) и SDS ИМТ ($r = -0,615$; $p = 0,033$) установлена только у мальчиков с 5-й стадией пубертата. Риск развития нарушений пищевого поведения и измененное восприятие ОСТ у детей обоего пола одинаково повышены при АО (32 и 40% соответственно) и МО (31,4 и 34,3% соответственно) и превышает таковой при НМТ (16,2%, $p = 0,038$ и 5,4%, $p = 0,0001$, соответственно). Уровень неудовлетворенности всем телом в общей группе обследованных наиболее выражен в группе пациентов с МО (35,3%; $p = 0,003$). У девочек негативное восприятие ОСТ ($p = 0,0056$), сниженная удовлетворенность верхней и нижней частями тела ($p = 0,038$ и $p = 0,029$ соответственно) отмечается при АО и усиливается при МО в отличие от мальчиков, у которых данные параметры и общее недовольство всем телом ($p = 0,011$; $p = 0,001$; $p = 0,003$ и $p = 0,002$ соответственно) выражены при МО. Частота депрессии (16%) и депрессивных эпизодов (56%) максимальна в группе детей с АО ($p = 0,029$). Риск развития депрессивной симптоматики у детей обоего пола повышается как при высоких ($> 75\%$), так и при низких концентрациях Д крови ($< 25\%$) (36,4 и 45,5% соответственно; $p = 0,025$). Выраженность нарушения пищевых предпочтений, негативного восприятия ОСТ и уровень неудовлетворенности собственным телом максимальны у мальчиков с низкими уровнями Д (33,3%, $p = 0,004$; 62,5%, $p = 0,017$ и 44,4%, $p = 0,05$ соответственно). Степень неудовлетворенности своим телом имеет наибольшие проявления у девочек с высокими значениями Д крови ($> 75\%$) (41,7%,

Стаття надійшла до редакції 16 липня 2018 р.

В'язова Людмила Сергіївна, дитячий ендокринолог
220014, Республіка Білорусь, м. Мінськ, вул. Макаєнка, 17
E-mail: lsr2009@gmail.com

$p = 0,0395$). У мальчиків вікста ПП при зниженні рівней Д в крові вікстаєт ризик искаженія восприятя ОСТ ($r = -0,435$; $p = 0,021$), степеь неудоветворенности всем телом ($r = -0,397$; $p = 0,037$) и его нижней частью ($r = -0,453$; $p = 0,015$).

Выводы. Установленные гендерные и пубертатные особенности связей между показателями дофамина крови, пищевых предпочтений, негативного восприятия ОСТ, степенью неудовлетворенности собственным телом и частотой депрессивных эпизодов и депрессии позволяют выявить группы риска развития нарушений пищевого поведения и депрессивных состояний у детей в зависимости от степени избытка массы тела.

Ключевые слова: ожирение, дети, дофамин, пищевое поведение, депрессии.

Етап вступлення ребенка в період полового созрівання супроводжується фізіологічною перестройкою організма, вираженими нейрогормональними змінами, психологічною адаптацією. В пубертаті вікстаєт частота избыточной массы тела и ожирения [11, 17], нарушений поведения [18], эмоционально-депрессивных расстройств [20], различных зависимостей [16]. У подростков отмечаются и усиливаются половые различия распространенности патологии пищевого поведения [14], искажения восприятия собственного тела, степени удовлетворенности своим телом [2] и частоты депрессивных симптомов [15]. Последние годы большинство исследователей рассматривают патогенез этих нарушений с позиции синдрома дефицита вознаграждения или удовольствия, в основе которого лежит дисфункция нейромедиатора дофамина [9]. Выявлена связь между «дефицитом» дофамина и формированием ряда зависимостей [19], нарушениями пищевого поведения (нервная анорексия, нервная булимия и синдром компульсивного переедания) [7, 8], депрессивной симптоматикой [10]. Активно изучаются генетические факторы развития ожирения, в частности полиморфизм гена рецептора дофамина 2 типа, которые играют значимую роль в предрасположенности к развитию вышеуказанных патологических состояний [8, 12, 13].

Цель работы — изучить взаимосвязь уровней дофамина крови и показателей эмоционального и поведенческого статуса в зависимости от индекса массы тела, пола и стадии пубертата у детей с ожирением и нормальной массой тела для выявления групп риска развития нарушений пищевого поведения и депрессивных состояний.

Материалы и методы

Проведено одномоментное проспективное исследование 106 детей подросткового возраста (11,6—17,9 лет, 2—5-й стадий пубертата по Таннеру), наблюдавшихся в ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска, УЗ «17-я городская детская поликлиника» г. Минска, УЗ «11-я городская детская поликлиника» г. Минска, УЗ «8-я городская детская поликлиника» г. Минска в период с 2015 по 2017 г. Измерены основные параметры антропомет-

рии: рост, масса тела, обхват талии; рассчитан индекс массы тела (ИМТ) в кг/м². ИМТ сопоставлен со стандартным отклонением для данного возраста и пола (standard deviation score — SDS) [3]. В зависимости от SDS ИМТ выделены группы: 1 группа — с нормальной массой тела (НМТ) (от -1 SDS до +1 SDS; $n = 38$), 2 — с алиментарным ожирением (АО) ($\geq +2$ SDS до $+4$ SDS; $n = 26$) и 3 — с морбидным ожирением (МО) ($\geq +4$ SDS; $n = 42$) [1]. Дополнительно дети были разделены на подгруппы в зависимости от пола и стадии полового развития по Таннеру, пациенты со 2-й и 3-й стадией пубертата по Таннеру были объединены в подгруппу раннего пубертата (РП), обследуемые с 4-й и 5-й стадией — позднего пубертата (ПП).

Концентрации дофамина определены у 84 детей, родители которых дали согласие на дообследование, методом иммуносорбентного анализа с ферментной меткой (ELISA), основанного на принципе «сэндвич», с использованием наборов DRG Diagnostics (США) на автоматизированной системе плащечного иммуоферментного анализатора FreedomEvo 75, TECAN Austria GmbH. В зависимости от уровня дофамина проведено квартильное разделение пациентов на четыре группы: 1 группа — с низкими (< 25 -го квартиля (%); $< 12,2$ пг/мл); 2 — с умеренно сниженными (25—50 %; $12,2 - 16,51$ пг/мл); 3 — с умеренно повышенными (50—75 %; $16,52 - 19,83$ пг/мл); 4 — с высокими концентрациями гормона (> 75 %; $> 19,84$ пг/мл).

Обследованные проанкетированы с использованием опросников: пищевых предпочтений (EAT-26), образа собственного тела (ОСТ), шкалы удовлетворенности своим телом (ШУСТ) [2, 4, 5] и скрининговой шкалы депрессии у подростков (Depression self-rating scale, DSRC) [6]. Опросник EAT-26 проанализирован по трем факторам: диетические ограничения, булимия и озабоченность едой, контроль в отношении еды. Опросник образа собственного тела оценен с использованием общей суммы баллов. Опросник ШУСТ использован для определения общей неудовлетворенности собственным телом (суммарный балл по опроснику), неудовлетворенности головой, верхней частью туловища (грудь, живот, верхние конечности) и нижней частью тела (бедро, ягодицы, ноги). Для удобства анализа проведено квартильное разделение

ние численных значений общих сумм баллов опросников ЕАТ-26, ОСТ, ШУСТ. Скрининговая шкала депрессии у подростков использована для определения риска развития депрессии (общий суммарный балл), выявления депрессивных эпизодов и депрессии.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы SPSS Statistics 21. Использованы непараметрические корреляции Спирмена r , критерии U Манна—Уитни, H Краскелла—Уоллиса, W Вилкоксона, критерии χ^2 с показателем связи коэффициент V Крамера и отношения правдоподобия (ОП) с показателем связи коэффициент неопределенности (КН). Значения оценок характеристик распределений ряда параметров исследования отражены медианой, 25 и 75 перцентилями, в связи с отсутствием нормального распределения параметров в некоторых подгруппах детей. Статистически значимыми статистики критериев считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты корреляционного анализа между показателями дофамина крови, физического развития (ИМТ, SDS ИМТ) и данными опросников в группах детей с разделением по полу и стадии полового развития показали определенные различия. У мальчиков с 5-й стадией пубертата по Таннеру отмечены достоверные обратные связи между концентрацией дофамина крови и ИМТ ($r = -0,581$; $p = 0,047$), SDS ИМТ ($r = -0,615$; $p = 0,033$). У девочек не установлено значимых корреляций между значениями дофамина и ИМТ, данными опросников независимо от стадии полового созревания. У детей обоего пола с 4-й стадией по Таннеру при наличии низких уровней нейрпептида зарегистрировано изменение восприятия образа собственного тела с негативной окраской (опросник ОСТ; $r = -0,439$; $p = 0,05$) и возрастание степени неудовлетворенности всем телом (опросник ШУСТ; $r = -0,484$; $p = 0,03$).

У обследуемых подгруппы РП, имевших повышенные концентрации дофамина, чаще отмечены изменения пищевых предпочтений по шкале булимии и пищевой озабоченности (опросник ЕАТ-26; $r = 0,565$; $p = 0,012$). Подобная закономерность выявлена и отдельно у мальчиков (шкала булимии и озабоченности едой по опроснику ЕАТ-26; $r = 0,633$; $p = 0,011$), в противоположность фактору контроля, который повышался с уменьшением уровней дофамина крови (шкала контроля в отношении еды, ЕАТ-26; $r = -0,525$; $p = 0,044$). У девочек подгруппы РП не обнаружено взаимосвязей между концентрациями гормона, степенью избытка массы тела и параметрами, оценивающими нарушения пищевого поведения. В возрасте позднего пубертата у мальчиков с низкими уровнями дофамина крови были более выражены

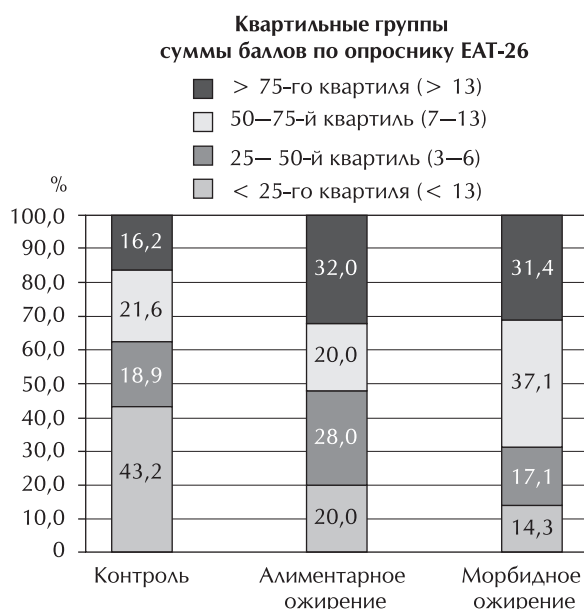


Рис. 1. Оценка пищевого поведения по опроснику ЕАТ-26 у обследованных детей с нормальной массой и ожирением

нарушения восприятия образа собственного тела (опросник ОСТ; $r = -0,435$; $p = 0,021$); степень неудовлетворенности собственным телом (опросник ШУСТ; $r = -0,397$; $p = 0,037$) и его частями, в частности нижней частью тела (живот, ноги, бедра, ягодицы) ($r = -0,453$; $p = 0,015$) в отличие от сверстниц, у которых не отмечено зависимостей между анализируемыми параметрами.

При изучении нарушений пищевого поведения у 32 % детей с АО и 31,4 % МО общий суммарный балл по опроснику ЕАТ-26 превышал показатель 75-го квартиля, что имело достоверные отличия со сверстниками с НМТ (16,2%, рис. 1) ($\chi^2 = 11,45$; V Крамера = 0,243; $p = 0,038$).

Половых особенностей по данному показателю не выявлено ($p > 0,05$). Поскольку 75 % общего суммарного балла (13 баллов) не достиг в нашем исследовании порогового значения для диагностики нарушений пищевого поведения (20 баллов), можно говорить только о наличии предрасположенности или риска развития нарушений пищевого поведения у детей с ожирением, независимо от пола.

Адекватность восприятия образа собственного тела (общая сумма баллов > 75 %) достоверно была изменена у 40 % детей с АО и 34,3 % с МО по отношению к 5,4 % респондентов группы контроля ($\chi^2 = 25,916$; V Крамера = 0,365; $p = 0,0001$). У девочек неудовлетворенность образом собственного тела была значимо выше при АО (56,5 %) и МО (54,5 %) в сравнении со сверстницами с НМТ (5,3 %) ($\chi^2 = 16,637$; V Крамера = 0,425; $p = 0,0056$). Не были удовлетворены своей внешностью 25 % мальчиков с МО и 11 % с АО по сравнению с 5,6 % детей контрольной группы ($\chi^2 = 14,926$; V Крамера = 0,383; $p = 0,0105$) (рис. 2).

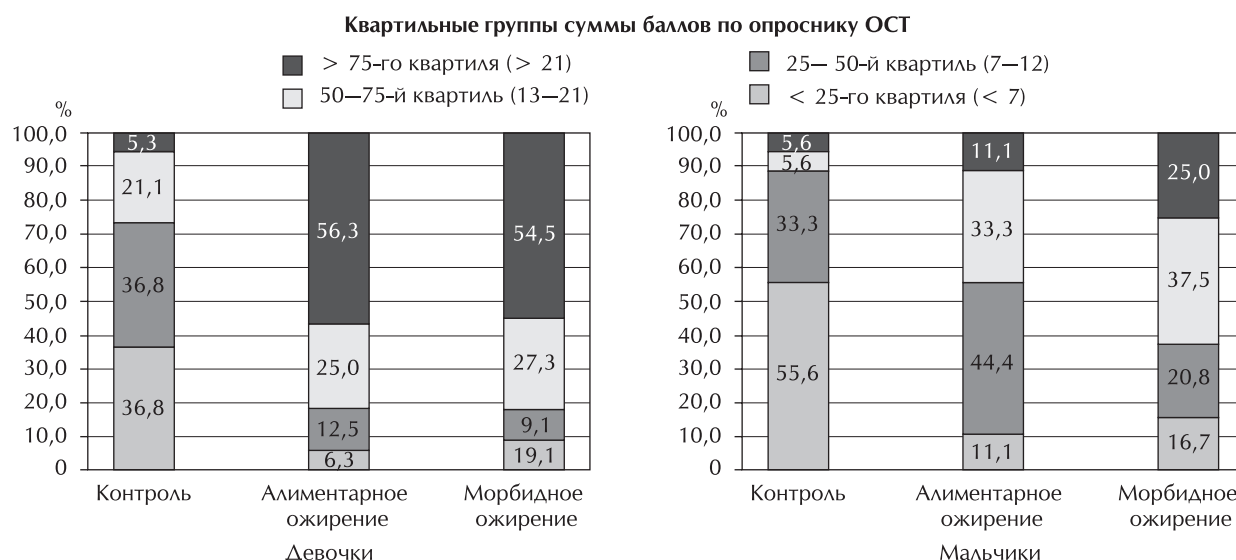


Рис. 2. Показатели восприятия образа собственного тела по опроснику образа собственного тела у девочек и мальчиков с нормальной массой тела и ожирением

Подобные половые различия в восприятии собственной внешности известны и описаны у взрослых [4, 21]. Нарушение образа собственного тела и беспокойство по этому поводу более характерно для женского пола и, в частности, для пубертатного возраста, когда происходят биологические изменения формы и размеров тела, не всегда соответствующие социальным представлениям об «идеальном» теле [5].

Анализ степени удовлетворенности собственным телом (СТ) и его отдельными частями с использованием опросника ШУСТ показал, что высокая неудовлетворенность СТ была максимально распространена (35,3 %) в группе детей обоего пола с МО и минимально (16 %) — в группе респондентов с АО и НМТ (18,4%) (ОП = 12,093; КН = 0,05; $p = 0,03$) (рис. 3).

Оценка показателей удовлетворенности частями тела в зависимости от пола показала отсутствие отличий по критерию «неудовлетворенность головой (Г)» независимо от степени избытка массы тела ($p > 0,05$). Степень недовольства верхней частью тела (ВЧТ) у девочек была существенно выше в группах АО и МО по сравнению со сверстницами с НМТ ($U = 90,0$; $p_{АО-НМТ} = 0,026$ и $U = 61,0$; $p_{МО-НМТ} = 0,04$), при этом не зависела от степени избытка массы тела ($U = 64,5$; $p_{АО-МО} > 0,05$). Уровень неудовлетворенности нижней частью тела (НЧТ) был более выражен у девочек с МО, чем у респонденток с НМТ ($U = 63,0$; $p_{АО-МО} = 0,05$). У мальчиков показатели критериев «неудовлетворенность ВЧТ и НЧТ» достоверно возрастали при развитии МО и имели различия по сравнению с обследованными как с НМТ ($U_{ВЧТ} = 96,5$; $p_{МО-НМТ} = 0,002$ и $U_{НЧТ} = 94,0$; $p_{МО-НМТ} = 0,002$), так и с АО ($U_{ВЧТ} = 33,0$; $p_{АО-МО} = 0,002$ и $U_{НЧТ} = 53,0$;

$p_{АО-МО} = 0,025$). Общий уровень недовольства СТ был более выражен у мальчиков с МО в сравнении с респондентами с АО ($U = 42,0$; $p_{МО-АО} = 0,008$) и НМТ ($U = 98,0$; $p_{АО-МО} = 0,003$) (табл. 1) в отличие от девочек, у которых статистически значимых отличий данного параметра не выявлено ($p > 0,05$).

При изучении частоты депрессивных симптомов по скрининговой шкале депрессии у подростков установлено, что критерии депрессия «есть» и «имеется 1 депрессивный эпизод» выявлены у 16 % и 56 % детей с АО по сравнению с респондентами группы МО (8,6 и 42,9 % соответственно) и

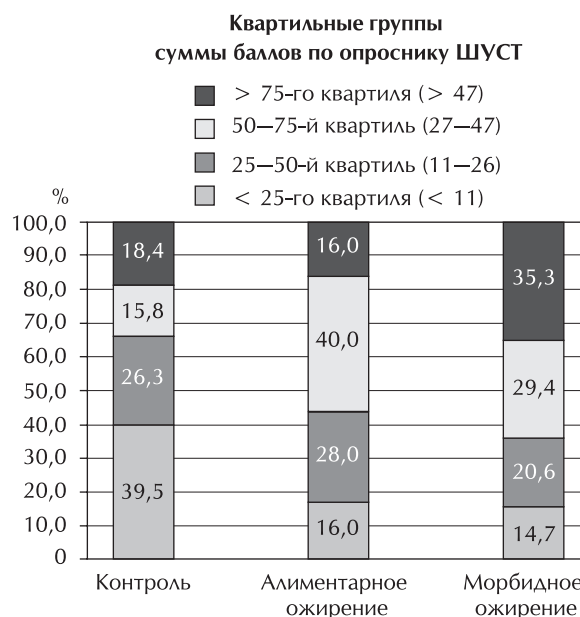


Рис. 3. Показатели удовлетворенности собственным телом у детей обоего пола с нормальной массой тела и ожирением

Таблиця 1

Половые особенности степени удовлетворенности своим телом и его частями у детей с нормальной массой тела и ожирением

Пол	Параметр	Группы, медиана (25—75 ‰)			pHMT-AO	pHMT-MO	pAO-MO
		HMT	АО	МО			
Девочки	Общий уровень неудовлетворенности СТ	19,5 (8,75—37,25)	33,0 (26,25—47,75)	49,0 (10,0—67,0)	0,07	0,12	0,26
	Уровень неудовлетворенности Г	5,5 (2,25—10,0)	7,0 (3,0—10,0)	8,0 (3,0—15,0)	0,91	0,77	0,73
	Уровень неудовлетворенности ВЧТ	6,5 (2,0—12,25)	11,0 (9,25—15,5)	18,0 (6,0—22,0)	0,026	0,04	0,25
	Уровень неудовлетворенности НЧТ	8,0 (2,0—15,0)	15,0 (11,25—19,0)	23,0 (2,0—27,0)	0,06	0,05	0,15
Мальчики	Общий уровень неудовлетворенности СТ	8,5 (2,25—23,75)	14,0 (1,5—21,5)	30,5 (17,75—59,0)	0,7	0,003	0,008
	Уровень неудовлетворенности Г	2,5 (0—8,25)	2,0 (0,5—4,0)	5,0 (2,0—11,0)	0,7	0,13	0,027
	Уровень неудовлетворенности ВЧТ	3,5 (1,5—11,75)	6,0 (3,5—11,75)	14,0 (9,5—22,25)	0,9	0,002	0,002
	Уровень неудовлетворенности НЧТ	0 (0—3,75)	3,0 (0—8,0)	11,0 (3,25—19)	0,4	0,002	0,025

группы НМТ (5,3 и 28,9 % соответственно) (ОП = 9,179; КН = 0,046 $p = 0,029$). У мальчиков с АО обнаружены подобные достоверные отличия распространенности признаков депрессии (ОП = 8,864; КН = 0,095 $p = 0,033$) (рис. 4) в отличие от девочек, у которых не отмечено межгрупповых различий ($p > 0,05$).

При разделении по уровню дофамина (на ‰) достоверных связей между гормоном и ИМТ, SDS ИМТ в группах детей с АО, МО и НМТ не обнаружено, как и в общей группе ожирения в сравнении с обследуемыми с НМТ. Зарегистрированы половые и пубертатные особенности связи показателей дофамина с изменениями пищевых предпочтений, восприятием ОСТ и степенью удовлетворенности всем телом и его частями, выраженностью депрессивной симптоматики.

Анализ показателей результатов анкетирования респондентов по опроснику пищевых предпочтений EAT-26 (общий суммарный балл без оценки субшкал) и уровней дофамина крови в общей группе обследованных не выявил достоверных взаимосвязей. При разделении детей по полу зарегистрирована достоверная связь между данными параметрами у мальчиков (ОП = 15,454; КН = 0,131; $p = 0,04$). Установлено, что чем выше была концентрация дофамина, тем менее выражены нарушения пищевых предпочтений: 42,9 % респондентов с высоким уровнем дофамина (> 75 ‰, $> 19,84$ пг/мл) имели общую сумму баллов по опроснику EAT-26 менее 3 (< 25 ‰) и 11,9% — более 13 (более 75 ‰) (табл. 2). У девочек подобных достоверных связей не обнаружено.

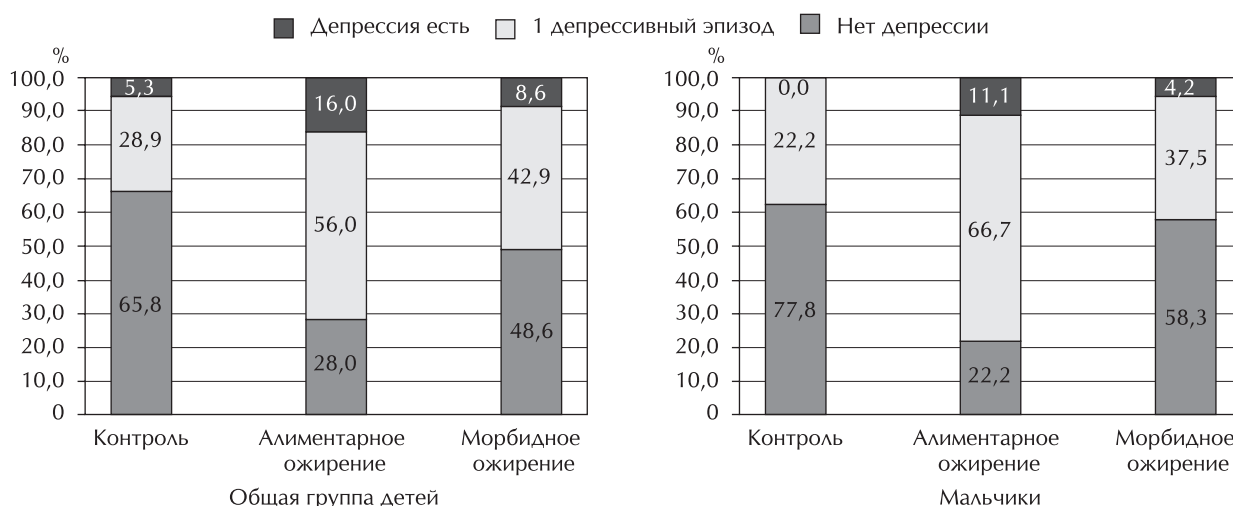


Рис. 4. Частота депрессии и депрессивных эпизодов в общей группе детей и группе мальчиков с нормальной массой тела и ожирением

Таблиця 2

Связь между показателями дофамина и нарушением пищевых предпочтений по опроснику EAT-26 у мальчиков

Дофамин (‰), пг/мл	Показатель	Общая сумма баллов по опроснику EAT-26				Всего
		< 25 ‰	25—50 ‰	50—75 ‰	> 75 ‰	
		< 3	3—6	7—13	> 13	
< 25 ‰, < 12,21	n	3	4	3	3	13
	%	21,4 %	44,4 %	27,3 %	33,3 %	30,2 %
25—50 ‰, 12,22—16,51	n	0	3	3	3	9
	%	0,0 %	33,3 %	27,3 %	33,3 %	20,9 %
50—75 ‰, 16,52—19,84	n	5	0	2	2	9
	%	35,7 %	0,0 %	18,2 %	22,2 %	20,9 %
> 75 ‰, > 19,84	n	6	2	3	1	12
	%	42,9 %	22,2 %	27,3 %	11,1 %	27,9 %
Всего	n	14	9	11	9	43
	%	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Не установлено значимых связей между показателями результатов анкетирования по ОСТ и уровнями дофамина (по ‰) вне зависимости от пола. После деления обследованных по полу у мальчиков была зарегистрирована значимая связь (ОП = 13,629; КН = 0,129; $p = 0,017$): 62,5% респондентов со сниженным уровнем нейрпептида < 13,75 пг/мл (< 33,3 ‰) имели измененное восприятие ОСТ (сумма > 21 балла, > 75 ‰). У мальчиков, у которых концентрация дофамина крови превышала 18,08 пмоль/мл, не отмечено искаженное восприятие ОСТ (табл. 3).

В общей группе детей при анализе результатов удовлетворенности собственным телом по шкале ШУСТ и уровней дофамина значимых связей не выявлено. У девочек с высоким уровнем дофамина в 41,7 % случаев отмечена выраженная степень неудовлетворенности собственным телом (> 45 баллов, > 75 ‰) и в 14,3% — малая степень неудовлетворенности собственным телом (< 11 баллов) (ОП = 15,456; КН = 0,141; $p = 0,0395$), (табл. 4).

У мальчиков максимальная неудовлетворенность всем телом (> 45 баллов, > 75 ‰) зарегистрирована у 44,4 % респондентов с низким уровнем дофамина крови (> 12,21 пг/мл) (ОП = 14,516; КН = 0,127; $p = 0,05$). При наличии высоких концентраций нейрпептида в крови (> 19,84 пг/мл, > 75 ‰) у 38,5 % обследованных неудовлетворенность собственным телом была минимальная (< 25 ‰) (табл. 5).

Анализ данных опросника скрининговой шкалы депрессии у подростков выявил наличие связей между содержанием дофамина в крови и выраженностью риска развития депрессивных состояний в общей группе детей ($\chi^2 = 16,689$; V Крамера = 0,259; $p = 0,025$). У 45,5 % детей с низкими концентрациями нейрпептида и у 36,4 % обследованных с высокими уровнями гормона в крови отмечена наибольшая сумма баллов по данному опроснику (> 5; > 75 ‰). Дети со средними значениями дофамина (25—50 ‰ и 50—75 ‰) реже имели повышенный риск депрессии (по 9,1 % случаев соответственно, табл. 6).

Таблиця 3

Связь между показателями дофамина и изменениями восприятия образа собственного тела по опроснику образа собственного тела у мальчиков

Дофамин (‰), пг/мл	Параметр	Общая сумма баллов по опроснику ОСТ				Всего
		< 25 ‰	25—50 ‰	50—75 ‰	> 75 ‰	
		< 7	7—12	13—21	> 21	
< 33,3 ‰, < 13,75	n	3	6	2	5	16
	%	23,1 %	60,0 %	16,7 %	62,5 %	37,2 %
33,4—66,7 ‰, 13,76—18,08	n	3	2	5	3	13
	%	23,1 %	20,0 %	41,7 %	37,5 %	30,2 %
> 66,7 ‰, > 18,08	n	7	2	5	0	14
	%	53,8 %	20,0 %	41,7 %	0,0 %	32,6 %
Всего	n	13	10	12	8	43
	%	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Таблиця 4

Связь уровней дофамина и степени удовлетворенности собственным телом по шкале удовлетворенности своим телом у девочек

Дофамин (‰), пг/мл	Параметр	Общая сумма баллов по опроснику ШУСТ				Всего
		< 25 ‰	25—50 ‰	50—75 ‰	> 75 ‰	
		< 11	11—26	27—45	> 45	
< 25 ‰, < 12,21	n	2	0	3	3	8
	%	28,6 %	0,0 %	18,8 %	25,0 %	19,5 %
25—50 ‰, 12,22—16,51	n	4	1	5	2	12
	%	57,1 %	16,7 %	31,3 %	16,7 %	29,3 %
50—75 ‰, 16,52—19,84	n	0	4	6	2	12
	%	0,0 %	66,7 %	37,5 %	16,7 %	29,3 %
> 75 ‰, > 19,84	n	1	1	2	5	9
	%	14,3 %	16,7 %	12,5 %	41,7 %	22,0 %
Всего	n	7	6	16	12	41
	%	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Таблиця 5

Связи между уровнями дофамина и степенью удовлетворенности собственным телом по шкале удовлетворенности своим телом у мальчиков

Дофамин (‰), пмоль/мл	Параметр	Общая сумма баллов по опроснику ШУСТ				Всего
		< 25 ‰	25—50 ‰	50—75 ‰	> 75 ‰	
		< 11	11—26	27—45	> 45	
< 25 ‰, < 12,21	n	2	5	1	4	12
	%	15,4 %	38,5 %	14,3 %	44,4 %	28,6 %
25—50 ‰, 12,22—16,51	n	2	2	2	3	9
	%	15,4 %	15,4 %	28,6 %	33,3 %	21,4 %
50—75 ‰, 16,52—19,84	n	4	3	0	2	9
	%	30,8 %	23,1 %	0,0 %	22,2 %	21,4 %
> 75 ‰, > 19,84	n	5	3	4	0	12
	%	38,5 %	23,1 %	57,1 %	0,0 %	28,6 %
Всего	n	13	13	7	9	42
	%	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Таблиця 6

Взаимосвязь между уровнями дофамина и степенью риска развития депрессивных состояний у обследованных общей группы

Дофамин (‰), пмоль/мл	Параметр	Общая сумма баллов по опроснику				Всего
		< 25 ‰	25—50 ‰	50—75 ‰	> 75 ‰	
		≤ 1	1—3	4—5	> 5	
< 25 ‰, < 12,21	n	4	4	3	10	21
	%	15,4 %	25,0 %	15,0 %	45,5 %	25,0 %
25—50 ‰, 12,22—16,51	n	6	7	6	2	21
	%	23,1 %	43,8 %	30,0 %	9,1 %	25,0 %
50—75 ‰, 16,52—19,84	n	10	3	6	2	21
	%	38,5 %	18,8 %	30,0 %	9,1 %	25,0 %
> 75 ‰, > 19,84	n	6	2	5	8	21
	%	23,1 %	12,5 %	25,0 %	36,4 %	25,0 %
Всего	n	26	16	20	22	84
	%	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Таблиця 7

Связи между уровнями дофамина и степенью риска развития депрессивных состояний у девочек

Дофамин (‰), пмоль/мл	Параметр	Общая сумма баллов по опроснику ШД				Всего
		< 25 ‰	25—50 ‰	50—75 ‰	> 75 ‰	
		≤1	1—3	4—5	> 5	
< 25 ‰, < 12,21	n	0	1	2	5	8
	%	0,0 %	20,0 %	15,4 %	38,5 %	19,5 %
25—50 ‰, 12,22—16,51	n	4	2	4	2	12
	%	40,0 %	40,0 %	30,8 %	15,4 %	29,3 %
50—75 ‰, 16,52—19,84	n	5	1	5	1	12
	%	50,0 %	20,0 %	38,5 %	7,7 %	29,3 %
> 75 ‰, > 19,84	n	1	1	2	5	9
	%	10,0 %	20,0 %	15,4 %	38,5 %	22,0 %
Всего	n	10	5	13	13	41
	%	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Закономерности, выявленные в общей группе детей, отмечены отдельно и у девочек (ОП = 14,541; КН = 0,131; $p = 0,05$), при этом респондентки с низкими (38,5 %) и высокими уровнями (38,5 %) дофамина крови имели повышенный риск развития депрессии (сумма баллов > 5, табл. 7).

