

# УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

UKRAINIAN JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

РЕЦЕНЗОВАНЕ НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ ВИДАННЯ

№ 4 (32) / 2019

Контроль за дітьми,  
народженими малими  
відповідно до гестаційного віку

Дефіцит вітаміну D

Цукровий діабет  
дорослого типу в молодих



# 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.

# Декап®

Універсальна, зручна в прийомі таблетована форма вітаміну **D3** для профілактики і усунення його дефіциту у дітей від 3 років і дорослих



## Декап® 2000

- вживати дітям та підліткам (від 3 до 18 років) по 1 таблетці 1 раз на 2 доби
- дорослим по 1 таблетці на добу



## Декап® 5000

- вживати дітям та підліткам (від 3 до 18 років) по 1 таблетці 1 раз на тиждень
- дорослим по 1 таблетці 1 раз на 2 доби



**95,4% українців\***  
відчувають наслідки ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D!

\*Поворознюк В.В. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку.  
Боль. Суставы. Позвоночник – 2012.- №4 (8). С.5-11



Акку-Чек -  
ПРОСТО  
ТА  
ТОЧНО<sup>2</sup>

## ПРОСТИЙ<sup>1</sup>

- результат без натискання кнопок
- великий дисплей
- капілярний метод забору крові



## ТОЧНИЙ<sup>2</sup>

- **100% відповідність** стандартам ISO 15197:2013 та EN ISO 15197:2015<sup>2</sup>



## БЕЗПЕЧНИЙ<sup>1</sup>

- без кодування
- стабільний термін придатності тест-смужок
- мальтозознезалежна хімія



**БЕЗСТРОКОВА  
ГАРАНТІЯ**



**ГАРЯЧА ЛІНІЯ<sup>4</sup>  
0 800 300 540**



**БЕЗКОШТОВНИЙ  
СЕРВІС<sup>3</sup>**



**НАВЧАЛЬНЕ ВІДЕО  
[accu-chek.com.ua](http://accu-chek.com.ua)**

<sup>1</sup> Мається на увазі Простий у використанні та Безпечний у застосуванні за умови дотримання правил зазначених у Керівництві Користувача.

<sup>2</sup> Система Акку-Чек® Перформа відповідає всім вимогам стандартів ISO 15197:2013 та EN ISO 15197:2015.

<sup>3</sup> Крім випадків, зазначених в Керівництві Користувача.

<sup>4</sup> Обслуговується ТОВ «Діалог Діагностікс»

Перед використання ознайомтесь з Керівництвом Користувача і проконсультуйтеся з лікуючим лікарем.  
Реклама медичного виробу.



Roche Diabetes Care GmbH «Рош Діабетес Кеа ГмбХ»,  
Sandhofer Strasse 116 Зандгофер Штрассе 116  
68305 Mannheim, Germany 68305, Мангайм, Німеччина  
[www.accu-chek.com.ua](http://www.accu-chek.com.ua) [www.accu-chek.com.ua](http://www.accu-chek.com.ua)



**Уповноважений представник в Україні:**  
ТОВ «Рош Україна»,  
Україна, 04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, 33  
UA.TR.116 E-mail: [ukraine.accu-chek@roche.com](mailto:ukraine.accu-chek@roche.com)

**Офіційний імпортер:**  
ТОВ «Діалог Діагностікс»,  
Україна, 04205, м. Київ, проспект Оболонський 32.  
Телефон гарячої лінії 0 800 300 540.  
E-mail: [info@dialogd.com](mailto:info@dialogd.com)

ISSN 2304-005X (Print)  
ISSN 2523-4277 (Online)  
DOI: <http://doi.org/10.30978/UJPE>

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

---

№ 4 (32) / 2019

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, PИHЦ

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 // 2019

[www.vitapol.com.ua](http://www.vitapol.com.ua)

# УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

UKRAINIAN JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY

РЕЦЕНЗОВАНЕ НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ ВИДАННЯ

**Головний редактор** Н. Б. Зелінська

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Багацька Н. В. (Харків)  
Базарбекова Р. Б. (Алмати,  
Казахстан)  
Большова О. В. (Київ)  
Глоба Є. В. (Київ)  
Диннік В. О. (Харків)  
Дональдсон М. (Глазго,  
Великобританія)  
Ерін Ю. С. (Львів)

Косовцова Г. В. (Харків)  
Мазур А. (Ряшів, Польща)  
Маменко М. Є. (Київ)  
Мінков М. (Відень, Австрія)  
Петеркова В. А. (Москва,  
Російська Федерація)  
Погдаєва Н. Л. (Київ)  
Солнцева А. В. (Мінськ,  
Республіка Білорусь)

Спринчук Н. А. (Київ)  
Турчина С. І. (Харків)  
**(заступник головного редактора)**  
Фурдела В. Б. (Тернопіль)  
Хижняк О. О. (Харків)  
Чайченко Т. В. (Харків)  
Чумак С. О. (Харків)  
Щербак Ю. О. (Київ)

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

**Свідоцтво про державну  
реєстрацію**  
Серія СК № 20437-10237 ПР  
від 28.11.2013 р.

### Співзасновники

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

Рекомендовано Вченою радою  
ДУ «Інститут охорони здоров'я  
дітей та підлітків НАМН України»  
Протокол № 18 від 19.12.2019 р.

**Видавець** ПП «ІНПОЛ ЛТМ»  
Свідоцтво суб'єкта видавничої  
справи ДК № 5460  
від 15.08.2017 р.

**Коректор**  
В. М. Теплюк

### Друк

ТОВ «Видавничий  
будинок «Аванпост-Прим».  
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3  
Свідоцтво суб'єкта видавничої  
справи ДК № 1480  
від 26.08.2003 р.  
Підписано до друку 27.12.2019 р.  
Формат — 60 × 84/8

Надруковано  
на безкислотному папері ☺  
Папір офсет. Друк офсет.  
Ум. друк. арк. — 7,2  
Замовлення № 4/19ДЕ  
Наклад — 500 прим.

### Адреса редакції

03179, м. Київ, вул. Академіка  
Єфремова, 19-А, оф. 3

### Телефони редакції

(044) 298-00-60, 298-00-61

**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.

© ПП «ІНПОЛ ЛТМ», 2019

© Український журнал дитячої ендокринології, 2019

www.vitapol.com.ua

www.ujpe.com.ua

## ЗМІСТ

### ОГЛЯДИ

- 4 Дефіцит вітаміну D:  
діагностика, лікування, профілактика  
**Н. Б. Зелінська**
- 
- 17 Сахарный диабет взрослого типа у молодых:  
от генетики к практике. Часть 2  
**А. В. Солнцева, Н. В. Волкова, В. С. Гудыно**
- 

### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 23 Вплив метаболічних порушень  
на забезпеченість вітаміном D  
підлітків з ожирінням  
**Г. А. Павлишин, А.-М. А. Шульгай**
- 
- 30 Об'єм щитоподібної залози  
у дітей та підлітків з площею  
поверхні тіла понад 1,7 м<sup>2</sup>  
**Т. П. Костенко**
- 
- 36 Зв'язок статевих стероїдів із рівнем С-реактивного  
білка у підлітків з гіпоандрогенією  
**Н. В. Шляхова**
- 
- 43 Психологические особенности детей  
и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа  
**Э. А. Михайлова, Д. А. Мителев, Т. Н. Матковская**
- 

### СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

- 51 Контроль за дітьми, народженими малими  
відповідно до гестаційного віку, до дорослого  
життя: положення консенсусу міжнародних  
товариств дитячої ендокринології і товариства  
дослідження гормону росту  
**Підготувала Ю. С. Кавецька**
- 

### ОГОЛОШЕННЯ

### ДО ВІДОМА АВТОРІВ

- 60 Умови публікації в «Українському журналі  
дитячої ендокринології»
- 62 Авторська угода та ліцензійні умови використання  
наукової статті в «Українському журналі дитячої  
ендокринології»

## CONTENTS

### REVIEWS

- 4 Vitamin D deficiency:  
diagnosis, treatment, prevention  
**N. B. Zelinska**
- 
- 17 Maturity onset type diabetes of young people:  
from genetics to practice. Part 2  
**A. V. Solntseva, N. V. Volkava, V. S. Gudyno**
- 

### ORIGINAL RESEARCHES

- 23 The influence of metabolic  
disorders on vitamin D  
availability in adolescents with obesity  
**H. A. Pavlyshyn, A.-M. A. Shulhai**
- 
- 30 Type of thyroid gland in children  
and adolescents with body  
surface area greater than 1.7 m<sup>2</sup>  
**T. P. Kostenko**
- 
- 36 Association of sex hormones and C-reactive  
protein levels in adolescents with hypoandrogenism  
**N. V. Shlyakhova**
- 
- 43 Psychological features of children  
and adolescents with type 1 diabetes mellitus  
**E. A. Mikhailova, D. A. Mitelov, T. N. Matkovska**
- 

### STANDARDS AND CONSENSUSES

- 51 Management of the Child Born Small  
for Gestational Age through to Adulthood:  
A Consensus Statement of the International Societies  
of Pediatric Endocrinology and the Growth  
Hormone Research Society  
**By Yu. S. Kavetska**
- 

### ANNOUNCEMENT

### INFORMATION FOR AUTHORS

- 60 Instruction for authors: submitting articles to the  
journal «Ukrainian journal of pediatric endocrinology»
- 62 Copyright agreement and license terms of use for  
scientific article in the «Ukrainian Journal of Pediatric  
Endocrinology»

## ОГЛЯДИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 4.— С. 4—16.

# Дефіцит вітаміну D: діагностика, лікування, профілактика

**Н. Б. Зелінська**Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,  
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Огляд присвячено дефіциту вітаміну D, який називають «тихою епідемією», всесвітньою проблемою охорони здоров'я. Дефіцит вітаміну D спричиняє не лише патологію кістково-м'язової системи, а і широкий спектр гострих і хронічних захворювань різних органів та систем. Наведено дані щодо наявності і тяжкості дефіциту вітаміну D у різних країнах, чинники, котрі впливають на його виникнення та перебіг. Описано процеси фізіологічного обміну вітаміну та роль різних чинників у забезпеченні цим вітаміном організму людини. Протягом останніх десятиліть було накопичено достатньо даних, які дозволили вважати вітамін D гормоном, що виказує дію через власні специфічні рецептори у майже всіх тканинах організму. Висвітлено функції вітаміну D та його значення для профілактики різних захворювань: опорно-рухового апарату, інфекційних, автоімунних, серцево-судинних, неврологічних, шкірних, шлунково-кишкових, респіраторних, деяких ендокринних захворювань, хвороб матері й дитини. Така дія реалізується завдяки впливу не лише на обмін кальцію, а і на процеси, не пов'язані з цим обміном, зокрема описано вплив на імунну систему, серцево-судинну систему, вірусні інфекції, злоякісні новоутворення тощо.

Детально вказано клінічні та рентгенологічні вияви дефіциту вітаміну D, описано клінічні, біохімічні та гормональні характеристики і стадії розвитку харчового рахіту.

Для діагностування дефіциту вітаміну D описано групи ризику щодо проведення скринінгу на стан забезпеченості організму цим вітаміном. Наведено лабораторні критерії нормального забезпечення вітаміном D, його недостатності та дефіциту. Надано практичні рекомендації щодо профілактики і лікування дефіциту вітаміну D у дітей різного віку та у дорослих, у тому числі за наявності ожиріння. Зазначено норми споживання вітаміну D, його тривалість.

**Ключові слова:** вітамін D, дефіцит, рахіт, профілактика, лікування.

Дефіцит вітаміну D вважають «тихою епідемією», всесвітньою проблемою охорони здоров'я, яка спричиняє не лише патологію кістково-м'язової системи, а і широкий спектр гострих і хронічних захворювань різних органів та систем. Незважаючи на це, дефіцит вітаміну D потребує більшої уваги до його виявлення та профілактики.