Выводы

1. Достоверная обратная связь между концентраций дофамина крови и ИМТ ($r = -0,581$; $p = 0,047$), SDS ИМТ ($r = -0,615$; $p = 0,033$) установлена только у мальчиков с 5-й стадией пубертата по Таннеру.

2. Определено, что риск развития нарушений пищевого поведения, измененного восприятия образа собственного тела у детей обоего пола одинаково повышен при алиментарном и морбидном ожирении и превышает таковой при нормальной массе тела ($p = 0,038$ и $p = 0,0001$ соответственно). Уровень неудовлетворенности всем телом в общей группе обследованных наиболее выражен в группе пациентов с морбидными формами ожирения ($p = 0,003$).

3. У девочек неадекватное восприятие образа собственного тела ($p = 0,0056$), сниженная удовлетворенность верхней и нижней частями тела ($p = 0,038$ и $p = 0,029$ соответственно) отмечается при алиментарном ожирении и усиливается при морбидной форме заболевания в отличие от мальчиков, у которых данные параметры и общее недовольство всем телом выражены ($p = 0,011$;

$p = 0,001$; $p = 0,003$ и $p = 0,002$ соответственно) при морбидном ожирении.

4. Частота депрессии и депрессивных эпизодов максимальна в группе детей с алиментарным ожирением ($p = 0,029$).

5. Риск развития депрессивной симптоматики у детей обоего пола повышается как при высоких, так и при низких концентрациях дофамина крови ($p = 0,025$). Выраженность нарушения пищевых предпочтений, негативного восприятия образа собственного тела и уровень неудовлетворенности собственным телом максимальны у мальчиков с низкими уровнями дофамина ($p = 0,004$, $p = 0,017$ и $p = 0,05$ соответственно). У девочек не выявлено значимых связей показателей дофамина с нарушениями пищевого поведения, восприятия образа собственного тела ($p > 0,05$). Однако степень неудовлетворенности своим телом имеет наибольшие проявления у сверстниц с высокими значениями дофамина крови ($p = 0,0395$).

6. У мальчиков возраста позднего пубертата при снижении уровней дофамина в крови возрастает риск искажения восприятия образа собственного тела, степень неудовлетворенности своим телом и конкретно его нижней частью ($r = -0,435$; $p = 0,021$; $r = -0,397$; $p = 0,037$ и $r = -0,453$; $p = 0,015$ соответственно).

7. Установленные гендерные и пубертатные особенности связей между вышеуказанными показателями позволяют выявить группы риска развития нарушений пищевого поведения и депрессивных состояний у детей в зависимости от степени избытка массы тела.

Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов: концепция и дизайн исследования — А. С. Вязова, А. В. Солнцева; сбор материала, написание текста — А. С. Вязова; обработка материала, статистическая обработка данных — А. С. Вязова, Е. М. Зайцева; редактирование — А. В. Солнцева, Е. М. Зайцева.

ЛІТЕРАТУРА

- Александров А. А., Петеркова В. А. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. — М.: Практика, 2015. — 136 с.
- Калиновская В. В., Скугаревский О. А. «Обратная сторона» внешней привлекательности: исследование компонентов образа собственного тела у студентов БГМУ // Белорусский медицинский журнал. — 2004. — № 3. — С. 46—48.
- Ляликов С. А., Сукало А. В., Кузнецов О. Е. Инструкция по применению «Центильные характеристики антропометрических и лабораторных показателей у детей в современный период». — Гродно, ГрГМУ, БГМУ, УЗ «ГрОКБ», 2009. — 98 с.
- Скугаревский О. А. Нарушения пищевого поведения: монография / О. А. Скугаревский. — Минск: БГМУ, 2007. — 340 с.
- Солнцева А. В., Емельянцева Т. А., Сукало А. В. Инструкция по применению «Метод скрининговой диагностики эмоциональных нарушений у детей с ожирением». — Минск, РНПЦПЗ, БГМУ, 2014. — 9 с.
- Avena N. M., Bocarsly M. E. Dysregulation of Brain Reward Systems in Eating Disorders: Neurochemical Information from Animal Models of Binge Eating, Bulimia Nervosa, and Anorexia Nervosa // *Neuropharmacology*. — 2012 July. — Vol. 63 (1). — P. 87—96. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.11.010.
- Bello N. T., Hajnal A. Dopamine and binge eating behaviors // *Pharmacol Biochem Behav.* — 2010 November. — Vol. 97 (1). — P. 25—33. DOI: 10.1016/j.pbb.2010.04.016.
- Blum K., Thanos P. K., Gold M. S. Dopamine and glucose, obesity, and reward deficiency syndrome // *Frontiers in Psychology*. — 2014. — Vol 5. — P. 919. DOI:10.3389/fpsyg.2014.00919.
- Dunlop B. W., Nemeroff C. B. The role of dopamine in the pathophysiology of depression // *Arch Gen Psychiatry*. — 2007. — Vol. 64 (3). — P. 327—337. DOI:10.1001/archpsyc.64.3.327.
- Hales C. M., Carroll M. D., Fryar C. D., Ogden C. L. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015—2016 // *NCHS Data Brief*. — 2017. — Vol. 288. — P. 1—8.
- Hayden E. P., Klein D. N., Dougherty L. R. et al. The dopamine D2 receptor gene and depressive and anxious symptoms in childhood: associations and evidence for gene-environment correlation and gene-environment interaction // *Psychiatric Genetics*. — 2010. — Vol. 20 (6). — P. 304—310. DOI:10.1097/YPG.0b013e32833adccb.
- Hosseini-Kamkar N. (2014). The A1 Allele of the Taq1 A Polymorphism in Association with Addiction: A Review. *Western Undergraduate Psychology Journal*. — 2014. — 1 (1). Retrieved from <https://ir.lib.uwo.ca/wupj/vol1/iss1/10>.
- Jaaskelainen A., Nevanpera N., Remes J., Rahkonen F., Jarvelin M.-R. and Laitinen J. Stress-related eating, obesity and associated behavioural traits in adolescents: a prospective 6population-based cohort study // *B7MC Public Health*. — 2014. — Vol. 14. — P. 321—35. DOI:10.1186/14712458-14-321.
- Marmorstein N. R., Iacono W. G., Legrand L. Obesity and depression in adolescence and beyond: Reciprocal risks // *International journal of obesity*. — 2014. — Vol. 38 (7). — P. 906—911. DOI: 10.1038/ijo.2014.19.
- Mericle A. A., Arria A. M., Meyers K., Cacciola J., Winters K. C., Kirby K. National Trends in Adolescent Substance Use Disorders and Treatment Availability: 2003—2010 // *Journal of child & adolescent substance abuse*. — 2015. — Vol. 24 (5). — P. 255—263. DOI: 10.1080/1067828X.2013.829008.
- Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980—2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. — 2014. — 384. — P. 766—781.
- Ochiai H., Shirasawa T., Ohtsu T., Nishimura R., Morimoto A., Hoshino H., Tajima N. and Kokaze A. Eating Behaviors and Overweight among Adolescents A Population-Based Survey in Japan // *J. Obesity*. — 2013. — Vol. 7. — P. 1—7. DOI: 10.1155/2013/717942.
- Preedy V.R. (ed.) *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse Volume 1: Foundations of Understanding, Tobacco, Alcohol, Cannabinoids and Opioids*. — London, UK. Elsevier Inc. 2016. — 1092 p.
- Reeves G. M., Postolache T. T., Snitker S. Childhood Obesity and Depression: Connection between these Growing Problems in Growing Children // *Int. J. Child. Health Hum. Dev: IJCHD*. — 2008. — Vol. 1 (2). — P. 103—114.
- Tiggemann M. Body image across the adult life span: stability and change // *Body Image*. — 2004. — Vol 1. — P. 29—41.

Взаємозв'язок рівнів дофаміну крові з поведінковим і емоційним статусом дітей пубертатного віку з ожирінням та нормальною масою тіла

А. С. В'язова¹, А. В. Солнцева², О. М. Зайцева³

¹ Республіканський центр медичної реабілітації та бальнеолікування, Мінськ, Республіка Білорусь

² Білоруський державний медичний університет, Мінськ

³ Республіканський інститут вищої школи, Мінськ, Республіка Білорусь

Мета роботи — вивчити взаємозв'язок рівнів дофаміну крові і показників емоційного і поведінкового статусу залежно від індексу маси тіла (ІМТ), статі і стадії пубертату у дітей з ожирінням і нормальною масою тіла для виявлення груп ризику розвитку порушень харчової поведінки і депресивних станів.

Матеріали та методи. Проведено одномоментне проспективне дослідження 106 дітей підліткового віку (11,6—17,9 року), яких було опитано методом анкетування: харчових переваг (ЕАТ-26), образу власного тіла (ОВТ), шкали задоволеності своїм тілом (ШЗСТ) і скринінгової шкали депресії у підлітків (Depression self-rating scale, DSRC). У 84 з них виявлені концентрації дофаміну (Д) крові методом імуносорбентного аналізу (ELISA). Залежно від SDS ІМТ виділено групи: 1 група — з нормальною масою тіла (НМТ) (ІМТ = ± 1 SDS; n = 38), 2 — з аліментарним ожирінням (АО) (ІМТ $\geq +2$ SDS, але $< +4$ SDS; n = 26) і 3 — з морбідним ожирінням (МО) (ІМТ $\geq +4$ SDS; n = 42). Додатково діти були розподілені на підгрупи залежно від статі і стадії статевого розвитку за Таннером, пацієнти з 2-ю і 3-ю стадією пубертату за Таннером були об'єднані в підгрупу раннього пубертату (РП), обстежувані з 4-ю і 5-ю стадією — пізнього пубертату (ПП). Залежно від рівня Д проведено кватильний розподіл на чотири групи: 1 група — з низькими ($< 12,2$ пг/мл); 2 — з помірно зниженими (12,2—16,51 пг/мл); 3 — з помірно підвищеними (16,52—19,83 пг/мл); 4 — з високими концентраціями гормону ($> 19,84$ пг/мл). Статистичну обробку результатів проведено за допомогою програми SPSS Statistics 21 з використанням непараметричних кореляцій Спірмена, критеріїв Манна—Уїтні, Краскелла—Уоллеса, Вілкоксона, χ^2 та співвідношення правдоподібності (ОП) (p < 0,05).

Результати та обговорення. Достовірний зворотний зв'язок між концентрацією Д крові, ІМТ (r = -0,581; p = 0,047) і SDS ІМТ (r = -0,615; p = 0,033) встановлений тільки у хлопчиків з 5-ю стадією пубертату. Ризик розвитку порушень харчової поведінки і зміненого сприйняття ОВТ у дітей обох статей однаково підвищений при АО (32 і 40 % відповідно) і МО (31,4 і 34,3 % відповідно) і перевищує такий при НМТ (16,2 %, p = 0,038 і 5,4 %, p = 0,0001, відповідно). Рівень задоволеності усім тілом у загальній групі обстежених найбільш виражений у групі пацієнтів з МО (35,3 %; p = 0,003). У дівчаток негативне сприйняття ОВТ (p = 0,0056), знижена задоволеність верхньою і нижньою частинами тіла (p = 0,038 і p = 0,029 відповідно) відзначається при АО і посилюється при МО на відміну від хлопчиків, у яких дані параметри і

загальне невдоволення усім тілом ($p = 0,011$; $p = 0,001$; $p = 0,003$ і $p = 0,002$ відповідно) виражені при МО. Частота депресії (16 %) і депресивних епізодів (56 %) максимальна в групі дітей з АО ($p = 0,029$). Ризик розвитку депресивної симптоматики у дітей обох статей підвищується як при високих ($> 75 \%$), так і при низьких концентраціях Д крові ($< 25 \%$) (36,4 і 45,5 % відповідно; $p = 0,025$). Вираженість порушення харчових переваг, негативного сприйняття ОВТ і рівень незадоволеності власним тілом є максимальними у хлопчиків з низькими рівнями Д (33,3 %, $p = 0,004$; 62,5 %, $p = 0,017$ і 44,4 %, $p = 0,05$ відповідно). Ступінь незадоволеності своїм тілом має найбільші вияви у дівчаток з високими значеннями Д крові ($> 75 \%$) (41,7 %, $p = 0,0395$). У хлопчиків віку ПП при зниженні рівнів Д у крові зростає ризик спотворення сприйняття ОВТ ($r = -0,435$; $p = 0,021$), ступінь незадоволеності всім тілом ($r = -0,397$; $p = 0,037$) та його нижньою частиною ($r = -0,453$; $p = 0,015$).

Висновки. Встановлені гендерні та пубертатні особливості зв'язків між показниками дофаміну крові, харчових переваг, негативного сприйняття ОВТ, ступенем незадоволеності власним тілом і частотою депресивних епізодів і депресії дають змогу виявити групи ризику розвитку порушень харчової поведінки і депресивних станів у дітей залежно від ступеня надміру маси тіла.

Ключові слова: ожиріння, діти, дофамін, харчова поведінка, депресії.

Relationship between blood dopamine level, behavioral and emotional status of puberty-age children with obesity and normal body mass

L. S. Viazava¹, A. V. Solntsava², O. M. Zaytseva³

¹ Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Republic of Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk

³ National Institute for Higher Education, Minsk, Republic of Belarus

Objective — to study the relationship between blood dopamine level, emotional and behavioral status depending on body mass index (BMI), sex and puberty stage in children with obesity and normal body mass; to identify risk groups for development of eating disorders and depressed states.

Materials and methods. We conducted a prospective study of 106 adolescents (11.6–17.9 years old) by way of questionnaire survey: eating attitudes (EAT26), body image (BI), body satisfaction scale (BSS) and adolescent depression screening scale (depression self-rating scale, DSRC). In 84 of them we identified blood dopamine (D) concentration by way of immunosorbent assay (ELISA). We marked out groups of patients corresponding to BMI SDS: group 1 — those with normal body mass (NBM) ($\text{BMI} = \pm 1 \text{ SDS}$; $n = 38$), 2 — those with alimentary obesity (AO) ($\text{BMI} \geq +2 \text{ SDS}$, but $< +4 \text{ SDS}$; $n = 26$) and 3 — those with morbid obesity (MO) ($\text{BMI} \geq +4 \text{ SDS}$; $n = 42$). The children were further divided into subgroups corresponding to sex and sexual development stage according to Tanner. Patients of 2nd and 3rd puberty stage according to Tanner were merged into early puberty (EP) subgroup, those of 4th and 5th stage — into late puberty (LP) subgroup. We have, in accordance with D level, conducted quartile distribution of patients into four groups: group 1 — those with low hormone concentration ($< 12.2 \text{ pg/ml}$); 2 — those with moderately decreased concentration (12.2–16.51 pg/ml); 3 — those with moderately increased concentration (16.52–19.83 pg/ml); 4 — those with high concentration ($> 19.84 \text{ pg/ml}$). Statistical processing of results was performed by means of SPSS Statistics 21 using Spearman nonparametric correlations, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Wilcoxon, χ^2 criteria and likelihood ratio (LR) ($p < 0.05$).

Results and discussion. Definite reverse causality between blood D concentration, BMI ($r = -0.581$; $p = 0.047$) and BMI SDS ($r = -0.615$; $p = 0.033$) is established only in boys of 5th puberty stage. Risk of developing eating disorders and altered perception of BI in children of both sexes is equally increased against the background of AO (32 % and 40 %, respectively) and MO (31.4 % and 34.3 %, respectively) and exceeds such risk against the background of NBM (16.2 %, $p = 0.038$ and 5.4 %, $p = 0.0001$, respectively). Level of dissatisfaction with the whole body in general group of subjects is the most prominent in the group of patients with MO (35.3 %; $p = 0.003$). In girls there is negative perception of BI ($p = 0.0056$), decreased satisfaction with upper and lower body parts ($p = 0.038$ and $p = 0.029$, respectively) is noted against the background of AO and intensifies against the background of MO, unlike boys, in whom these parameters and general dissatisfaction with the whole body ($p = 0.011$; $p = 0.001$; $p = 0.003$ and $p = 0.002$, respectively) are prominent against the background of MO. Frequency of depression (16 %) and depressive episodes (56 %) is maximal in the group of children with AO ($p = 0.029$). Risk of developing depressive symptoms and signs in children of both sexes increases against high ($> 75 \%$) as well as against low ($< 25 \%$) blood D concentration (36.4 % and 45.5 %, respectively; $p = 0.025$). Prominence of eating attitude disorders, negative perception of BI and level of dissatisfaction with the body is maximal in boys with low D level (33.3 %, $p = 0.004$; 62.5 %, $p = 0.017$ and 44.4 %, $p = 0.05$, respectively). Degree of dissatisfaction with the body manifests itself the greatest in girls with high blood D level ($> 75 \%$) (41.7 %, $p = 0.0395$). Against the decrease of blood D level in boys of LP age grows the risk of BI perception alteration ($r = -0.435$; $p = 0.021$), degree of dissatisfaction with the whole body ($r = -0.397$; $p = 0.037$) and its lower part ($r = -0.453$; $p = 0.015$).

Conclusions. Established sex- and puberty-related characteristics of connections between blood dopamine, eating attitudes, negative perception of BI, degree of dissatisfaction with the body, frequency of depressive episodes and depression enable us to identify risk groups for development of eating disorders and depressed states in children depending on degree of body mass excessiveness.

Key words: obesity, children, dopamine, eating behavior, depressions.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2018.— № 3—4.— С. 35—38.

Изменения уровня витамина Е у девочек-подростков с гипоплазией матки при гипоменструальном синдроме в процессе катamnестического наблюдения

**Д. А. Кашкалда, С. А. Левенец**

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

Цель работы — оценить изменения уровня витамина Е у девочек-подростков с гипоплазией матки при гипоменструальном синдроме (ГМС) в процессе катamnестического наблюдения.

Материалы и методы. Обследованы 40 девочек-подростков 14—18 лет с ГМС на фоне гипоплазии матки, в том числе с олигоменореей (ОМ) и вторичной аменореей (ВА), у которых до и через 2 недели после лечения определяли уровень витамина Е в сыворотке крови. Больные получали базисную терапию и ультрафонофорез (УФ) витамина Е.

Результаты и обсуждение. В процессе катamnестического наблюдения обнаружена коррекция уровня токоферола в сыворотке крови пациенток с ГМС: увеличение частоты нормальных показателей и снижение — низких. Причем при базисной терапии в большей степени это наблюдается у девочек с ОМ, а при лечении УФ витамина Е — при ВА. При базисной терапии положительная динамика изменений токоферола чаще регистрируется у девочек с неэффективным лечением, а при использовании УФ витамина Е — у пациенток с эффективным лечением.

Выводы. Применение негормональных методов лечения девочек-подростков с ГМС на фоне гипоплазии матки приводит к положительной динамике изменений концентрации витамина Е, что способствует появлению менструаций у каждой третьей девочки при базисной терапии и у 61% — при использовании УФ витамина Е.

Ключевые слова: девочки-подростки, гипоменструальный синдром, гипоплазия матки, витамин Е, негормональные методы лечения.

В подростковом возрасте для нормального развития и поддержания функции репродуктивной системы необходима максимальная обеспеченность организма незаменимыми витаминами, которые играют важную роль в осуществлении механизмов ферментативного катализа, регуляции обмена веществ, функционировании половой и нейроэндокринной систем [16, 17].

В период полового созревания особенно велика роль жирорастворимого витамина Е (токоферола), участвующего в биосинтезе и механизмах действия гормонов системы «гипофиз — половые

железы» [1], в частности в биосинтезе гонадотропных [12, 15] и половых гормонов путем регуляции метаболизма холестерина, усиливая активность 3β -олстероиддегидрогеназы [8, 9], в формировании рецепторов мишеней [11, 14]. Доказано гонадотропное, нейропротекторное, антиоксидантное действие токоферола [7, 10, 13]. Обнаружена положительная зависимость содержания гонадотропинов и половых стероидов от витамина Е в сыворотке крови. При дефиците в организме токоферола значительно снижается уровень гонадотропных гормонов, изменяется

Стаття надійшла до редакції 6 вересня 2018 р.

Кашкалда Діна Андріївна, к. біол. н., зав. лабораторії вікової ендокринології та обміну речовин ДУ «ІОЗДП НАМНУ» 61153, м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. E-mail: da.kashkalda@gmail.com

биосинтез простагландинів, порушується менструальний цикл [5].

Раніше нами була встановлена залежність концентрації вітаміна Е від об'єму матки у дівочок з гіпоменструальним синдромом (ГМС) [3]. Приймаючи до уваги уязвимость репродуктивної системи жіночого організму в період полового розвитку до дефіциту вітамінів, актуальним при ліčení дівочок-підлітків з порушеннями менструальної функції, і в частині з ГМС на фоні гіпоплазії матки, являються негормональні методи лічення з використанням вітамінів і других біологічно активних речовин. Оцінка ефективності застосовуваної терапії з урахуванням концентрації вітаміна Е в сироватці крові дівочок-підлітків з ГМС, динаміка спостереження за хворими являються важливими з точки зору прогнозу перебігу захворювання.

Ціль роботи — оцінити змінення рівня вітаміна Е у дівочок-підлітків з гіпоплазією матки при ГМС в процесі катamnестического спостереження.

Матеріали і методи

Обстежено 40 дівочок-підлітків 14—18 років з ГМС на фоні гіпоплазії матки, в тому числі з oligomenoree (ОМ, 21 пацієнтка) і вторинної аменореї (ВА, 19 підлітків), у яких до і через 2 тижні після лічення досліджували рівень вітаміна Е в сироватці крові [4]. Величину об'єму матки визначали за загальноприйнятими формулами [2]. Проводилось ультразвукове дослідження органів малого таза. При гіпоплазії матки її об'єм склав $(22,1 \pm 0,9)$ см³, площа правої яєчниці — $(6,2 \pm 0,3)$ см², лівої — $(6,2 \pm 0,4)$ см². Групу контролю склала 41 співрозниця без порушень менструальної функції.

В залежності від виду лічення були виділені дві групи хворих: перша група отримувала базисну терапію (вітамінотерапія, біостимулятори, адаптогени, глютамінова і фолієва кислоти), во́торій групі використовували метод ультрафонофореза (УФ) вітаміна Е. Лічення вважали ефективним при збільшенні об'єму матки, підвищенні естрогенної насиченості організму і/або виникненні менструальної реакції.

При статистичній обробці результатів використовували пакет програм Statgraphics Plus 5.1, критерії Вількоксона—Манна—Уїтні (u) і улогового перетворення Фішера (φ).

Результати і обговорення

Встановлено, що при базисній терапії ефективним лічення було у 33,3 % пацієнток з ГМС на фоні гіпоплазії матки, а при УФ вітаміна Е — в 2 рази частіше (у 60,7 %). Неблизький відсоток ефективності, по-видимому, обумовлений непро-

должительною ліченням (всього 2 тижні). Однак, незважаючи на це, у пацієнток виявлена позитивна динаміка змін рівня вітаміна Е незалежно від методу лічення.

За результатами досліджень виявлено, що у дівочок першої групи (базисна терапія) концентрація вітаміна Е після лічення збільшувалась на 28,9 % порівняно з початковими показателями і склала, відповідно, $(15,08 \pm 1,38)$ мкмоль/л проти $(11,70 \pm 1,50)$ мкмоль/л ($p_u < 0,05$).

Звертає увагу, що в групі дівочок з неефективним ліченням вміст токоферолу після 2-тижневої терапії було достовірно вище порівняно з початковим фоном (відповідно, $(14,02 \pm 0,77)$ мкмоль/л і $(10,53 \pm 2,16)$ мкмоль/л; $p_u < 0,02$), що може являтися позитивним прогностичним признаком, характеризуючим низьку ймовірність збереження ГМС при тривалій терапії.

Детальний аналіз результатів дослідження з урахуванням якісної і кількісної характеристики у кожній окремо взятої пацієнтки підтверджує наявність позитивної динаміки змін концентрації вітаміна Е після лічення дівочок-підлітків з ГМС на фоні гіпоплазії матки. Коригуючий вплив базисної терапії на вміст вітаміна Е в сироватці крові після лічення представлено на рис. 1 і 2.

Виявлено, що у всіх дівочок з ГМС (в більшій ступені при ОМ) на фоні гіпоплазії матки частота нормальних значень вітаміна Е (рис. 1) після лічення зустрічається достовірно частіше ($p_\phi < 0,01$), а частота низьких показателів (рис. 2), навпаки, рідше ($p_\phi < 0,01$). Аналогічна залежність спостерігається у хворих з неефективним ліченням, у яких після терапії частота нормальних значень токоферолу збільшується в 7 раз ($p_\phi < 0,0001$), а частота низьких показателів зменшується в 3,5 рази ($p_\phi < 0,01$).

Впевнено ймовірно, що з збільшенням продовжителі лічення (більше 2 тижнів) нормалізація вітаміна Е буде сприяти зниженню частоти гіпоплазії матки і виникненню менструацій [6].

У пацієнток другої групи, яких лічили УФ вітаміна Е, середні значення токоферолу до і після лічення не мали достовірних відмінностей. Однак при детальній аналізі виявлено позитивну динаміку змін концентрації токоферолу при використанні даного методу терапії (рис. 3 і 4).

На рис. 3 показано, що лічення УФ вітаміна Е збільшує частоту нормальних значень концентрації токоферолу у дівочок з ГМС на фоні гіпоплазії матки. В більшій ступені це спостерігається у пацієнток з ВА, особливо при ефективному ліченні, коли частота нормальних показателів збільшується в 3—4 рази ($p_\phi < 0,04$). Частота низьких значень вітаміна Е у цих же

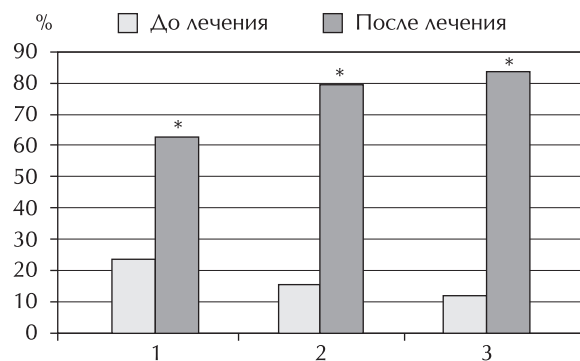


Рис. 1. Частота нормальных значений витамина Е у девочек-подростков I группы в динамике наблюдения

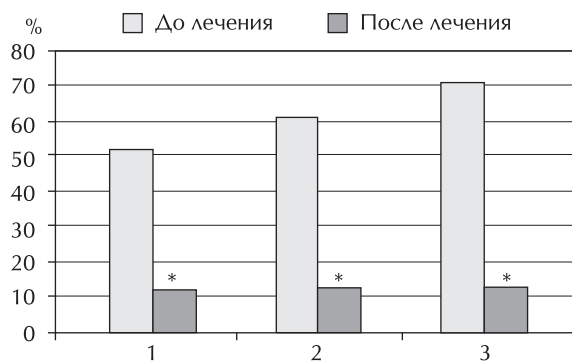
1 — общая группа; 2 — больные с ОМ; 3 — неэффективное лечение; * $p_p < 0,05$ по сравнению с больными до лечения.

Рис. 2. Частота низких значений уровня витамина Е у девочек-подростков I группы в динамике наблюдения

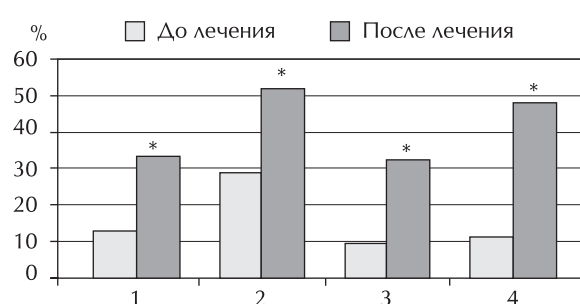


Рис. 3. Частота нормальных показателей витамина Е у девочек-подростков II группы в динамике наблюдения

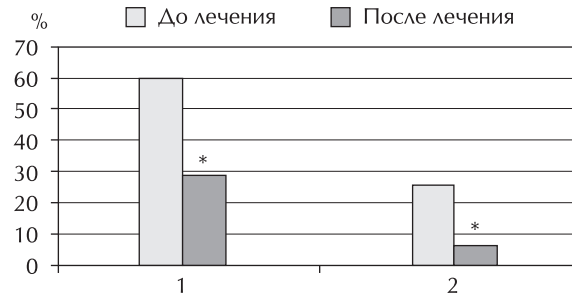
1 — общая группа; 2 — больные с ВА; 3 — эффективное лечение; 4 — больные с ВА при эффективном лечении; * $p_p < 0,05$ по сравнению с больными после лечения.

Рис. 4. Частота низких значений уровня витамина Е у девочек-подростков II группы в динамике наблюдения

больных имеет противоположную направленность (рис. 4).

Важно подчеркнуть, что у 25 % девочек с ГМС на фоне гипоплазии матки обнаружен гиповитаминоз витамина Е (значения ниже 7,7 мкмоль/л). После лечения тем или иным способом дефицит токоферола остается у 9,5 % пациенток ($p_p < 0,06$).

Выводы

1. Использование негормональных методов при лечении девочек-подростков с ГМС на фоне гипоплазии матки приводит к положительной динамике изменений концентрации витамина Е, что спо-

собствует появлению менструаций у каждой третьей девочки при базисной терапии и у 61 % — при использовании УФ витамина Е.

2. В процессе катamnестического наблюдения обнаружена коррекция содержания токоферола в сыворотке крови пациенток с ГМС: увеличение частоты нормальных значений и снижение низких показателей. Причем при базисной терапии в большей степени это наблюдается у девочек с ОМ, а при лечении УФ витамина Е — при ВА.

3. При базисной терапии положительная динамика изменений уровня токоферола в большей степени регистрируется у девочек с неэффективным лечением, а при использовании УФ витамина Е — у пациенток с эффективным лечением.

Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов: сбор, обработка, анализ полученных данных, написание текста — Д. А. Кашкалда; концепция и дизайн исследования, редактирование статьи — С. А. Левенец.

ЛИТЕРАТУРА

- Горелов А. В., Кубасов Р. В., Бичкаева Ф. А., Жилина Л. П. Взаимосвязи уровней витаминов и гормонов системы «гипофиз — половые железы» в сыворотке крови у детей европейского севера // Экология человека. — 2009. — № 7. — С. 24—26.
- Григоренко Ю. П. Особенности диагностики и лечения синдро-
- ма поликистозных яичников у девочек-подростков: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.01. М., 2015. — 140 с.
- Левенец С. А., Кашкалда Д. А. Уровень витамина Е в крови девочек-подростков с гипоменструальным синдромом // Український журнал дитячої ендокринології. — 2016. — № 3. — С. 32—35.

4. Методика выполнения измерений массовой концентрации витаминов А и Е в сыворотке крови / Под ред. А. И. Карпищенко // Медицинские лабораторные технологии. — СПб, 1999. — С. 29—31.
5. Ребров В. Г., Громова О. А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: Гэотар-Мед, 2008. — 957 с.
6. Уварова Е. В., Громова О. А., Лисицина Е. Ю., Лиманова О. А. и др. Роль циклической витаминотерапии в лечении функциональных расстройств менструального цикла // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2014. — № 5. — С. 43—48.
7. Фофанова И. Ю. Роль витаминов и микроэлементов в сохранении репродуктивного здоровья // Гинекология. — 2005. — Т. 7. — № 4. — С. 244—249.
8. Amanatullah D. F., Zafonte B. T., Pestell R. G. The cell cycle in steroid hormone regulated proliferation and differentiation // Minerva Endocrinol. — 2002. — Vol. 27. — № 1. — P. 7—20.
9. Barella L., Rota C., Stocklin E., Rimbach G. Alpha-tocopherol affects androgen metabolism in male rat. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2004. — Vol. 1031. — P. 334—336.
10. Cathi E. Dennehy, Pharm D. The Use of Herbs and Dietary Supplements in Gynecology: An Evidence-Based Review Posted: 02.05.2007 // J. Midwifery Women's Health. — 2006. — Vol. 51 (6). — P. 402—409.
11. Karanth S., Yu W. H., Mastronardi C. A., McCann S. M. Vitamin E stimulates luteinizing hormone-releasing hormone and ascorbic acid release from medial basal hypothalamus of adult male rats // Exp. Biol. Med (Maywood). — 2003. — Vol. 228 (7). — P. 779—785.
12. Loginov P. V. The effect of vitamin E (α-tocopherol) on functional condition of hypothalamic-pituitary-testicular complex in wistar male rats // Современные наукоемкие технологии. — 2005. — № 7. — С. 50—51;
13. Michael I. McBurney, Elaine A. Yu. et al. Suboptimal Serum α-Tocopherol Concentrations Observed among Younger Adults and Those Depending Exclusively upon Food Sources, NHANES 2003—2006 // PLoS One — 2015. — № 10 (8). — e0135510.
14. Nakamura K., Kodaka M., El-Mehasseb I. M. et al. Further structural analysis of GnRH complexes with metal ions // Neuro Endocrinol. Lett. — 2005. — Vol. 26 (3). — P. 247—252.
15. Silva F. R., Leite L. D., Wassermann G. F. Rapid signal transduction in Sertoli cells // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 147. — № 3. — P. 425—433.
16. Valtuena J., Breidenassel C., Folle J., Gonzalez-Gross M. Revision Retinol, β-carotene, α-tocopherol and vitamin D status in Europe an adolescents; regional differences an variability: A review // Nutr. Hosp. — 2011. — № 26. — P. 280—288.
17. Williams Textbook of Endocrinology / ed. by H. Kronenberg, S. Melmed, K. Polonsky, P. Larsen. — 11th ed. — Elsevier Science, 2007. — P. 1936.

Зміни рівня вітаміну Е у дівчаток-підлітків з гіпоплазією матки при гіпоменструальному синдромі під час катамнестичного спостереження

Д. А. Кашкалда, С. О. Левенець

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

Мета роботи — оцінити зміни рівня вітаміну Е у дівчаток-підлітків з гіпоплазією матки при гіпоменструальному синдромі (ГМС) під час катамнестичного спостереження.

Матеріали та методи. Обстежено 40 дівчаток-підлітків 14—18 років з ГМС на тлі гіпоплазії матки, зокрема з олігоменореєю (ОМ) і вторинною аменореєю (ВА), у яких до і після 2 тижнів лікування визначали рівень вітаміну Е в сироватці крові. Хворі отримували базисну терапію та ультрафонофорез (УФ) вітаміну Е.

Результати та обговорення. У процесі катамнестичного спостереження виявлено корекцію рівня токоферолу в сироватці крові пацієнток із ГМС: збільшення частоти нормальних показників і зниження — низьких. Причому при базисній терапії більшою мірою це спостерігається у дівчаток з ОМ, а при лікуванні УФ вітаміну Е — при ВА. При базисній терапії позитивна динаміка змін токоферолу частіше реєструється у дівчаток з неефективним лікуванням, а при використанні УФ вітаміну Е — у пацієнток з ефективним лікуванням.

Висновки. Застосування негормональних методів у лікуванні дівчаток-підлітків із ГМС на тлі гіпоплазії матки призводить до позитивної динаміки змін концентрації вітаміну Е, що сприяє появі менструацій у кожної третьої дівчинки при базисній терапії та у 61 % — при використанні УФ вітаміну Е.

Ключові слова: дівчатка-підлітки, гіпоменструальний синдром, гіпоплазія матки, вітамін Е, негормональні методи лікування.

Changes of vitamin E level in adolescent girls with uterine hypoplasia against the background of hypomenstrual syndrome during follow-up study

D. A. Kashkalda, S. O. Levenets

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

Objective — to assess changes of vitamin E level in adolescent girls with uterine hypoplasia against the background of hypomenstrual syndrome (HMS) during follow-up study.

Materials and methods. We examined 40 adolescent girls, aged 14–18 years, with HMS against the background of uterine hypoplasia, particularly those with oligomenorrhea (OM) and secondary amenorrhea (SA), vitamin E level in whose blood serum we had determined before and after the 2 weeks of treatment. Patients were subjected to background therapy and ultraphonophoresis (UP) of vitamin E.

Results and discussion. In the process of follow-up study we identified a correction of tocopherol level in blood serum of patients with HMS: increase in frequency of normal indices and decrease in that of low ones. Moreover, during background therapy this is observed mostly in girls with OM, while during treatment with UP of vitamin E it is evident mostly in those with SA. With background therapy positive dynamics of change in tocopherol level are more frequently registered in girls with ineffective treatment, while in case of using UP of vitamin E they are more often registered in patients with effective treatment.

Conclusions. Using non-hormonal methods in treatment of adolescent girls with HMS against the background of uterine hypoplasia leads to positive dynamics of change in concentration of vitamin E, which in turn contributes to emergence of menstruations in every third girl in case of background therapy and in 61% of them in case of UP of vitamin E.

Key words: adolescent girls, hypomenstrual syndrome, uterine hypoplasia, vitamin E, nonhormonal methods of treatment.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2018.— № 3—4.— С. 39—44.

Методика виконання 4D-комп'ютерної томографії у діагностиці патологічно змінених прищитоподібних залоз у хворих з первинним гіперпаратиреозом

**М. О. Уріна , В. О. Паламарчук**Український науково-практичний центр
ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних
органів і тканин МОЗ України, Київ

Мета роботи — вивчення та впровадження у практику методики 4D-КТ у діагностиці патологічно змінених прищитоподібних залоз (ПЩЗ) у хворих на первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ).

Матеріали та методи. У межах дослідження було обстежено 86 пацієнтів з діагнозом первинного гіперпаратиреозу — 66 жінок та 20 чоловіків (співвідношення 3 : 1) віком від 40 до 75 років, а також 2 дітей віком до 10 років. 4D-КТ в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України проводили за допомогою апарата Toshiba Aquilion 64. Як контрастну речовину використовували «Ультравіст-370», який вводили внутрішньовенно в кількості 100 мл зі швидкістю 4 мл/с. Протокол сканування складався з трьох фаз: нативна, артеріальна, фаза (зображення отримують через 25 с після початку введення контрасту), венозна, або відтермінована, фаза (через 90 с після початку введення контрасту). Поле сканування — від кута нижньої щелепи до біфуркації трахеї. Параметри сканування: напруга 120 кВ, експозиція 250–300 mAs, товщина зрізів 0,5 мм.

Результати та обговорення. У структурі виявленої патології за допомогою 4D-КТ найбільшу питому вагу займають аденоми ПЩЗ — 75 випадків. До решти випадків увійшли: гіперплазія ПЩЗ — 4 випадки (з них 2 дітей), карцинома — 2 випадки, кіста — 3 випадки. У 2 пацієнтів (2,3 %) аденоми ПЩЗ не були виявлені за допомогою КТ у зв'язку з інтратиреоїдним розташуванням. У 34 (40 %) випадках змінні ПЩЗ були розташовані типово, по задній поверхні ПЩЗ (у 2 випадках мали розмір 6–7 см), у 50 випадках мали ектопічне розташування. Серед ектопічно розташованих аденом ПЩЗ 12 (24 %) були локалізовані в трахеостравохідному куті, по 2 випадки (по 4 %) — у ретрофарингеальній зоні і верхньому відділі переднього середостіння, по три (по 6 %) — у щитотимичній зв'язці і ретроклавікулярно, одна (2 %) — у парааортальному просторі.

Висновки. Зображення, отримані в результаті застосування методики 4D-КТ, надають одночасно як анатомічну, так і функціональну інформацію (на основі змін перфузії) та можуть бути інтерпретовані хірургом на передопераційному етапі. Це дає змогу хірургам оптимізувати оперативний доступ.

Ключові слова: первинний гіперпаратиреоз, аденома прищитоподібних залоз, 4D-КТ.

Первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) — це ендокринне захворювання, що виникає на тлі пухлинних або гіперпластичних змін однієї чи кількох прищитоподібних залоз і призводить до нерегульованої гіперсекреції паратгормона, гіпер-

кальціємії та низки патологічних змін в органах-мішенях, насамперед у кістках та нирках. Патологічною основою розвитку захворювання є порушення кальцієво-фосфорного гомеостазу організму людини [1].

Стаття надійшла до редакції 26 жовтня 2018 р.

Уріна Марина Олександрівна, зав. відділення променевої діагностики. ORCID iD0000-0001-5357-6693
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
E-mail: margoshaurina78@gmail.com



Рис. 1. Зображення щитоподібної залози та аденоми прищитоподібної залози (в нативну фазу сканування щільність ЩЗ (1) вище щільності аденоми ПЩЗ (2))

За розповсюдженням серед ендокринної патології ПГПТ займає третє місце після цукрового діабету та захворювань щитоподібної залози, з частотою виявлення 1 : 500–1 : 1000. Середні значення захворюваності становлять 25–28 на 100 тис. людей на рік, пік захворюваності припадає на вік 40–50 років. При цьому ПГПТ удвічі частіше виникає у жінок, співвідношення складає 1 : 3 [1–4].

ПГПТ може бути спорадичним та мати сімейний характер. У більшості випадків (80–85 %) причиною спорадичного ПГПТ є поодинокі аденоми прищитоподібної залози (ПЩЗ), решта випадків — подвійні аденоми (близько 4 %), гіперплазії кількох залоз (10–15 %) та карциноми (0,4–5,2 %), кісти (< 1 %). Також ПГПТ може бути пов'язаний із синдромами множинної ендокринної неоплазії типів 1 і 2 (МЕН1 та МЕН2) [5, 6].

Точна причина спорадичного ПГПТ невідома і, ймовірно, багатofакторна, з екологічними та генетичними складовими [7–11].

У діагностиці ПГПТ основними є лабораторні методи визначення рівня паратгормона, загального та іонізованого кальцію сироватки крові, фосфору, 25-гідроксिवітаміну Д та кальцію добової сечі [12, 13].

На першому етапі інструментальної діагностики традиційними методами візуалізації патології прищитоподібних залоз є ультразвукове дослідження (УЗД) та радіоізотопне скинтиграфічне дослідження з радіофармпрепаратом $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ (та їх поєднання).

Прищитоподібні залози нормального розміру зазвичай не виявляються за допомогою більшості візуалізаційних модальностей [23].

У разі позитивних лабораторних тестів, хибно-негативних результатів скинтиграфії, сумнівних даних УЗД (наявність багатовузлового зоба) переходять до другого етапу інструментальної діагнос-

тики та застосовують комп'ютерну томографію (КТ) [5, 14].

Методика КТ, яка використовується для діагностики патологічно змінених прищитоподібних залоз, має назву 4D-КТ. Ця назва походить від унікальної комбінації проведення посиленої КТ з мультипланарними реконструкціями та одночасною оцінкою змін накопичення контрастної речовини протягом часу (від безконтрастної/нативної до відтермінованої фази) [15].

Мета роботи — вивчення та впровадження у практику методики 4D-КТ у діагностиці патологічно змінених ПЩЗ у хворих на ПГПТ.

Матеріали та методи

У межах дослідження було обстежено 86 пацієнтів з діагнозом первинного гіперпаратиреозу — 66 жінок та 20 чоловіків (співвідношення 3 : 1) віком від 40 до 75 років, а також 2 дітей віком до 10 років. Усі пацієнти мали клінічні симптоми первинного гіперпаратиреозу: біль у суглобах та м'язах (90 %), психоневрологічні вияви (75 %), артеріальну гіпертензію (63 %), сечокам'яну хворобу (88 %), диспептичні явища (54 %), патологічні переломи (3 %). У двох випадках чоловіки скаржились на зниження потенції (2,3 %). До того ж, зміни в показниках лабораторних тестів, а саме: підвищення рівня паратгормона, загального кальцію, іонізованого кальцію та зниження рівня фосфору сироватки крові, підвищення рівня кальцію добової сечі, які були виявлені у 100 % хворих, спонукали до проведення інструментальних методів дослідження задля топічної діагностики гормонально активного утворення прищитоподібної залози.

4D-КТ в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України проводили за допомогою апарата Toshiba Aquilion 64. Як контрастну речовину використовували «Ультравіст-370», який вводили внутрішньовенно в кількості 100 мл зі швидкістю 4 мл/с. Протокол сканування складався з трьох фаз: нативна, артеріальна фаза (зображення отримують через 25 с після початку введення контрасту), венозна або відтермінована фаза (через 90 с після початку введення контрасту). Поле сканування — від кута нижньої щелепи до біфуркації трахеї. Параметри сканування: напруга 120 кВ, експозиція 250–300 mAs, товщина зрізів 0,5 мм. Проводився постпроцесинг зображень на робочій станції Vitrea — мультипланарні реконструкції, MIP, Volume rendering.

Результати та обговорення

На першому етапі всім хворим проводилось УЗД органів ший, в результаті якого у 49 хворих

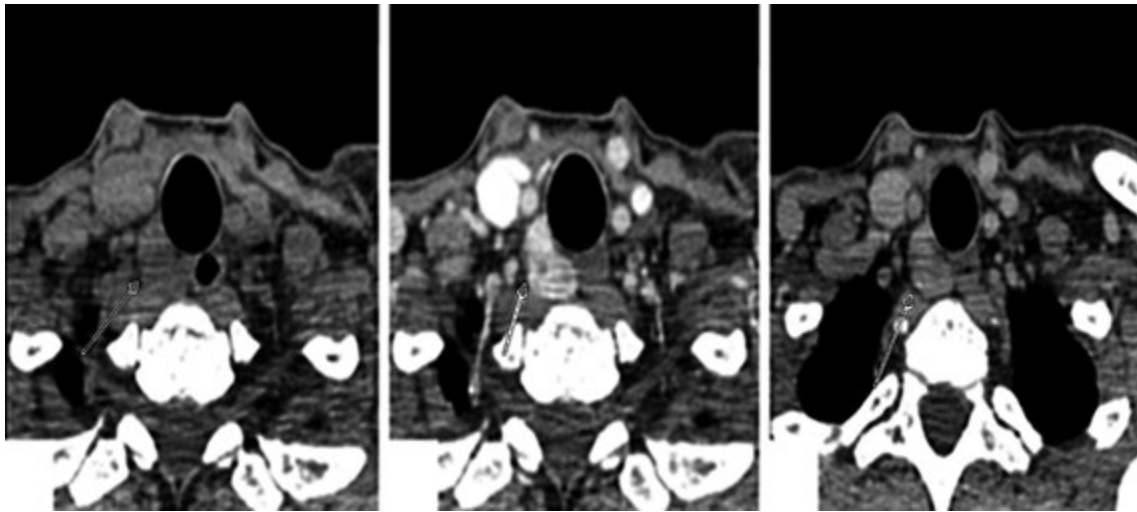


Рис. 2. КТ зображення аденоми прищитоподібної залози (нативна фаза, артеріальна фаза, відтермінована фаза)

(57 %) були виявлені патологічно змінені ПЩЗ. У 2 випадках (4 %) аденоми ПЩЗ мали інтратиреоїдне розташування. Тонкогolgкова аспіраційна пункційна біопсія змінених ПЩЗ пацієнтам не проводилась, оскільки є небажаним елементом дослідження у зв'язку з можливим паратиреомактозом [22].

У 16 (18 %) випадках пацієнти звернулись до нашого центру з результатами сцинтиграфії ПЩЗ із ^{99m}Tc -МІБІ, з них 10 (20 %) виявились хибно-негативними.

У структурі виявленої патології за допомогою 4D-КТ найбільшу питому вагу займають аденоми ПЩЗ — 75 випадків. До решти випадків увійшли: гіперплазія ПЩЗ — 4 випадки (з них 2 дітей), карцинома — 2 випадки, кіста — 3 випадки. У 2 пацієнтів (2,3 %) аденоми ПЩЗ не були виявлені за

допомогою КТ у зв'язку з інтратиреоїдним розташуванням.

У 34 (40 %) випадках змінені ПЩЗ були розташовані типово, по задній поверхні ЩЗ (у 2 випадках мали розмір 6—7 см), у 50 випадках мали ектопічне розташування. Серед ектопічно розташованих аденом ПЩЗ 12 (24 %) були локалізовані в трахеостравохідному куті, по 2 випадки (по 4 %) — у ретрофарингеальній зоні і верхньому відділі переднього середостіння, по три (по 6 %) — у щитотимічній зв'язці і ретроклавікулярно, одна (2 %) — у парааортальному просторі (рис. 4, 5, 6).

Під час проведення дослідження дотримували етапність діагностичного пошуку: вивчення паратиреоїдної зони, надалі — візуалізація місць можливого розташування ПЩЗ на шляху ембріональ-



Рис. 3. КТ зображення аденоми прищитоподібної залози з кістоподібною дегенерацією



Рис. 4. КТ зображення ретрофарингеального розташування аденоми прищитоподібної залози

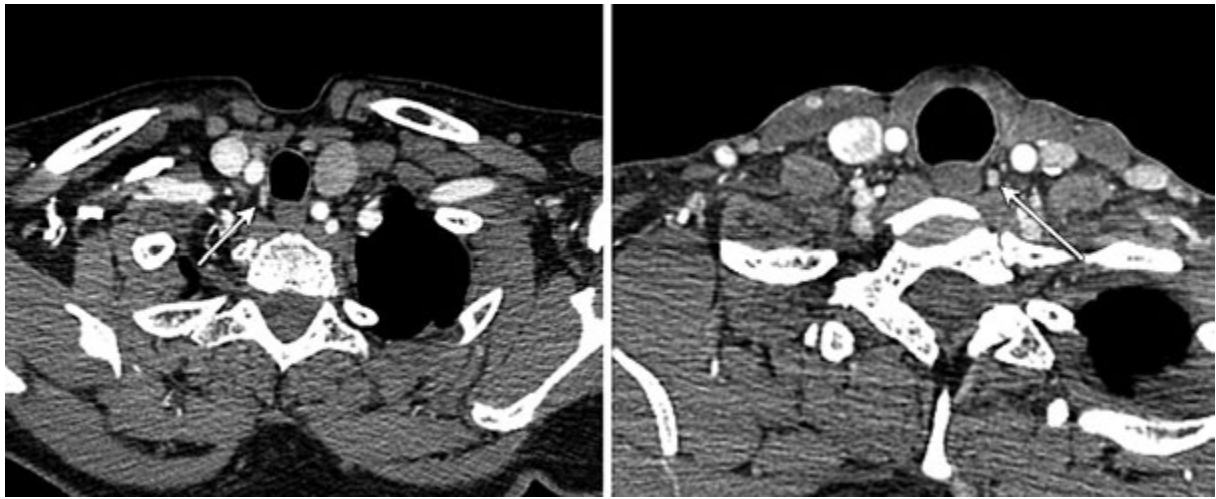


Рис. 5. КТ зображення розташування аденом прищитоподібної залози у трахеостравохідних кутах

ної міграції, наприкінці — диференційна діагностика з лімфатичними вузлами та структурами щитоподібної залози [16—21].

Серед променевих критеріїв діагностики патологічно змінених ПЩЗ виділяли такі, як локалізація (типова та ектопічна), форма (округла чи овальна), розміри (різноманітні), щільність у нативній фазі сканування (за рахунок наявності йоду щільність ЩЗ більша, ніж щільність зміненої ПЩЗ), контрастування (пікове посилення в арте-

ріальній фазі сканування до 120—180 НУ, швидке вимивання контрастного матеріалу в венозній та відтермінованій фазах), структура (частіше солідна; аденома великих розмірів може мати ділянки кістоподібної дегенерації) (рис. 1, 2, 3).

Це свідчить про те, що патологічно змінені ПЩЗ мають відмінні характеристики кровонаповнення у порівнянні зі щитоподібною залозою та лімфатичними вузлами. За різницею щільності ми визначали, що саме це змінена тканина ПЩЗ.

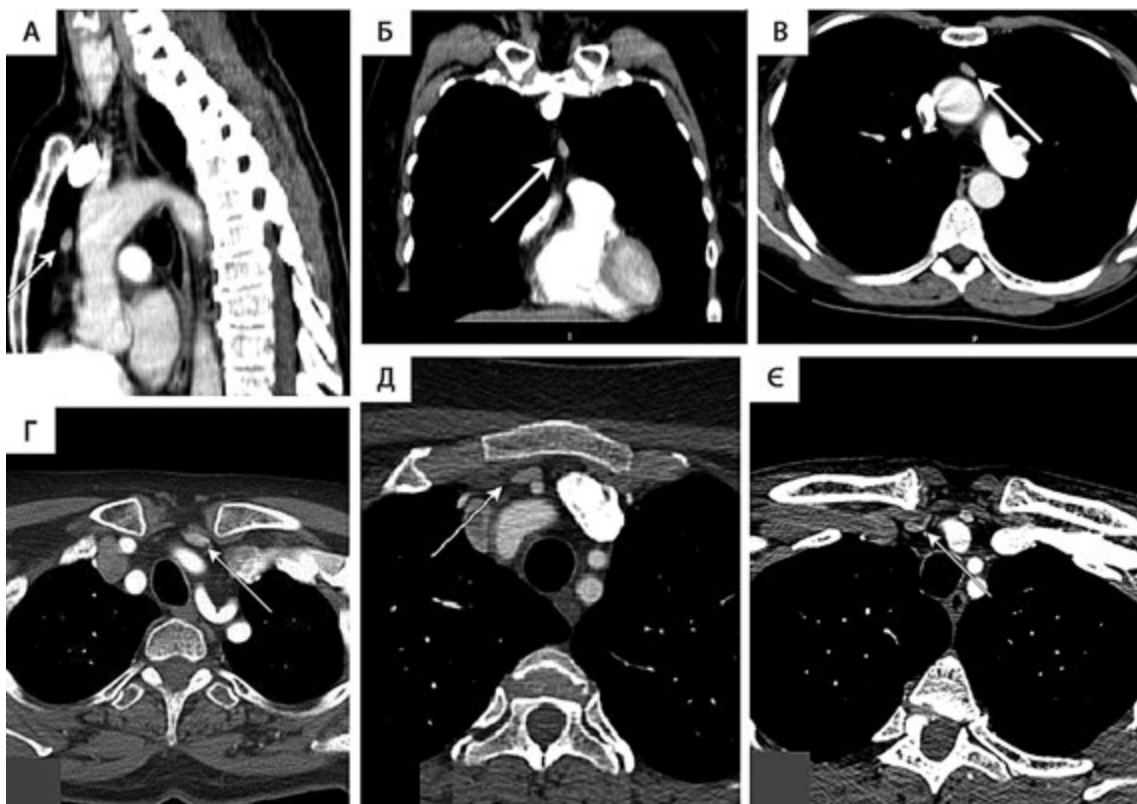


Рис. 6. КТ-зображення ектопічного розташування аденом прищитоподібної залози (А, Б, В — у тиреотимічній зв'язці; Г, Є — ретроключично; Д — ретростерально)

Висновки

4D-КТ демонструє високу діагностичну ефективність у виявленні типового та ектопічного розташування патологічно змінених ПЩЗ.

Зображення, отримані в результаті застосування методики 4D-КТ, надають одночасно як анато-

мічну, так і функціональну інформацію (на основі змін перфузії) та можуть бути інтерпретовані хірургом на передопераційному етапі.

Точна топічна діагностика патологічно змінених ПЩЗ дає змогу хірургам оптимізувати оперативний доступ.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір та обробка матеріалу — М. О. Уріна; написання тексту, статистичне опрацювання даних — М. О. Уріна, В. О. Паламарчук; редагування тексту — В. О. Паламарчук.

ЛІТЕРАТУРА

1. Паньків В. И. Гиперпаратиреоз: диагностика, клинические признаки и симптомы, современные подходы к лечению // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2013. — № 1 (49). — С. 87—98.
2. Романчишен А. Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез / А. Ф. Романчишен. — СПб: ИПК «Вести», 2009. — 647 с.
3. Черенько С. М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения: монография / С. М. Черенько. — К., 2011. — 148 с.
4. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань «Первинний гіперпаратиреоз» МКХ-10: E21.0
5. Хирургическая эндокринология: руководство / Под ред. А. П. Калинина, Н. А. Майстренко, П. С. Ветшева. — СПб: Питер, 2004. — 960 с.
6. Arnold A., Shattuck T. M., Mallya S. M., Krebs L. J., Costa J., Gallagher J., Wild Y., Saucier K. Molecular pathogenesis of primary hyperparathyroidism // J. Bone Miner. Res. — 2002 Nov; 17 Suppl 20: № 30—36.
7. Beard C. M., Heath H. 3rd, O'Fallon W. M., Anderson J. A., Earle J. D., Melton L. J. 3rd. Therapeutic radiation and hyperparathyroidism. A case-control study in Rochester // Minn. Arch. Intern. Med. — 1989, Aug; 149 (8). — P. 1887—1890.
8. Beland M. D., Mayo-Smith W. W., Grand D. J., Machan J. T., Monchik J. M. Dynamic MDCT for localization of occult parathyroid adenomas in 26 patients with primary hyperparathyroidism // AJR Am. J. Roentgenol. — 2011. — 196 (1). — P. 61—65.
9. Cohen J., Gierlowski T. C., Schneider A. B. A prospective study of hyperparathyroidism in individuals exposed to radiation in childhood // JAMA. — 1990 Aug 1. — Vol. 264 (5). — P. 581—584.
10. Gafton A. R., Glastonbury C. M., Eastwood J. D., Hoang J. K. Parathyroid lesions: characterization with dual-phase arterial and venous enhanced CT of the neck // AJNR Am. J. Neuroradiol. — 2012. — 33 (5). — P. 949—952.
11. Garfinkel P. E., Ezrin C., Stancer H. C. Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium // Lancet. — 1973, Aug 11. — Vol. 2 (7824). — P. 331—332.
12. Hunter G. J., Schellingerhout D., Vu T. H., Perrier N. D., Hamberg L. M. Accuracy of fourdimensional CT for the localization of abnormal parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism // Radiology. — 2012. — 264 (3). — P. 789—795.
13. Jenny K. Hoang, MBBS Won-kyung Sung, MBBS Manisha Bahl, MD C. Douglas Phillips, MD. How to Perform Parathyroid 4D CT: Tips and Tricks for Technique and Interpretation // RSNA Radiology 2014. <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.13122661>.
14. Jin Yong Sung. Parathyroid ultrasonography: the evolving role of the radiologist. NCBI 2015 Oct. — 34 (4). — P. 268—274.
15. Joanne Kim, Gilad Horowitz, Michael Hong, Mario Orsini, Sylvia L. Asa and Kevin Higgins. The dangers of parathyroid biopsy // Journal of Otolaryngology. — Head & Neck Surgery. — 2017. — 46. — P. 4.
16. John S. Kukora, MD, FACS, FACE, Martha A. Zeiger, MD, FACS; The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. AACE/AES Task Force on Primary Hyperparathyroidism, Endocr Pract. — 2005 Jan-Feb. — 11 (1). — P. 49—54.
17. McIntosh W. B., Horn E. H., Mathieson L. M., Sumner D. The prevalence, mechanism and clinical significance of lithium-induced hypercalcaemia // Med. Lab. Sci. — 1987, Apr. — 44 (2). — P. 115—118.
18. Rodgers S. E., Hunter G. J., Hamberg L. M. et al. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography // Surgery. — 2006. — 140 (6). — P. 932—940; discussion 940—941.
19. Scott M. Wilhelm, M. D.; Tracy S. Wang, M. D., MPH; Daniel T. Ruan, M. D. et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism.
20. Starker L. F., Mahajan A., Bjorklund P., Sze G., Udelsman R., Carling T. 4D parathyroid CT as the initial localization study for patients with de novo primary hyperparathyroidism // Ann. Surg. Oncol. — 2011. — 18 (6). — P. 1723—1728.
21. Streefen E. A., Weinstein L. S., Norton J. A., Mulvihill J. J., White B. J., Friedman E., Jaffe G., Brandi M. L., Stewart K., Zimering M. B. Studies in a kindred with parathyroid carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992, Aug. — 75 (2). — P. 362—366.
22. Untch B. R., Adam M. A., Scheri R. P. et al. Surgeon-performed ultrasound is superior to 99Tc-sestamibi scanning to localize parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism: results in 516 patients over 10 years // J. Am. Coll. Surg. — 2011. — 212 (4). — P. 522—529; discussion 529—531.
23. Welling R. D., Olson J. A. Jr, Kranz P. G., Eastwood J. D., Hoang J. K. Bilateral retropharyngeal parathyroid hyperplasia detected with 4D multidetector row CT // AJNR Am. J. Neuroradiol. — 2011. — 32 (5). — P. E80—E82.

Методика выполнения 4D-компьютерной томографии в диагностике патологически измененных паращитовидных желез у больных с первичным гиперпаратиреозом

М. О. Уріна, В. О. Паламарчук

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

Цель работы — изучение и внедрение в практику методики 4D-КТ в диагностике патологически измененных паращитовидных желез (ПЩЖ) у больных первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ).

Материалы и методы. В рамках исследования обследованы 86 пациентов с диагнозом первичного гиперпаратиреоза — 66 женщин и 20 мужчин (соотношение 3 : 1) в возрасте от 40 до 75 лет, а также 2 детей до 10 лет. 4D-КТ в Украинском научно-практическом центре эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины проводили с помощью аппарата Toshiba Aquilion 64. Как контрастное вещество использовали «Ультравист-370», который вводили внутривенно в количестве 100 мл со скоростью 4 мл/с. Протокол сканирования состоял из трех фаз: нативная, артериальная, фаза (изображение получают через 25 с после начала введения контраста), венозная, или отсроченная, фаза (через 90 с после начала введения контраста). Поле сканирования — от угла нижней челюсти до бифуркации трахеи. Параметры сканирования: напряжение 120 кВ, экспозиция 250—300 mAs, толщина срезов 0,5 мм.

Результаты и обсуждение. В структуре выявленной патологии с помощью 4D-КТ наибольший удельный вес занимают аденомы ПЩЖ — 75 случаев. К другим случаям относятся: гиперплазия ПЩЖ — 4 случая (из них 2 детей), карцинома — 2 случая, киста — 3 случая. У 2 пациентов (2,3 %) аденомы ПЩЖ не были обнаружены с помощью КТ в связи с интратиреоидным расположением. В 34 (40 %) случаях измененные ПЩЖ были расположены типично, по задней поверхности щитовидной железы (в 2 случаях имели размер 6–7 см), в 50 случаях имели эктопическое расположение. Среди эктопически расположенных аденом ПЩЖ 12 (24 %) были локализованы в трахеопищеводном углу, по 2 случая (по 4 %) — в ретрофарингеальной зоне и верхнем отделе переднего средостения, по 3 (по 6 %) — в щитотимической связке и ретроклавикулярно, 1 (2 %) — в парааортальном пространстве.

Выводы. Изображения, полученные в результате применения методики 4D-КТ, предоставляют одновременно как анатомическую, так и функциональную информацию (на основе изменений перфузии) и могут быть интерпретированы хирургом на предоперационном этапе. Это позволяет хирургам оптимизировать оперативный доступ.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, аденома паращитовидных желез, 4D-КТ.

Methodology of 4D computed tomography in diagnosis of pathologically changed parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism

M. O. Urina, V. O. Palamarchuk

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv

Objective — to study and implement methodologies of 4D computed tomography (CT) in diagnosis of pathologically changed parathyroid glands (PTG) in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT).