Наявність дефіциту вітаміну D виявлено в популяціях різних країн, навіть південних (рис. 1). Так, його реєструють у 20–80 % жінок і чоловіків у США, Канаді та Європі [1, 2], у близько 60 % — в Індії, Ірані, Туреччині [3].

У дослідженні «Healthy Lifestyle», присвяченому харчуванню підлітків, виявлено рівень у крові

25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) < 30 нг/мл у майже 80 % у підлітків із 9 європейських країн. Вміст 25(OH)D як основного показника забезпеченості вітаміном D був вищим у країнах Північної Європи порівняно з країнами Південної Європи, а також у країнах Західної Європи порівняно з країнами Східної Європи [2]. Несподівано вищі рівні 25(OH)D у крові мешканців Норвегії та Швеції можуть бути зумовлені високим споживанням жирної риби та олії печінки тріски.

В Європі дуже мало продуктів харчування збагачують вітаміном D, тому діти і дорослі мають високий ризик дефіциту вітаміну D. Натомість населення, яке мешкає поблизу екватора і піддається впливу

Стаття надійшла до редакції 7 жовтня 2019 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. <http://orcid.org/0000-0002-9000-8940>

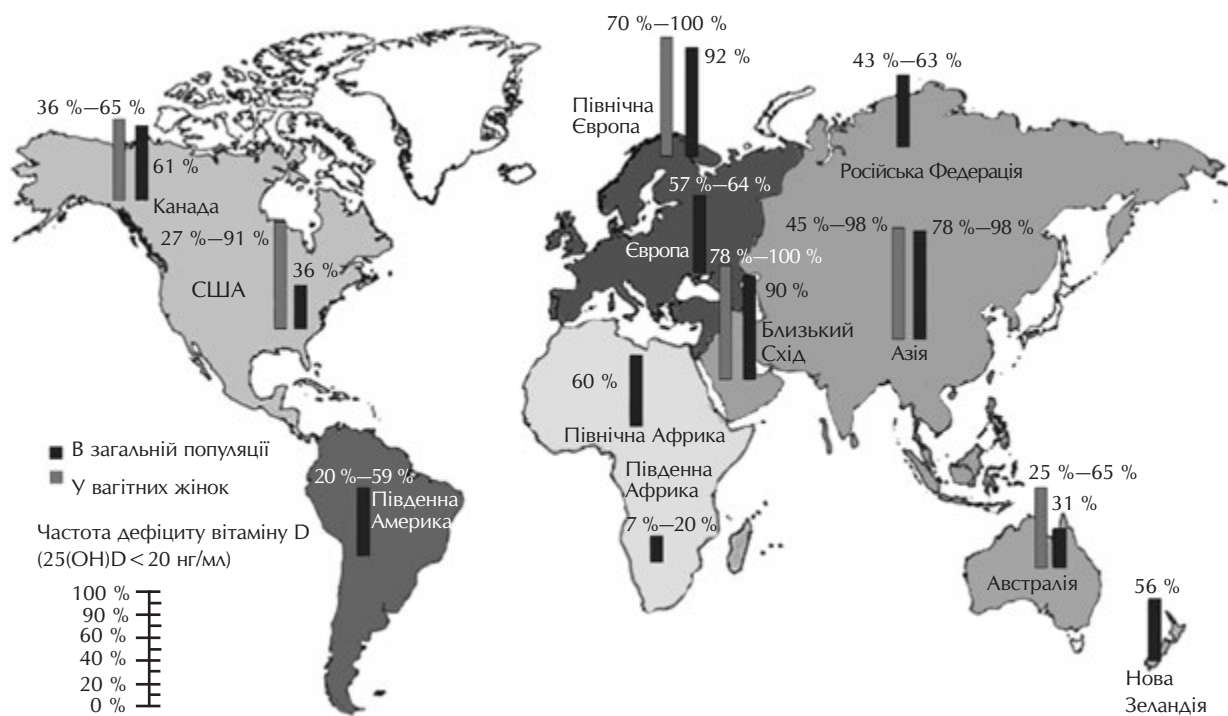


Рис. 1. Частота дефіциту вітаміну D серед вагітних жінок та населення в цілому ( $< 20 \text{ ng/ml}$ ) [1]

сонячного світла без захисту від сонця, має рівень  $25(\text{OH})\text{D} > 30 \text{ ng/ml}$ . Однак дефіцит вітаміну D часто трапляється навіть у регіонах з найбільшим сонячним опроміненням. Нижча концентрація  $25(\text{OH})\text{D}$  у сироватці крові населення Іспанії, Італії та Греції може бути пов'язана зі зменшенням утворення вітаміну D у шкірі під впливом сонця внаслідок більшої пігментації шкіри, обмеженого перебування на сонці, захисту від сонця більшої частини шкіри, використання сонцезахисних засобів та забруднення повітря [6]. У дослідженнях, проведених в Саудівській Аравії, Об'єднаних Арабських Еміратах, Австралії, Туреччині, Індії та Лівані, 30–50% дітей та дорослих мали рівень  $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$ . Також ризик дефіциту вітаміну D мали вагітні жінки та жінки, які годують груддю, попри те, що вони, як вважалося, більш захищені, оскільки приймали щоденно пренатальні полівітаміни, котрі містять 400 МО вітаміну D (70% отримували вітаміни для вагітних, 90% вживали рибу, 93% пили приблизно 2,3 склянки молока на добу). 73% жінок та 80% їх немовлят на момент народження мали дефіцит вітаміну D (рівень  $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$ ) [3].

### Обмін вітаміну D в організмі

Вітамін D у вигляді вітаміну  $\text{D}_2$  (ергокальциферолу) або  $\text{D}_3$  (холекальциферолу) потрапляє в організм з продуктами харчування або з пероральними чи парентеральними вітамінами після їх реабсорбції в дванадцятипалій і тонкій кишках, або у вигляді вітаміну  $\text{D}_3$ , який утворюється в шкірі із 7-дегідроксистеролу під впливом сонячного ультрафіолетового опромінення. Вітаміни  $\text{D}_2$  і  $\text{D}_3$  після всмоктування в кишечнику з током крові над-

ходять у печінку, де піддаються гідроксилюванню під впливом ферменту 25-гідроксилази:  $\text{D}_3$  перетворюється на 25-гідроксихолекальциферол [ $25(\text{OH})\text{D}$ ], а  $\text{D}_2$  – на 25-гідроксиергокальциферол [ $25(\text{OH})\text{D}_2$ ] (рис. 2). У плазмі крові переносником  $25(\text{OH})\text{D}$  є специфічний транспортний білок – транскальциферин. Ендогенний  $25(\text{OH})\text{D}$  (кальцидіол, або кальцифедіол), який є неактивною формою вітаміну D, а також екзогенні кальцидіол та  $\alpha$ -кальцидол, надходять до нирок, де в мембранах мітохондрій під впливом ферменту 1 $\alpha$ -гідроксилази (1-OHase) активуються три форми вітаміну  $\text{D}_3$ :  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (дигідроксивітамін  $\text{D}_3$ ),  $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$  (тригідроксивітамін  $\text{D}_3$ ) і  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (кальцитріол), останній з яких є найактивнішим. Після утворення  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  поліпшує абсорбцію кальцію та фосфору в кишечнику та стимулює експресію RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, інша назва – TNFSF11 (Tumor necrosis factor ligand superfamily member 11)) – мембранного білка, цитокіна із сімейства факторів некрозу пухлин – ліганда рецепторів TNFRSF11B (остеопротегерину) і TNFRSF11A (RANK), який взаємодіє з рецептором RANK на преостеокластах для індукції зрілої остеокластичної активності, що вивільняє кальцій та фосфор (HPO $_4^{2-}$ ). Крім того,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  пригнічує ниркову 1-OHase і стимулює експресію ниркової  $25(\text{OH})\text{D}$ -24-гідроксилази (24-OHase). Індукція останньої спричиняє руйнування  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  до водорозчинного неактивного метаболіту – кальцитроєвої кислоти [4].

На утворення в організмі вітаміну D впливає низка чинників:

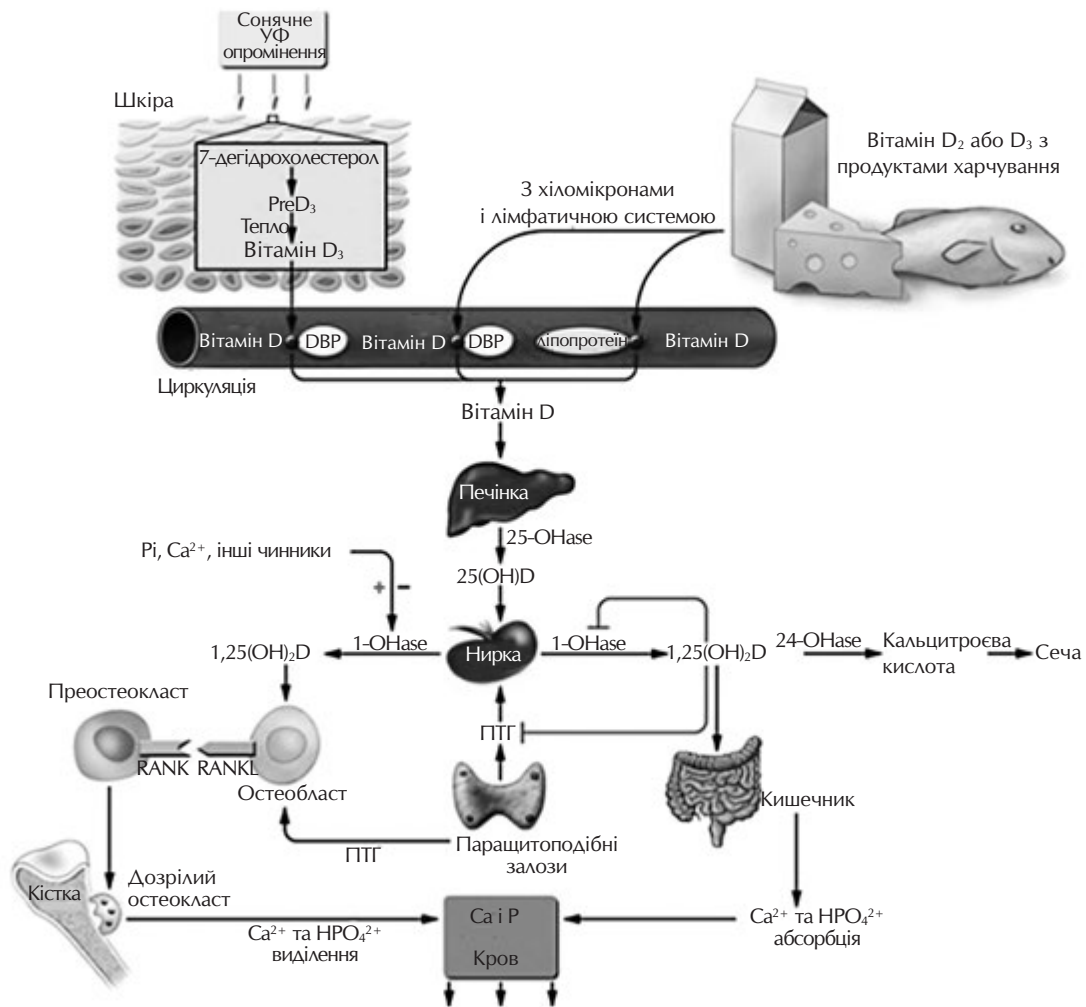


Рис. 2. Обмін вітаміну D в організмі [8] (25(OH)D — кальцидіол; 1,25(OH)<sub>2</sub>D — кальцитріол; 25-OHase — вітамін D 25-гідроксилаза; 1-OHase — 1 $\alpha$ -гідроксилаза; ПТГ — паратиреоїдний гормон; PreD<sub>3</sub> — превітамін D). Пояснення в тексті

- ступінь пігментації шкіри: що вона вища, то менше утворюється в ній вітаміну D, тому в країнах Африки у темношкірих осіб дефіцит вітаміну D більший;
- географічна широта: в країнах північних широт протягом жовтня — березня вітамін D майже не синтезується;
- тривалість дня: що вона менша, то менша тривалість сонячного опромінення і менше утворюється вітаміну D;
- пора року: дефіцит вітаміну D більший восени і взимку;
- погодні умови — кількість сонячних чи похмурих днів впливає на утворення вітаміну D;
- площа шкіри, яка не вкрита одягом: що вона менша, то більший дефіцит вітаміну D.