Materials and methods. In the course of research we have examined 86 patients diagnosed with primary hyperparathyroidism — 66 women and 20 men (3:1 ratio) aged 40 to 75 years, as well 2 children below 10 years old. 4D CT was conducted using «Toshiba Aquilion 64» unit in the Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health Care of Ukraine. «Ultravist 370» was used as a contrast agent, administered intravenously in quantity of 100 ml with speed of 4 ml/s. Scanning protocol consisted of three phases: native, arterial, phase (image is acquired 25 s after beginning of contrast agent administration), venous, or postponed, phase (90 s after beginning of contrast agent administration). Scanning field — from gonial angle to tracheal bifurcation. Scanning parameters: voltage — 120 kV, exposure — 250–300 mAs, slice thickness — 0.5 mm.

Results and discussion. In structure of the pathology identified by using 4D CT, of the most significant specific gravity are adenomas of PTG — 75 cases. The remaining cases include: hyperplasia of PTG — 4 cases (of which 2 are children), carcinoma — 2 cases, cyst — 3 cases. In 2 patients (2.3 %), adenomas of PTG have not been detected by CT due to intrathyroidal location. In 34 (40 %) cases, changed PTG were located typically — on the posterior surface of TG (in 2 cases they were 6–7 cm in size), while in 50 cases they were located ectopically. Among the ectopically located adenomas of PTG, 12 (24 %) have been localized in tracheoesophageal angle, 2 cases (4 %) in retropharyngeal space and another 2 in upper section of anterior mediastinum, 3 (6 %) in thyrothymic ligament and another 3 — retroclavicularly, as well as 1 (2 %) in paraaortic space.

Conclusions. Images acquired as a result of 4D CT methodology provide both anatomical and functional information (based on changes of perfusion) and can be interpreted by a surgeon at preoperative stage. This enables surgeons to optimize surgical approach.

Key words: primary hyperparathyroidism, adenoma of parathyroid glands, 4D CT.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2018.— № 3—4.— С. 45—49.

Характеристика ліпідного спектра при гіпоандрогенії у хлопців

**О. А. Будрейко¹, Г. В. Косовцова^{1, 2}, Т. П. Костенко^{1, 2}**¹ ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків² Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна**Мета роботи** — визначити особливості ліпідного профілю у хлопців-підлітків з гіпоандрогенією (ГА).**Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 44 хлопці віком 13—17 років з ознаками андрогенної недостатності (затримка статевого розвитку). Хворі обстежені з оцінкою антропометричних та клінічних параметрів, зокрема проводилося дослідження ліпідного спектра крові: визначення загального холестерину (ЗХС), β -ліпопротеїдів (β ЛП), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у сироватці крові з розрахунком холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та коефіцієнта атерогенності (КА). Створення бази даних та статистична обробка результатів проводилися з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS 17.0.**Результати та обговорення.** Більше ніж у половини юнаків з ГА (61,4 %) спостерігаються патологічні зміни рівня ліпідів атерогенної спрямованості. Аналіз середніх показників ліпідного профілю у хлопців-підлітків з ГА виявив зміни, характерні для атерогенної спрямованості, оскільки в цілому по групі середні показники ЗХС, β ЛП, ТГ та ХС ЛПНЩ достовірно перевищували нормативні. Аналіз кореляційних зв'язків між клінічними та біохімічно-гормональними параметрами при ГА показав існування достовірних від'ємних зв'язків між вмістом ЗХС, ХС ЛПНЩ та індексом маскулінізації, рівнем фолікулостимулюючого гормону, які ставали міцнішими зі зростанням ступеня затримки статевого розвитку.**Висновки.** Відхилення показників ліпідного профілю у підлітків з ГА, переважно за рахунок зростання проатерогенних та зниження антиатерогенних фракцій ліпідів, може свідчити про вплив дефіциту андрогенів на метаболізм ліпідів у хлопців, що має важливе значення для ранньої діагностики порушень метаболізму ліпідів, профілактики розладів серцево-судинної та гепатобіліарної систем у юнаків, майбутніх чоловіків.**Ключові слова:** гіпоандрогенія, затримка статевого розвитку, хлопці-підлітки, дисліпідемія.

Гіпоандрогенія (ГА), тобто зниження продукції чоловічих статевих гормонів (андрогенів) нижче вікової норми, є найчастішою причиною патології статевого дозрівання у хлопців пубертатного віку. Найпоширенішим варіантом ГА у хлопців залишається затримка статевого розвитку (ЗСР), яка, за даними попередніх досліджень, несприятливо впливає на фізичний розвиток та формування статури підлітків, супроводжується у значної частини з них тією чи іншою соматичною патологією, найчастіше серцево-судинної та гепатобіліарної систем [5, 6, 7, 12]. Проте патогенетична роль гіпоандрогенії у формуванні патології окремих органів і систем в осіб чоловічої статі у пубертатному віці дотепер залишається невизначеною.

У літературі здебільшого обговорюється проблема вікового андрогенодефіциту у чоловіків як фактора формування ендотеліальної дисфункції, інсулінорезистентності та системного запалення [8, 10, 15]. При ГА дослідниками встановлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнем тестостерону та загальним холестерином (ЗХС) і холестерином ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), прямий зв'язок — між вмістом тестостерону та холестерином ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [3, 14, 16].

В експериментах на тваринах доведено, що андрогенний дефіцит та стрес призводять у щурів до погіршення функціонального стану печінки за рахунок впливу на секс-стеро-

Стаття надійшла до редакції 24 жовтня 2018 р.

Будрейко Олена Анатоліївна, д. мед. н., заст. директора з наукової роботи ДУ «ІОЗДП НАМНУ»
61153, м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А
E-mail: lbudreiko@ukr.net

їдзв'язуючий глобулін, до формування порушень вуглеводного та ліпідного обмінів, розвитку атеросклерозу [11, 17, 18].

Ризик розвитку метаболічного синдрому у пацієнтів з гіпогонадізмом значно підвищений, тому є підстави вважати, що гіпогонадізм сприяє розвитку інсулінорезистентності [1, 2]. Виявлено, що зниження рівня тестостерону є незалежним чинником ризику метаболічного синдрому, раннім маркером порушень метаболізму глюкози й інсуліну, у низці досліджень доведено як ще один значущий компонент метаболічного синдрому — ГА. На думку багатьох вчених, андрогени можуть безпосередньо впливати на метаболізм глюкози і розвиток резистентності до інсуліну незалежно від ефектів ожиріння [5, 9, 13].

Отримано дані, що у чоловіків з ішемічною хворобою серця, які мають дефіцит андрогенів, достовірно частіше спостерігаються інфаркти міокарда, частота їх збільшується при поєднанні ішемічної хвороби серця з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу [10]. Також у хворих з дефіцитом андрогенів встановлено резистентність до гіполіпідемічної терапії, що потребує призначення замісної терапії андрогенами. Показано, що зміни у гормональному статусі супроводжуються порушеннями метаболічних процесів, а саме дисбалансом в обміні ліпідів та ліпопротеїдів, що вказує на зв'язок цих зрушень із системою гормональної регуляції [4, 8].

Водночас практично відсутні роботи щодо вивчення ліпідного спектра крові при гіпоандрогенії у хлопців пубертатного віку.

Мета роботи — визначити особливості ліпідного профілю у хлопців-підлітків з гіпоандрогенією.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 44 хлопці віком 13—17 років з ознаками андрогенної недостатності (ЗСР). Оцінювання досягнутого рівня статевого дозрівання підлітків полягало у вивченні комплексу ознак, що характеризували стан зовнішніх статевих органів (з вимірюванням обводу тестикулів (ОТ) і довжини статевого члена (ДЧ)) та оволосяння лобка, пахвових западин, обличчя, з підсумковим підрахунком індексу маскулінізації (ІМ), на підставі якого визначався ступінь ЗСР. Пацієнтів обстежено відповідно до Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія», зокрема проводилося дослідження ліпідного спектра крові: визначення ЗХС, β -ліпопротеїдів (β ЛП), тригліцеридів (ТГ), ХС ЛПВЩ з використанням наборів фірми CormayMulti (Польща) в сироватці крові з розрахунком ХС ЛПНЩ та коефіцієнта атерогенності (КА). Створення бази даних та статистична обробка результатів проводилися з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS 17.0.

Результати та обговорення

Індивідуальний аналіз показників ліпідного спектра крові у юнаків з гіпоандрогенією показав, що у більше ніж половини обстежених (61,4 %) спостерігаються патологічні зміни рівня ліпідів атерогенної спрямованості, в тому числі у 51,3 % — підвищення рівня ЗХС, у 50,0 % — вмісту ХС ЛПНЩ, у 15,9 % — рівня ТГ та підвищення КА у 34,0 % хворих. Аналіз середніх показників ліпідного профілю у хлопців-підлітків з гіпоандрогенією виявив зміни, характерні для атерогенної спрямованості, оскільки в цілому по групі середні показники ЗХС, β ЛП, ТГ та ХС ЛПНЩ достовірно перевищували нормативні показники (табл. 1).

Аналіз показників ліпідного спектра підлітків із ЗСР залежно від маси тіла встановив, що незалежно від її характеру середні показники ЗХС перевищували норму й складали при нормальній масі тіла ($5,15 \pm 0,19$) ммоль/л, при недостатній масі тіла — ($5,13 \pm 0,22$) ммоль/л, при надмірній масі тіла — ($5,88 \pm 0,41$) ммоль/л. Середній вміст β -ліпопротеїдів також перевищував норму й дорівнював при нормальних показниках індексу маси тіла (ІМТ) ($7,96 \pm 0,35$) г/л, при дефіциті маси тіла — ($7,79 \pm 0,59$) г/л, та був найбільшим при підвищених показниках ІМТ — ($10,7 \pm 0,86$) г/л. Середні рівні ХС ЛПВЩ коливались у межах норми. Проте середні значення ТГ у хворих на ЗСР із нормальною та надмірною масою тіла перевищували норму й складали відповідно ($1,13 \pm 0,16$) ммоль/л та ($1,53 \pm 0,21$) ммоль/л, на відміну від показників ТГ при дефіциті маси тіла ($1,00 \pm 0,14$) ммоль/л. Середній вміст ХС ЛПНЩ також перевищував норму й дорівнював при нормальній масі тіла ($2,93 \pm 0,19$) ммоль/л, при недостатній масі тіла — ($2,79 \pm 0,19$) ммоль/л, та був найбільшим при надмірній масі тіла — ($3,49 \pm 0,45$) ммоль/л. Значення КА перевищували норму тільки у хлопців з надмірною масою тіла ($2,95 \pm 0,45$) у. о.

Вивчення середніх показників ліпідів залежно від ступеня ЗСР показало, що достовірних розбіжностей їх вмісту не виявлено. Лише рівень ХС ЛПВЩ при I ступені ЗСР перевищував з тенденцією до достовірності відповідні показники при II та III ступенях ($0,05 < p < 0,1$; табл. 2).

Аналіз кореляційних зв'язків між клінічними та біохімічно-гормональними параметрами при гіпоандрогенії показав існування достовірних від'ємних зв'язків між вмістом ЗХС та обводом яєчка ($r = -0,34$, $p = 0,03$), довжиною статевого члена ($r = -0,27$, $p = 0,07$), ІМ ($r = -0,38$, $p = 0,01$), рівнем фолікулостимулюючого гормону ($r = -0,40$, $p = 0,009$). Рівень ХС ЛПНЩ мав достовірні від'ємні зв'язки з ІМ ($r = -0,35$, $p = 0,03$) та вмістом фолікулостимулюючого гормону ($r = -0,39$, $p = 0,01$). КА позитивно корелював з дефіцитом кісткового віку ($r = 0,34$, $p = 0,04$). Вивчення кореляційних показників залежно від ступеня ЗСР виявило, що при найменшому, I ступені, ЗСР мали місце міцніші достовірні

Таблиця 1

Показники ліпідного спектра крові у хлопців з гіпоандрогенією ($M \pm \sigma$)

Показники	ЗХС, ммоль/л	βЛП, г/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	КА, О
Хворі на ЗСР	5,16 ± 0,14*	8,18 ± 0,35*	1,09 ± 0,09*	1,76 ± 0,08	2,85 ± 0,14*	2,07 ± 0,14
Нормативні показники	4,20 ± 0,20	6,0 ± 0,20	0,85 ± 0,07	1,62 ± 0,11	2,26 ± 0,14	1,90 ± 0,2

Примітка. * Достовірність відмінностей відносно контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Показники ліпідного спектра крові у хлопців з гіпоандрогенією різного ступеня ($M \pm \sigma$)

Групи хворих за ступенем ЗСР	n	ЗХС, ммоль/л	βЛП, г/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	КА, О
I	21	5,25 ± 0,24*	8,12 ± 0,53*	1,07 ± 0,14	1,90 ± 0,10	2,87 ± 0,20*	1,86 ± 0,15
II	15	5,16 ± 0,25*	8,85 ± 0,66*	1,23 ± 0,16*	1,63 ± 0,15	2,77 ± 0,26*	2,28 ± 0,27
III	8	4,97 ± 0,19*	7,09 ± 0,49*	0,87 ± 0,11	1,62 ± 0,17	2,96 ± 0,29*	2,31 ± 0,43
Нормативні показники		4,20 ± 0,20	6,0 ± 0,20	0,85 ± 0,07	1,62 ± 0,11	2,26 ± 0,14	1,90 ± 0,2

Примітка. * Достовірність відмінностей відносно контролю ($p < 0,05$).

від'ємні зв'язки між вмістом ЗХС та рівнем фолікулостимулюючого гормону ($r = -0,51$, $p = 0,03$), між вмістом ХС ЛПНЩ та обводом яєчка ($r = -0,45$, $p = 0,04$), рівнем фолікулостимулюючого гормону ($r = -0,48$, $p = 0,04$), КА позитивно корелював з дефіцитом кісткового віку ($r = 0,49$, $p = 0,03$). При II та III ступенях ЗСР рівень ЗХС від'ємно корелював з обводом яєчка ($r = -0,53$, $p = 0,03$), ІМ ($r = -0,53$, $p = 0,03$), рівнем фолікулостимулюючого гормону ($r = -0,44$, $p = 0,04$).

Висновки

Таким чином, аналіз показників ліпідного профілю у підлітків з ГА показав його відхилення

переважно за рахунок зростання проатерогенних та зниження антиатерогенних фракцій ліпідів, що може свідчити про вплив дефіциту андрогенів на метаболізм ліпідів у хлопців. Причому атерогенна спрямованість показників ліпідного спектра в пацієнтів при ГА спостерігалася як при недостатній, нормальній, так і надмірній масі тіла. Виявлені кореляційні закономірності підтверджують вплив ГА на показники ліпідограми. Отже, вивчення показників ліпідного спектра крові при ГА в період статевого дозрівання має важливе значення для ранньої діагностики порушень метаболізму ліпідів, профілактики розладів серцево-судинної та гепатобіліарної систем у юнаків, майбутніх чоловіків.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування тексту — О. А. Будрейко; збір та обробка матеріалу — Г. В. Косовцова, Т. П. Костенко; написання тексту — О. А. Будрейко, Г. В. Косовцова; статистичне опрацювання даних — Г. В. Косовцова.

ЛІТЕРАТУРА

- Бурмистрова Т. А. Метаболический синдром и мужское репродуктивное здоровье / Т. А. Бурмистрова, Т. А. Зыкова // Сибирский медицинский журнал. — 2012. — № 5. — С. 9—14.
- Василькова О. Н. Возрастной андрогенный дефицит, метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа: есть ли взаимосвязь? / О. Н. Василькова, Т. В. Мохорт, А. В. Рожко // Медицинские новости. — 2008. — № 3. <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=1687>.
- Воронцова Е. Н. Возрастные особенности уровня гонадотропинов и половых стероидов плазмы крови и их связь с липидемией у мужчин: дис. ... канд. биол. наук: спец. 03.00.04. — К., 1984. — 187 с.
- Древаль А. В. Возрастной гипогонадизм: основные принципы диагностики и лечения / А. В. Древаль, Ю. А. Редькин // РМЖ. — 2016. — № 1. — С. 29—31.
- Избранные лекции по клинической андрологии (монография) / Под ред. Е. В. Лучицкого и В. А. Бондаренко. — К., Харьков: изд-во ООО фирма «Нова Софт», 2010. — 144 с.
- Клинико-гормональная характеристика конституциональной задержки полового развития у мальчиков с ожирением / Бржезинская Л. Б. и др. // Эндокринология: новости, мнения, обучение. — 2017. — № 3. — С. 81.
- Косовцова Г. В. Затримка статевого розвитку у хлопців-підлітків та підходи до їх реабілітації: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.14. / ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України». — К., 2003. — 20 с.
- Кравченко А. Я. Исследование влияния возрастного приобретенного андрогенодефицита на течение и особенности терапии сердечно-сосудистых заболеваний: дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.04. — Воронеж, 2010. — 225.
- Метаболический синдром в андрологии / А. А. Хамзин и др. // Вестник КазНМУ. — 2015. — № 2. — С. 303—305.
- Моргунов А. Ю. Дефицит андрогенов и ассоциированная с ним патология в общесоматической практике: дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.00.05. — М., 2008. — 176 с.
- Оценка влияния метаболического синдрома, андрогенного

- дефицита и стресса на развитие хронической болезни почек и печени у самцов белых крыс / Греков Е. А. и др. // Экспериментальная и клиническая урология. — 2012. — № 4. — С. 8—13.
12. Плехова Е. И. Задержка полового развития мальчиков / Е. И. Плехова, О. О. Хижняк, А. П. Левчук А. П. и др. // М.: Знание-М, 2000. — 112 с.
 13. Роживанов Р. В. Синдром гипогонадизма у мужчин / Р. В. Роживанов // Ожирение и метаболизм. — 2014. — № 2. — С. 30—34. doi:10.14341/OMET2014230-34.
 14. Терновых И. А. Исследование влияния приобретенного андрогенного дефицита у лиц молодого и среднего возраста на клинику и лечение инфаркта миокарда: дис. ...д-ра мед. наук: спец. 14.01.04. — Воронеж, 2010. — 127 с.
 15. Тюзиков И. А. Андрогенный дефицит и соматические заболевания у мужчин: есть ли патогенетические связи? / И. А. Тюзиков, С. Ю. Калинин, А. Г. Мартов // Земский врач. — 2012. — № 3. — С. 12—14.
 16. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men / V. Lyykka et al. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 1998. — Vol. 83. — N 9. — P. 3243—3246.
 17. Reckelhoff J. F. Gender differences in the regulation of blood pressure // J. F. Reckelhoff // Hypertension. — 2001. — Vol. 37. — P. 1199—1208.
 18. Testosterone Replacement Ameliorates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Castrated Male Rats / L. Nikolaenko et al. // Endocrinology. — 2014. — Vol. 155. — N 2. — P. 417—428. https://doi.org/10.1210/en.2013-1648.
 19. Burmistrova T. A. Metabolicheskij sindrom i muzhskoe reproduktivnoe zdorov'e / T. A. Burmistrova, T. A. Zylova // Sibirskij medicinskij zhurnal. — 2012. — N 5. — P. 9—14.
 20. Vasil'kova O. N. Vozrastnoj androgennyj deficit, metabolicheskij sindrom i saharный diabet 2-go tipa: est' li vzaimosvjaz' / O. N. Vasil'kova, T. V. Mohort, A. V. Rozhko // Medicinskie novosti. — 2008. — N 3. http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=1687.
 21. Voroncova E. N. Vozrastnye osobennosti urovnya gonadotropinov i polovyh steroidov plazmy krvi i ih svjaz' s lipidemiej u muzhchin: dis. ...kand. biol. nauk: spec. 03.00.04. — Kiev, 1984. — 187 s.
 22. Dreval' A. V. Vozrastnoj gipogonadizm: osnovnye principy diagnostiki i lechenija / A. V. Dreval', Ju. A. Red'kin // RMZh. — 2016. — N 1. — P. 29—31.
 23. Izbrannye lekci po klinicheskoi andrologii (monografija) / Pod red. E. V. Luchickogo i V. A. Bondarenko. — Kiev, Har'kov: Izd-vo OOO firma «Nova Soft», 2010. — 144 p.
 24. Kliniko-gormonal'naja harakteristika konstitucional'noj zaderzhki polovogo razvitija u mal'chikov s ozhireniem / Brzhezinskaja L. B. i dr. // Jendokrinologija: novosti, mnenija, obuchenie. — 2017. — № 3. — P. 81.
 25. Kosovcova G. V. Zatrimka statevogo razvitku u hlopciv-pidlitkiv ta pidhodi do ih rehabilitacii: avtoref. dis. kand. med. nauk: spec. 14.01.14. / DU «Institut endokrinologii ta obminu rechovin im. V. P. Komisarenka NAMN Ukraini». — K., 2003. — 20 s.
 26. Kravchenko A. Ja. Issledovanie vlijaniya vozrastnogo priobretnennogo androgenodeficita na techenie i osobennosti terapii serdechno-sosudistyh zabolevanij: dis. ...d-ra med. nauk: spec. 14.01.04. — Voronezh, 2010. — 225.
 27. Metabolicheskij sindrom v andrologii / A. A. Hamzin A. A. i dr. // Vestnik KazNMU. — 2015. — N 2 — P. 303—305.
 28. Morgunov L. Ju. Deficit androgenov i asociirovannaja s nim patologija v obshhesomaticheskoi praktike: dis. ...d-ra med. nauk: spec. 14.00.05. — M., 2008. — 176 s.
 29. Ocenka vlijaniya metabolicheskogo sindroma, androgenno deficit i stressa na razvitie hronicheskoi bolezni почек i pecheni u samcov belyh krysov / Grekov E. A. i dr. // Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija. — 2012. — N 4. — P. 8—13.
 30. Plehova E. I. Zaderzhka polovogo razvitija mal'chikov / E. I. Plehova, O. O. Hizhnjak, L. P. Levchuk L. P. i dr. // M.: Znanie-M, 2000. — 112 p.
 31. Rozhivanov R. V. Sindrom gipogonadizma u muzhchin / R. V. Rozhivanov // Ozhirenie i metabolism. — 2014. — N 2. — P. 30—34. doi: 10.14341/OMET2014230-34.
 32. Temovyh I. A. Issledovanie vlijaniya priobretnennogo androgenno deficit u lic molodogo i srednego vozrasta na kliniku i lechenie infarkta miokarda: dis. ...d-ra med. nauk: spec. 14.01.04. — Voronezh, 2010. — 127 p.
 33. Tjuzikov I. A. Androgennyj deficit i somaticheskie zabolevanija u muzhchin: est' li patogeneticheskie svjazi? / I. A. Tjuzikov, S. Ju. Kalinchenko, A. G. Martov // Zemskij vrach. — 2012. — N 3. — P. 12—14.
 34. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men / V. Lyykka et al. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 1998. — Vol. 83. — N 9. — P. 3243—3246.
 35. Reckelhoff J. F. Gender differences in the regulation of blood pressure / J. F. Reckelhoff // Hypertension. — 2001. — Vol. 37. — P. 1199—1208.
 37. Testosterone Replacement Ameliorates Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Castrated Male Rats / L. Nikolaenko et al. // Endocrinology. — 2014. — Vol. 155. — N 2. — P. 417—428. https://doi.org/10.1210/en.2013-1648.

Характеристика липидного спектра при гипоандрогении у мальчиков-подростков

Е. А. Будрейко¹, А. В. Косовцова^{1,2}, Т. П. Костенко^{1,2}

¹ ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

² Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

Цель работы — определить особенности липидного профиля у мальчиков-подростков с гипоандрогенией (ГА).

Материалы и методы. Под наблюдением находились 44 подростка в возрасте 13—17 лет с признаками андрогенной недостаточности (задержка полового развития). Больные обследованы с оценкой антропометрических и клинических параметров, в том числе проводилось исследование липидного спектра крови: определение общего холестерина (ОХС), β-липопротеидов (βЛП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови с расчетом холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и коэффициента атерогенности (КА). Создание базы данных и статистическая обработка результатов проводились с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и SPSS 17.0.

Результаты и обсуждение. Более чем у половины юношей с ГА (61,4 %) наблюдаются патологические изменения уровня липидов атерогенной направленности. Анализ средних показателей липидного профиля у мальчиков-подростков с ГА обнаружил изменения, характерные для атерогенной направленности, поскольку в целом по группе средние показатели ОХС, βЛП, ТГ и ХС ЛПНП достоверно превышали нормативные показатели. Анализ корреляционных связей между клиническими и биохимическо-гормональными параметрами при ГА показал наличие достоверных отрицательных связей между содержанием ОХС, ХС ЛПНП и индексом маскулинизации, уровнем фолликулостимулирующего гормона, которые усиливались с увеличением степени задержки полового развития.

Выводы. Отклонение показателей липидного профиля у подростков с ГА, преимущественно за счет роста проатерогенных и снижения антиатерогенных фракций липидов, может свидетельствовать о влиянии дефицита андрогенов на метаболизм липидов у мальчиков, что имеет важное значение для ранней диагностики нарушений метаболизма липидов, профилактики расстройств сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем у юношей, будущих мужчин.

Ключевые слова: гипоандрогения, задержка полового развития, мальчики-подростки, дислипидемия.

Characterization of lipid spectrum in boys with hypoandrogenism

O. A. Budreiko¹, G. V. Kosovtsova^{1, 2}, T. P. Kostenko^{1, 2}

¹ SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

² V. N. Karazin Kharkiv National University

Objective — to identify peculiarities of lipid profile of adolescent boys with hypoandrogenism (HA).

Materials and methods. We had under observation 44 boys, aged 13–17 years, with signs of androgen deficiency (delayed puberty). The patients have been examined with assessment of anthropometrical and clinical parameters. In particular, we have conducted a research of blood lipids: total cholesterol (TC), β -lipoproteids (β LP), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL) in blood serum with calculation of low-density lipoprotein cholesterol (LDL) and atherogenic index (AI). Database creation and statistical processing of the results have been performed with «Microsoft Excel» and «SPSS 17.0» application suites.

Results and discussion. More than half of the youths with HA (61.4%) have shown pathological changes in level of atherogenically oriented lipids. Analysis of average indices of lipid profile in adolescent boys with HA has identified changes characteristic of atherogenic orientation, because average TC, β LP, TG, and LDL figures in the group generally were definitely higher than standard values. Analysis of correlational connections between clinical and biochemical hormonal HA parameters has revealed the existence of definite negative connections between TC, LDL levels and masculinization index, follicle-stimulating hormone level, which got stronger with increase of puberty delay degree.

Conclusions. Deviating lipid profile indices in adolescents with HA, predominantly due to increase of proatherogenic and decrease of antiatherogenic lipid fractions, may indicate an impact of androgen deficiency on lipid metabolism in boys, which is important for early diagnosis of lipid metabolism disorders, prevention of cardiovascular and hepatobiliary system abnormalities in youths, future men.

Key words: hypoandrogenism, delayed puberty, adolescent boys, dyslipidemia.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2018.— № 3—4.— С. 50—55.

Актуальні питання трансферу знань та медичних технологій за напрямом «Дитяча ендокринологія»



М. А. Водолажський^{1, 2}, О. А. Будрейко^{1, 2},
Т. П. Сидоренко^{1, 2}, Т. В. Фоміна¹, Т. В. Кошман¹

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

² Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Мета роботи — удосконалення інформаційного забезпечення дитячих ендокринологів.

Матеріали та методи. Реферати звітів НДР (39) та ДР (79), проведених в Україні у 2001–2017 рр., інформаційні та інноваційні ресурси дослідницьких робіт, подані в облікових картках, їх семантичний, інформаційний, наукометричний, бібліометричний, патентний, статистичний методи аналізу; опитування дитячих ендокринологів (50).

Результати та обговорення. Встановлено, що за економічним змістом трансфер технологій може бути двох форм: комерційний та некомерційний. У галузі охорони здоров'я дітей та підлітків використовують переважно некомерційний трансфер, інструментом якого виступає науково-технічна інформація: наукові і професійні журнали, їх бази і банки даних, патентні видання, довідники, доповіді і виступи на конференціях, семінарах, симпозиумах, виставкових заходах, стажування вчених і фахівців в університетах та організаціях; обмін науково-технічною інформацією.

Досліджено, що впровадження нових методів профілактики, діагностики, лікування та організаційних рішень у напрямі дитячої ендокринології включає в себе три основних етапи: придбання первинної інформації про медичні технології через засоби наукової комунікації; організацію їх впровадження на робочому місці і вирішення матеріально-технічних, юридичних, фінансових і кадрових питань з її використання (складання відповідної угоди), а також авторський нагляд.

Надано інформаційно-аналітичну оцінку дослідницькому процесу і некомерційному трансферу знань та технологій за напрямом «Дитяча ендокринологія» в Україні протягом терміну 2001–2017 рр.

Аналіз дослідницьких робіт свідчить про збільшення кількості НДР та ДР (у 1,5 разу), показано їх тематичні напрями, виявлено структуру створеного наукового продукту (публікацій, об'єктів інтелектуальної власності, методичних документів тощо), визначено шляхи використання наукового результату дитячими ендокринологами.

Висновки. В Україні стабільно здійснюється дослідницький процес за актуальними напрямами дитячої ендокринології, створюється відповідний інформаційний та інноваційний ресурс. Разом з тим, його використання фахівцями має низку нерозв'язаних питань, серед яких розробка понятійного апарату, недосконалість каналів передачі наукового продукту в професійний соціум, відсутність методики оцінки некомерційного трансферу медичних технологій. Подальші дослідження цієї проблеми допоможуть удосконалити трансфер знань та технологій не тільки за окремими напрямами дитячої ендокринології, а й у цілому в галузі охорони здоров'я дітей та підлітків.

Ключові слова: дитяча ендокринологія, дослідницький процес, трансфер знань та технологій.

Стаття надійшла до редакції 30 жовтня 2018 р.

Водолажський Максим Леонідович, к. мед. н., зав. відділу науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи ДУ «ІОЗДП НАМНУ»
61153, м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. Тел. (0572) 62-31-27. E-mail: maxim@iozdp.org.ua

Одним з найважливіших напрямів діяльності закладів НАМН України є не тільки проведення дослідницьких робіт, а й просування їх результатів у світовий простір, створення та трансфер нових способів, методів і технологій діагностики, лікування та профілактики найбільш розповсюджених захворювань людини, зокрема нових лікарських засобів, медичної техніки та виробів медичного призначення (Концепція розвитку Національної академії наук України на 2014—2023 рр.) [1].

На жаль, у професійному медичному соціумі не приділяється достатньої уваги розробці цього питання. Впровадження результатів наукових досліджень у практику фахівців має низку нерозв'язаних теоретичних і практичних питань, серед яких визначення змісту термінів, які супроводжують дифузію нових знань у практичну діяльність, оцінка шляхів впровадження нових медичних технологій та їх застосування фахівцями. Вочевидь, для подальшого обговорення трансферу результатів наукових досліджень у галузі охорони здоров'я дітей та підлітків у цілому і в напрямі дитячої ендокринології зокрема, необхідно визначити категорійний апарат цієї важливої проблеми, шляхи трансферу результатів дослідницьких робіт для застосування фахівцями [2].

Мета роботи — удосконалення інформаційного забезпечення дитячих ендокринологів.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося за даними бази рефератів звітів НДР та ДР (за шифром спеціальності 14.01.14 Ендокринологія та 14.01.10 Педіатрія), зареєстрованих в УкрІНТЕІ у 2001—2017 рр. Відбір документів здійснювався за ключовими словами та словосполученнями: дитяча ендокринологія, цукровий діабет, патологія щитоподібної залози, фізичний та статевий розвиток, ожиріння, школярі, діти та підлітки. Загалом відібрано 39 рефератів звітів НДР та 79 рефератів ДР, проведених в Україні у досліджуваний період. Аналіз інформаційних та інноваційних ресурсів дослідницьких робіт, поданих в облікових картках, проводився за допомогою семантичного, інформаційного, наукометричного, бібліографічного, патентного, статистичного методів оцінки.

Також було досліджено дані про нові медичні технології, які є результатом наукових досліджень і знайшли своє відображення у звітах науководослідних робіт і дисертаціях та представлені у наукових журналах, монографіях, посібниках, довідниках, тезах доповідей, описів патентів на винаходи та корисні моделі, свідоцтвах про реєстрацію авторського права на наукові праці, комп'ютерні програми та бази даних, методичних рекомендацій, інформаційних листів, нововведень, опублікованих у бюлетенях НАМН та МОЗ України, реєстрах несекретних медичних технологій.

Для вивчення та оцінки передачі наукового продукту в практичну охорону здоров'я використано розроблений нами опитувальник. Анкету створено як інструмент для дослідження ступеня впровадження нових медичних технологій, що стосуються діагностики, лікування, профілактики та реабілітації дітей та підлітків. Вона містить 18 розділів. Крім паспортних і професійних даних, є 10 питань щодо використання інформаційного та інноваційного ресурсів: комунікаційних каналів передачі, шляхів впровадження, форм зв'язку науковців з фахівцями та ін. Є питання, пов'язані з оцінкою комерційних видів трансферу.

Опитувальник було апробовано серед лікарів-ендокринологів (50) з 7 областей України в поліклініках, ендокринологічних клінічних відділеннях науководослідних інститутів, ендокринологічних диспансерах. Статистичний аналіз здійснювався за допомогою програми SPSS Statistics v17.0.

Результати та обговорення

Інформаційно-аналітична оцінка публікацій, зміст яких стосується теоретичних та практичних питань трансферу знань та технологій у медицині, дала змогу зробити такі висновки. Сьогодні найбільш поширеними термінами в питаннях упровадження результатів наукових розробок з питань дитячої ендокринології у практичну діяльність фахівців галузі охорони здоров'я дітей та підлітків є такі категорії: інновації, нововведення, трансфер нових знань та медичних технологій. На думку фахівців, інновації в медицині розуміють як нові рішення, що зумовлюють опанування нових медичних технологій (способи та методи діагностики, лікування та профілактики захворювань, організації системи медичної допомоги та управління охороною здоров'я), які реалізуються в системі практичної охорони здоров'я та медичної науки через засоби наукової комунікації, що містять опис технологій (інформаційні листи, методичні документи, патенти й об'єкти авторського права) [5—7].

Сьогодні під медичною технологією розуміють динамічно взаємопов'язане клінічне, лабораторне, інструментальне, функціонально-діагностичне, медикаментозне, немедикаментозне, реабілітаційне, організаційно-методичне, а також сервісне забезпечення лікувально-діагностичного процесу, який становить собою певний набір та послідовність закінчених дій (операцій) і процедур (сукупність операцій), що проводяться з метою вдосконалення систем організації охорони здоров'я, у межах яких захищається і підтримується здоров'я людини. Тобто медична технологія містить новачку або нововведення. Новачка — це таке науковотехнічне рішення (принципово новий чи удосконалений спосіб, метод, засіб лікування, діагностики, профілактики або нова форма організації охо-

рони здоров'я), що отримало суспільне визнання, за своїми параметрами переважає відомі, характеризується практичною значущістю, захищено охоронними документами. Це стосується абсолютної більшості винаходів, корисних моделей у галузі медицини [10—12]. Подальший розвиток науки визначить більш ретельно їх зміст і можливість застосування в обговоренні питань впровадження результатів дослідницьких робіт у практику.

Аналіз публікацій з питань трансферу знань та технологій свідчить про те, що переважно ця проблема розглядається в економічній площині. Узагальнення інформаційних досліджень показує, що під трансфером знань у широкому розумінні дослідники мають на меті процеси передавання результатів наукових досліджень із залученням наукових комунікацій від авторів до користувачів.

Згідно зі статтею 1 Закону України «Про державне регулювання діяльності у сфері трансферу технологій» категорія «трансфер технологій» визначається як передача технології, що супроводжується укладенням угоди між фізичними та/або юридичними особами, в якій встановлюються майнові права й обов'язки щодо технології та/або її складових, зміни або припинення дії.

Визначення дефініції «трансфер технологій» згідно з офіційними рекомендаціями Організації з економічного співробітництва та розвитку (OECD) — це передача науково-технічних знань і досвіду для надання науково-технічних послуг, застосування технологічних процесів та випуску продукції. На думку зарубіжних вчених, трансфер технології — це процес, за допомогою якого вся сукупність «систематизованих знань» (наукові та науково-прикладні результати, об'єкти права інтелектуальної власності, комерційні таємниці та ноу-хау), незалежно від того, в якій об'єктивній формі вони виражені, використовуються для забезпечення приватних і суспільних потреб [13].

За економічним змістом трансфер технологій поділяється на дві форми: комерційний та некомерційний. Комерційний трансфер — це процес передачі інформації, технологій, результатів науково-технічних досліджень від власника (який може бути розробником, а може ним і не бути) до споживача (покупця), у результаті чого передбачається отримання комерційної користі в тій чи іншій формі та розмірах, згідно з умовами угоди.

Некомерційний трансфер найчастіше використовується в процесі фундаментальних, базових наукових досліджень, наукових відкриттів, технологічних винаходів або в тих випадках, коли власник науково-технічного продукту не має можливості або зацікавлений в скорішому використанні своєї технології, а не в комерціалізації. Іноді він супроводжується невеликими витратами й може підтримуватися як державою, так і приватними особами.

На думку багатьох авторів, інструментами некомерційного трансферу технологій виступає вільна

(доступна) науково-технічна інформація: наукові і професійні журнали, інша спеціальна література, бази і банки даних, патентні реферативні видання, документи, довідники, доповіді і виступи на міжнародних конференціях, семінарах, симпозиумах, виставкових заходах, стажування вчених і фахівців в університетах та організаціях; обмін науково-технічною інформацією на паритетній основі.

Вочевидь, категорія «некомерційний трансфер медичних технологій» в галузі охорони здоров'я дітей та підлітків буде трактуватись як передача нових знань, отриманих при виконанні дослідницьких робіт і втілених у медичні технології (об'єкти інноваційної діяльності, методичні документи), що містять опис застосування способів, методів і діагностики, лікування та профілактики гострих та хронічних захворювань (зокрема нові лікарські засоби, медична техніка та вироби медичного призначення), а також організаційні рішення щодо удосконалення медичного забезпечення дітей та підлітків шляхом укладення відповідної угоди між розробником (власником) та споживачами для їх безкоштовного використання у практичній діяльності лікарів, в учбових програмах навчання фахівців у закладах післядипломної освіти та на відповідних курсах стажування, а також демонструватися на виставкових заходах, наукових форумах різного рівня, відповідних інтернет-сайтах з метою ознайомлення фахівців для подальшого застосування в роботі.

Що стосується галузі охорони здоров'я дітей та підлітків, то в широкому розумінні трансфер медичних технологій, створених за результатами науково-дослідних та дисертаційних робіт у цьому напрямі, становить собою їх просування з використанням усіх наукових комунікацій (публікування в науково-практичних виданнях, презентацію результатів дослідження на наукових форумах, навчання лікарів у закладах післядипломної освіти та стажування на робочому місці, розміщення результатів досліджень на відповідних інтернет-сайтах). У вузькому розумінні — використання фахівцями в роботі результатів досліджень, що втілені в науково-технічну продукцію (медичні технології, що складають об'єкти інтелектуальної власності) [3].

Некомерційний трансфер наукового результату становить собою процес розповсюдження нових знань у професійному соціумі без отримання винагороди. До об'єктів некомерційного трансферу наукового результату входять: доповіді і виступи авторів на наукових форумах різного рівня, їх презентація на виставкових заходах, включення інформації про нові знання і медичні технології в учбовий процес для фахівців на курсах підвищення кваліфікації, проведення майстер-класів та семінарів, тематичних програм.

З нашої точки зору, вкрай важливо визначити трансфер технологій у напрямі «Дитяча ендокри-

Таблиця

Обсяг дослідницьких робіт, проведених в Україні у 2001—2017 рр., з напрямку дитячої ендокринології

Вид дослідницьких робіт	Роки дослідження						Разом	
	2001—2005		2006—2010		2011—2017			
	n	%	n	%	n	%	n	%
НДР	10	25,64	14	35,90	15	38,50	39	100
ДР за шифром спеціальності 14.01.10 Педіатрія	8	19,00	14	33,30	20	47,61	42	100
ДР за шифром спеціальності 14.01.14 Ендокринологія	8	21,67	8	21,67	21	56,75	37	100

нологія». Впровадження нових методів профілактики, діагностики, лікування та організаційних рішень у цьому напрямі включає три основних етапи: придбання первинної інформації (знань і практичних навичок) про медичні технології через засоби наукової комунікації; організацію їх впровадження на робочому місці і вирішення матеріально-технічних, юридичних, фінансових і кадрових питань з її використання (складання відповідної угоди), а також авторський нагляд і контроль за зворотним зв'язком між авторами та споживачами після її впровадження [8].

Дуже важливо оцінювати ефективність впровадженої технології за показниками здоров'я пацієнтів і показниками складності її виконання для персоналу. У результаті відповідної оцінки запровадженого методу фахівцем можуть бути зроблені зауваження, які нададуть змогу подальшого його вдосконалення.

Із цих позицій було надано оцінку дослідницькому процесу і трансферу знань та технологій у напрямі «Дитяча ендокринологія» в Україні за тривалий термін (2001—2017 рр.) [4, 9].

У таблиці наведено дані, які відображають обсяг дослідницьких робіт (НДР та ДР), проведених в Україні у 2001—2017 рр. за тематичними напрямками дитячої ендокринології.

Аналіз дослідницьких робіт, проведених в Україні у 2001—2017 рр., свідчить, що у досліджуваній період має місце збільшення кількості НДР щодо різних напрямів дитячої ендокринології у 1,5 разу.

Кількісні показники тематичних напрямів наукових досліджень, проведених в Україні в період 2001—2017 рр., одержані в результаті наукометричного методу аналізу, показали, що відсоток НДР, тематика яких стосувалась проблем цукрового діабету, в загальному обсязі досліджень складав 38,48 %, відсоток НДР за проблемами щитоподібної залози — 53,8 %, ожиріння — 5,12 %.

За даними інформаційного аналізу тематичних напрямів дисертаційних робіт щодо актуальних питань дитячої ендокринології було визначено, що у досліджуваній період (2001—2017 рр.) найбільше ДР виконано за напрямками «Цукровий діабет» (59,49 %) та «Патологія щитоподібної

залози» (20,25 %), як за шифром спеціальності 14.01.14 Ендокринологія, так і 14.01.10 Педіатрія.

За загальним обсягом створених первинних медичних документів, що складають інформаційні та інноваційні ресурси НДР за напрямками дитячої ендокринології, встановлено, що в структурі наукового результату І рангове місце займають тези доповідей (47,91 %); ІІ місце — статті (35,82 %); ІІІ місце — патенти та свідоцтва про реєстрацію авторських прав (8,66 %). Далі в порядку зменшення: нововведення (2,99 %), книжкові видання (2,83 %), авторські свідоцтва (1,49 %), інформаційні листи та методичні рекомендації (відповідно 1,49 %, 1,04 %).

За результатами опитування дитячих ендокринологів щодо використання медичних технологій у практичній діяльності встановлено високий ступінь застосування медичних стандартів з профілактики, діагностики, лікування та реабілітації дітей з ендокринною патологією. Також 40 % опитуваних у роботі використовують рекламну інформаційну продукцію про нові лікарські засоби.

Опитування лікарів показало суттєве підвищення значущості безперервної медичної освіти для підвищення кваліфікації (навчання за допомогою різних форм навчального процесу й інтернет-сервісів) як засобів наукової комунікації для ендокринологів. Також важливим для лікарів є відвідування наукових форумів різного рівня та спілкування з колегами.

Висновки

Таким чином, результати дослідження свідчать, що в Україні стабільно здійснюється дослідницький процес за актуальними напрямками дитячої ендокринології, створюється відповідний інформаційний та інноваційний ресурс. Разом з тим, його використання фахівцями має низку нерозв'язаних питань, серед яких: недостатнє застосування відповідного понятійного апарату, недосконалість розвитку каналів передачі наукового результату в професійний соціум, відсутність методики оцінки трансферу медичних технологій. На наш погляд, подальші дослідження цієї проблеми допоможуть удосконалити процес трансферу

знань та технологій не тільки за окремими клінічними напрямками педіатрії, а й у цілому в галузі охорони здоров'я дітей та підлітків.

Надзвичайно важливим є подальший розвиток наукометричних досліджень за напрямом дитячої

ендокринології для вибору перспективних і пріоритетних досліджень, моніторинг дослідницьких розробок та науково-технічної продукції для удосконалення впровадження результатів досліджень у практику дитячих ендокринологів.

Конфлікт інтересів немає. Участь авторів: розробка концепції та структури публікації — М. А. Водолажський; керівництво виконанням дослідження — О. А. Будрейко; збір даних, їх аналітична оцінка, написання статті — Т. П. Сидоренко, Т. В. Фомина; збір даних, аналіз результатів анкетування фахівців — Т. В. Кошман.

ЛІТЕРАТУРА

1. Білоус О. Ю. Державне регулювання у сфері трансферу знань та технологій як чинник інноваційного розвитку економіки України [Електронний ресурс] // Вісник соціально-економічних досліджень. — 2015. — Вип. 2. — С. 100—107. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vsed_2015_2_13.
2. Горбань А. Є. Концептуальні засади створення галузевої бази даних про технології та майнові права інтелектуальної власності, що належать науковим установам, організаціям, вищим медичним навчальним закладам та підприємствам сфери охорони здоров'я України // Лікарська справа. — 2013. — № 6. — С. 105—109.
3. Горбань А. Є., Кочина М. А. Інформаційна система планування, обліку, моніторингу та управління інноваційною діяльністю в сфері охорони здоров'я України [Електронний ресурс] // Медична інформатика та інженерія. — 2016. — № 1. — С. 15—23. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mii_2016_1_5.
4. Задорняк Г. П., Кваша Т. К., Паладченко О. Ф., Новицька Г. В. Оцінка діяльності наукових установ України з використанням моніторингу дисертаційних робіт та індексів цитування // Проблеми науки. — 2014. — № 3. — С. 14—19.
5. Козаченко В. Я., Георгіаді Н. Г. Сучасний стан мереж трансферу технологій за кордоном та проблеми їх розвитку в Україні [Електронний ресурс] // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Менеджмент та підприємництво в Україні: етапи становлення і проблеми розвитку. — 2010. — № 691. — С. 162—172. — Режим доступу: <http://ena.lp.edu.ua:8080/bitstream/ntb/10011/1/26.pdf>.
6. Концепція розвитку медичної науки і основні напрями наукових досліджень в наукових установах НАМН на 2013—2015 роки (проект) // Международный эндокринологический журнал. — 2013. — № 4 (52). — С. 63—66.
7. Лазоришинець В. В. та ін. Питання підвищення ефективності інноваційної та винахідницької діяльності й розвитку трансферу медичних технологій у сфері охорони здоров'я України [Електронний ресурс] // Український медичний часопис. — 2014. — № 4. — С. 142—145. — Режим доступу: <http://www.umj.com.ua/article/78227/pitannya-pidvishhennya-efektivnosti-innovatsijnoi-ta-vinaxidnickoi-diyalnosti-j-rozvitku-transferu-medichnix-technologij-u-sferi-oxoroni-zdorov-ya-ukraini.pdf>.
8. Нагорняк Г., Нагорняк І., Вовк Ю. Вплив трансферу технологій на інноваційні процеси: український та зарубіжний досвід [Електронний ресурс] // Соціально-економічні проблеми і держава. — 2013. — Вип. 2 (9). — С. 117—127. — Режим доступу: <http://sepd.tntu.edu.ua/images/stories/pdf/2013/13nhstdz.pdf> (дата звернення: 22.09.2018).
9. Натрошвілі С. Г. Роль нових форм організації наукових досліджень у підвищенні інноваційного потенціалу НАН України // Проблеми науки. — 2011. — № 12. — С. 9—17.
10. Свінціцький А. С., Висоцька О. І. Актуальні питання щодо впровадження медичних інноваційних технологій у закладах охорони здоров'я [Електронний ресурс] // Практикуючий лікар. — 2015. — № 1. — С. 7—13. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLik_2015_1_4.
11. Слабкий Г. О., Марков О. Ю., Горбенко О. В. Цінність та вартість — дві компоненти системи оцінки медичних технологій та прийняття рішень в охороні здоров'я // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. — 2012. — № 2. — С. 99—103.
12. Федюкова А. І., Груздова Т. В., Палица С. В. Стан розвитку охорони інтелектуальної власності як складової науково-технологічного потенціалу сфери охорони здоров'я України [Електронний ресурс] // Український соціум. — 2013. — № 3. — С. 99—116. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Usoc_2013_3_11.
13. Ямчук А. В. Теоретико-методичні основи інформаційно-аналітичного забезпечення трансферу технологій в національному господарстві // Проблеми науки. — 2012. — № 2. — С. 2—7.

Актуальные вопросы трансфера знаний и медицинских технологий в направлении «Детская эндокринология»

М. А. Водолажский^{1,2}, Е. А. Будрейко^{1,2}, Т. П. Сидоренко^{1,2}, Т. В. Фомина¹, Т. В. Кошман¹

¹ ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

² Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

Цель работы — совершенствование информационного обеспечения детских эндокринологов.

Материалы и методы. Рефераты отчетов НИР (39) и ДР (79), проведенных в Украине в 2001—2017 гг., информационные и инновационные ресурсы исследовательских работ, представленные в учетных карточках, их семантический, информационный, наукометрический, библиометрический, патентный, статистический методы анализа; опрос детских эндокринологов (50).

Результаты и обсуждение. Установлено, что по экономическому содержанию трансфер технологий бывает двух форм: коммерческий и некоммерческий. В области охраны здоровья детей и подростков в основном используют некоммерческий трансфер, инструментом которого является научно-техническая информация: научные и профессиональные журналы, их базы и банки данных, патентные издания, справочники, доклады и выступления на конференциях, семинарах, симпозиумах, выставочных мероприятиях, стажировки ученых и специалистов в университетах и организациях; обмен научно-технической информацией.

Доказано, что внедрение новых методов профилактики, диагностики, лечения и организационных решений в направлении детской эндокринологии включает в себя три основных этапа: приобретение первичной информации о медицинских технологиях через средства научной коммуникации; организацию их внедрения на рабочем месте и решение материально-

технических, юридических, финансовых и кадровых вопросов по ее использованию (составление соответствующего соглашения), а также авторский надзор.

Дана інформаційно-аналитическа оцінка дослідницькому процесу і некомерційному трансферу знань і технологій в напрямленні «Детська ендокринологія» в Україні за 2001–2017 гг.

Аналіз дослідницьких робіт свідчить про збільшенні кількості НІР і ДР (в 1,5 рази), показані їх тематическі напрямленні, виявленна структура створеного наукового продукту (публікацій, об'єктів інтелектуальної власності, методическіх документів і т. п.), визначені шляхи використання наукового результату дитячими ендокринологами.

Висновки. В Україні стабільно здійснюється дослідницький процес по актуальним напрямленням дитячої ендокринології, створюється відповідний інформаційний і інноваційний ресурс. Вместе с тем, его использование специалистами имеет ряд нерешенных вопросов, среди которых разработка понятийного аппарата, несовершенство каналов передачи научного продукта в профессиональный социум, отсутствие методики оценки некомерційного трансфера медическіх технологій. Дальнейшие исследования этой проблемы помогут усовершенствовать трансфер знаний и технологий не только по отдельным напрямленням дитячої ендокринології, но и в целом в області охорони здоров'я дітей і підлітків.

Ключевые слова: детская эндокринология, исследовательский процесс, трансфер знаний и технологий.

Essential issues of transfer of knowledge and medical technology in pediatric endocrinology

M. L. Vodolazhskyi ^{1,2}, O. A. Budreiko ^{1,2}, T. P. Sydorenko ^{1,2}, T. V. Fomina ¹, T. V. Koshman ¹

¹ SI «Institute for Children and Adolescents Health Care at the NAMS of Ukraine», Kharkiv

² V. N. Karazin Kharkiv National University

Objective — improvement of information provision for pediatric endocrinologists.

Materials and methods. Abstracts of reports for scientific researches (39) and researches (79) conducted in Ukraine in 2001–2017, research informational and innovational resources provided in record cards, their semantic, informational, scientometric, bibliometric, patent, statistical analysis methods; pediatric endocrinologist surveys (50).

Results and discussion. It has been established that, in economic aspect, transfer of technology can be commercial and non-commercial. In the area of children and adolescents health care, non-commercial transfer is primarily used, instrument of which is scientific technical information: scientific and occupational journals, their databases and databanks, patent publications, reference books, reports and contributions to conferences, workshops, symposiums, trade shows, internship of scientists and specialists in universities and organizations; scientific technical information exchange.

It has been established that implementation of new methods of prevention, diagnostics, treatment and organizational decision-making in the area of pediatric endocrinology includes three major steps: acquisition of primary information on medical technologies through means of scientific communication; organization of their implementation at a workplace and handling of material, technical, legal, financial and personnel issues as to their use (making an appropriate agreement), as well as designer supervision.

We have conducted informational and analytical evaluation of research process and non-commercial transfer of knowledge and technology in pediatric endocrinology in Ukraine in 2001–2017.

Analysis of researches indicates an increase in scientific research and research quantity (1.5 times), shows their topical direction, indicates structure of created scientific product (publications, intellectual property items, guidance documents etc.), and establishes ways of scientific result usage by pediatric endocrinologists.

Conclusions. In Ukraine, there is a stable process of research in essential directions of pediatric endocrinology. Appropriate informational and innovational resources are being generated. However, their usage by specialists is associated with a number of outstanding issues, including development of a conceptual construct, imperfection of channels for transferring scientific product to the professional community, absence of methodology for assessment of non-commercial transfer of medical technology. Further research of this issue will help to improve transfer of knowledge and technology not only in separate areas of pediatric endocrinology, but in children and adolescents health care in general.

Key words: pediatric endocrinology, research process, transfer of knowledge and technology.

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2018.— № 3—4.— С. 56—61.

Гелеофізична дисплазія: різні клінічні прояви одного гена

**Є. В. Глоба, Н. Б. Зелінська**

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

Гелеофізична дисплазія (ГД) — це рідкісний мультисистемний розлад, що характеризується ураженням кісток, суглобів, серця та шкіри. Тип спадкування ГД є різним і може бути автосомно-рецесивним у випадку мутацій в гені *ADAMTSL2* та автосомно-домінантним у випадку мутацій у генах *FBN1* та *LTBP3*. У статті наведено приклад власного спостереження двох пацієнтів з різних сімей, які мали різну клінічну картину ГД, але загальною рисою яких була виражена низькорослість з резистентністю до лікування гормоном росту.

Звичайні ендокринні тести не виявили первинної ендокринної патології. У кожній сім'ї проведено генетичне дослідження методом екзомного секвенування. В обох пацієнтів виявлено *de novo* гетерозиготні *FBN1* мутації р.Tyr1696Asp і р.Cys1748Ser. Обидві дитини мали такі спільні клінічні симптоми, як виражена низькорослість, характерні риси обличчя, короткі кінцівки, а також суглобові контрактури. Водночас в одного пацієнта було виявлено серцеву патологію, тоді як інший мав стеноз трахеї, що вимагав трахеостомії.

Пацієнти з вираженою низькорослістю, скелетними аномаліями та іншими специфічними синдромами (наприклад, стенозом трахеї та серцевими аномаліями) повинні пройти генетичне тестування, щоб виключити синдроми акромелічної дисплазії.

Ключові слова: гелеофізична дисплазія, низькорослість, генетичне тестування, *FBN1* мутації, лікування.

Гелеофізична дисплазія (ГД) (MIM 231050, 617809 та 614185), акромікрічна дисплазія (АД) (MIM 102370) та синдром Вейля—Марчезані (ВМС) (MIM 614819, 608328, 613195 та 277600) є рідкісними генетичними синдромами, що характеризуються низьким зростом, укороченням верхніх та нижніх кінцівок, обмеженням рухів у суглобах і контрактурами, потовщенням шкіри, характерними рисами обличчя та аномальною морфологією скелета [1–7]. АД часто має менш виражені прояви через відсутність тяжких змін з боку серцево-судинної системи (а саме аномалії серцевих клапанів), у той час як відмінною рисою пацієнтів з ВМС є аномалія кришталиків [1].

ГД вирізняється характерними рисами обличчя (описані як *gelios* — щасливий і *physis* — природа), низьким зростом, скелетними аномаліями, суглобовими контрактурами, а також розвитком прогресуючої серцевої та легеневої недостатності

[1–4]. Повідомляють про три гени, що пов'язані з ГД, а саме *ADAMTSL2* (*geleophysic dysplasia 1*), *FBN1* (*geleophysic dysplasia 2*) і нещодавно описаний *LTBP3* (*transforming growth factor beta (TGF- β) binding protein-3*) [5–7]. Мутації у *FBN1* також пов'язані з великим спектром захворювань, що включають синдром Марфана, ВМС, Stif skin синдром, синдром MASS та синдром ліподистрофії Марфана [8–10]. Механізм змін у цьому гені, що сприяють розвитку як високо-, так і низькорослості, залишається досі нез'ясованим [3].

Тип спадкування ГД є різним і може бути автосомно-рецесивним у випадку мутацій у гені *ADAMTSL2* та автосомно-домінантним — у випадку мутацій у генах *FBN1* та *LTBP3* [1, 7]. Справжня поширеність ГД у світі невідома, однак у 2009 році повідомляли лише про близько 55 осіб з ГД [1] (поширеність < 1/1 000 000). Симптоми ГД можуть широко варіювати, тому діагноз ГД є складним з

Стаття надійшла до редакції 25 жовтня 2018 р.

Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., зав. відділу дитячої ендокринології
УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. Тел. (044) 254-34-68



Рис. 1А. Фото кистей рук П1



Рис. 1Б. Рентгенографія кистей рук П1

діагностичної точки зору. У багатьох пацієнтів діагноз може бути не встановлений, або встановлений невірно.

У зв'язку з такою рідкісною патологією, труднощами діагностики та лікування це захворювання становить собою значний інтерес для дитячих ендокринологів. Наводимо приклад власного спостереження двох пацієнтів, які мали різну клінічну картину ГД, але загальною рисою яких була виражена низькорослість з резистентністю до лікування гормоном росту (ГР).

Клінічні випадки

Пацієнтка 1 (П1) — дівчинка, яка народилася на 39-му гестаційному тижні з нормальними масою тіла (3100 г, 15—50-й перцентиль) і зростом (50 см, 50—85-й перцентиль). З першого року життя спостерігалася прогресуюча постнатальна затримка росту. Із сімейного анамнезу відомо, що зріст батьків та брата був у межах норми. Дівчинка вперше оглянута ендокринологом у віці 2,5 року. На момент огляду її зріст становив 72 см (−4,5 SD), маса тіла — 7,9 кг (< 5-го перцентиль). Клінічне обстеження виявило лицеві дизморфії, зокрема ніс маленький і широкий з піднятим кінчиком, широкий носовий міст, довгі вії, контрактури ліктьових суглобів та зап'ястків, укорочення рук та пальців (рис. 1А). За даними загального аналізу крові і сечі, щитоподібна залоза — без патології. Інсуліноподібний фактор росту (IGF-1) становив 51,7 нг/мл (10—50-й перцентиль).

Подальше обстеження дитини, а саме стимуляційна проба з клонідином, було проведено у віці 6 років (клонідин-стимульований пік ГР склав 15 нг/мл). Базальний IGF-1 становив 74,4 нг/мл (10—50-й перцентиль). Тест генерації IGF-1 був негативним (через 3 дні після застосування ГР у дозі 0,03 мг/кг/добу рівень IGF-1 залишався низьким (55,2 нг/мл)). Дівчинка мала нормальний жіночий каріотип (46, XX). Кістковий вік відставав від паспортного і становив 2 роки (згідно з атласом Greulich and Pyle). На рентгенограмі кистей

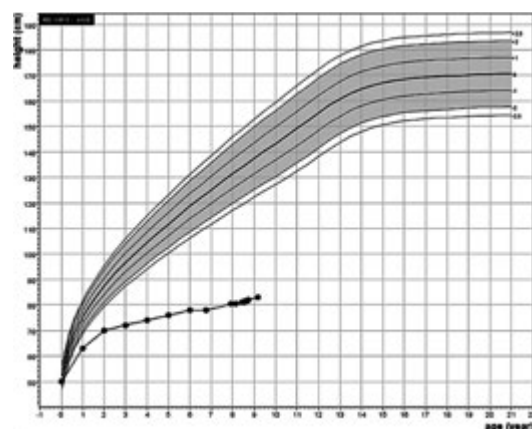


Рис. 1В. Ростограма П1

тей рук також були зафіксовані такі кісткові аномалії, як конічні епіфізи та деформація Маделунга (рис. 1Б). За даними МРТ головного мозку виявлено гіпоплазію гіпофіза і турецького сідла. Дитині було призначено емпіричне лікування рекомбінантним ГР (рГР) у дозі 0,03 мг/кг/добу, яке виявилось неефективним (за 4 місяці лікування дитина виросла лише на 0,8 см). Після цього лікування рГР було припинено. Подальше спостереження показало прогресуючу затримку росту (рис. 1В). У віці 8 років зріст дитини становив 80,5 см (−8 SD), маса тіла — 11 кг (< 5-го перцентиль). У 7 років ехокардіографія серця (ЕхоКГ) виявила мінімальний аортальний, мітральний і легеневий стеноз. Однак через 2 роки, під час повторної ЕхоКГ, діагностовано погіршення стану внаслідок прогресування аортального і мітрального стенозу й стенозу легеневої артерії, також з'явилися ознаки легеневої гіпертензії та гіпертрофії лівого шлуночка. Дитині було призначено терапію препаратами інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту. У цьому ж віці дитині також встановлено синдром зап'ясткового тунелю, що підтверджено електроміографією.

Генетичне тестування було проведено лише у віці 8 років, з використанням описаних вище мето-

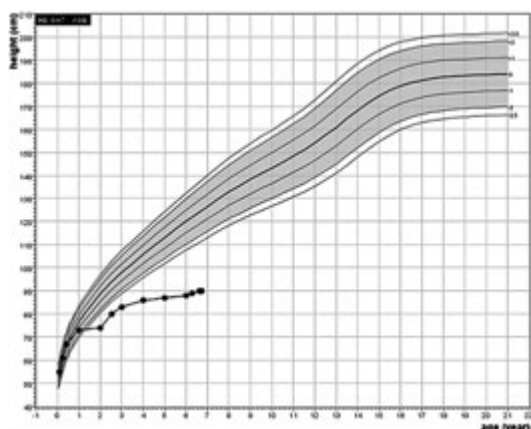


Рис. 2А. Ростограма П2

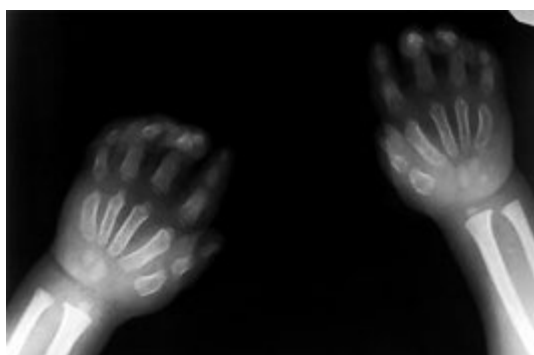


Рис. 2Б. Рентгенографія кистей рук П2

дів [11]. Генетичний аналіз підтвердив гетерозиготну *de novo* мутацію в *FBN1* гені p.Tyr1696Asp. Про цей варіант раніше не повідомлялося в універсальній базі даних мутацій (UMD-FBN1) та відсутній у контрольній базі здорових осіб (Genome Aggregation Database, gnomAD), але передбачається, що він є патогенним на основі аналізу баз UMD-предиктор, CADD і Mutation Taster2 [12–14].