### Функції вітаміну D і його роль у профілактиці хвороб

Специфічні рецептори до вітаміну D (VDR) виявлено в більшості тканин організму людини (табл. 1), що забезпечує дію гормонально актив-

Таблиця 1  
Тканини, які мають VDR для експресії стероїдного гормону 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [6]

М'язи гладенькі	Жирова
М'язи серця	Надниркові залози
М'язова, ембріональна	Гіпофіз
Кісткова	Щитоподібна залоза
Хрящ	Прищитоподібні залози
Мозок	$\beta$ -Клітини підшлункової залози
Шлунок	Яєчко
Товста кишка	Над'яєчко
Тонка кишка	Передміхурова залоза
Ракові клітини	Яєчник
Шкіра	Молочна залоза
Волосяний фолікул	Плацента
Сітківка	Матка
Легені	Кістковий мозок
Нирки	Остеобласти
Печінка (плода)	Лімфоцити (B і T)
Привушні слинні залози	Тимус

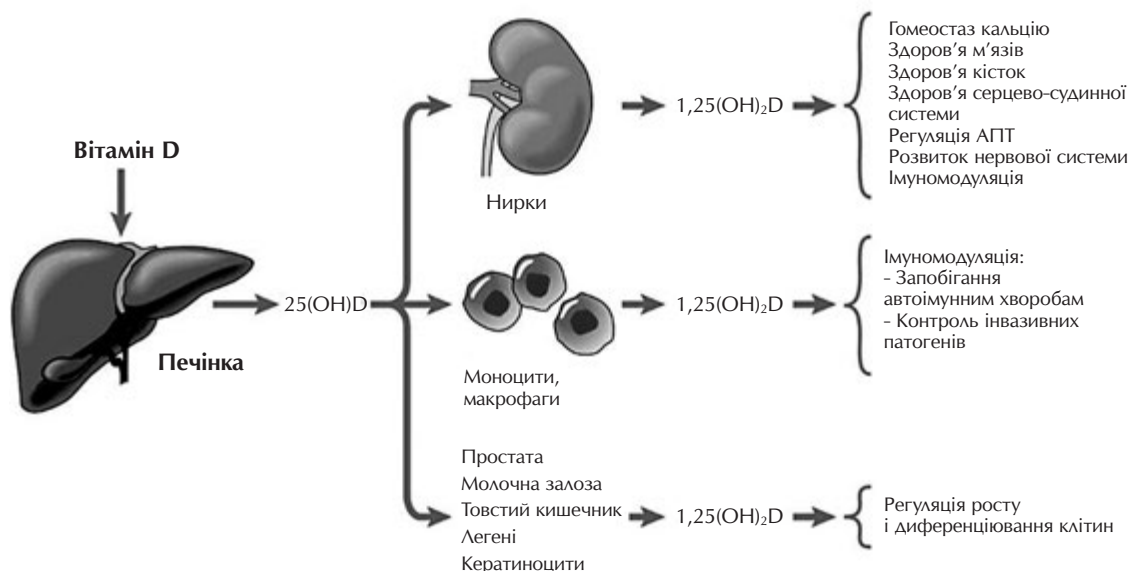


Рис. 3. Ендокринні, паракринні та внутрішньокринні функції вітаміну D [15]

них форм вітаміну D на організм. Дослідження протягом останніх двох десятиліть встановили, що різноманітні біологічні дії кальцитріолу, котрий вважають гормоном з огляду на особливості його механізму дії, ініціюються шляхом змін експресії генів VDR [5].

За даними огляду рандомізованих контрольованих досліджень, метааналізу та іншими доказами впливу вітаміну D на різні показники здоров'я зроблено висновок, що адекватний стан вітаміну D може захищати від низки захворювань і патологічних станів [3, 11, 12, 13]:

- порушення опорно-рухового апарату (м'язова слабкість, падіння, переломи, остеоартроз);
- інфекційних захворювань;
- аутоімунних захворювань, зокрема ревматоїдного артриту;
- антифосфоліпідного синдрому;
- серцево-судинних захворювань;
- цукрового діабету 1 та 2 типу;
- деяких різновидів раку;
- нейрокогнітивної дисфункції та психічних захворювань, зокрема шизофренії;
- шкірних захворювань, зокрема atopічного дерматиту, aloпеції;
- гострих і хронічних захворювань органів дихання, зокрема астми та туберкульозу;
- хвороби Крона та запальних захворювань кишечника;
- хвороб печінки;
- пародонтозу;
- безпліддя і несприятливих результатів вагітності та народження дитини, зокрема малої для свого гестаційного віку (SGA).

Крім того, дефіцит/недостатність вітаміну D асоціюється із вищою смертністю хворих з різними захворюваннями. Так, великий метааналіз зв'язку між концентрацією вітаміну D у крові та смертністю показав, що вміст 25(OH)D у сироватці

крові  $\leq 30$  нг/мл був пов'язаний з вищою смертністю від усіх причин, ніж рівень  $> 30$  нг/мл ( $p < 0,01$ ) [14]. Недавно опубліковане дослідження частоти преєклампсії у жінок з різним забезпеченням вітаміну D показало, що у жінок з достатнім забезпеченням цим вітаміном протягом 3-го триместру або в 1-му і 3-му триместрах вагітності ризик розвитку преєклампсії був значно нижчим [15].

У дослідженні, проведеному Лондонським університетом королеви Марії та опублікованому в *European Respiratory Journal*, було об'єднано дані 1850 хворих на туберкульоз із восьми країн (Велика Британія, Пакистан, Бангладеш, Індія, Індонезія, Монголія, Грузія, Гвінея-Бісау), які отримували лікування антибіотиками. Встановлено, що додавання до лікування антибіотиками вітаміну D прискорює очищення від бактерій туберкульозу легень осіб з мультирезистентним туберкульозом. Виявлено, що добавки вітаміну D є безпечними в дозах, які зазвичай використовують, без посилення серйозних побічних явищ [14].

Відомо, що основні метаболічні ефекти вітаміну D на різні органи і системи забезпечує кальцитріол (рис. 3).

#### Вплив на обмін кальцію

На відміну від кальцитріолу 25(OH)D чинить абсорбуючий ефект щодо кальцію лише у разі найнижчого вмісту вітаміну D. Про це свідчить той факт, що особи, котрі працюють улітку на відкритому повітрі, не мають гіперабсорбції кальцію, незважаючи на високу концентрацію в крові 25(OH)D. Крім того, попри високий рівень вітаміну D ефективність абсорбції кальцію може бути знижена до пасивних поглинальних значень за рахунок високого споживання кальцію [18]. Кальцитріол не забезпечує помітного абсорбційного ефекту кальцію у пацієнтів з термінальною

стадією ниркової недостатності [16]. Ефективність абсорбції кальцію порушується в умовах обмеженого надходження вітаміну D з продуктами харчування, незважаючи на нормальну чи навіть високу концентрацію кальцитріолу в сироватці крові [20].

Крім сприяння засвоєнню кальцію організмом, вітамін D через власні рецептори, розташовані на м'язових волокнах, які швидко скорочуються, ймовірно впливає на запобігання падінню, оскільки саме ці м'язи першими реагують при падінні людини [17], а вітамін D теоретично може збільшувати силу цих м'язів у дорослих осіб [22]. Багато досліджень показали зв'язок між низькими концентраціями вітаміну D та підвищеним ризиком переломів і падінь. Так, метааналіз 12 клінічних досліджень впливу вітаміну D на профілактику переломів виявив, що споживання близько 800 МО вітаміну D на добу зменшує переломи стегна та інших кісток (не хребців) приблизно на 20 % на відміну від дози 400 МО на добу. Зниження ризику падіння починається при споживанні 700 МО на добу та прогресивно збільшується при підвищенні дози [22, 18].

#### **Функції $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , не пов'язані з обміном кальцію**

Кальцитріол регулює не лише метаболізм кальцію та фосфору, він також може стимулювати утворення інсуліну в підшлунковій залозі та знижувати утворення реніну в нирках, взаємодіє з VDR у різних тканинах та клітинах і сприяє підтримці нормальної проліферації та диференціювання клітин.  $25(\text{OH})\text{D}$  також може перетворюватися на  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  у широкому спектрі клітин, зокрема в товстій кишці, простаті та молочній залозі. Вважають, що автокринна продукція  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  має важливе значення для регулювання росту і дозрівання клітин, що зменшує ризик їх трансформації у злоякісні. Також  $25(\text{OH})\text{D}$  метаболізується для утворення в  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  в макрофагах з участю 1-OHase. Експресія VDR та 1-OHase підвищується, коли ліпополісахари стимулюють комплекс толл-подібних рецепторів 1 і 2 (TLR2/1, мембранних білків, які відповідають за імунітет). Це спричиняє збільшення експресії VDR та 1-OHase. Збільшення утворення  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  підвищує ядерну експресію кателіцидину — білка з антимікробними функціями, який спричиняє руйнування інфекційних агентів, зокрема *Mycobacterium tuberculosis* [8].

#### **Вплив на імунну систему**

Виявлено новий клас запальних Т-клітин  $\text{CD4}^+$ , які продукують інтерлейкін-17 (ІЛ-17), котрий відіграє важливу роль при запальних станах і автоімунних захворюваннях. У 1980-х роках виявлено, що VDR розташовані на моноцитах периферичної крові людини та активованих В- і Т-клітинах. Подальші дослідження підтвердили, що VDR містяться в усіх основних Т-клітинних

лініях, а також на макрофагах/моноцитах. Встановлено, що вітамін D є інгібітором дозрівання дендритних клітин, стимулятором функції Т-клітин і диференціації та проліферації В-клітин. Він впливає на диференціювання Т-клітин, зумовлюючи переважний розвиток Т-хелперів-2 (активують В-лімфоцити і сприяють гуморальній імунній відповіді; продукують ІЛ-4, ІЛ-5 і ІЛ-10), а не Т-хелперів-1 (сприяють переважно клітинній імунній відповіді, активуючи макрофаги; основний їх цитокін — інтерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) [19]. Таким чином, вітамін D пригнічує Т-клітинну проліферацію, інгібує ІЛ-17 та IFN- $\gamma$  та індукує регуляторні Т-клітини і ІЛ-4, що забезпечує імуномодулювальний ефект вітаміну D завдяки прямій і непрямій регуляції Т-клітин. Нові дані свідчать про безпосередню їх регуляцію завдяки впливу саме  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  на Т-клітини інваріантних природних кілерів (iNKT). Для оптимальної експресії рецептора вітаміну D (VDR) у Т-клітинах та iNKT людини необхідно, щоб активація тривала протягом 72 год. Крім того, Т-клітини є потенційними автокринними джерелами  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , але лише через 48–72 год після активації. Ці дані підтверджують пізню дію вітаміну D на такі хвороби, як запальне захворювання кишечника та розсіяний склероз, за яких будуть корисними зниження рівня ІЛ-17 та IFN- $\gamma$  при індукції ІЛ-4 та ІЛ-10 [25]. Оскільки активна форма вітаміну D —  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  має прямий супресивний ефект на експресію ІЛ-17А в Т-клітинах як у людини, так і в миші, лікування ним мишей з експериментальним автоімунним енцефаломієлітом (мишача модель розсіяного склерозу) зменшувало параліч і прогресування захворювання і знижувало кількість ІЛ-17А-секретувальних Т-клітин  $\text{CD4}^+$  у периферичній та центральній нервовій системі. Встановлено, що механізм пригнічення експресії ІЛ-17А вітаміном  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  полягає в репресії транскрипції, опосередкованої рецептором вітаміну D [20].