Пацієнт 2 (П2) — хлопчик, який народився з масою тіла 4050 г (85–97-й перцентиль) і довжиною 55 см (> 97-го перцентиль) на 40-му гестаційному тижні. Із сімейного анамнезу відомо, що зріст матері становить 180 см (+2,9 SD), батька — 195 см (+3 SD). Прогресуюча постнатальна затримка розвитку розвинулася після першого року життя. До 2 років дитина часто хворіла на респіраторні інфекції. У віці 2 років після перенесеної гострої вірусної інфекції розвинулися пневмонія, гострий набряк гортані та асфіксія, через що за життєвими показаннями встановлена трахеостома. Надалі всі спроби видалення трахеостоми з резекцією патологічних тканин були невдалими.

Пацієнт мав багато лицевих дизморфій, зокрема вдавнений носовий міст, подовжені вії, виступаючу верхню щелепу, периферичні набряки, потовщення губ, конічні пальці, жорсткі міжфа-

лангові суглоби, вкорочення верхніх кінцівок та пальців рук. У віці 2 років дитині був проведений генетичний скринінг на більшість метаболічних розладів, зокрема на маннозидоз, фукозидоз, метакроматичну лейкодистрофію, хворобу Сандхофа, лізосомальні хвороби накопичення, GM1-гангліозидоз, хворобу Краббе та мукополісахаридоз (типи 1–3 та 6). Проте всі ці дослідження виявились негативними. Після цього дитину направлено на подальше обстеження в клініки Німеччини і Данії, де відеоларингоскопія підтвердила неможливість видалення трахеостоми. Через підозру на мукополісахаридоз чи муколіпідоз було проведено таргетне секвенування наступного покоління (із залученням 99 генів), яке не виявило патогенних мутацій досліджених генів.

Дитина вперше оглянута ендокринологом у віці 4 років. При обстеженні загальний аналіз крові і сечі, гормони щитоподібної залози — без патологічних відхилень. IGF-1 становив 41,8 нг/мл (< 5-го перцентиль); проте клонідин-стимульований пік ГР був у нормі (максимальний підйом його рівня становив 12,8 нг/мл). Тест генерації IGF-1 показав задовільну відповідь (після 3-денного введення рГР у дозі 0,03 мг/кг/добу IGF-1 зріс до 205,5 нг/мл), після чого було призначено лікування рГР у дозі 0,03 мг/кг/добу протягом 5 місяців, що виявилось неефективним (динаміка росту становила 0 см за 3 місяці лікування) (рис. 2А). Пацієнт мав нормальний чоловічий каріотип (46, XY). Кістковий вік відставав від паспортного і становив 2 роки (згідно з атласом Greulich and Pyle), на рентгенограмі також визначалася конічна форма епіфізів (рис. 2Б). ЕхоКГ не виявила серцевої патології.

Генетичне тестування було проведене у віці 6 років і виявило наявність гетерозиготної *de novo* мутації в *FBN1* гені Cys1748Ser. Подібно до мутації, знайденої у П1, ця мутація раніше не була описана в базі даних UMD-FBN1 і відсутня у базі даних здорової контрольної групи gnomAD, проте її вважають патогенною на основі аналізу UMD-предиктора, CADD та Mutation Taster2 [12–14].

Після генетичного тестування розпочато лікування з використанням високої дози рГР (0,06 мг/кг/добу), що не призвело до збільшення зросту (динаміка росту 0 см за 3 місяці лікування) (див. рис. 2Б).

З метою зменшення запалення дихальних шляхів також було розпочато тривале лікування з використанням антибіотиків (азитроміцину) та стероїдів (інгаляційного мометазону), що не призвело до стійкого ефекту.

Обговорення

Отже, діагноз ГД може бути встановлений на підставі таких клінічних ознак, як пропорційна карликовість, укорочення верхніх і нижніх кінці-

вок, контрактури суглобів, характерні риси обличчя (кругле, повне обличчя, ніс маленький і широкий з піднятим кінчиком (*anteverted nares*), широкий носовий міст, плоский фільтр), потовщення шкіри та прогресуюче ураження серцевих клапанів [1–4]. Додаткові аномалії включають періодичні інфекції органів дихання та середньогуба, стеноз трахеї та гепатомегалію [1, 6].

В обох описаних випадках пацієнти з мутацією в *FBN1* гені мали значну низькорослість, що була резистентною до лікування рГР. Обидва пацієнти не мали встановленого діагнозу протягом багатьох років до проведення генетичного тестування. Обидві дитини мали виражені дисморфії обличчя (широкий або вдавлений носовий міст, ніс маленький і широкий з піднятим кінчиком, довгі вії), а також короткі кінцівки та пальці рук, обмеження рухів у суглобах, контрактури. Проте один з пацієнтів (П1) мав прогресуючу серцеву патологію, яка була виявлена у віці 7 років, у той час як інший (П2) — серйозну патологію дихальної системи зі стенозом трахеї, що потребувала трахеостомії у віці 2 років. У хворих ГД описано швидке прогресування серцевої патології [15–16], що призводить до необхідності своєчасного та адекватного огляду кардіологом, а за показаннями — протезування серцевих клапанів. Також у пацієнтів з ГД описані тяжкі респіраторні захворювання, що часто потребують трахеостомії та є основною причиною їх ранньої смерті [6–7].

Рентгенологічне обстеження зазвичай виявляє відставання кісткового віку, широкі проксимальні фаланги, конічні епіфізи, овоїдну форму тіл хребців, вкорочені трубчасті кістки рук і ніг [1, 4, 17]. В обох пацієнтів рентгенографія виявила відставання кісткового віку, конічну форму епіфізів і вкорочення трубчастих кісток. Пацієнт П1 мав дисплазію тазостегнового суглоба, деформацію Маделунга із синдромом зап'ясткового каналу. Водночас жоден з пацієнтів не мав гепатомегалії,

що було підтверджено ультразвуковим дослідженням черевної порожнини.

Генетичне тестування підтвердило наявність нових мутацій в *FBN1* (а саме p.Tyr1696Asp і p.Cys1748Ser). Секвенування за Sanger підтвердило *de novo* мутації в обох пацієнтів, тобто у батьків обох дітей мутації не було виявлено. Незважаючи на те, що дві згадані вище мутації є новими, було описано кілька подібних мутацій, а саме: p.Tyr1696Cys (X2) [6], p.Cys1748Phe [18], p.Cys1748Arg [19]. Порівнюючи фенотипи пацієнтів з подібними мутаціями, слід зазначити, що пацієнту з p.Tyr1696Cys також було встановлено трахеостому у віці 3 років, він мав стеноз і недостатність мітрального клапана та помер у віці 9 років [6]. Пацієнти з p.Cys1748Phe і p.Cys1748Arg мали фенотип ВМС із ектопією кришталіків та у випадку мутації Cys1748Arg — гостре розшарування грудного відділу аорти у віці 38 років [18, 19].

Існує недостатньо даних щодо ефективності лікування рГР у пацієнтів з різними скелетними дисплазіями [20], надто у тих, що мають ГД. Різні автори повідомляють суперечливі результати [21, 22], ймовірно, через наявність генетичної неоднорідності мутацій та різних режимів лікування пацієнтів. Також описано спробу лікування за допомогою рекомбінантного IGF-1 (мекасерміну) дитини з ГД [4]. Оскільки для пацієнтів з ГД характерна значна низькорослість (зазвичай понад 3 SD) [6], необхідне вивчення доцільності різних схем терапії з тривалим спостереженням.

Беручи до уваги значний ступінь низькорослості у наших пацієнтів (затримка росту більш ніж на 6 і 8 SD) з резистентністю до лікування рГР та тяжким мультиорганим ураженням (швидке прогресування серцевої патології та необхідність у трахеостомії), існує нагальна потреба в подальшому дослідженні альтернативних методів лікування таких пацієнтів та залучення мультидисциплінарної команди для подальшого спостереження і запобігання розвитку можливих ускладнень.

Конфлікту інтересів немає.

Автори висловлюють подяку за можливість генетичного дослідження Andrew Dauber, Cincinnati Center for Growth Disorders, Cincinnati Children's Hospital Medical Center.

ЛІТЕРАТУРА

1. Le Goff C., Cormier-Daire V. Genetic and molecular aspects of acromelic dysplasia // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2009. — 6. — P. 418–423.
2. Pontz B. F., Stoss H., Henschke F. et al. Clinical and ultrastructural findings in three patients with geleophysic dysplasia // *Am. J. Med. Genet.* — 1996. — 63. — P. 50–54.
3. Le Goff C., Cormier-Daire V. From tall to short: the role of TGF β signaling in growth and its disorders // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* — 2012. — P. 145–153.
4. De Bruin C., Finlayson C., Funari M. F. A. et al. Two Patients with Severe Short Stature due to a FBN1 Mutation (p.Ala1728Val) with a Mild Form of Acromicric Dysplasia // *Horm. Res. Paediatr.*, DOI: 10.1159/000446476.
5. Le Goff C., Morice-Picard F., Dagoneau N. et al. ADAMTSL2 mutations in geleophysic dysplasia demonstrate a role for ADAMTSL2-like proteins in TGF-beta bioavailability regulation // *Nat. Genet.* — 2008. — 40 (9). — P. 1119–1123.
6. Le Goff C., Mahaut C., Wang L. et al. Mutations in the TGF β Binding-Protein-Like Domain 5 of FBN1 Are Responsible for Acromicric and Geleophysic Dysplasias // *The American Journal of Human Genetics.* — 2011. — 89, 7–14, July 15. — P. 7–14.
7. McInerney-Leo A. M., Le Goff C., Leo P. J. et al. Mutations in LTBP3 cause acromicric dysplasia and geleophysic dysplasia // *J. Med. Genet.* — 2016, Jul. — 53 (7). — P. 457–64.
8. Aubart M., Benarroch L., Arnaud P., Collod-Beroud G., Jondeau G. and Boileau C. Molecular Genetics of the Fibrillinopathies. Wiley Online Library, <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0025314>, 2016.
9. Sakai L., Keene D., Renard M., De Backer J. FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders // *Gene.* — 2016. — 10. — P. 591 (1). — P. 279–291.
10. Dietz H., Cutting G., Pyeritz R. et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene // *Nature.* — 1991. — 352. — P. 337–339.
11. De Bruin C., Mericq V., Andrew S. F. et al. An XRCC4 splice mutation associated with severe short stature, gonadal failure, and early-onset metabolic syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015, May. — 100 (5). — P. 789–798.
12. Salgado D., Desvignes J., Rai G. et al. UMD-Predictor: A High-Throughput Sequencing Compliant System for Pathogenicity Prediction of any Human cDNA Substitution // *Hum. Mutat.* — 2016/2015 May. — 37 (5). — P. 439–46. doi: 10.1002/humu.22965.
13. Kircher M., Witten D., Jain P. et al. A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants // *Nat. Genet.* — 2014, Mar. — 46 (3). — P. 310–52014. doi: 10.1038/ng.2892.
14. Schwarz J., Cooper D., Schuelke M., Seelow D. MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age // *Nat. Methods.* — 2014, Apr. — 11 (4). — P. 361–2. doi: 10.1038/nmeth.2890.
15. Rama G., Chung W. K., Cuniff C. M., Krishnan U. Rapidly progressive mitral valve stenosis in patients with acromelic dysplasia // *Cardiol. Young.* — 2017, May. — 27 (4). — P. 797–800.
16. Scott A., Yeung S., Dickinson D. F. et al. Natural history of cardiac involvement in geleophysic dysplasia // *American J. Med. Genet.* — 2005. — A:132A. — P. 320–323.
17. Hasegawa K., Numakura C., Tanaka H. et al. Three cases of Japanese acromicric/geleophysic dysplasia with FBN1 mutations: a comparison of clinical and radiological features // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2017, Jan 1. — 30 (1). — P. 117–121, doi: 10.1515/jpem-2016-0258.
18. Wang Y., Zhang H., J. Ye, Han L., Gu X. Three novel mutations of the FBN1 gene in Chinese children with acromelic dysplasia // *J. Hum. Genet.* — 2014, Oct. — 59 (10). — P. 563–567.
19. Cecchi A., Ogawa N., Martinez H. R. et al. Missense mutations in FBN1 exons 41 and 42 cause Weill-Marchesani syndrome with thoracic aortic disease and Marfan syndrome // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2013, Sep. — 161A (9). — P. 2305–2310.
20. Hagenas L., Hertel T. Skeletal dysplasia, growth hormone treatment and body proportion: comparison with other syndromic and non-syndromic short children // *Horm. Res.* — 2003. — 60 (S3). — P. 65–70.
21. Jin H., Song H., Cho S. et al. Acromicric Dysplasia Caused by a Novel Heterozygous Mutation of FBN1 and Effects of Growth Hormone Treatment // *Ann. Lab. Med.* — 2017, Jan. — 37 (1). — P. 92–94.
22. Faivre L., Le Merrer M., Baumann C. M. et al. Acromicric dysplasia: long term outcome and evidence of autosomal dominant inheritance // *J. Med. Genet.* — 2001. — 38. — P. 745–749.

Гелеофизическая дисплазия: различные клинические проявления одного гена

Е. В. Глоба, Н. Б. Зелінська

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

Гелеофизическая дисплазия (ГД) — это редкое мультисистемное расстройство, характеризующееся поражением костей, суставов, сердца и кожи. Тип наследования ГД различен и может быть аутосомно-рецессивным в случае мутаций в гене *ADAMTSL2* и аутосомно-доминантным в случае мутаций в генах *FBN1* и *LTBP3*. В статье приведен пример собственного наблюдения двух пациентов из разных семей, которые имели различную клиническую картину ГД, но общей чертой которых была выраженная низкорослость с резистентностью к лечению гормоном роста.

Обычные эндокринные тесты не выявили первичной эндокринной патологии. В каждой семье проведено генетическое исследование методом экзомного секвенирования. У обоих пациентов выявлены *de novo* гетерозиготные *FBN1* мутации p.Tyr1696Asp и p.Cys1748Ser. Оба ребенка имели такие общие клинические симптомы, как выраженная низкорослость, характерные черты лица, короткие конечности, а также суставные контрактуры. В то же время у одного пациента обнаружена сердечная патология, тогда как у другого — стеноз трахеи, требовавший трахеостомии.

Пациенты с выраженной низкорослостью, скелетными аномалиями и другими специфическими синдромами (например, стенозом трахеи и сердечными аномалиями) должны пройти генетическое тестирование, чтобы исключить синдромы акромелической дисплазии.

Ключевые слова: гелеофизическая дисплазия, низкорослость, генетическое тестирование, *FBN1* мутации, лечение.

Geleophysic dysplasia: one gene, different phenotypes

E. V. Globa, N. B. Zelinska

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs
and Tissues of the Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv

Geleophysic dysplasia (GD) is a rare multisystem disorder that affects bones, joints, heart, and skin. Mode of GD inheritance varies and can be autosomal recessive in case of ADAMTSL2 gene mutations and autosomal dominant in case of FBN1 and LTBP3 genes mutations. In the article we present an example of our own examination of two patients from different families, with different GD clinical picture, but with a common trait of pronounced dwarfism resistant to treatment with growth hormone.

In the course of usual endocrine tests there has been no primary endocrine pathology detected. We have conducted genetic research in each family by method of exomic sequencing. In both patients we have identified de novo FBN1 heterozygous mutations p.Tyr1696Asp and p.Cys1748Ser. Both children had common clinical symptoms, such as pronounced dwarfism, distinctive facial features, short limbs, as well as joint contractures. However, in one patient we have identified heart pathology, while the other had tracheal stenosis, requiring tracheostomy.

Patients with pronounced dwarfism, skeletal anomalies and other specific syndromes (such as tracheal stenosis and heart anomalies) have to undergo genetic testing in order to exclude syndromes of acromelic dysplasia.

Key words: geleophysic dysplasia, dwarfism, genetic testing, FBN1 mutations, treatment.

Вроджена гіперплазія надниркових залоз внаслідок дефіциту 21-гідроксилази Клінічні практичні настанови Ендокринологічного Товариства Частина 1*

Phyllis W. Speiser^{1, 2}, Wiebke Arlt³, Richard J. Auchus⁴, Laurence S. Baskin⁵, Gerard S. Conway⁶, Deborah P. Merke^{7, 8}, Heino F. L. Meyer-Bahlburg⁹, Walter L. Miller⁵, M. Hassan Murad¹⁰, Sharon E. Oberfield¹¹, and Perrin C. White¹²

¹ Cohen Children's Medical Center of New York, New York, New York 11040; ² Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, New York 11549; ³ University of Birmingham, Birmingham B15 2TT, United Kingdom; ⁴ University of Michigan, Ann Arbor, Michigan 48109; ⁵ University of California San Francisco, San Francisco, California 94143; ⁶ University College London Hospitals, London NW1 2BU, United Kingdom; ⁷ National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland, 20892; ⁸ Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, Maryland 20892; ⁹ New York State Psychiatric Institute, Vagelos College of Physicians & Surgeons of Columbia University, New York, New York 10032; ¹⁰ Mayo Clinic's Evidence-Based Practice Center, Rochester, Minnesota 55905; ¹¹ New York–Presbyterian, Columbia University Medical Center, New York, New York 10032; and ¹² University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas 75390.

ORCID: 0000-0002-0565-8325 (P. W. Speiser).

Мета: оновити клінічні практичні настанови щодо вродженої гіперплазії надниркових залоз унаслідок дефіциту 21-гідроксилази, що були опубліковані Ендокринним Товариством у 2010 році.

Висновки: представлені оновлені рекомендації з найкращої практики щодо клінічного управління вродженою гіперплазією надниркових залоз на основі опублікованих даних та експертної думки з додатковими міркуваннями щодо безпеки пацієнтів, якості життя, витрат та використання (*J. Clin. Endocrinol. Metab.* **103**: 1–46, 2018).

*Асоціації, які були залучені до створення настанови: CARES Foundation, European Society of Endocrinology, European Society for Paediatric Endocrinology, Societies for Pediatric Urology, and Pediatric Endocrine Society.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДАЦІЙ

Неонатальний скринінг

Економічна ефективність

1.1. Ми рекомендуємо, щоб усі програми скринінгу новонароджених включали скринінг на вроджену гіперплазію надниркових залоз унаслідок дефіциту 21-гідроксилази (1|⊕⊕⊕○).

1.2. Ми рекомендуємо використовувати на першому рівні скринінгу аналіз 17-гідроксипрогестерону, стандартизований за загальною технологією з нормами, стратифікованими за гестаційним віком (1|⊕⊕⊕○).

Технічне зауваження: клініцисти повинні пам'ятати, що імунологічні аналізи все ще використовуються і залишаються джерелом хибнопозитивних результатів. Специфічність може бути поліпшена шляхом органічної екстракції для видалення перекрестно реагуючих речовин.

1.3. Ми рекомендуємо, щоб другий рівень скринінгу проводився в скринінгових лабораторіях з використанням рідинної хроматографії — тандемної мас-спектрометрії, а не всіх інших методів (наприклад, генотипування) для поліпшення позитивної прогностичної цінності скринінгу на вроджену гіперплазію надниркових залоз (1|⊕⊕⊕○).

Технічне зауваження: лабораторії, що використовують рідинну хроматографію — тандемну мас-спектрометрію, повинні брати участь у відповідній програмі забезпечення якості. Крім того, клініцисти повинні усвідомлювати, що імунологічні аналізи призводять до більшої кількості хибнопозитивних результатів. Таким чином, якщо лабораторні ресурси не включають рідинну хроматографію — тандемну мас-спектрометрію, для підтвердження діагнозу перед початком лікування кортикостероїдами повинен проводитися тест на стимуляцію козинтропіном.

Пренатальне лікування вродженої гіперплазії надниркових залоз

2.1. Ми радимо клініцистам продовжувати вважати пренатальну терапію експериментальною. Таким чином, ми не рекомендуємо спеціальних протоколів лікування (Некласифіковане положення належної практики).

2.2. Вагітним жінкам з ризиком носіння плоду з вродженою гіперплазією надниркових залоз і які розглядають можливість пренатального лікування, ми рекомендуємо проводити пренатальну терапію лише за протоколами, схваленими Незалежним етичним комітетом, у центрах, здатних накопичувати результати з достатньо великої кількості пацієнтів і тому точніше визначати ризики та переваги (1|⊕⊕⊕○).

2.3. Ми рекомендуємо, щоб дослідницькі протоколи для пренатальної терапії включали генетичний скринінг на ДНК Y-хромосоми у материнській крові, щоб вилучати плоди чоловічої статі з

потенційних груп лікування (Некласифіковане положення належної практики).

Діагностика вродженої гіперплазії надниркових залоз

3.1. Ми рекомендуємо скеровувати немовлят з позитивними результатами скринінгу новонароджених на вроджену гіперплазію надниркових залоз до дитячих ендокринологів (якщо вони доступні в регіонах) та за необхідності оцінити результати тесту стимуляції козинтропіном (1|⊕⊕⊕○).

3.2. В осіб із симптомами, що виникли в пізньому неонатальному періоді, ми рекомендуємо провести рано-вранці (до 8.00) аналіз у сироватці базового рівня 17-гідроксипрогестерону за допомогою рідинної хроматографії — тандемної мас-спектрометрії (1|⊕⊕⊕○).

3.3. В осіб з граничними рівнями 17-гідроксипрогестерону ми рекомендуємо визначити повний профіль надниркових гормонів після тесту стимуляції козинтропіном, щоб диференціювати дефіцит 21-гідроксилази від інших ферментних дефектів (1|⊕⊕⊕○).

3.4. В осіб із вродженою гіперплазією надниркових залоз ми пропонуємо проводити генетичне обстеження лише тоді, коли результати профілю надниркових гормонів після тесту стимуляції козинтропіном неоднозначні, або стимуляція козинтропіном не може бути коректно виконана (тобто пацієнт отримує глюкокортикоїд), або з метою генетичного консультування (2|⊕⊕⊕○).

Технічне зауваження: генотипування щонайменше одного з батьків допомагає в інтерпретації результатів генетичних тестів через складність локусу CYP21A2.

Лікування класичної вродженої гіперплазії надниркових залоз

4.1. У період росту в осіб із класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо підтримуючу терапію гідрокортизоном (1|⊕⊕⊕○).

4.2. У період росту в осіб із вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо використовувати пероральну суспензію гідрокортизону та не рекомендуємо хронічного застосування глюкокортикоїдів тривалої дії (1|⊕⊕⊕○).

4.3. У новонароджених і в ранньому дитинстві ми рекомендуємо у схемі лікування застосовувати флудрокортизон та додавати натрію хлорид (1|⊕⊕⊕○).

4.4. У дорослих з класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо використовувати щоденно гідрокортизон та/або глюкокортикоїди тривалої дії разом з мінералокортикоїдами за клінічними показаннями (1|⊕⊕⊕○).

4.5. У всіх осіб з класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо сте-

жити за ознаками передозування глюкокортикоїдів, а також за ознаками недостатньої нормалізації андрогенів, щоб за допомогою лікування оптимізувати профіль надниркових стероїдів (1|⊕⊕⊕○).

4.6. В усіх осіб з класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо стежити за ознаками дефіциту або надлишку мінералокортикоїдів (1|⊕⊕⊕○).

Стресове дозування

4.7. Усім пацієнтам з вродженою гіперплазією надниркових залоз, які потребують терапії глюкокортикоїдами, у таких ситуаціях, як хвороби з гарячкою ($> 38,5^{\circ}\text{C}$), гастроентерит з дегідратацією, тяжка хірургія, що супроводжується загальною анестезією та серйозною травмою, ми рекомендуємо збільшувати дозу глюкокортикоїдів (1|⊕⊕⊕○).

4.8. Пацієнтам з вродженою гіперплазією надниркових залоз під час щоденних розумових та емоційних стресів та нетяжких захворювань та/або перед звичайними фізичними вправами ми не рекомендуємо збільшувати дози глюкокортикоїдів (1|⊕⊕○○).

4.9. Пацієнтам з вродженою гіперплазією надниркових залоз, які потребують лікування, ми рекомендуємо завжди мати із собою або носити медичну ідентифікацію, яка вказує на наявність недостатності надниркових залоз (1|⊕⊕⊕○).

4.10. Ми рекомендуємо проводити навчання пацієнтів з вродженою гіперплазією надниркових залоз та їх опікунів і тісно контактувати задля профілактики недостатності надниркових залоз і збільшення дози глюкокортикоїдів (але не мінералокортикоїдів) при інтеркурентних захворюваннях (1|⊕⊕⊕○).

4.11. Ми рекомендуємо оснастити кожного пацієнта з вродженою гіперплазією надниркових залоз комплектом із препаратом ін'єкційного глюкокортикоїду для невідкладного застосування та навчити самостійному парентеральному його введенню (молодих та пацієнтів старшого віку) або правилам застосування (батьків або опікунів) глюкокортикоїдів для невідкладної допомоги (1|⊕⊕⊕○).

Моніторинг терапії

4.12. Пацієнтам віком до 18 місяців з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо проводити суворий моніторинг протягом перших 3 місяців життя і надалі кожних 3 місяці. Після 18 місяців ми рекомендуємо проводити контроль кожних 4 місяці (1|⊕⊕○○).

4.13. Педіатричним пацієнтам з вродженою гіперплазією надниркових залоз для визначення адекватності лікування глюкокортикоїдами та мінералокортикоїдами ми рекомендуємо, крім біохімічних вимірювань, проводити регулярне оцінювання швидкості росту, маси тіла, артеріального тиску, а також фізикальні обстеження (1|⊕⊕○○).

4.14. Педіатричним пацієнтам з вродженою гіперплазією надниркових залоз у віці до 2 років ми рекомендуємо щорічно проводити оцінку кісткового віку до досягнення зросту близько до дорослого (Некласифіковане положення належної практики).

4.15. Дорослим з вродженою гіперплазією надниркових залоз для оцінки адекватності замісної терапії глюкокортикоїдами і мінералокортикоїдами ми рекомендуємо, крім проведення біохімічних вимірювань, проводити щорічні фізикальні огляди, які включають оцінки артеріального тиску, індексу маси тіла та визначення наявності кушингоїдних ознак (1|⊕⊕○○).

4.16. Дорослим з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо проводити моніторинг лікування шляхом послідовних синхронізованих вимірювань гормонів у порівнянні зі схемою прийому ліків та часу доби (1|⊕⊕○○).

4.17. Ми рекомендуємо, щоб клініцисти не повною мірою пригнічували ендогенну секрецію надниркових стероїдів дорослим з вродженою гіперплазією надниркових залоз для запобігання несприятливому впливу на лікування (1|⊕⊕⊕○).

Лікування неklasичної вродженої гіперплазії надниркових залоз

5.1. Дітям та підліткам з неklasичною вродженою гіперплазією надниркових залоз із невідповідно раннім початком та швидким прогресуванням пубархе або кісткового віку та підліткам, які мають явні ознаки вірилізації, ми пропонуємо призначати терапію глюкокортикоїдами (2|⊕⊕○○).

Технічне зауваження: ризики та переваги терапії глюкокортикоїдами слід розглянути та обговорити із сім'єю пацієнта.

5.2. Безсимптомним невагітним особам з неklasичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми не рекомендуємо терапію глюкокортикоїдами (1|⊕⊕⊕○).

5.3. Хворим з неklasичною вродженою гіперплазією надниркових залоз, які в минулому отримували лікування, ми пропонуємо спробувати припинити терапію, коли вони досягнуть зросту дорослої людини або буде усунуто інші симптоми (2|⊕⊕⊕○).

5.4. Дорослим жінкам з неklasичною вродженою гіперплазією надниркових залоз, які мають неприйнятну для них гіперандрогенію або безпліддя, ми пропонуємо лікування глюкокортикоїдами (2|⊕⊕○○).

5.5. Для більшості дорослих чоловіків з неklasичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми не рекомендуємо лікарям загалом призначати щоденну глюкокортикоїдну терапію (2|⊕○○○).

¹ Testicular adrenal rest tumours (TARTs) — це доброякісні АКТГ-залежні пухлини, які виникають у чоловіків з вродженою гіперплазією надниркових залоз, і якщо їх не лікувати, вони можуть знищити тканину яєчок. Пригнічувальне лікування кортикостероїдами може призвести до регресії цих пухлин яєчка.

Технічне зауваження: винятки становлять безпліддя, testicular adrenal rest tumors¹ або пухлини надниркових залоз, а також фенотипи, проміжні між класичним та некласичним фенотипами.

5.6. Пацієнтам з некласичною вродженою гіперплазією надниркових залоз під час великих операцій, травм чи пологів рекомендується застосовувати стресове дозування гідрокортизону лише в тому випадку, якщо пацієнт має субоптимальну (< 14–18 мкг/дл, < 400–500 нмоль/л) відповідь кортизолу на козинтропін або ятрогенне пригнічення надниркових залоз (2|⊕○○○).

Технічне зауваження: діапазон наведено для граничних меж кортизолу, враховуючи більшу специфіку нових аналізів кортизолу (див. нижче).

Тривале лікування пацієнтів з вродженою гіперплазією надниркових залоз

Перехід до дорослої медичної допомоги

6.1. Пацієнтам-підліткам з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо почати перехід до дорослої медичної допомоги за кілька років до виходу з дитячої ендокринології (2|⊕○○○).

Технічне зауваження: під час цього переходу ми рекомендуємо використовувати спільні клініки, до яких входять дитячі, репродуктивні та дорослі ендокринологи та урологи.

6.2. Дівчаткам-підліткам з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо визначати гінекологічний анамнез та проводити обстеження, щоб забезпечити функціональну жіночу анатомію без вагінального стенозу або порушень менструальної функції (2|⊕○○○).

Генетичне консультування

6.3. Ми рекомендуємо медичним працівникам, які поінформовані щодо вродженої гіперплазії надниркових залоз, забезпечити генетичне консультування дітям з вродженою гіперплазією надниркових залоз, підліткам, що переходять до дорослої медичної допомоги, дорослим з некласичною вродженою гіперплазією надниркових залоз під час діагностування, а також партнерам пацієнтів з вродженою гіперплазією надниркових залоз, які планують вагітність (1|⊕○○○).

Консультація щодо фертильності

6.4. Особам з вродженою гіперплазією надниркових залоз та порушенням фертильності ми рекомендуємо звернутися до ендокринолога-репродуктолога та/або спеціаліста з фертильністю (2|⊕○○○).

Ведення вродженої гіперплазії надниркових залоз та некласичної вродженої гіперплазії надниркових залоз під час вагітності

6.5. Ми рекомендуємо жінкам з некласичною вродженою гіперплазією надниркових залоз, які неплідні або мають анамнез попереднього викид-

ня, лікування глюкокортикоїдом, який не проникає крізь плаценту (1|⊕○○○).

6.6. Вагітним жінкам з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо перебувати під наглядом ендокринолога, обізнаного щодо вродженої гіперплазії надниркових залоз (Некласифіковане положення належної практики).

6.7. Жінкам з вродженою гіперплазією надниркових залоз, які завагітніли, ми рекомендуємо продовжувати лікування для вагітних гідрокортизоном/преднізолоном та флудрокортизоном з корекцією дозування, якщо з'являються симптоми й ознаки глюкокортикоїдної недостатності (1|⊕○○○).

Технічне зауваження: клініцисти повинні оцінювати необхідність збільшення дози глюкокортикоїду протягом другого або третього триместру та вводити стресову дозу глюкокортикоїдів під час пологів.

6.8. Жінкам з вродженою гіперплазією надниркових залоз, які вагітні або намагаються завагітніти, ми не рекомендуємо застосовувати глюкокортикоїди, які проникають крізь плаценту, наприклад дексаметазон (1|⊕○○○).

6.9. Ми радимо, щоб план пологів вагітних жінок з вродженою гіперплазією надниркових залоз включав спеціаліста акушера (Некласифіковане положення належної практики).

Нагляд за віддаленими ускладненнями вродженої гіперплазії надниркових залоз та їх лікування

6.10. Пацієнтам з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми пропонуємо обрання здорового способу життя у ранньому віці для підтримання індексу маси тіла в межах нормального діапазону, щоб уникнути метаболічного синдрому та супутніх наслідків (2|⊕○○○).

6.11. Ми рекомендуємо проводити скринінг мінеральної щільності кісток дорослим пацієнтам з вродженою гіперплазією надниркових залоз, які отримували тривалий період глюкокортикоїди в дозуваннях вище середніх, або зазнали нетравматичного перелому (2|⊕○○○).

6.12. Ми не рекомендуємо дорослим з класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз проведення планових візуалізаційних обстежень надниркових залоз (1|⊕○○○).

Технічне зауваження: проводити візуалізаційні обстеження надниркових залоз у людей з класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз, які мають клінічні ознаки пухлини надниркової залози, поганий контроль захворювання, припинення лікування протягом кількох років або відсутність відповіді на інтенсифіковану терапію.

6.13. Чоловікам з класичною вродженою гіперплазією надниркових залоз ми рекомендуємо проводити періодичне ультразвукове дослідження яєчок для оцінки розвитку TARTs (1|⊕○○○).

6.14. Пацієнтам з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми не рекомендуємо проводити планове обстеження на серцеву і метаболічну патологію, крім рекомендованих для загального населення (1|⊕⊕○○).

Технічне зауваження: клініцисти повинні використовувати власне судження щодо наведених вище процедур.

Відновлення функціональної анатомії шляхом хірургічного втручання в осіб з вродженою гіперплазією надниркових залоз

7.1. Ми радимо інформувати батьків усіх дітей з вродженою гіперплазією надниркових залоз, особливо дівчат з мінімальною вірилізацією, про варіанти хірургічного лікування, зокрема затримку його проведення та/або спостереження, доки дитина не стане старшою (Некласифіковане положення належної практики).

Технічне зауваження: хірургічні операції повинні проводитися тільки в центрах з досвідченими дитячими хірургами/урологами, дитячими ендокринологами, дитячими анестезіологами, фахівцями з поведінки/психічного здоров'я і працівниками соціальної сфери. До операції повинні проводитись широкі дискусії щодо ризиків та переваг, спільного прийняття рішень, огляду можливих ускладнень та повної обізнаності. Варто враховувати можливість відмовитися від операції.

7.2. У пацієнток жіночої статі зі значною вірилізацією ми радимо обговорити раннє хірургічне лікування для корекції уrogenітального синуса (Некласифіковане положення належної практики).

7.3. При лікуванні неповнолітніх з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми радимо, щоб усі рішення щодо хірургічного лікування залишалися прерогативою сімей (тобто батьків і за згодою дітей старшого віку) при спільному прийнятті рішень з досвідченими хірургічними консультантами (Некласифіковане положення належної практики).

7.4. У пацієнток жіночої статі з вродженою гіперплазією надниркових залоз, для яких обрано хірургію, ми пропонуємо виконувати вагінопластику, використовуючи уrogenітальну мобілізацію, і, якщо обрано, нейроваскулярно-щадну кліторопластику при значній кліторомегалії (2|⊕○○○).

Експериментальна терапія та майбутні напрями

Загальні міркування та незрозумілі клінічні потреби

8.1. У пацієнтів з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми не рекомендуємо використовувати експериментальні методи лікування за межами офіційно схвалених клінічних випробувань (Некласифіковане положення належної практики).

Адреналектомія

8.2. У хворих з вродженою гіперплазією надниркових залоз ми не рекомендуємо проводити двосторонню адреналектомію (2|⊕○○○).

Психічне здоров'я

9.1. Для осіб з вродженою гіперплазією надниркових залоз та їх батьків ми рекомендуємо провести консультації та оцінку поведінки та психічного здоров'я для вирішення будь-яких проблем, пов'язаних з вродженою гіперплазією надниркових залоз (1|⊕⊕○○).

Технічне зауваження: клініцистам слід пам'ятати, що особи з вродженою гіперплазією надниркових залоз можуть опинитися під загрозою розвитку проблем психічного здоров'я та мати низький поріг для звернення за психологічним чи психіатричним лікуванням. Практикуючі фахівці з психічного здоров'я повинні мати спеціальні знання щодо оцінки та управління психосоціальними проблемами, пов'язаними з вродженою гіперплазією надниркових залоз.

ВИЗНАЧЕННЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ТА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА ВГНЗ

ВГНЗ — це група автосомно-рецесивних розладів, що характеризуються порушенням синтезу кортизолу. За даними неонатального скринінгу та національних реєстрів у більшості досліджень захворюваність коливається від ~ 1:14 000 до 1:18 000 народжених, але патологія більш поширена в малих, генетично ізольованих групах з меншим генофондом, особливо в віддалених географічних регіонах (наприклад, Аляскинські Юпіки, інших; таблиця 1 [2–23]). ВГНЗ спричиняється в ~ 95 % випадках мутаціями CYP21A2, гена, що кодує надниркову стероїд-21-гідроксилазу (P450c21) [24, 25]. Цей фермент перетворює 17ОНР на 11-деоксикортизол і прогестерон — на деоксикортикостерон, причому ці продукти є попередниками кортизолу та альдостерону. Блокада синтезу кортизолу призводить до стимуляції кортикотропіном кори надниркових залоз, з накопиченням попередників кортизолу, які відводяться до біосинтезу статевих гормонів (рис. 1). Кардинальною особливістю класичної або тяжкої вірилізуючої ВГНЗ у новонароджених жіночої статі є аномальний розвиток зовнішніх статевих органів з різною мірою вірилізації. Можливість ВГНЗ слід розглядати для немовлят, що мають двосторонні непальповані гонади. У 75 % випадків з тяжким ферментним дефіцитом неадекватна продукція альдостерону спричиняє втрату солі, затримку розвитку і потенційно смертельну гіповолемію та шок. Відмінності різних фенотипів ВГНЗ докладно описано P. C. White and P. W. Speiser [27]. Неонатальний

Таблиця 1

Порівняльна частота класичних форм ВГНЗ у населення різних країн

Країна	Повні національні дані?	Обсяг вибірки	1/Частота	ППЦ, % (доношених або в цілому)	Посилання
Аргентина (Буенос-Айрес)	Ні	80,436	8937	50	[2]
Австралія (Західна Австралія) ^a	Ні	550,153	14,869	N/A	[3]
Австралія (Новий Південний Уельс)	Ні	185,854	15,488	1.8	[4]
Австралія ^a	Так		18,034	N/A	[4]
Бразилія	Ні	748,350	14,967		[5]
Бразилія (штат Goias)	Ні	82,603	10,325	28.6	[6]
Бразилія (штат Minas Gerais)	Ні	159,415	19,927	2.1	[7]
Бразилія (штат Rio Grande do Sul)	Ні	108,409	13,551	1.6	[8]
Китай	Ні	30,000	6084		[9]
Хорватія	Так	532,942	14,403		[10]
Куба	Так	621,303	15,931	0.3	[11]
Чеська Республіка	Так	545,026	11,848	1.6	[12]
Франція	Так	6,012,798	15,699	2.3	[13]
Німеччина (Баварія)	Ні	1,420,102	12,457	5	[14]
Індія	Ні	55,627	6334		[15]
Японія (Саппоро)	Ні	498,147	20,756	8	[16]
Японія (Токіо)	Ні	2,105,108	21,264	25.8	[17]
Нова Зеландія	Так	1,175,988	26,727		[18]
Швеція	Так	2,737,932	14,260	25.1	[19]
Велика Британія ^a	Так		18,248	N/A	[20]
Об'єднані Арабські Емірати	Так	750,365	9030		[21]
Уругвай	Так	190,053	15,800		[22]

Дані неонатального скринінгу, за винятком тих, що визначаються як такі, що надходять з національних реєстрів. Дані досліджень, опублікованих у 2008 р. і пізніше. Більш ранні дослідження підсумовані Н. J. Van Der Kamp and J. M. Wit 2004 [23] і S. Gidlöf et al. 2014 [19].

Абревіатура: N/A — не доступно; ППЦ — позитивна прогностична цінність (для скринінгу новонароджених; див. розділ 1).

^a Дані з національних реєстрів.

скринінг, відтепер загальний у Сполучених Штатах [28] та багатьох інших розвинених країнах [19], може пом'якшити ці ускладнення. Пропущений діагноз солевтратної ВГНЗ пов'язаний з підвищеним ризиком ранньої неонатальної захворюваності й смертності. Якщо проста вірільна ВГНЗ не розпізнається і не лікується, то як дівчатка, так і хлопчики можуть зазнавати швидкого постнатального зростання і вірилізації.

Окрім «класичної солевтратної» та «простої вірільної» форм ВГНЗ, діагностованих у дитинстві, існує також м'яка, або некласична, форма, яка має різні ступені постнатального надлишку андрогену, але іноді буває безсимптомною (29). Легкі субклінічні порушення синтезу кортизолу при некласичній ВГНЗ (НКВГНЗ) зазвичай не призводять до аддісонічного кризу. На основі

досліджень асоціації гаплотипів поширеність некласичних форм ВГНЗ у загальній популяції білошкірих людей було оцінено як 1 : 500—1 : 1000, але серед популяцій з високим рівнем однокровних шлюбів — від 1 : 50 до 1 : 100 [30]. Більш пізні аналізи генотипу CYP21A2 вказують на те, що частота НКВГНЗ значно вища ~ 1 : 200 (95 % довірчий інтервал, від 1 : 100 до 1 : 280) у популяції США [31].

Тяжкість захворювання корелює з алельними варіаціями CYP21A2. Генотипування осіб із ВГНЗ може стати помилковим через складність дуплікації генів, делеції та перестановки в хромосомі 6p21.3 [32]. Відомо майже 300 мутацій CYP21A2 [33], але великі делеції та сплайсингова мутація (інтрон 2, IVS-13 A/C → G, -13 нуклеотиди із сайту сплайсингового акцептора), що виснажу-

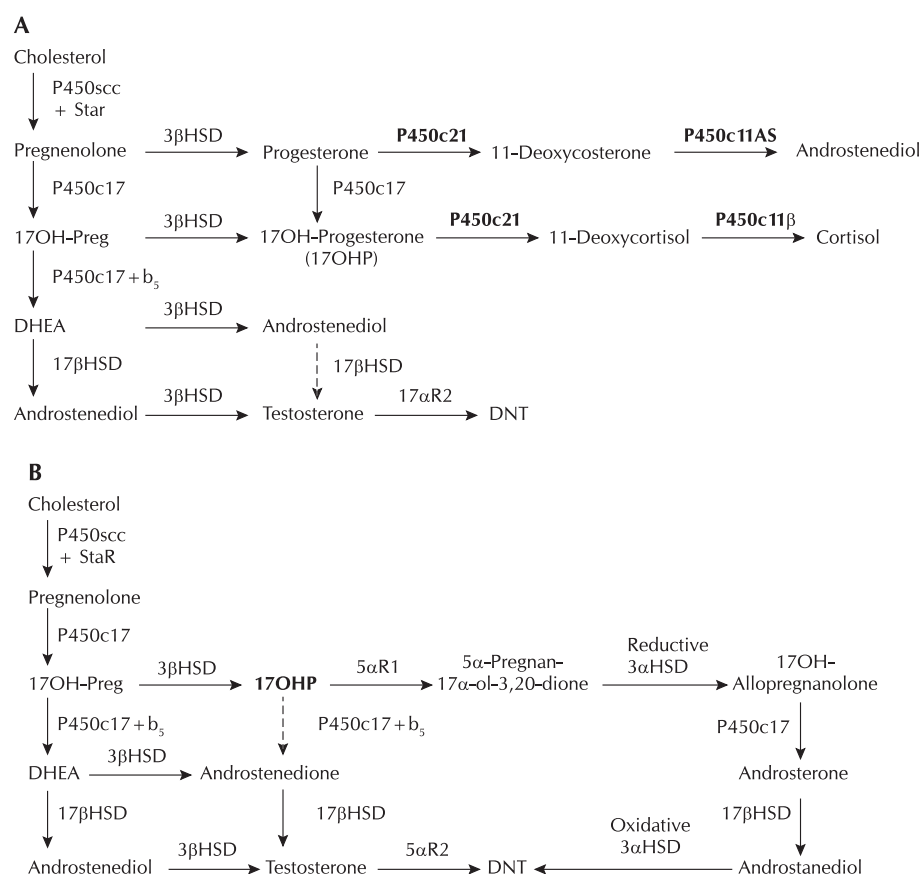


Рис. 1. (А) Нормальний стероїдогенез у надниркових залозах плода. Оскільки надниркові залози плода мають низький рівень 3β-гідроксистероїддегідрогенази, основний стероїдогенез спрямований на дегідроепіандростерон (ДГЕА), а потім на ДГЕА сульфат, але невелика кількість стероїдів входять шляхами в напрямку альдостерону та кортизолу. Надниркова 21-гідроксилаза P450c21 має важливе значення для обох шляхів. Надниркові залози можуть синтезувати невелику кількість тестостерону через 17βHSD5 (AKR1C3). У нижньому правому куті розміщено 11-оксиандрогеновий шлях, в якому андростендіон у надниркових залозах перетворюється до 11β-гідроксиандростендіону (11ОНА4), а потім у надниркових залозах та/або периферичних тканинах до 11-кетандростендіону і, зрештою, 11-кетотестостерону (11КТ). Синтез 11ОНА4 і 11КТ є важливим шляхом у постнатальному житті, а також може відбуватись у надниркових залозах плода.

(Б) За відсутності 21-гідроксилазної активності P450c21 три шляхи ведуть до андрогенів. По-перше, шлях від холестеролу до ДГЕА залишається незмінним. Незважаючи на те, що багато ДГЕА інактивується до ДГЕА сульфату, збільшення синтезу ДГЕА призведе до перетворення певної кількості ДГЕА на тестостерон і дигідротестостерон (ДГТ). По-друге, хоча в нормальних надниркових залозах мінімальні кількості 17OHP перетворюються на андростендіон, величезна кількість 17OHP, що синтезується при ВГНЗ, дає змогу перетворити лише певну кількість 17OHP на андростендіон, а решту — на тестостерон. По-третє, альтернативний шлях залежить від 5α і 3α редукції 17OHP до 17ОН-алопрегнанолону. Цей стероїд легко перетворюється на андростендіол, який потім може бути окиснений до ДГТ окисним ферментом 3α-гідроксистероїддегідрогеназою (3αHSD). Роль альтернативного шляху при ВГНЗ підтверджується збільшенням рівня метаболітів його унікальних стероїдних проміжних сполук у сечі новонароджених, дітей та дорослих із ВГНЗ [26].

ють активність ферменту, складають ~ 50 % алелів класичної ВГНЗ [34–36]. Приблизно 5–10 % пацієнтів із «солевтратною» ВГНЗ мають гіпермобільну форму синдрому Елерса–Данлоса внаслідок недостатності тенасцину-Х, кодованого геном TNXB, який перебиває CYP21A2 [37].

Неконсервативне заміщення амінів у екзоні 4 (р. Ile172Asn), що зберігає ~ 1–2 % ферментної функції, асоціюється з простою вірилізуючою класичною ВГНЗ [38]. Точкова мутація в екзоні 7 (р. Val281Leu), яка зберігає від 20 до 50 % функції ферменту [38], охоплює більшість алелів НКВГНЗ [31, 39, 40]. Оскільки багато компаунд-

гетерозиготних пацієнтів є носіями більш ніж однієї мутації на одному або обох алелях CYP21A2, існує широкий спектр фенотипів [35].

ПРОВЕДЕННЯ СИСТЕМАТИЧНИХ ОГЛЯДІВ

Комітет з підготовки настанови замовив два систематичних огляди: один стосовно серцевих та метаболічних захворювань, пов'язаних із ВГНЗ [41], а другий мав установити, чи повинні клініцисти проводити операції на статевих органах [42].

Перший огляд [41] підбив підсумки 20 спостережних досліджень та продемонстрував невелике, але значне підвищення систолічного та діастолічного артеріального тиску, резистентності до інсуліну та товщини інтими сонних артерій у осіб з ВГНЗ порівняно з контрольною групою без ВГНЗ. Якість доказів (тобто впевненість у цих оцінках) була низькою через обсерваційний їх характер, ризик упередженості та неоднорідність. Крім того, в популяційних дослідженнях виявлено більш значну поширеність гіпертензії, гіперліпідемії та цукрового діабету 2 типу у дорослих з ВГНЗ, ніж у групі контролю осіб без ВГНЗ.

У другому огляді [42] підбито підсумки 29 обсерваційних досліджень, що оцінювали пацієнтів, які зазнали операції у середньому віці 3 років. Дослідження оцінювали різноманітні хірургічні методики та повідомляли про добру загальну задоволеність пацієнта та хірурга косметичними та функціональними результатами. Огляд також містив оцінки хірургічних ускладнень та сексуальної функції. Водночас такі докази були низької якості та мали високий ризик упередженості.

1. Неонатальний скринінг

Економічна ефективність

1.1. Ми рекомендуємо, щоб усі програми скринінгу новонароджених включали скринінг на вроджену гіперплазію надниркових залоз унаслідок дефіциту 21-гідроксилази (1|⊕⊕⊕○).

Докази

Раннє розпізнавання та лікування ВГНЗ може запобігти тяжкому захворюванню та смертності. Наразі у всіх 50 штатах США, 35 інших країнах, а також частині з 17 додаткових країн проводиться скринінг на ВГНЗ. Згідно з результатами скринінгу, частота класичних форм ВГНЗ у більшості популяцій становить від ~ 1 : 14 000 до 1 : 18 000. Табл. 1 підсумовує дані за 2008 рік; дані, зібрані з 1997 по 2007 роки, подібні [23, 43, 44].

Скринінг значно скорочує час діагностики немовлят з ВГНЗ [45–48], відповідно зменшуючи захворюваність і смертність. Ретроспективний аналіз, проведений в Чеській Республіці і Австрії, висушених зразків крові новонароджених, які не були скриніновані на ВГНЗ у випадках раптової дитячої смерті, визначили три підтверджені генотипово випадки класичної ВГНЗ серед 242 зразків, що були проскриніновані [49]. На відміну від цього велике популяційне дослідження в районі Манчестера у Великій Британії не виявило випадків захворювання ВГНЗ серед 1198 сухих зразків крові дітей, які померли у віці від 5 до 6 місяців [50]. У хлопчиків із солевтратною формою ВГНЗ частіше, ніж у дівчаток, трапляються затримки або помилки в діагностиці, оскільки в них відсутня невизначеність будови геніталій. Отже, відносна

нечисленність дітей чоловічої статі із солевтратною формою у популяції хворих може бути визнана непрямим свідченням незареєстрованих смертей від солевтратних кризів. Насправді, в деяких [10, 51–53], хоча й не в усіх [50, 54], ретроспективних дослідженнях, в яких клінічно діагностується ВГНЗ, жіноча стаття перевищує чоловічу, і ця перевага зникає при впровадженні неонатального скринінгу [54]. Деякі дослідники повідомили про частоту смертей ~ 10 % серед немовлят із солевтратною формою ВГНЗ за відсутності скринінгу [55], але за останніми оцінками в розвинених країнах вона є нижчою — від 0 до 4 % [56].

Що стосується захворюваності, то діти, діагностовані при скринінгу, мають менш серйозну гіпонатріємію [48] і, як правило, коротшу госпіталізацію [46, 48, 50, 57], ніж діти з пізнім діагностуванням. Неспроможність у навчанні може розвиватись у пацієнтів із солевтратними кризами [58]. Незважаючи на те, що хлопчики із солевтратною формою, очевидно, мають найбільше переваг від програм скринінгу, також зменшується затримка у правильному визначенні статі дівчатам зі значним ступенем вірилізації [43, 48]. Більше того, у хлопчиків з простою вірилізуючою формою хвороба може інакше не діагностуватися, доки пізніше в дитинстві не починає спостерігатись швидкий ріст та прискорення дозрівання скелета, що призведе до скомпрометованого дорослого стану.

Кілька недавніх оглядів намагалися провести аналіз витрат на виявлення неонатального скринінгу на ВГНЗ. Такі оцінки зазвичай передбачають, що єдиним несприятливим результатом пізнього діагнозу ВГНЗ є смерть. Традиційно вважається, що скринінг на певну хворобу є економічно вигідним при < 50 тис. доларів США за рік життя з корекцією на його якість [59]. Нещодавні оцінки перебувають в широкому діапазоні від 20 тис. доларів США [59] до 250–300 тис. доларів США [60] з корекцією на якість року життя.

Методологія початкового скринінгу

1.2. Ми рекомендуємо використовувати на першому етапі скринінгу аналіз 17ОНР, стандартизований за загальною технологією з нормами, стратифікованими за гестаційним віком (1|⊕⊕⊕○).

Технічне зауваження: клініцисти повинні пам'ятати, що імунологічні аналізи все ще використовуються і залишаються джерелом хибно-позитивних результатів. Специфічність може бути поліпшена шляхом органічної екстракції для видалення перекресно реагуючих речовин.

Докази

На першому етапі скринінгу на ВГНЗ використовують імуноаналіз для вимірювання 17ОНР у сухих плямах крові на одній і тій же картці фільтрувального паперу (Guthrie), що використовується

ся для інших неонатальних скринінгів [46, 59, 61]. Автоматизований лантанідний флюороімуноаналіз із розділенням у часі з розширеною дисоціацією [62] майже повністю витіснив традиційний радіоімунологічний аналіз [63] та інші види аналізів.

Кілька технічних факторів обмежують точність цих тестів. По-перше, рівень 17ОНР, як правило, високий при народженні і швидко знижується протягом перших кількох днів після народження у здорових новонароджених. Навпаки, рівень 17ОНР з часом збільшується у дітей з ВГНЗ. Таким чином, точність діагностики є низькою протягом перших 2 днів, за винятком наявності надійних механізмів для отримання подальших зразків. По-друге, немовлята жіночої статі мають нижчий середній рівень 17ОНР, ніж чоловічої, що трохи знижує чутливість скринінгу новонароджених у деяких повідомленнях [64]. Ця знижена чутливість, як правило, не є серйозною проблемою, оскільки практично всі дівчата із солевтратною формою ВГНЗ мають вірилізацію і, таким чином, швидко отримують медичну допомогу. По-третє, недоношені, хворі чи стресовані діти мають вищий рівень 17ОНР, ніж доношені немовлята, що створює багато хибних результатів. Наприклад, за 26 років роботи скринінгової програми в Швеції позитивне прогностичне значення становило 25 % для доношених немовлят та лише 1,4 % для недоношених, і прогностична цінність дуже сильно корелює з гестаційним віком [19]. Нарешті, імунологічні аналізи можуть бути неспецифічними. Не існує загальноприйнятих стандартів для стратифікації новонароджених, але в більшості лабораторій застосовують серії cut-off, що скориговані за вагою [65–67].

Скринінг другого зразка через кілька днів також поліпшує чутливість та позитивну прогностичну цінність [47, 61, 68]. Нещодавнє дослідження показало, що недоношені новонароджені повинні мати додаткові зразки для рескринінгу у віці від 2 до 4 тижнів, що є практично можливим у госпіталізованих хворих [67]. Аналогічним чином бразильські дослідники використовували значення 99,8 процентиля для показників 17ОНР, скоригованих за вагою при народженні, для досягнення позитивної прогностичної цінності 5,6 і 14,1 % в двох точках відбору проб (від 48 до 72 год і ≥ 72 год відповідно) [69]. Більше того, порівняння односкринінгових і дво-скринінгових державних програм виявило більш високу частоту ВГНЗ при використанні другого скринінгу (1 : 17,500 проти 1 : 9500) [70].

Стратифікація за фактичним гестаційним віком, а не вагою при народженні, може також поліпшити специфіку скринінгу новонароджених, оскільки рівень 17ОНР набагато краще співвідноситься з першою змінною величиною, ніж з останньою [71]. У Нідерландах прийняття критеріїв гестаційного віку поліпшило позитивне прогностичне значення скринінгу з 4,5 до 16 % [57].

Що стосується аналізів, підвищений рівень надниркових стероїдів не зумовлений винятково перехресною реакцією при імуноаналізах. Стероїдні профілі недоношених немовлят свідчать про функціональний дефіцит кількох ферментів надниркового стероїдогенезу, що є найнижчим у 29 тижнів вагітності [72]. Проте імунологічні аналізи все ще використовуються, але вони можуть бути джерелом хибнопозитивних результатів через перехресну реакцію з іншими стероїдами, наприклад, 17-ОН-прегненолону сульфатом [73]. Специфічність імуноаналізу може бути поліпшена шляхом органічної екстракції для видалення перехресних речовин, таких як стероїдні сульфати.

Лантанідний флюороімуноаналіз з розширеною дисоціацією було переформульовано наприкінці 2009 року, щоб знизити чутливість до перехресно-реагуючих сполук у недоношених дітей [74]. Ця зміна поліпшила позитивне прогностичне значення від 0,4 до 3,7 % виключно для першого скринінгу [61].

Нарешті, антенатальні кортикостероїди можуть знижувати рівень 17ОНР, що потенційно збільшує ймовірність появи хибнонегативних скринінгів. У дослідженнях повідомлялось про суперечливі ефекти на практиці антенатального введення кортикостероїдів [75, 76]. Як зазначалося раніше, тестування пізніших зразків мінімізує цю проблему.

Скринінг другого рівня

1.3. Ми рекомендуємо, щоб другий рівень скринінгу проводився в скринінгових лабораторіях з використанням рідинної хроматографії — тандемної мас-спектрометрії, а не всіх інших методів (наприклад, генотипування) для поліпшення позитивної прогностичної цінності скринінгу на вроджену гіперплазію надниркових залоз (1|⊕⊕○○)

Технічне зауваження: лабораторії, що використовують рідинну хроматографію — тандемну мас-спектрометрію, повинні брати участь у відповідній програмі забезпечення якості. Крім того, клініцисти мають усвідомлювати, що імунологічні аналізи призводять до більшої кількості хибнопозитивних результатів. Отже, якщо лабораторні ресурси не включають рідинну хроматографію — тандемну мас-спектрометрію, для підтвердження діагнозу перед початком лікування кортикостероїдами необхідно проводити тест на стимуляцію козинтропіном.

Докази

Зниження рівнів cut-off може збільшити чутливість, але за рахунок зменшення позитивної прогностичної вартості. У США з метою виявлення всіх дітей із солевтратною формою хвороби та майже всіх з простою вірилізуючою фор-

мою захворювання рівні cut-off для 17ОНР, як правило, встановлені досить низько, і клініцисти повідомляють про ~ 1 % усіх тестів як позитивних. Оскільки ВГНЗ є рідкісним захворюванням, позитивне прогностичне значення є дуже низьким, хоча специфічність та чутливість дуже високі [77]. На противагу цьому показники cut-off, які все ж таки виявили всіх немовлят із солевтратною ВГНЗ, але лише ~ 80 % випадків простої вірлізуючої ВГНЗ, дали позитивну прогностичну цінність у 25 % немовлят [19]. Зі спеціальним та чутливим скринінгом другого рівня ми могли б уникнути великої частки витрат і батьківської стривоженості, спостерігаючи за позитивними тестами неонатального скринінгу. Можна використовувати як біохімічні, так і молекулярно-генетичні підходи.

Біохімічний скринінг другого рівня. Обмеження імунологічних аналізів 17ОНР включає справжнє підвищення його рівня у недоношених дітей, або хворих чи стресованих, а також відсутність специфічності антитіл. Органічна екстракція розчинника для підвищення специфічності імуноаналізу на сьогодні використовується як скринінг другого рівня у кількох штатах США.

Однак прямий біохімічний аналіз стероїдів з використанням LC-MS/MS більш ефективний, ніж імуноаналіз при вирішенні цих проблем [78, 79]. У таких аналізах час дослідження для окремих зразків становить від 6 до 12 хвилин, що непрактично для скринінгу великої кількості зразків, але прийнятно для меншої кількості, що потребують скринінгу другого рівня з використанням висушених первинних зразків крові [78, 80]. Прикметно, що ~ 40 % зразків, що позитивні на першому етапі скринінгу з імунологічними аналізами, фактично мають нормальні рівні 17ОНР, виміряні шляхом LC-MS/MS, що відповідає субоптимальній специфічності антитіл. Вимірювання співвідношення стероїдів може ще більше поліпшити скринінгову специфічність LC-MS/MS. Один з підходів розглядав співвідношення, визначене як сума рівнів 17ОНР та андростендіону, поділена на рівень кортизолу [81]. Ця стратегія була використана на практиці як скринінг другого рівня в штаті Міннесота протягом 3 років (204 тис. народжених) та поліпшувала позитивну прогностичну цінність скринінгу ВГНЗ [82], однак наступні повідомлення з аналогічного центру показали, що цей підхід був гіршим за тестування другого зразка за допомогою традиційного імунологічного аналізу [67, 68]. Водночас інші повідомили про значно кращі результати за використанням LC-MS/MS [83, 84]. Узгодженість результатів може бути поліпшена за рахунок обов'язкової участі в національних програмах тестування [85].

Вимірювання додаткових аналітів¹ або співвідношення аналітів також може поліпшити результати скринінгу. Наприклад, 21-деоксикортизол (продукується шляхом 11 β -гідроксилювання 17ОНР), як правило, не секретується у великих кількостях (навіть у недоношених дітей), і таким чином, підвищені рівні дуже специфічні для 21ОНД. У модифікованому протоколі LC-MS/MS використано співвідношення, визначене як сума рівнів 17ОНР та 21-деоксикортизолу, поділена на рівень кортизолу, і цей параметр правильно ідентифікував усіх хворих дітей без хибно-позитивних результатів, з позитивним прогностичним значенням 100 % [80]. Відношення в сечі метаболітів прегнанетріолону і 6 α -гідрокситетрагідрокортизону, виміряні за допомогою газової хроматографії й тандемної мас-спектрометрії, також дало дуже добру специфічність, навіть у недоношених немовлят [86].

Молекулярно-генетичний другий етап скринінгу. Мутації CYP21A2 можуть бути виявлені в ДНК, екстрагованій з тих самих висушених плям крові, що використовуються для гормонального скринінгу. Методи детекції включають в себе протоколи дот-блотингу [87], аналізи визначення лігування² [88, 89], кількісні ПЛР³ у реальному часі [90, 91], повне секвенування [92] та міні-секвенування [93]. Оскільки > 90 % мутантних алелів несуть одну або кілька дискретних чисел мутацій, якщо не виявлено жодних мутацій, можна припустити, що особа не має патології. Якщо виявляється принаймні одна мутація, пацієнт потребує додаткового обстеження. Частка носіїв для класичної ВГНЗ у загальній популяції складає ~ 2 %; якщо ця частота не була більшою серед немовлят з позитивним першим скринінгом [90], а 1 % усіх перших скринінгів був позитивним, то за цією стратегією у 0,02 % (1/5000) усіх немовлят буде позитивним другий етап скринінгу. Оскільки фактична частота ВГНЗ складає ~ 0,006 % (~ 1/16 000), позитивна прогностична цінність цього підходу має скласти ~ 30 %. Існують дві причини, чому ми не можемо використовувати аналіз одного зразка, щоб одразу діагностувати ВГНЗ. По-перше, гетерозиготний носій відомої мутації класичного 21ОНД може мати невизначену нову мутацію в іншому алелі. По-друге, багато алелів ВГНЗ несуть більше однієї шкідливої мутації, що унеможливорює встановлення фази (тобто щоб визначити, чи є дві мутації на різних алелях або на цьому ж алелі) без генотипування принаймні одного з батьків.

Кілька досліджень щодо генотипування зразків з програм скринінгу показали, що цей підхід є потенційно корисним доповненням до гормональних вимірювань [6, 87, 88, 90, 92, 94], але, наскільки

¹ Аналіт — речовина чи інша складова системи, що підлягає хімічному аналізу (прим. перекладача).

² Лігування — ковалентне з'єднання двох кінців молекул ДНК або РНК (прим. перекладача).

³ ПЛР — полімеразні ланцюгові реакції (прим. перекладача).

ки нам відомо, відсутні масштабні дослідження щодо його ефективності як другого етапу скринінгу в реальному використанні.