З огляду на вплив вітаміну D на імунну систему, значну кількість досліджень було спрямовано на вивчення ролі цього вітаміну в патогенезі автоімунних хвороб, зокрема ендокринних.

Дослідження впливу дефіциту вітаміну D на розвиток нещодавно діагностованого цукрового діабету (ЦД) 1 типу та інших автоімунних захворювань, які можуть бути пов'язані з ЦД 1 типу (хвороби щитоподібної залози, целиакія, хвороба Аддісона, вітиліго та атрофічний гастрит), показало, що у 88 % пацієнтів з вперше діагностованим ЦД 1 типу було виявлено дефіцит вітаміну D. У 30 % цих пацієнтів були позитивними антитіла — маркери перніціозної анемії, в 24 % — антитіла, характерні для автоімунних хвороб щитоподібної залози, в 10 % — антитіла-маркери целиакії і 2 % мали вітиліго. Виявлено, що частота автоімунних хвороб щитоподібної залози і схильність до целиакії були більшими, а рівень вітаміну D нижчим у пацієнтів з ЦД 1

типу, ніж у здорових осіб контрольної групи. Крім того, пацієнти з аутоімунними хворобами щитоподібної залози мали нижчий рівень вітаміну D порівняно з особами без цих хвороб [21].

Визнано «некласичну» роль  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  при ЦД 1 типу як імунomodulatory, який впливає через рецептор вітаміну D (VDR), наявний на панкреатичних та імунних клітинах. Крім того, численними дослідженнями доведено наявність дефіциту вітаміну D при ЦД 1 типу, а коливання частоти ЦД 1 типу залежно від сезону та географічної широти можна частково пояснити пов'язаною з цим зміною рівня вітаміну D. Ретроспективні дослідження показали зниження частоти ЦД 1 типу за умови профілактики вітаміном D у період вагітності або дитинства [22].

Є дані, що ризик ЦД 1 типу значно знижується у немовлят, які отримують вітамін D пізніше 7-го місяця (відношення шансів – 0,71, 95 % довірчий інтервал – 0,60–0,84), із дозозалежним ефектом [29]. У Фінляндії частота ЦД 1 типу має сталу тенденцію до зменшення після активного впровадження в країні з 2003 р. фортифікації вітаміну D протягом усього життя, зокрема під час вагітності, причому більше зниження відзначене у дітей віком до 4 років [23]. Ще одне фінське когортне дослідження з участю 10 366 новонароджених дітей показало, що у разі регулярного вживання дітьми препаратів вітаміну D у дозі 2000 МО/добу протягом першого року життя знижується ризик розвитку ЦД 1 типу майже на 78 %, тоді як діти, які нерегулярно приймали вітамін D, з підозрою на наявність рахіту мали втричі вищий ризик ЦД 1 типу [31]. Вважають, що в дітей та підлітків з ЦД 1 типу вміст глікованого гемоглобіну ( $\text{HbA1c}$ ) – одного з показників якості лікування хвороби може бути зменшений завдяки вживанню вітаміну D навіть без зміни дози інсуліну [24].

Метааналіз, проведений у 2015 р., показав, що хвороба Грейвса, яка є аутоімунною патологією, виникає в 2,24 рази частіше в осіб з низьким рівнем вітаміну D, тобто недостатнє забезпечення вітаміном D може збільшувати ризик розвитку цієї патології [25]. За даними іншого метааналізу, проведеного в 2017 р., зроблено висновок, що рецидиви хвороби Грейвса виникають у 3,3 рази частіше в осіб з низьким вмістом вітаміну D, а рівень у сироватці крові  $25(\text{OH})\text{D}$  може бути незалежним фактором ризику для прогнозування рецидивів хвороби після припинення антитиреоїдної терапії [34].

#### **Вплив на злоякісні новоутворення**

Відомо, що вітамін D зменшує проліферацію клітин і посилює диференціювання клітин, зупиняє ріст нових кровоносних судин, чинить значну протизапальну дію. В низці досліджень доведено наявність зв'язку між низьким рівнем вітаміну D і підвищеним ризиком раку з найсильнішими доказа-

ми щодо розвитку колоректального раку. У дослідженні Крейтонського університету встановлено, що частота діагностування раку у жінок у постменопаузі, які щодня отримували 1100 МО вітаміну  $\text{D}_3$  (і кальцій) протягом 4 років, по завершенні спостереження була на 77 % менше, ніж в осіб, котрі приймали плацебо [26]. Спостережне дослідження із залученням медичних працівників (Professionals Follow-up Study) показало, що в осіб з високими концентраціями вітаміну D була вдвічі меншою частота раку товстої кишки, ніж у тих, хто мав низькі його концентрації [36]. Проведене в 2009 р. у США дослідження серед чоловіків та жінок виявило позитивний вплив на частоту раку підшлункової залози високих концентрацій вітаміну D порівняно з низькими [27].

Дослідження, в якому використовували для профілактики низькі дози вітаміну D, не показало суттєвих змін щодо зменшення частоти деяких видів раку. Так, у жінок, які отримували 400 МО вітаміну  $\text{D}_3$  (і кальцій), ризик раку молочної залози не був нижчим порівняно з особами, котрі приймали плацебо [28].

#### **Вплив на серцево-судинну систему**

Е. Theodoratou зі співавт. [29] припускають, що низький рівень  $25(\text{OH})\text{D}$  є незалежним чинником ризику серцево-судинних подій. Автори пояснюють це тим, що як VDR, так і  $1\alpha$ -гідроксилаза, відповідальна за активацію вітаміну D, експресуються в кардіоміоцитах та інших клітинах серцево-судинної системи [30]. Дослідження також довели безпосередній вплив активної форми вітаміну D –  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  на серцево-судинну систему завдяки зменшенню запалення, контролю активності деяких металопротеїназ, які беруть участь у кальцифікації судин [31], та поліпшенню ендотеліальної функції, зокрема у хворих на цукровий діабет 2 типу [32].

#### **Вплив на вірусні інфекції**

Японські дослідники проаналізували вплив дефіциту вітаміну D на ризик грипу у великій когорті працівників і показали, що, незважаючи на те, що концентрація  $25(\text{OH})\text{D}$  у сироватці крові помітно не впливала на епізоди грипу, достатнє забезпечення вітаміном D ( $\geq 30$  нг/мл) серед невакцинованих осіб асоціювалося із значно меншим ризиком інфекції (відношення шансів – 0,14, 95 % довірчий інтервал – 0,03–0,74) [33].

#### **Інші впливи**

У вагітних жінок споживання вітаміну D більше 2 міс значно зменшило ризик народження дітей, малих для свого гестаційного віку (SGA), порівняно із вагітними жінками, які його не отримували [44].

Дослідження, присвячене вивченню можливого впливу вітаміну D на андрогенну і локальну алопе-

цію, показало, що вміст VDR у тканинах був нижчим у хворих жінок і чоловіків з обома видами алопеції порівняно з контрольною групою. Це дало підстави припустити важливу роль VDR у патогенезі андрогенної та локальної алопеції [34].

А. G. Pittas зі співавт. [35] показали, що вітамін D може знизити ризик цукрового діабету 2 типу: в осіб віком 65 років і старше, які отримували 700 МО вітаміну D (і кальцій), упродовж 3 років спостерігали менше підвищення рівня глюкози в плазмі натще порівняно з тими, хто отримував плацебо.

Норвезьке дослідження показало позитивний вплив високих доз вітаміну D (20 000 або 40 000 МО щотижня) на стан депресії (за шкалою симптомів депресії) в осіб із надмірною масою тіла, які отримували таке лікування протягом року, порівняно з тими, хто отримував плацебо [36].

### **Клінічні вияви дефіциту вітаміну D**

Дефіцит вітаміну D має різні вияви з боку кісток та інших органів і систем. Основним ускладненням цього патологічного стану є так званий харчовий рахіт — розлад, який характеризується патологією диференціації хондроцитів і мінералізації ростової пластинки, а також дефектом мінералізації кісток унаслідок дефіциту вітаміну D та/або низького споживання кальцію.

У консенсусних рекомендаціях щодо профілактики і лікування рахіту, зумовленого недостатнім забезпеченням організму вітаміном D, наведено клінічні особливості цього стану [37]:

#### *кісткові ознаки та симптоми:*

- набряклі зап'ястя і щиколотки;
- затримка закриття тім'ячка (зазвичай закрите до 2 років);
- затримка прорізування зубів (різців до 10-го місяця немає, молярів — до 18-го місяця);
- деформація ніг (*genu varum*, *genu valgum*, деформація *windswept* (одне коліно має вальгусну, а інше — варусну деформацію);
- рахітний розарій (розширені костохондральні суглоби ребер — вузликівість у костохондральних стиках);
- виступний великий лоб;
- пом'якшення кісток черепа, зазвичай помітне при пальпації черепних швів у перші 3 міс);
- біль у кістках, неспокій та дратівливість;

#### *рентгенографічні особливості:*

- метафізи розширені, розріджені, з грубими трабекулярними змінами;
  - розширені ростові пластини;
  - остеопенія;
  - деформації таза, зокрема звуження виходу з нього (під час пологів є ризик механічної перешкоди для проходження плода та його смерті);
  - у перспективі прогресування деформацій до клінічно наявних;
  - перелом за мінімальної травми;
- некісткові вияви:*

- гіпокальціємічні напади і тетанія;
- гіпокальціємічна дилатаційна кардіоміопатія (серцева недостатність, аритмія, зупинка серця, смерть);
- затримка росту і погане лінійне зростання;
- затримка грубих рухових (фізичних) навичок з м'язовою слабкістю;
- підвищений внутрішньочерепний тиск.

Хоча формування рахіту залежить не лише від забезпеченості організму вітаміном D і кальцієм, а і від дефіциту вітамінів A, B<sub>1</sub>, C, мікроелементів (цинк, мідь, магній, кобальт), дефіцит кальциферолу при формуванні цієї патології є визначальним.

Клінічні та біохімічні вияви рахіту залежать від ступеня і тривалості дефіциту вітаміну D і, як наслідок, — від порушень кальцієвого обміну. Традиційно виділяють три стадії розвитку рахіту.

**Стадія 1.** Остеопенія з гіпокальціємією, нормальний вміст у сироватці фосфору (P), паратгормону (ПТГ), помірно підвищена активність лужної фосфатази (ЛФ), каналіцева реабсорбція Ca і P нормальна. Ця стадія є минущою.

**Стадія 2.** Виявляється підвищеним рівнем у крові ПТГ, що забезпечує нормалізацію на певному етапі рівня Ca в сироватці крові внаслідок демінералізації кісток, супроводжується болем у них (вміст Ca в сироватці крові може бути нормальним чи вже зниженим). Величина співвідношення Ca: P — 3:1 або 4:1 (у нормі — 2:1), підвищена активність ЛФ, каналіцева реабсорбція Ca збільшена, P — знижена. Це призводить до гіперамінацидурії, втрати P із сечею, збільшення активності кислої фосфатази. На рентгенограмі спостерігають ознаки остеопорозу, зміни метафізів та епіфізів кісток.

**Стадія 3.** Розвивається за тяжкого тривалого дефіциту вітаміну D. Характерне зниження рівня в сироватці крові Ca і P, підвищення вмісту ЛФ і ПТГ, гіпоаміноацидурія. Спостерігають неврологічні аномалії у вигляді гіпотонії, активних симптомів Труссо, Хвостека, слабкості дихальних м'язів із задишкою, хрипами. На рентгенограмах кісток — значні остеопоротичні зміни.

Причинами рахіту можуть бути також інші патологічні стани, зокрема дефекти утворення 1,25(OH)<sub>2</sub>D, спадковий вітамін D-резистентний (або залежний) рахіт I типу (мутація, яка знижує активність ниркової гідроксилази), резистентність органів-мішеней до 1,25(OH)<sub>2</sub>D (спадковий вітамін D-залежний рахіт II типу внаслідок мутації у генах VDR), сімейний, X-зчеплений гіпофосфатемічний рахіт (дефект ниркових каналців у транспорті P), хронічне захворювання нирок, синдром Фанконі тощо.