Генотипування залишається більш вартісним і трудомістким, ніж LC-MS/MS на основі вибірки. Хоча обладнання для LC-MS/MS коштує дорого, багато програм скринінгу вже доступні для інших тестів.

Баланс переваг і шкоди

Комітет з підготовки настанови надає більшого значення перевагам повного встановлення діагнозу немовлятам з класичною ВГНЗ і мінімізації наслідків неонатальних солевтратних криз, ніж додатковим витратам на спостереження за хибнопозитивними скринінгами.

ЛІТЕРАТУРА

- Speiser P. W., Azziz R., Baskin L. S., Ghizzoni L., Hensle T. W., Merke D. P., Meyer-Bahlburg H. F. L., Miller W. L., Montori V. M., Oberfield S. E., Ritzen M., White P. C. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — 95 (9). — P. 4133–4160.
- Grunieiro-Papendieck L., Chiesa A., Mendez V., Prieto L. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: experience and results in Argentina // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2008. — 21 (1). — P. 73–78.
- Shetty V. B., Bower C., Jones T. W., Lewis B. D., Davis E. A. Ethnic and gender differences in rates of congenital adrenal hyperplasia in Western Australia over a 21 year period // *J. Paediatr. Child. Health.* — 2012. — 48 (11). — P. 1029–1032.
- Gleeson H. K., Wiley V., Wilcken B., Elliott E., Cowell C., Thonsett M., Byrne G., Ambler G. Two-year pilot study of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New South Wales compared with nationwide case surveillance in Australia // *J. Paediatr. Child. Health.* — 2008. — 44 (10). — P. 554–559.
- Nascimento M. L., Cristiano A. N., Campos T., Ohira M., Cechinel E., Simoni G., Lee J., Linhares R. M., Silva P. C. Ten-year evaluation of a neonatal screening program for congenital adrenal hyperplasia // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* — 2014. — 58 (7). — P. 765–771.
- Silveira E. L., Elencave R. H., Dos Santos E. P., Moura V., Pinto E. M., Van der Linden Nader I., Mendonça B. B., Bachega T. A. Molecular analysis of CYP21A2 can optimize the follow-up of positive results in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia // *Clin. Genet.* — 2009. — 76 (6). — P. 503–510.
- Pezzuti I. L., Barra C. B., Mantovani R. M., Januário J. N., Silva I. N. A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening // *J. Pediatr. (Rio J.)*. — 2014. — 90 (3). — P. 300–307.
- Kopacek C., de Castro S. M., Prado M. J., da Silva C. M., Beltrao L. A., Spritzer P. M. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: a population based study with 108, 409 infants. *BMC Pediatr.* — 2017. — 17 (1). — P. 22.
- Zhong K., Wang W., He F., Wang Z. The status of neonatal screening in China, 2013 // *J. Med. Screen.* — 2016. — 23 (2). — P. 59–61.
- Dumic K., Krnic N., Skrabic V., Stipanovic G., Cvijovic K., Kusec V., Stingl K. Classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Croatia between 1995 and 2006 // *Horm. Res.* — 2009. — 72 (5). — P. 310–314.
- González E. C., Carvajal F., Frómata A., Arteaga A. L., Castells E. M., Espinosa T., Coto R., Pérez P. L., Tejeda Y., Del Rio L., Segura M. T., Almenares P., Robaina R., Fernández J. L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Cuba: six years of experience // *Clin. Chim. Acta.* — 2013. — 421. — P. 73–78.
- Votava F., Novotna D., Kracmar P., Vinohradska H., Stahlova Hrabincova E., Vrzalova Z., Neumann D., Malikova J., Lebl J., Matern D. Lessons learned from 5 years of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Czech Republic: 17-hydroxyprogesterone, genotypes, and screening performance // *Eur. J. Pediatr.* — 2012. — 171 (6). — P. 935–940.
- Coulin B., Coste J., Tardy V., Ecosse E., Roussey M., Morel Y., Carel J. C.; DHSCF Study Group. Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children born in mainland France between 1996 and 2003 // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2012. — 166 (2). — P. 113–120.
- Odenwald B., Dörr H. G., Bonfig W., Schmidt H., Fingerhut R., Wildner M., Nennstiel-Ratzel U. Classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase-deficiency: 13 years of neonatal screening and follow-up in Bavaria // *Klin. Padiatr.* — 2015. — 227 (5). — P. 278–283.
- Kaur G., Thakur K., Kataria S., Singh T. R., Chavan B. S., Kaur G., Atwal R. Current and future perspective of newborn screening: an Indian scenario // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2016. — 29 (1). — P. 5–13.
- Morikawa S., Nakamura A., Fujikura K., Fukushi M., Hotsubo T., Miyata J., Ishizu K., Tajima T. Results from 28 years of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Sapporo // *Clin. Pediatr. Endocrinol.* — 2014. — 23 (2). — P. 35–43.
- Tsuji A., Konishi K., Hasegawa S., Anazawa A., Onishi T., Ono M., Morio T., Kitagawa T., Kashimada K. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Tokyo, Japan from 1989 to 2013: a retrospective population-based study // *BMC Pediatr.* — 2015. — 15 (1). — P. 209.
- Heather N. L., Seneviratne S. N., Webster D., Derrai J. G., Jefferies C., Carl J., Jiang Y., Cutfield W. S., Hofman P. L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New Zealand, 1994–2013 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2015. — 100 (3). — P. 1002–1008.
- Gidlöf S., Wedell A., Guthenberg C., von Döbeln U., Nordenström A. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a 26-year longitudinal prospective population based study // *JAMA Pediatr.* — 2014. — 168 (6). — P. 567–574.
- Khalid J. M., Oerton J. M., Dezateux C., Hindmarsh P. C., Kelnar C. J., Knowles R. L. Incidence and clinical features of congenital adrenal hyperplasia in Great Britain // *Arch. Dis. Child.* — 2012. — 97 (2). — P. 101–106.
- Al Hosani H., Salah M., Osman H. M., Farag H. M., El-Assiouty L., Saade D., Hertecant J. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011 // *East Mediterr Health J.* — 2014. — 20 (1). — P. 17–23.
- Larrandaburu M., Matte U., Noble A., Olivera Z., Sanseverino M. T., Nacul L., Schuler-Faccini L. Ethics, genetics and public policies in Uruguay: newborn and infant screening as a paradigm // *J. Community Genet.* — 2015. — 6 (3). — P. 241–249.
- Van der Kamp H. J., Wit J. M. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — 151 (Suppl 3). — P. U71–U75.
- White P. C., New M. I., Dupont B. HLA-linked congenital adrenal hyperplasia results from a defective gene encoding a cytochrome P-450 specific for steroid 21-hydroxylation // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 1984. — 81 (23). — P. 7505–7509.
- Krone N., Dhir V., Ivison H. E., Arlt W. Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2007. — 66 (2). — P. 162–172.
- Kamrath C., Hochberg Z., Hartmann M. F., Remer T., Wudy S. A. Increased activation of the alternative «backdoor» pathway in patients with 21-hydroxylase deficiency: evidence from urinary steroid hormone analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — 97 (3). — P. E367–E375.
- White P. C., Speiser P. W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Endocr. Rev.* — 2000. — 21 (3). — P. 245–291.
- National Newborn Screening and Global Resource Center. Newborn Screening Reports and Publications. Incidence reports: 2006. Available at: genes-r-us.uthscsa.edu/newborn_reports. Accessed 28 August 2017.
- Kohn B., Levine L. S., Pollack M. S., Pang S., Lorenzen F., Levy D., Lerner A. J., Rondonini G. F., Dupont B., New M. I. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1982. — 55 (5). — P. 817–827.
- Speiser P. W., Dupont B. O., Rubinstein P., Piazza A., Kastelan A., New M. I. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 1986. — 41 (4). — P. 244–245.
- Hannah-Shmouni F., Morissette R., Sinaii N., Elman M., Prezant T. R., Chen W., Pulver A., Merke D. P. Revisiting the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and Caucasians // *Genet. Med.* — 2017. — 19 (11). — P. 1276–1279.
- Yang Z., Mendoza A. R., Welch T. R., Zipf W. B., Yu C. Y. Modular variations of the human major histocompatibility complex class III genes for serine/threonine kinase RP, complement component C4, steroid 21-hydroxylase CYP21, and tenascin TNX (the RCCX module). A mechanism for gene deletions and disease associations // *J. Biol. Chem.* — 1999. — 274 (17). — P. 12147–12156.
- The Human Gene Mutation Database. Available at: www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php. Accessed July 27, 2018.
- Krone N., Braun A., Roscher A. A., Knorr D., Schwarz H. P. Predicting

- phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — 85 (3). — P. 1059–1065.
35. Speiser P. W., Dupont J., Zhu D., Serrat J., Buegeleisen M., Tusie-Luna M. T., Lesser M., New M. I., White P. C. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Invest.* — 1992. — 90 (2). — P. 584–595.
 36. Simonetti L., Bruque C. D., Fernández C. S., Benavides-Mori B., Delea M., Kolomenski J. E., Espeche L. D., Buzzalino N. D., Nadra A. D., Dain L. CYP21A2 mutation update: Comprehensive analysis of databases and published genetic variants // *Hum. Mutat.* — 2018. — 39 (1). — P. 5–22.
 37. Miller W. L., Merke D. P. Tenascin-X, congenital adrenal hyperplasia and the CAH-X syndrome // *Horm. Res. Paediatr.* — 2018. — 89 (5). — P. 352–361.
 38. Tusie-Luna M. T., Traktman P., White P. C. Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus // *J. Biol. Chem.* — 1990. — 265 (34). — P. 20916–20922.
 39. Blanché H., Vexiau P., Clauin S., Le Gall I., Fiet J., Mornet E., Dausset J., Bellanné-Chantelot C. Exhaustive screening of the 21-hydroxylase gene in a population of hyperandrogenic women // *Hum. Genet.* — 1997. — 101 (1). — P. 56–60.
 40. Deneux C., Tardy V., Dib A., Mornet E., Billaud L., Charron D., Morel Y., Kuttann F. Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — 86 (1). — P. 207–213.
 41. Tamhane S. U., Rodriguez-Gutierrez R., Iqbal A. M., Prokop L., Bancos I., Speiser P. W., Murad M. H. Cardiovascular and metabolic out comes in congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2018. — 103 (11). — P. 4097–4103.
 42. Almasri J., Zaiem F., Rodriguez-Gutierrez R., Tamhane S. U., Iqbal A. M., Prokop L. J., Speiser P. W., Baskin L. S., Bancos I., Murad M. H. Genital reconstructive surgery in females with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2018. — 103 (11). — P. 4089–4096.
 43. Pang S., Shook M. K. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia // *Curr. Opin. Pediatr.* — 1997. — 9 (4). — P. 419–423.
 44. Therrell B. L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* — 2001. — 30 (1). — P. 15–30.
 45. Balsamo A., Cacciari E., Piazzi S., Cassio A., Bozza D., Pirazzoli P., Zappulla F. Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia Romagna region of Italy, 1980–1995 // *Pediatrics.* — 1996. — 98 (3Pt1). — P. 362–367.
 46. Brosnan P. G., Brosnan C. A., Kemp S. F., Domek D. B., Jelley D. H., Blackett P. R., Riley W. J. Effect of new born screening for congenital adrenal hyperplasia // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 1999. — 153 (12). — P. 1272–1278.
 47. Therrell B. L. Jr, Berenbaum S. A., Manter-Kapanke V., Simmank J., Korman K., Prentice L., Gonzalez J., Gunn S. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia // *Pediatrics.* — 1998. — 101 (4 Pt 1). — P. 583–590.
 48. Thilén A., Nordenström A., Hagenfeldt L., von Döbeln U., Guthenberg C., Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden // *Pediatrics.* — 1998. — 101 (4). — P. E11.
 49. Strnadová K. A., Votava F., Lebl J., Mühl A., Item C., Bodamer O. A., Torresani T., Bouška I., Waldhauser F., Sperl W. Prevalence of congenital adrenal hyperplasia among sudden infant death in the Czech Republic and Austria // *Eur. J. Pediatr.* — 2007. — 166 (1). — P. 1–4.
 50. Hird B. E., Tetlow L., Tobin S., Patel L., Clayton P. E. No evidence of an increase in early infant mortality from congenital adrenal hyperplasia in the absence of screening // *Arch. Dis. Child.* — 2014. — 99 (2). — P. 158–164.
 51. Lebovitz R. M., Pauli R. M., Laxova R. Delayed diagnosis in congenital adrenal hyperplasia. Need for newborn screening // *Am. J. Dis. Child.* — 1984. — 138 (6). — P. 571–573.
 52. Nordenström A., Ahmed S., Jones J., Coleman M., Price D. A., Clayton P. E., Hall C. M. Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: implications for neonatal screening // *Horm. Res.* — 2005. — 63 (1). — P. 22–28.
 53. Thompson R., Seargeant L., Winter J. S. Screening for congenital adrenal hyperplasia: distribution of 17 α -hydroxyprogesterone concentrations in neonatal bloods pots specimens // *J. Pediatr.* — 1989. — 114 (3). — P. 400–404.
 54. Gidlöf S., Falhammar H., Thilén A., von Döbeln U., Ritzén M., Wedell A., Nordenström A. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2013. — 1 (1). — P. 35–42.
 55. Watson M. S., Mann M. Y., Lloyd-Puryear M. A., Rinaldo P., Howell R. R. eds. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system [Main report] // *Genet. Med.* — 2006. — 8 (Suppl 1). — P. 12S–252S.
 56. Grosse S. D., Van Vliet G. How many deaths can be prevented by new born screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm. Res.* — 2007. — 67 (6). — P. 284–291.
 57. Vander Kamp H. J., Noordam K., Elvers B., Van Baarle M., Otten B. J., Verkerk P. H. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands // *Pediatrics.* — 2001. — 108 (6). — P. 1320–1324.
 58. Nass R., Baker S. Learning disabilities in children with congenital adrenal hyperplasia // *J. Child. Neurol.* — 1991. — 6 (4). — P. 306–312.
 59. Carroll A. E., Downs S. M. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies // *Pediatrics.* — 2006. — 117 (5 Pt 2). — P. S287–S295.
 60. Yoo B. K., Grosse S. D. The cost effectiveness of screening newborns for congenital adrenal hyperplasia // *Public. Health. Genomics.* — 2009. — 12 (2). — P. 67–72.
 61. Chan C. L., Mc Fann K., Taylor L., Wright D., Zeitler P. S., Barker J. M. Congenital adrenal hyperplasia and the second newborn screen // *J. Pediatr.* — 2013. — 163 (1). — P. 109–113.e1.
 62. Gonzalez R. R., Mäentausta O., Solyom J., Viikho R. Direct solid-phase time-resolved fluoroimmunoassay of 17 α -hydroxyprogesterone in serum and dried bloods pots on filter paper // *Clin. Chem.* — 1990. — 36 (9). — P. 1667–1672.
 63. Pang S., Hotchkiss J., Drash A. L., Levine L. S., New M. I. Microfilter paper method for 17 α -hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1977. — 45 (5). — P. 1003–1008.
 64. Varness T. S., Allen D. B., Hoffman G. L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia has reduced sensitivity in girls // *J. Pediatr.* — 2005. — 147 (4). — P. 493–498.
 65. Allen D. B., Hoffman G. L., Fitzpatrick P., Laessig R., Maby S., Slyper A. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels // *J. Pediatr.* — 1997. — 130 (1). — P. 128–133.
 66. Olgemöller B., Roscher A. A., Liebl B., Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cutoff values to both age and birth weight markedly improves the predictive value // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — 88 (12). — P. 5790–5794.
 67. Sarafoglou K., Gaviglio A., Hietala A., Frogner G., Banks K., McCann M., Thomas W. Comparison of newborn screening protocols for congenital adrenal hyperplasia in preterm infants // *J. Pediatr.* — 2014. — 164 (5). — P. 1136–1140.
 68. Sarafoglou K., Banks K., Gaviglio A., Hietala A., McCann M., Thomas W. Comparison of one-tier and two-tier newborn screening metrics for congenital adrenal hyperplasia // *Pediatrics.* — 2012. — 130 (5). — P. e1261–e1268.
 69. Hayashi G. Y., Carvalho D. F., de Miranda M. C., Faure C., Vallejos C., Brito V. N., Rodrigues A. S., Madureira G., Mendonça B. B., Bachega T. A. Neonatal 17-hydroxyprogesterone levels adjusted according to age at sample collection and birthweight improve the efficacy of congenital adrenal hyperplasia newborn screening // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2017. — 86 (4). — P. 480–487.
 70. Held P. K., Shapira S. K., Hinton C. F., Jones E., Hannon W. H., Ojodu J. Congenital adrenal hyperplasia cases identified by newborn screening in one- and two-screen states // *Mol. Genet. Metab.* — 2015. — 116 (3). — P. 133–138.
 71. Van der Kamp H. J., Oudshoorn C. G. M., Elvers B. H., van Baarle M., Otten B. J., Wit J. M., Verkerk P. H. Cutoff levels of 17 α -hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — 90 (7). — P. 3904–3907.
 72. Nomura S. Immature adrenal steroidogenesis in preterm infants // *Early Hum. Dev.* — 1997. — 49 (3). — P. 225–233.
 73. Wong T., Shackleton C. H. L., Covey T. R., Ellis G. Identification of the steroids in neonatal plasma that interfere with 17 α -hydroxyprogesterone radioimmunoassays // *Clin. Chem.* — 1992. — 38 (9). — P. 1830–1837.
 74. Al Saedi S., Dean H., Dent W., Cronin C. Reference ranges for serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone levels in preterm infants // *J. Pediatr.* — 1995. — 126 (6). — P. 985–987.
 75. Gatalais F., Berthelot J., Beringue F., Descamps P., Bonneau D., Lital J.-M., Coutant R. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia // *Pediatr. Res.* — 2004. — 56 (5). — P. 701–705.
 76. King J. L., Naber J. M., Hopkin R. J., Repaske D. R., Bailey L., Leslie N. D. Antenatal corticosteroids and newborn screening for congenital adrenal hyperplasia // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2001. — 155 (9). — P. 1038–1042.
 77. White P. C. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2009. — 5 (9). — P. 490–498.
 78. Lacey J. M., Minutti C. Z., Magera M. J., Tauscher A. L., Casetta B., McCann M., Lymp J., Hahn S. H., Rinaldo P., Matern D. Improved specificity of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by second-tier steroid profiling using tandem mass spectrometry // *Clin. Chem.* — 2004. — 50 (3). — P. 621–625.
 79. Rauh M., Gröschl M., Rascher W., Dörr H. G. Automated, fast and sensitive quantification of 17 α -hydroxy-progesterone, androstene-

- dione and testosterone by tandem mass spectrometry with online extraction // *Steroids*. — 2006. — 71 (6). — P. 450—458.
80. Janzen N., Peter M., Sander S., Steuerwald U., Terhardt M., Holtkamp U., Sander J. New born screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography tandem mass spectrometry // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — 92 (7). — P. 2581—2589.
81. Minutti C. Z., Lacey J. M., Magera M. J., Hahn S. H., Mc Cann M., Schulze A., Cheillan D., Dorche C., Chace D. H., Lymp J. F., Zimmerman D., Rinaldo P., Matern D. Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — 89 (8). — P. 3687—3693.
82. Matern D., Tortorelli S., Oglesbee D., Gavrilov D., Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004—2007) // *J. Inher. Metab. Dis.* — 2007. — 30 (4). — P. 585—592.
83. Schwarz E., Liu A., Randall H., Haslip C., Keune F., Murray M., Longo N., Pasquali M. Use of steroid profiling by UPLC-MS/MS as a second tier test in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: the Utah experience // *Pediatr Res.* — 2009. — 66 (2). — P. 230—235.
84. Seol Y., Park H.-D., Kim J. W., Oh H. J., Yang J. S., Chang Y. S., Park W. S., Lee S.-Y. Steroid profiling for congenital adrenal hyperplasia by tandem mass spectrometry as a second-tier test reduces follow-up burdens in tertiary care hospital: are retrospective and prospective evaluation // *J. Perinat. Med.* — 2014. — 42 (1). — P. 121—127.
85. Dejesús V. R., Simms D. A., Schiffer J., Kennedy M., Mei J. V., Hannon W. H. Pilot proficiency testing study for second tier congenital adrenal hyperplasia newborn screening // *Clin. Chim. Acta.* — 2010. — 411 (21—22). — P. 1684—1687.
86. Kamrath C., Hartmann M. F., Boettcher C., Zimmer K.-P., Wudy S. A. Diagnosis of 21-hydroxylase deficiency by urinary metabolite ratios using gas chromatography-mass spectrometry analysis: reference values for neonates and infants // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2016. — 156. — P. 10—16.
87. Yang Y. P., Corley N., Garcia-Heras J. Reverse dot-blot hybridization as an improved tool for the molecular diagnosis of point mutations in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency // *Mol. Diagn.* — 2001. — 6 (3). — P. 193—199.
88. Fitness J., Dixit N., Webster D., Torresani T., Pergolizzi R., Speiser P. W., Day D. J. Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — 84 (3). — P. 960—966.
89. Sorensen K. M., Andersen P. S., Larsen L. A., Schwartz M., Schouten J. P., Nygren A. O. Multiplex ligation-dependent probe amplification technique for copy number analysis on small amounts of DNA material // *Anal. Chem.* — 2008. — 80 (23). — P. 9363—9368.
90. Kösel S., Burggraf S., Fingerhut R., Dörr H. G., Roscher A. A., Olgemöller B. Rapid second-tier molecular genetic analysis for congenital adrenal hyperplasia attributable to steroid 21-hydroxylase deficiency // *Clin. Chem.* — 2005. — 51 (2). — P. 298—304.
91. Olney R. C., Mougey E. B., Wang J., Shulman D. I., Sylvester J. E. Using real-time, quantitative PCR for rapid genotyping of the steroid 21-hydroxylase gene in a north Florida population // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — 87 (2). — P. 735—741.
92. Nordenström A., Thilén A., Hagenfeldt L., Larsson A., Wedell A. Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — 84 (5). — P. 1505—1509.
93. Riepe F. G., Krone N., Viemann M., Partsch C.-J., Sippell W. G. Management of congenital adrenal hyperplasia: results of the ESPE questionnaire // *Horm. Res.* — 2002. — 58 (4). — P. 196—205.
94. Németh S., Riedl S., Kriegshäuser G., Baumgartner-Parzer S., Concolino P., Neocleous V., Phylactou L. A., Borucka-Mankiewicz M., Onay H., Tukun A., Oberkanins C. Reverse-hybridization assay for rapid detection of common CYP21A2 mutations in dried blood spots from newborns with elevated 17-OH progesterone // *Clin. Chim. Acta.* — 2012. — 414. — P. 211—214.

Підготувала Н. Б. Зелінська

НЕКРОЛОГИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2018.— № 3—4.— С. 75—76.



Пам'яті Тетяни Юріївни Проскуріної

Колектив ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» спіткала тяжка втрата. 27 серпня 2018 р. після тривалої хвороби пішла з життя доктор медичних наук, завідувач відділення психіатрії Тетяна Юріївна Проскуріна.

Тетяна Юріївна народилася 23 квітня 1960 р. у м. Харкові, в родині лікарів. Багато років її життя було пов'язано з Інститутом охорони здоров'я дітей та підлітків.

Після закінчення з відзнакою у 1983 р. Харківського медичного інституту розпочала свою трудову діяльність у відділенні психоневрології Харківського НДІ охорони здоров'я дітей і підлітків (з 2011 р. — ДУ «ІОЗДП НАМНУ») спочатку на посаді молодшого, а з 1992 р. — старшого наукового співробітника. У 1997 р. очолила відділення психіатрії. У 1992 р. захистила кандидатську, а у 2010 р. — докторську дисертацію за спеціальністю «психіатрія». У 1995 р. їй було присвоєно звання старшого наукового співробітника.

Т. Ю. Проскуріна була визнаним вченим у галузі дитячої психіатрії.

Основна наукова діяльність Тетяни Юріївни була пов'язана з дослідженням механізмів формування та подальшого перебігу найбільш поширених порушень психічного здоров'я дітей та підлітків.

Безпосередньо під керівництвом Т. Ю. Проскуріної було визначено роль біологічних, психологіч-

них та соціальних факторів ризику виникнення та механізмів розвитку невротичних розладів, девіантної поведінки у підлітковому віці, обґрунтовано нові підходи до її профілактики та лікування.

У зв'язку зі збільшенням кількості дітей із суїцидами та суїцидальними спробами на тлі депресивних розладів вона активно включається до виконання завдань Міжгалузевої комплексної програми «Здоров'я нації». У межах цієї програми було розроблено новий клініко-діагностичний підхід до ранньої діагностики депресивних розладів у дітей та підлітків з урахуванням етапів статевого дозрівання. Застосування програми терапевтичного втручання, профілактики рекурентного перебігу і гальмування вікових механізмів соціально-психологічної дезадаптації дітей дало змогу підвищити рівень психічного та соціального функціонування, а також покращити якість життя цього контингенту дітей.

Поряд з науковою діяльністю Тетяна Юріївна багато часу приділяла лікувальній роботі, була висококваліфікованим лікарем-психіатром, який використовував сучасні високотехнологічні методи діагностики та лікування дітей з психічною патологією з усієї України.

Протягом багатьох років успішно поєднувала напружену наукову, лікувальну і громадську діяльність. 29 років очолювала первинну профспілкову організацію ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей

та підлітків НАМН України». Її людяність, щирість, доброзичливість, увага до навіть незначної проблеми кожного співробітника Інституту викликала велику повагу та любов колективу.

Т. Ю. Проскуріна була активним учасником наукових симпозіумів, з'їздів, конференцій різного рівня, що проводились як в Україні, так і за кордоном. У її науковому доробку понад 300 друкованих робіт, серед яких 5 монографій і посібників, 11 патентів і авторських свідоцтв.

Т. Ю. Проскуріна була членом президії Харківського товариства психіатрів.

Неодноразово нагороджена Почесною грамотою НАМН України, Знаком пошани НАМН України, Грамотою Голови Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, почесними грамотами Харківської організації Профспілки працівників охорони здоров'я України.

Тетяна Юріївна прожила яскраве життя. Вона була енергійною, активною, ініціативною, життєрадісною та щирою людиною.

Світла пам'ять про Тетяну Юріївну назавжди збережеться у серцях рідних, друзів, колег, пацієнтів.

*Колектив Інституту охорони здоров'я
дітей та підлітків НАМН України*

Умови публікації в «Українському журналі дитячої ендокринології»

Авторські рукописи мають відповідати умовам публікацій в «Українському журналі дитячої ендокринології». Умови, наведені нижче, враховують вимоги МОН України до наукових фахових видань, у яких публікуються результати дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук (накази МОН України № 1111 від 17.10.2012 р., № 1112 від 17.10.2012 р., № 32 від 15.01.2018 р.), а також вимоги Міжнародного комітету редакторів медичних журналів щодо авторських робіт, поданих до біомедичних видань (International Committee of Medical Journal Editors).

СТАТТІ публікуються українською, англійською або російською мовами.

Авторські оригінали надсилаються в електронній та паперовій формах (обидві версії ідентичні) або через сайт журналу.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори (якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно цифрами 1, 2, 3 тощо персоніфікувати їх), міста, країни (для іноземців);
- ілюстративний матеріал;
- список цитованої літератури;
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 3 до 7 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті) трьома мовами: українською, російською та англійською (переклад має бути точним);
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути розміром не менше ніж 3 × 4 см;
- поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті;
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **трьома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції. Просимо перевіряти правильність написання.** Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України 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.

У кінці статті подають дані щодо конфлікту інтересів (наприклад, роботу виконано за підтримки компанії N) та участі кожного автора у написанні статті (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистична обробка даних; написання тексту; редагування тощо).

РИСУНКИ, ТАБЛИЦІ, ДІАГРАМИ та ФОРМУЛИ мають бути включені в текст.

Таблиці слід будувати в редакторі Microsoft Word.

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

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подаються в оригінальному або електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше ніж 300 dpi і збережені у форматах tiff чи jpg. Надписи та позначення на рисунках мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до розмірів журнальної колонки. 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.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, які містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в

яких започатковано розв'язання цієї 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 цьому напрямі.

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 не менше як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

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

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.carestatement.org>), а до оформлення рандомізованих досліджень стандартом CONSORT (<http://www.consortstatement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equatornetwork.org>.

Якщо стаття містить результати експериментальних досліджень, зазначте, чи відповідає методика їх проведення Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. Повідомте, чи узгоджуються методи знеболювання та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у ваших дослідженнях, з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими наказом МОЗ України.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими мовами (латиницею).

Посилання на статті із журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша і остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформлюють аналогічно. **УВАГА!** У зв'язку з необхідністю створення англomовного сайту як однієї з вимог міжнародних наукометричних баз, внесено зміни до оформлення списків літератури. Бібліографічні посилання кирилицею необхідно дублювати англійською мовою (назву брати з англійського резюме) і зазначати мову написання статті в дужках (Ukrainian) або (Russian).

Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний), географічні назви згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрощений) за посиланнями <https://www.slovyk.ua/translit.php>, <https://passport.org.ua/vazhlivo/transliteratsiya>.

Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою. Автори можуть вказувати свій ID ORCID (Open Researcher and Contributor ID).

УСІ СТАТТІ, надіслані для публікації у розділах журналу «Оригінальні дослідження», «Лекції», «Огляди» та «Клінічний випадок», підлягають рецензуванню. Решта — оцінюється головним редактором чи членами редколегії. Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що визначає рівень унікальності статті (Unicheck: <https://unicheck.com>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповіді на запитання.

Коректуру авторам не висилають, всю додрукарську підготовку редакція проводить за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають до друку вже опубліковані статті або надіслані в інші видання.

Рукописи надсилати на адресу:
01030, м. Київ, вул. М. Коцюбинського, 8а.
Email: vitalopol@i.com.ua

Зразки дублювання джерел англійською мовою

Стаття	
Зелінська Н. Б., Руденко Н. Г. Дитяча ендокринологія в Україні: статистичні показники за підсумками 2016 року та їх динаміка // Український журнал дитячої ендокринології. — 2017. — № 2 (22). — С. 5—17.	Zelinskaya NB, Rudenko NG. Children's Endocrinology in Ukraine: Statistical Indicators on the Results of 2016 and Their Dynamics (Ukr). <i>Ukrayins'kyi zhurnal dytyachoyi endokrynolohiyi</i> [Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology] (Ukr). 2017;2(22):5-17.
Al-Hazmi A. S., Al-Mehmadi M. M., Al-Bogami S. M. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms as a risk factor for obesity in Saudi men // <i>Electron. Physician</i> . — 2017. — Oct 25. — 9 (10). — P. 5427—5433. doi: 10.19082/5427. eCollection 2017 Oct.	Al-Hazmi AS, Al-Mehmadi MM, Al-Bogami SM et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms as a risk factor for obesity in Saudi men. <i>Electron Physician</i> . 2017. — Oct 25;9(10):5427-5433. doi: 10.19082/5427. eCollection 2017 Oct.
Книжка	
Файнзильберг Л. С. Компьютерная диагностика по фазовому портрету электрокардиограммы. — К.: Освіта України, 2013. — 191 с.	Fainzilberg LS. Kompyuternaya diagnostika po fazovomu portretu elektrokardiogrammy [Computer diagnostics on the phase portrait of the electrocardiogram] (Rus). 2013; Kiev: Osvita Ukrainy: 191.

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

Ліцензіар _____

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю «Українського журналу дитячої ендокринології» ПП «ІНПОЛ ЛТМ»,
безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

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

- 1) на опублікування статті в «Українському журналі дитячої ендокринології»;
- 2) на розміщення наукової статті повністю або частково в мережі Інтернет на сайті журналу;
- 3) на адаптацію та переклад статті згідно з редакційними вимогами;
- 4) на перевірку тексту рукопису на плагіат;
- 5) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шляхом оброблення і систематизації, оприлюднення;
- 6) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 7) 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.