### **Діагностика дефіциту вітаміну D**

Традиційно до груп ризику щодо дефіциту вітаміну D відносять дітей, вагітних жінок та осіб похилого віку. Крім того, кандидатами на проведення скринінгу на дефіцит вітаміну D є діти і дорослі з такими патологічними станами, як:

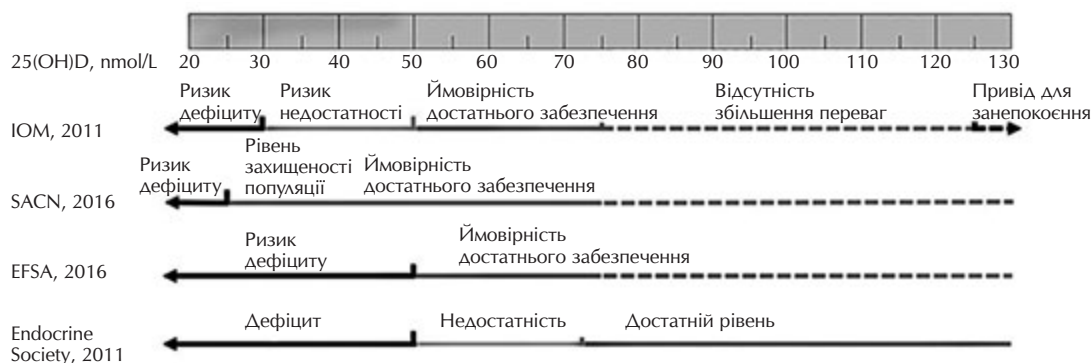


Рис. 4. Порогові показники концентрації 25(OH)D для визначення дефіциту, недостатності та достатнього забезпечення вітаміном D [3]: IOM — Інститут медицини (США); SACN — Науково-консультативний комітет з питань харчування; EFSA — Європейський орган з безпеки харчових продуктів; Endocrine Society — Ендокринологічне товариство. Штрихові лінії показані для діапазонів 25(OH)D, в яких група з консенсусу не мала прямих доказів щодо дефіциту, достатності вітаміну D або ризику заподіяння шкоди від його високого вмісту в організмі

- рахіт;
- остеомаліяція;
- остеопороз;
- хронічна хвороба нирок;
- печінкова недостатність;
- синдроми мальабсорбції (муковісцидоз, запальні захворювання кишечника, хвороба Крона, стан після бариатричної хірургії, радіаційний ентерит);
- гіперпаратиреоз;
- гіпокальціємія;
- надлишкова маса тіла;
- нетравматичні переломи в анамнезі;
- гранулематози (саркоїдоз, туберкульоз тощо).

Також дефіцит вітаміну D може мати місце у вагітних жінок та жінок, які годують груддю, хворих з деякими видами лімфом, осіб, котрі вживають певні лікарські препарати, які збільшують катаболізм 25(OH)D, зокрема протисудомні, глюкокортикоїди, препарати від СНІДу, холестирамін, протигрибкові (наприклад, кетоконазол).

Чинниками ризику дефіциту вітаміну D (розвитку рахіту) вважають життя в північних широтах ( $> 30^\circ$ ), темне забарвлення шкіри, зниження впливу сонячних променів, для немовлят — дефіцит вітаміну D у матері під час вагітності, дієти з низьким вмістом Ca, P і вітаміну D (наприклад, пізніе грудне вигодовування, «безмолочні», безлактозні дієти), макробіотичні, суворі веганські дієти, дієти з високим вмістом фітинової кислоти (наприклад, споживання чапати), тривале парентеральне харчування в дитинстві з недостатнім довшим постачанням Ca і P, кишкова мальабсорбція, захворювання печінки (зменшення утворення 25(OH)D<sub>3</sub>) і жовчного міхура (близько 80 % вітаміну D всмоктується в тонкому кишечнику за умови нормальної секреції жовчі), прискорення метаболізму 25(OH)D унаслідок індукції ферменту, зокрема антиконвульсантами.

Для визначення стану забезпечення організму вітаміном D і діагностики його дефіциту рекомендо-

вано визначати вміст у сироватці крові 25(OH)D, який є основною формою вітаміну D, має період напіврозпаду 2–3 тиж, на відміну від 1,25(OH)<sub>2</sub>D, в якого період напіврозпаду становить близько 4 год і концентрація в сироватці крові в 1000 разів нижча, ніж 25(OH)D. Рівень 1,25(OH)<sub>2</sub>D у крові регулюється вмістом ПТГ, Ca та P і може бути нормальним або навіть підвищеним у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D унаслідок вторинного гіперпаратиреозу. Тому вимірювання рівня 1,25(OH)<sub>2</sub>D не відображує стан вітаміну D. Цей показник корисний лише при набутих і спадкових розладах метаболізму 25(OH)D і фосфатів, зокрема при хронічних захворюваннях нирок, спадкових фосфатдефіцитних розладах, онкогенних остеомаліяціях, псевдовітамін-D-дефіцитному рахіті, вітамін-D-резистентному рахіті, а також при хронічних гранульоматозних розладах, таких як саркоїдоз і деякі лімфоми [38].

Дефіцит вітаміну D традиційно діагностують при вмісті 25(OH)D  $< 20$  нг/мл (50 нмоль/л), його недостатність — при 21–29 нг/мл (52,5–72,5 нмоль/л). Достатньою вважають забезпеченість вітаміном при рівні 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л).

У рекомендаціях і клінічних настановах різних країн та організацій існують відмінності щодо діапазону вмісту вітаміну D для визначення його дефіциту, недостатності та достатнього забезпечення (рис. 4).

У разі клінічних ознак порушень обміну вітаміну D для діагностування його причини проводять

Таблиця 2  
Норми кальцію в крові дітей

Діти	Загальний Ca	Іонізований Ca <sup>2+</sup>
Недоношені	7,2–9,2 мг/дл (1,8–2,3 ммоль/л)	5,2–5,8 мг/дл (1,3–1,5 ммоль/л)
Доношені раннього віку	8,0–10,4 мг/дл (2,0–2,6 ммоль/л)	4,0–5,0 мг/дл (1,0–1,3 ммоль/л)
Більш старші діти і підлітки	8,7–10,8 мг/дл (2,2–2,7 ммоль/л)	4,6–5,0 мг/дл (1,1–1,3 ммоль/л)

визначення вмісту в крові загального та іонізованого Са ( $\text{Ca}^{2+}$ ), Р, ПТГ, ЛФ, екскреції Са і Р із сечею, інші дослідження, зокрема рентгенографію, денситометрію тощо.

При оцінці отриманих результатів слід ураховувати вікові нормативи. Зокрема в дітей різного віку норма вмісту Са в крові відрізняється (табл. 2).

### **Лікування і профілактика дефіциту вітаміну D**

Відомо, що природне харчування не забезпечує дитині добову потребу в 400–500 МО вітаміну D, грудне молоко містить близько 30–50 МО/л, коров'яче молоко – 20–30 МО/л, яєчний жовток – 20–50 МО/10 г.

Кандидатами на превентивне лікування вітаміном D пізніше 12-місячного віку у разі відсутності надходження його з їжею є діти із симптомами недостатності вітаміну D в анамнезі, діти та дорослі з високим ризиком дефіциту вітаміну D унаслідок наявності чинників або умов, які знижують синтез або засвоєння вітаміну D, вагітні жінки [48].

М. F. Holick зі співавт. [49] довели, що цільовий діапазон 25(OH)D ( $> 30$  нг/мл) може бути досягнутий у більшості осіб у разі споживання приблизно 1000 МО на добу вітаміну D<sub>3</sub>, що для осіб віком 9 років і старше становить четверту частину від верхньої межі його безпечного споживання – 4000 МО на добу за даними National Academy of Sciences–Institute of Medicine [50].

Під час прийому препаратів вітаміну D слід ураховувати можливість впливу деяких препаратів, які погіршують ефективність лікування. Зокрема кортикостероїди можуть зменшити всмоктування кальцію в кишечнику, що призводить до порушення обміну вітаміну D; оскільки вітамін D є жиророзчинним, орлістат і холестирамін можуть знизити його всмоктування, його слід приймати через декілька годин після прийому зазначених препаратів; фенобарбітал і фенітоїн збільшують печінковий метаболізм вітаміну D до неактивних сполук та зменшують засвоєння кальцію, що також погіршує метаболізм вітаміну D [50].

Глобальний консенсус щодо профілактики дефіциту вітаміну D [48] надає рекомендації щодо споживання кальцію для профілактики рахіту:

- для немовлят віком 0–6 та 6–12 міс адекватне споживання кальцію становить відповідно 200 та 260 мг/добу;
- дітям старше 12 міс вміст кальцію в їжі менше 300 мг/добу збільшує ризик рахіту, незалежно від рівня 25(OH)D у сироватці крові;
- дітям старше 12 міс достатнім є споживання кальцію у дозі понад 500 мг/добу, недостатнім – у дозі 300–500 мг/добу, дефіцитом вважають споживання кальцію менше 300 мг/добу.

Для профілактики рахіту та остеомаліції додавання вітаміну D у кількості 400 МО/добу (10 мкг)<sup>1</sup> є достатнім і рекомендується для всіх немовлят від народження до 12-місячного віку незалежно від способу годування. Пізніше 12-го місяця всі діти та дорослі мають задовольняти харчову потребу у вітаміні D через дієту та/або добавки у кількості не менше 600 МО на добу (15 мкг). Проте вважають, що для забезпечення усього потенціалу функцій вітаміну D в організмі, стабільного підвищення рівня у крові 25(OH)D понад 30 нг/мл (75 нмоль/л) може знадобитися щонайменше 1000 МО/добу вітаміну D [49].

Для лікування харчового рахіту мінімальна рекомендована доза вітаміну D становить 2000 МО/добу (50 мкг), яку слід приймати щонайменше 3 міс. Одночасно з вітаміном D рекомендують вживати кальцій у дозі 500 мг/добу з продуктами харчування або у таблетках, незалежно від віку хворого чи його маси тіла.

Група експертів на чолі з М. Holick пропонує починати лікування дефіциту вітаміну D у дітей віком 1–18 років з дози 2000 МО/добу вітаміну D<sub>2</sub> або D<sub>3</sub> протягом принаймні 6 тиж чи з дози 50 000 МО вітаміну D<sub>2</sub> один раз на тиждень упродовж не менше 6 тиж для досягнення рівня 25(OH)D у крові понад 30 нг/мл з переходом на підтримувальну терапію в дозі 600–1000 МО/добу, хоча деяким дітям може знадобитися більша тривалість – 12 тиж і довше. Дорослим з дефіцитом вітаміну D слід вживати 50 000 МО вітаміну D<sub>2</sub> або D<sub>3</sub> один раз на тиждень протягом 8 тиж чи по 6000 МО щодня до досягнення нормального рівня 25(OH)D у крові ( $> 30$  нг/мл) з тривалим прийомом підтримувальної дози 1500–2000 МО/добу. Обґрунтований верхній допустимий рівень споживання вітаміну D для дітей віком до 1 року становить 2000 МО/добу, для дорослих – 10 000 МО/добу [49]. Тривалий прийом (понад 6 років) дорослими по 50 000 МО вітаміну D<sub>2</sub> кожні 2 тиж (3000 МО/добу) не спричиняє негативних змін вмісту кальцію в сироватці крові та ознак токсичності [1].

Особлива категорія – хворі з ожирінням, поширеність якого стрімко зростає в усьому світі та зокрема в Україні. Низка досліджень показали, що ці хворі мають дефіцит вітаміну D або високий ризик його розвитку. З іншого боку, низьке споживання вітаміну D є незалежним чинником ризику ожиріння, що може бути зумовлено впливом  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  на гальмування адипогенезу чи рівень лептину. Отже, ожиріння може бути наслідком недостатності вітаміну D та/або причиною недостатності вітаміну D [52]. Коли хворі з ожирінням зазнають впливу сонячного/ультрафіолетового опромінення або отримують перорально вітамін D<sub>2</sub> у лікувальних дозах, в їх крові рівень

<sup>1</sup> МО вітаміну D еквівалентна 0,025 мкг холе- або ергокальциферолу.

Таблиця 3

Норми споживання вітаміну D, рекомендовані Інститутом медицини (США) та Комітетом практичних настанов [49]

Вікова група	Рекомендації Інституту медицини			Рекомендації Комітету практичних настанов для пацієнтів з ризиком дефіциту вітаміну D		
	Адекватне споживання	Середня норма споживання	Рекомендовані харчові норми	Верхній допустимий рівень споживання	Щоденне споживання	Верхній допустимий рівень споживання
<i>Немовлята</i>						
0–6 міс	400 МО (10 мкг)			1000 МО (25 мкг)	400–1000 МО	2000 МО
6–12 міс	400 МО (10 мкг)			1500 МО (38 мкг)	400–1000 МО	2000 МО
<i>Діти</i>						
1–3 роки		400 МО (10 мкг)	600 МО (15 мкг)	2500 МО (63 мкг)	600–1000 МО	4000 МО
4–8 років		400 МО (10 мкг)	600 МО (15 мкг)	3000 МО (75 мкг)	600–1000 МО	4000 МО
<i>Чоловіки</i>						
9–13 років		400 МО (10 мкг)	600 МО (15 мкг)	4000 МО (100 мкг)	600–1000 МО	4000 МО
14–18 років		400 МО (10 мкг)	600 МО (15 мкг)	4000 МО (100 мкг)	600–1000 МО	4000 МО
19–30 років		400 МО (10 мкг)	600 МО (15 мкг)	4000 МО (100 мкг)	1500–2000 МО	10000 МО
31–50 років		400 МО (10 мкг)	600 МО (15 мкг)	4000 МО (100 мкг)	1500–2000 МО	10000 МО
51–70 років		400 МО (10 мкг)	600 МО (15 мкг)	4000 МО (100 мкг)	1500–2000 МО	10000 МО
> 70 років		400 МО (10 мкг)	800 МО (20 мкг)	4000 МО (100 мкг)	1500–2000 МО	10000 МО
<i>Жінки</i>						
9–13 років		400 МО (10 мкг)	600 МО (15 мкг)	4000 МО (100 мкг)	600–1000 МО	4000 МО
14–18 років		400 МО (10 мкг)	600 МО (15 мкг)	4000 МО (100 мкг)	600–1000 МО	4000 МО
19–30 років		400 МО (10 мкг)	600 МО (15 мкг)	4000 МО (100 мкг)	1500–2000 МО	10000 МО
31–50 років		400 МО (10 мкг)	600 МО (15 мкг)	4000 МО (100 мкг)	1500–2000 МО	10000 МО
51–70 років		400 МО (10 мкг)	600 МО (15 мкг)	4000 МО (100 мкг)	1500–2000 МО	10000 МО
> 70 років		400 МО (10 мкг)	800 МО (20 мкг)	4000 МО (100 мкг)	1500–2000 МО	10000 МО
<i>Вагітні</i>						
14–18 років		400 МО (10 мкг)	600 МО (15 мкг)	4000 МО (100 мкг)	600–1000 МО	4000 МО
19–30 років		400 МО (10 мкг)	600 МО (15 мкг)	4000 МО (100 мкг)	1500–2000 МО	10000 МО
31–50 років		400 МО (10 мкг)	600 МО (15 мкг)	4000 МО (100 мкг)	1500–2000 МО	10000 МО
<i>Жінки, які годують груддю*</i>						
14–18 років		400 МО (10 мкг)	600 МО (15 мкг)	4000 МО (100 мкг)	600–1000 МО	4000 МО
19–30 років		400 МО (10 мкг)	600 МО (15 мкг)	4000 МО (100 мкг)	1500–2000 МО	10000 МО
31–50 років		400 МО (10 мкг)	600 МО (15 мкг)	4000 МО (100 мкг)	1500–2000 МО	10000 МО

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

25(OH) D зростає не більше ніж на 50 % порівняно з особами без ожиріння. Тому для профілактики та лікування дефіциту вітаміну D такі хворі мають отримувати принаймні у 2–3 рази вищі дози вітаміну D (понад 6000–10 000 МО/добу), а після досягнення нормального рівня в сироватці крові 25(OH)D – підтримувальну дозу (3 000–6 000 МО/добу).

Для відновлення дефіциту вітаміну D вітамін D<sub>3</sub> є кращим, ніж вітамін D<sub>2</sub> [53]. Причому пероральний прийом вітаміну D швидше відновлює рівень 25(OH)D, ніж внутрішньом'язове його введення.

Найкраще організм забезпечується вітаміном D під час сонячних ванн (ультрафіолетового опромінення). Вплив 1 мінімальної еритематозної дози<sup>2</sup> (MED) сприяє утворенню в шкірі вітаміну D еквівалентно його пероральному прийому

10 000–25 000 МО (при опроміненні рук і ніг до 0,5 MED утворюється близько 3000 МО).

Серед продуктів харчування найбільша кількість вітаміну D міститься в олії печінки тріски (400–1000 МО в 1 чайній ложці), свіжому виловленому дикому лососі (600–1000 МО/100 г, в свіжому, вирощеному штучно лососі – в 4 рази менше), грибах шиїтаке, висушених на сонці (в свіжих – в 16 разів менше). Консервовані сардина, скумбрія, лосось, тунець містять до 300 МО/100 г продукту.

Особи віком понад 18 років, які більш ніж 6 років отримували 50 000 МО вітаміну D<sub>2</sub> кожні 2 тиж (еквівалентно 3000 МО/добу), мали нормальний рівень кальцію в сироватці крові за відсутності ознак токсичності [54].

Норми рекомендованого споживання вітаміну D наведено в табл. 3.

**Конфлікту інтересів немає.**

## ЛІТЕРАТУРА

- Ganji V., Zhang X., Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and prevalence estimates of hypovitaminosis D in the U.S. population based on assay-adjusted data // *J Nutr.* – 2012. – Vol. 142(3). – P. 498–507.
- Greene-Finestone L. S., Berger C., de Groh M. et al. 25Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates // *Osteoporos Int.* – 2011. – Vol. 22(5). – P. 1389–1399.
- Roth D. E., Abrams S. A., Aloia J. et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency. – P. a roadmap for action in low – and middle-income countries // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2018. – N 1. – P. 44–79. <https://doi.org/10.1111/nyas.13968>
- Hossein-nezhad A., Holick M. F. Vitamin D for health: A global perspective // *Mayo Clinic. Proceedings.* – 2013. – Vol. 88, N 7. – P. 720–755.
- Gonzalez-Gross M., Valtuena J., Breidenassel C. et al. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study // *Br. J. Nutr.* – 2012. – Vol. 107(5). – P. 755–764.
- Van Schoor N. M., Lips P. Worldwide vitamin D status // *Best Pract Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 25(4). – P. 671–680.
- Holick M. F. Vitamin D deficiency // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 266–281. [Doi:10.1056/NEJMra070553](https://doi.org/10.1056/NEJMra070553)
- Holick M. F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116(8). – P. 2062–2072. [Doi:10.1172/JCI29449](https://doi.org/10.1172/JCI29449).
- Haussler M. R., Whitfield G. K., Haussler C. A. et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed // *J. Bone. Miner. Res.* – 1998. – Vol. 13(3). – P. 325–349.
- Norman A. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health // *The American Journal of Clinical Nutrition.* – 2008. – Vol. 88, N 2. – P. 491S–499S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.491S>
- Pludowski P., Holick M. F., Pilz S. et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence // *Autoimmun Rev.* – 2013. – Vol. 12(10). – P. 976–989. [Doi:10.1016/j.autrev.2013.02.004](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.02.004).
- Hossein-Nezhad A., Holick M. F. Vitamin D for health: a global perspective // *Mayo Clin Proc.* – 2013. – Vol. 88(7). – P. 720–755.
- Riancho-Zarrabeitia L., Cuberia M., Muñoz P. et al. Vitamin D and antiphospholipid syndrome: A retrospective cohort study and meta-analysis // *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* – 2017. [doi:10.1016/j.semarthrit.2017.10.007](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.10.007).
- Garland C. F., Kim J. J., Mohr S. B. et al. Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxyvitamin D // *Am. J. Public Health.* – 2014. – Vol. 104(8). – P. e43–50. [Doi:10.2105/AJPH.2014.302034](https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302034).
- Benachi A., Baptiste A., Taieb J. et al. Relationship between vitamin D status in pregnancy and the risk for preeclampsia: A nested case-control study // *Clin. Nutr.* – 2019. – [doi:10.1016/j.clnu.2019.02.015](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.02.015).
- Jolliffe D. A., Ganmaa D., Wejse C. et al. Adjunctive vitamin D in tuberculosis treatment: meta-analysis of individual participant data // *European Respiratory Journal.* – 2019. – [DOI:10.1183/13993003.02003-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.02003-2018).
- Hollis B. W., Wagner C. L. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern // *CMAJ.* – 2006. – Vol. 174(9). – P. 1287–1290. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060149>.
- Heaney R. P. 25-Hydroxyvitamin D and calcium absorption // *The American Journal of Clinical Nutrition.* – 2011. – Vol. 93, N1. – P. 220–221. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.004838>.
- Lund R. J., Andress D. L., Amdahl M., Williams L. A., Heaney R. P. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients // *Am. J. Nephrol.* – 2010. – Vol. 31. – P. 165–170. <https://doi.org/10.1159/000266204>.
- Nordin B. Ch. Calcium absorption revisited // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 92. – P. 673–674. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.30136>.
- Liebman B. From sun & sea: new study puts vitamin D & omega-3s to the test // *Nutrition Action Healthletter.* – 2009. – P. 3–7.
- Harvard School of Public Health Nutrition Source. Vitamin D and health. [www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/what-should-you-eat/vitamin-d/index.html](http://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/what-should-you-eat/vitamin-d/index.html). Accessed August 30, 2010.
- Bischoff-Ferrari H. A., Willett W. C., Wong J. B. et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169. – P. 551–561.
- Goldsmith J. R. Vitamin D as an Immunomodulator: Risks with deficiencies and benefits of supplementation // *Healthcare (Basel).* – 2015. – Vol. 3(2). – P. 219–232. [Doi:10.3390/healthcare3020219](https://doi.org/10.3390/healthcare3020219)

<sup>2</sup> MED – невелика рожевість шкіри через 24 год після впливу опромінення.

- 25 Cantorna M. T., Snyder L., Lin Y. D., Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D regulation of T cells // *Nutrients*. — 2015. — Vol. 7 (4). — P. 3011—3021. Doi:10.3390/nu7043011.
- 26 Joshi S., Pantalena L. C., Liu X. K. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A // *Mol. Cell. Biol.* — 2011. — Vol. 31 (17). — P. 3653—3669. Doi:10.1128/MCB.05020—11.
- 27 Efe B., Akdere G., Yorulmaz G. Vitamin D levels in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus and relation ship with organ specific autoimmune disorders // *Endocrine Abstracts*. — 2017. — 49 EP418. DOI:10.1530/endoabs.49.EP418.
- 28 Chakhtoura M., Azar S. T. The role of vitamin d deficiency in the incidence, progression, and complications of type 1 diabetes mellitus // *Int. J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 148673. Doi:10.1155/2013/148673
- 29 Antico A., Tampoia M., Tozzoli R., Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature // *Autoimmun Rev.* — 2012. — Vol. 12 (2). — P. 127—136. Doi:10.1016/j.autrev.2012.07.007.
- 30 Harjutsalo V., Sund R., Knip M., Groop P. H. Incidence of type 1 diabetes in Finland // *JAMA*. — 2013. — Vol. 310(4). — P. 427—428. Doi:10.1001/jama.2013.8399.
- 31 Hyppönen E. et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study // *The Lancet*. — Vol. 358, N 9292. — P. 1500—1503.
- 32 Ordooei M., Shojaoddiny-Ardekani A., Hoseinipoor S. H., Miroliai M., Zare-Zardini H. Effect of vitamin D on HbA1c levels of children and adolescents with diabetes mellitus type 1 // *Minerva Pediatr.* — 2017. — Vol. 69(5). — P. 391—395. Doi:10.23736/S0026—4946.16.04145—1.
- 33 Xu M. Y., Cao B., Yin J. et al. Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update // *Nutrients*. — 2015. — Vol. 7 (5). — P. 3813—3827. Doi: 10.3390/nu7053813
- 34 Ahn H. Y., Chung Y. J., Cho B. Y. Serum 25-hydroxyvitamin D might be an independent prognostic factor for Graves disease recurrence // *Medicine (Baltimore)*. — 2017. — Vol. 96 (31). — e7700. Doi:10.1097/MD.0000000000007700.
- 35 Lappe J. M., Travers-Gustafson D., Davies K. M. et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 85. — P. 1586—1591.
- 36 Ahn J., Peters U., Albanes D. et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 2008. — Vol. 100. — P. 796—804.
- 37 Tolzenberg-Solomon R. Z., Hayes R. B., Horst R. L. et al. Serum vitamin D and risk of pancreatic cancer in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Screening Trial // *Cancer. Res.* — 2009. — Vol. 69. — P. 1439—1447.
- 38 Chlebowski R. T., Johnson K. C., Kooperberg C. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 2008. — Vol. 100. — P. 1581—1591.
- 39 Theodoratou E., Tzoulaki I., Zgaga L., Ioannidis J. P. Vitamin D and multiple health: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials // *BMJ*. — 2014. — Vol. 348. — g2035
- 40 Tishkoff D. X., Nibbelink K. A., Holmberg K. H., Dandu L., Simpson R. U. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knock out cardiomyocyte contractility // *Endocrinology*. — 2008. — Vol. 149. — P. 558—564.
- 41 Zittermann A., Schleithoff S. S., Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification // *Curr Opin Lipidol.* — 2007. — Vol. 18. — P. 41—46.
- 42 Sugden J. A., Davies J. I., Witham M. D., Morris A. D., Struthers A. D. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels // *Diabet Med.* — 2008. — Vol. 25. — P. 320—325.
- 43 Nanri A., Nakamoto K., Sakamoto N. et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with influenza in case-control study nested in a cohort of Japanese employees // *Clin. Nutr.* — 2017. — Vol. 36 (5). — P. 1288—1293. Doi:10.1016/j.clnu.2016.08.016.
- 44 Rui-xue Tao, Deng-hon Meng, Jing-jing Li et al. Current recommended Vitamin D prenatal supplementation and fetal growth // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2018. — Vol. 103 (1). — P. 244—252.
- 45 Fawzi M. M., Mahmoud S. B., Ahmed S. F., Shaker O. G. Assessment of vitamin D receptors in alopecia areata and androgenetic alopecia // *J. Cosmet. Dermatol.* — 2016. — Vol. 15 (4). — P. 318—323. Doi:10.1111/jocd.12224
- 46 Pittas A. G., Harris S. S., Stark P. C., Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — P. 980—986.
- 47 Jorde R., Sneve M., Figenschau Y. et al. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial // *J. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 264. — P. 599—609.
- 48 Munns C. F., Shaw N., Kiely M., Specker B. L., Thacher T. D., Ozono K., Michigami T., Tiosano D., Mughal M. Z., Makitie O., Ramos-Abad L., Ward L., DiMeglio L. A., Atapattu N., Cassinelli H., Braegger C., Pettifor J. M., Seth A., Idris H. W., Bhatia V., Fu J., Goldberg G., Säwendahl L., Khadgawat R., Pludowski P., Maddock J., Hyppönen E., Oduwole A., Frew E., Aguiar M., Tulchinsky T., Butler G., Högler W. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets // *Horm. Res. Paediatr.* — 2016. — Vol. 85. — P. 83—106.
- 49 Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96 (7). — P. 1911—1930.
- 50 Ross A., Taylor C., Yaktine A., Del Valle H. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. — Washington, DC: The National Academies Press; 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796828>.
- 51 NIH Office of Dietary Supplements. Dietary supplement fact sheet: vitamin D. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminD.asp>. Accessed August, 4, 2010.
- 52 Holick M. F., Biancuzzo R. M., Chen T. C. et al. D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 677—681.
- 53 Haimi M., Kremer R. Vitamin D deficiency/insufficiency from childhood to adulthood. — P. Insights from a sunny country // *World J Clin Pediatr.* — 2017. — N 6(1). — P. 1—9. Doi:10.5409/wjcp.v6.i1.1.
- 54 Shieh A., Chun R. F., Ma C. et al. Effects of high-dose vitamin D<sub>2</sub> versus D<sub>3</sub> on total and free 25-Hydroxyvitamin D and markers of calcium balance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — Vol. 101 (8). — P. 3070—3078. Doi:10.1210/jc.2016—1871.
- 55 Pietras S. M., Obayan B. K., Cai M. H., Holick M. F. Vitamin D<sub>2</sub> treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — N 169. — P. 1806—1808.

## Дефіцит вітаміна D: діагностика, лікування, профілактика

Н. Б. Зелінська

УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, Київ

Обзор посвящен дефициту витамина D, который называют «тихой эпидемией», всемирной проблемой здравоохранения. Дефицит витамина D вызывает не только патологию костно-мышечной системы, но и широкий спектр острых и хронических заболеваний различных органов и систем. Приведены данные о наличии и тяжести дефицита витамина D в разных странах, факторы, которые влияют на его возникновение и течение. Описаны процессы физиологического обмена витамина и роль различных факторов в обеспечении этим витамином организма человека. В течение последних десятилетий было накоплено достаточно данных, которые позволили считать витамин D гормоном, действующим через собственные специфические рецепторы во многих тканях организма. Освещены функции витамина D и его значение для профилактики различных заболеваний: опорно-двигательного аппарата, инфекционных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых, неврологических, кожных, желудочно-кишечных, респираторных, некоторых эндокринных заболеваний, болезней матери и ребенка. Такое действие реализуется благодаря воздействию не только на обмен кальция, но и на процессы, не связанные с этим обменом, в частности описано влияние на иммунную систему, сердечно-сосудистую систему, вирусные инфекции, злокачественные новообразования и др.

Подробно указаны клинические и рентгенологические проявления дефицита витамина D, описаны клинические, биохимические и гормональные характеристики и стадии развития пищевого рахита.

В диагностике дефицита витамина D охарактеризованы группы риска на проведение скрининга на состояние обеспеченности организма этим витамином. Приводятся лабораторные критерии нормального обеспечения витамином D, его недостаточности дефицита. Даны практические рекомендации по профилактике и лечению дефицита витамина D у детей разного возраста и взрослых, в том числе при наличии ожирения. Указываются нормы потребления витамина D, его продолжительность.

**Ключевые слова:** витамин D, дефицит, рахит, профилактика, лечение.

## Vitamin D deficiency: diagnosis, treatment, prevention

N. B. Zelinska

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

The review addresses vitamin D deficiency, which is called a silent epidemic, a worldwide health problem that causes not only pathology of the musculoskeletal system, but also a wide range of acute and chronic diseases of various organs and systems. Data on the status and severity of vitamin D deficiency in different countries are presented, as well as the factors that influence its existence. The processes of physiological metabolism of vitamin D, the role of various factors in providing this vitamin to the human organism are described. Over the past decades, enough data has been accumulated that allowed us to consider vitamin D as a hormone that acts through its own specific receptors in many body tissues. The various functions of vitamin D and its role in the prevention of many diseases are presented: pathologies of the musculoskeletal system, infectious, autoimmune, cardiovascular, neurological, skin, gastrointestinal, respiratory, some endocrine diseases, mother and child diseases. This action is not only due to the effect on calcium metabolism but also is not related to this metabolism. In particular, the effect on the immune system, malignant formations, cardiovascular system, viral infections, etc. is described. Clinical and radiological manifestations of vitamin D deficiency are discussed in detail, the clinical, biochemical and hormonal characteristics and stages of development of alimentary rickets are described.

In the diagnosis of vitamin D deficiency, risk groups for screening for the condition of the body's supply of this vitamin are characterized. Laboratory criteria for the normal provision of vitamin D, its deficiency and deficiency are provided. Practical recommendations are given for the prevention and treatment of vitamin D deficiency in children of different ages and adults, including in the presence of obesity. Vitamin D intake rates and duration are indicated.

**Key words:** vitamin D, deficiency, rickets, prevention, treatment.

## ОГЛЯДИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 4.— С. 17—22.

# Сахарный диабет взрослого типа у молодых: от генетики к практике

## Часть 2

**А. В. Солнцева<sup>1</sup>, Н. В. Волкова<sup>2</sup>, В. С. Гудыно<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск<sup>2</sup> Вторая городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

Сахарный диабет взрослого типа у молодых (maturity onset type diabetes of young people (MODY)) представляет собой гетерогенную группу заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, которые обусловлены мутациями генов, участвующих в синтезе и секреции инсулина. MODY является самой распространенной группой моногенных форм сахарного диабета. Приведен обзор литературы, посвященной MODY с нарушением факторов транскрипции (hepatocyte nuclear factors) *HNF4A* и *HNF1A* (MODY 1 и 3). Мутации генов *HNF1A* и *HNF4A* приводят к нарушению экспрессии протеинов, участвующих в транспорте и метаболизме глюкозы, синтезе и секреции инсулина. Эти подтипы MODY развиваются в пубертатном или постпубертатном возрасте и характеризуются уменьшением базальной и постпрандиальной секреции инсулина. Прогрессирующее ухудшение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы связано со сниженной пролиферацией и ускоренным апоптозом островковых клеток. Особенности *HNF4A*-MODY являются макросомия при рождении (в 56 % случаев) и гиперинсулинемическая гипогликемия в период новорожденности (в 15 % случаев). Важный признак *HNF1A/HNF4A*-MODY — высокая чувствительность к препаратам сульфонилмочевины. Секреция инсулина ежегодно снижается на 1–4 %, поэтому через несколько лет пациенты становятся резистентными к препаратам сульфонилмочевины и нуждаются в инсулинотерапии. При применении препаратов сульфонилмочевины у пациентов высок риск развития гипогликемических состояний. Рассмотрены альтернативные методы лечения *HNF1A/HNF4A* MODY: аналоги меглитинида, агонисты глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4. На фоне использования этих лекарственных препаратов частота гипогликемических состояний ниже по сравнению с применением агонистов сульфонилмочевины. Риск развития микрососудистых осложнений у пациентов с *HNF1A/HNF4A*-MODY зависит от качества контроля гликемии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет взрослого типа у молодых, факторы транскрипции, препараты сульфонилмочевины, дети.

*HNF1A* и *HNF4A* являются факторами транскрипции, принадлежащими к суперсемейству рецепторов стероид-тиреоидных гормонов. Они экспрессируются в печени, поджелудочной железе, почках и кишечнике и работают во взаимодействии с другими транскрипторными факторами, необходимыми для клеточной дифференцировки, роста и функционирования тканей этих органов, а также для поддержания жизнеспособности и функционирования  $\beta$ -клеток [12]. Мутации генов *HNF1A* и *HNF4A* приводят к нарушению экспрессии протеинов, участвующих в транспорте и метаболизме глюкозы, синтезе

и секреции инсулина. Прогрессирующее ухудшение функции  $\beta$ -клеток связано с их сниженной пролиферацией и ускоренным апоптозом. *HNF1A/HNF4A*-MODY характеризуются уменьшением базальной и постпрандиальной секреции инсулина [1].

Характерные признаки MODY с нарушением факторов транскрипции [18]:

- 1) развитие в пубертатном или постпубертатном возрасте;
- 2) сахарному диабету (СД) предшествует нарушение толерантности к глюкозе, что подтверждается значительным (более чем на 5 ммоль/л)

Стаття надійшла до редакції 11 жовтня 2019 р.

ростом гликемии через 2 ч после перорального приема глюкозы;

3) гликемия натощак длительное время сохраняется нормальной благодаря остаточной выработке инсулина;

4) кетоацидоз не характерен.

Риск развития микрососудистых осложнений зависит от качества контроля гликемии [18].

### **HNF1A-MODY (MODY 3)**

Установлено, что HNF1A регулирует экспрессию следующих генов:

- глюкозного транспортера ГЛЮТ-2 — переносчика глюкозы в  $\beta$ -клетки;
- натрий-глюкозного транспортера-2 (SGLT2), ответственного за реабсорбцию глюкозы в почках. Поэтому гипергликемия на фоне прогрессирующего снижения секреции инсулина частично компенсируется экскрецией глюкозы почками [17].
- пируваткиназы — одного из ключевых ферментов гликолиза;
- коллектрина, участвующего в экзоцитозе инсулина;
- активатора фактора роста гепатоцитов (Hgfac) — сериновой протеазы, необходимой для протеолитической конверсии фактора роста гепатоцитов. Фактор важен для выживания и деления островковых клеток поджелудочной железы [26].

*HNF1A-MODY* является одним из наиболее распространенных подтипов MODY и характеризуется высокой пенетрантностью. Установлено, что в 63 % случаев заболевание проявляется к 25 годам, в 79 % — к 35 годам, в 96 % — к 55 годам [18]. Возраст манифестации заболевания зависит от типа и локализации мутации. Так, нонсенс-мутации и сдвиги рамки считывания в экзонах 1–6 приводят к развитию СД на 8–10 лет раньше по сравнению с миссенс-мутациями в экзонах 8–10. У детей, рожденных от матерей с *HNF1A-MODY*, манифестация заболевания происходит в среднем на 12 лет раньше [7].

Отличительные признаки *HNF1A-MODY*:

1) раннее проявление глюкозурии из-за нарушения реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах и низкого порога появления глюкозы в моче ( $< 10$  ммоль/л);

2) повышенный уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), связанный с участием *HNF1A* в липидном обмене;

3) несмотря на высокий уровень ЛПВП, риск сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем при СД 1 и 2 типа [18, 22];

4) для дифференциальной диагностики с СД 1 и 2 типа можно использовать высокочувствительный С-реактивный белок. Для *HNF1A-MODY* характерно снижение уровня этого протеина (среднее значение — 0,20 мг/л) по сравнению с СД других типов (0,81 мг/л) и здоровыми лицами (0,48 мг/л).

Уровень С-реактивного белка  $< 0,75$  мг/л свидетельствует в пользу *HNF1A-MODY* [16].

### **HNF4A-MODY (MODY 1)**

На долю MODY 1 (*HNF4A-MODY*) приходится 5–10 % от всех случаев MODY. *HNF4A* экспрессируется в печени, почках, кишечнике и поджелудочной железе и является главным активатором фактора *HNF1A* [4]. Клинически *HNF4A-MODY* похож на *HNF1A-MODY* и характеризуется прогрессирующим снижением функции  $\beta$ -клеток. Скорость потери эндогенной секреции инсулина при этом подтипе диабета выше [23]. У большинства пациентов заболевание развивается в возрасте до 25 лет [1]. Согласно данным британского исследования, у носителей мутации гена *HNF4A* в 71 % случаев СД диагностируют в возрасте до 30 лет. Для одной из наиболее распространенных мутаций (p.R114W) характерно более позднее начало заболевания (манифестация до 30 лет у 54 % пациентов) [13].

Особенности *HNF4A-MODY*:

- 1) уменьшенное содержание ЛПВП за счет нарушения транскрипции аполипопротеина A2;
- 2) низкая концентрация триглицеридов, предположительно, связанная с недостаточной экспрессией аполипопротеинов В и СIII;
- 3) высокий уровень липопротеинов низкой плотности;
- 4) отсутствие глюкозурии [1];
- 5) 56 % детей с мутацией гена *HNF4A* рождаются с большой массой тела ( $> 4000$  г) из-за усиленной внутриутробной секреции инсулина [18]. У носителей распространенной мутации p. R114W макросомия не развивается [13];
- 6) у 15 % пациентов в период новорожденности отмечена гиперинсулинемическая гипогликемия. Длительность гиперинсулинизма составляет от нескольких дней до нескольких месяцев. Пациенты чувствительны к диазоксиду [1]. Точный механизм перехода от *HNF4A*-индуцированного гиперинсулинизма во внутриутробном и неонатальном периодах к нарушению секреции инсулина не известен [9]. Вероятно, в основе лежит нарушение взаимодействия *HNF4A* с другими транскрипторными факторами, в частности с рецептором, активируемым пероксисомным пролифератором- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ). Установлено, что в клетках с дефицитом фактора *HNF4A* снижена экспрессия PPAR- $\alpha$ . Последний участвует в  $\beta$ -окислении жирных кислот. Предполагают, что повышенная секреция инсулина в мутантных клетках связана с накоплением липидов в цитоплазме [5].

### **Лечение MODY с нарушением факторов транскрипции**

Одной из важных особенностей *HNF1A/HNF4A-MODY* является высокая чувствительность

к препаратам сульфонилмочевини. Производные сульфонилмочевини стимулируют секрецию инсулина, связываясь с рецептором сульфонилмочевини (SUR1) – субъединицей АТФ-зависимого калиевого канала. Их взаимодействие приводит к закрытию калиевого канала, деполяризации мембраны, открытию кальциевых каналов и выделению инсулина [21].

Вторым механизмом стимуляции секреции инсулина препаратами сульфонилмочевини является воздействие на белок Ерас2А. Этот протеин активируется цАМФ и служит обменным фактором нуклеотида гуанина для Rab-протеинов, необходимых для быстрого перемещения везикул с инсулином к клеточной мембране (рис. 1) [21].

При переходе с инсулинотерапии на лечение препаратами сульфонилмочевини рекомендована отмена болюсного и снижение дозы базального инсулина. Препараты титруют, начиная с минимальной дозы, до достижения целевых показателей гликемии [18].

Результаты исследования, проведенного в Великобритании (2018), свидетельствуют о том, что полный перевод с инсулинотерапии на препараты сульфонилмочевини позволяет достичь компенсации углеводного обмена (гликированный гемоглобин (HbA1c) < 7,5 %) у пациентов с *HNF1A/HNF4A*-MODY:

- со стажем СД менее 11 лет;
- с нормальным индексом массы тела;
- с исходным уровнем HbA1c < 8,5 %.

По мнению исследователей, при лечении пациентов с большим стажем СД к моменту верификации заболевания, избыточной массой тела и декомпенсацией углеводного обмена целесообразным является добавление препаратов сульфонилмочевини, а не полный отказ от инсулина [20].

У пациентов с мутациями факторов транскрипции секреция инсулина снижается ежегодно на 1–4 % [5], поэтому через 3–25 лет они становятся

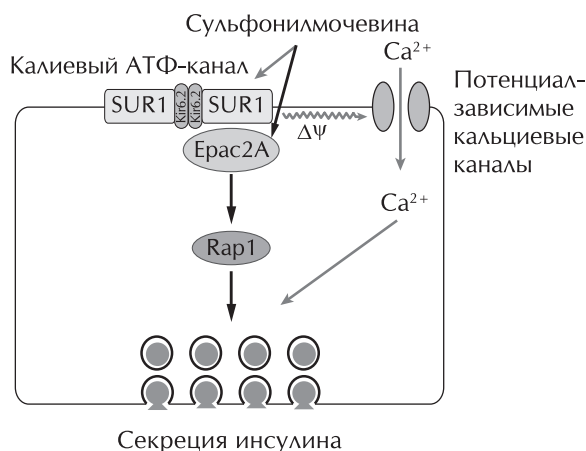


Рис. 1. Механизмы действия препаратов сульфонилмочевини [21]. Пояснения в тексте

резистентными к препаратам сульфонилмочевини и нуждаются в инсулинотерапии [3].

## Альтернативные препараты

### Аналоги меглитинида – натеглинид и репаглинид

Подобно производным сульфонилмочевини, они действуют путем активации SUR1-субъединицы калиевого канала. Отличительными признаками аналогов меглитинида являются более быстрое начало работы по сравнению с препаратами сульфонилмочевини и малая длительность действия (полупериод связывания с SUR1 составляет 3 мин у репаглинида и 2 с у натеглинида) [11]. Производные сульфонилмочевини взаимодействуют с двумя сайтами связывания SUR1 – А и В, репаглинид – преимущественно с сайтом В, анатеглинид – с сайтом А (рис. 2). Аналоги меглитинида не активируют Ерас2А. Эти свойства позволяют избежать накопления препарата и риска развития гипогликемии [25].

По данным М. Becker (2014), на фоне применения аналогов меглитинида у подростков с *HNF1A*-MODY не зарегистрированы гипогликемические состояния, в отличие от лиц, находящихся на терапии препаратами сульфонилмочевини. Это позволяет предположить, что аналоги меглитинида могут стать препаратом первой линии при лечении подростков с MODY с нарушением факторов транскрипции [6].

### Агонисты глюкагоноподобного пептида-1

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) относится к инкретинам, то есть пептидам, которые вырабатываются в слизистой оболочке кишечника и обуславливают более интенсивную секрецию инсулина при пероральном приеме глюкозы по сравнению с внутривенным ее введением. В норме инкретины способствуют выработке 70 % постпрандиального инсулина. Главными инкретинами являются глюкозозависимый инсулинтропный полипептид (ГИП) и ГПП-1. Последний секретируется

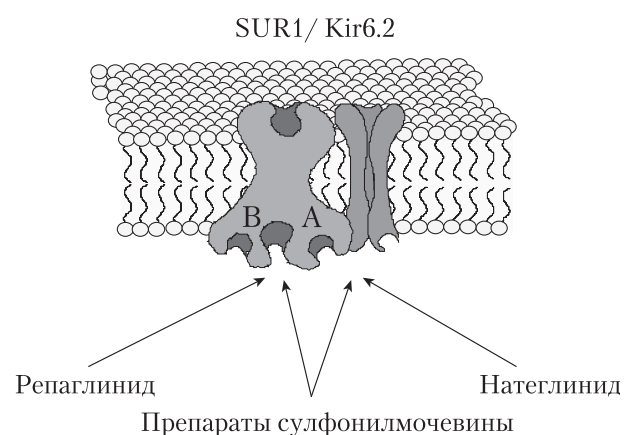


Рис. 2. Сайты связывания SUR1-субъединицы с сахароснижающими препаратами [14]

в L-клетках слизистой оболочки кишечника, количество которых увеличивается в направлении от двенадцатиперстной кишки к ободочной. После приема пищи концентрация ГПП-1 возрастает в течение нескольких минут. Однако из-за местного разрушения и последующего расщепления в печени ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4) в системный кровоток попадает только 10–15% выделенного ГПП-1. Рецепторы к ГПП-1 расположены на клетках поджелудочной железы, почек, сердца, легких, гладкой мускулатуры, центральной нервной системы и адипоцитах [2].

В поджелудочной железе инкретины стимулируют выработку инсулина и подавляют выброс глюкагона. Связывание ГПП-1 с рецептором приводит к активации аденилатциклазы (АЦ) и повышению уровня цАМФ. Циклический АМФ активирует протеинкиназу А (РКА) и ЕРАС2. Протеинкиназа А способствует закрытию калийзависимых каналов, деполаризации клеточной мембраны и открытию кальциевых каналов. Поступление в клетку кальция стимулирует экзоцитоз накопленного инсулина и транскрипцию гена инсулина, что приводит к усилению синтеза новых молекул гормона. Активированный ЕРАС2 участвует в перемещении гранул с инсулином к клеточной мембране (рис. 3) [19].

Предполагают, что у пациентов с мутациями факторов транскрипции имеет место нарушение постпрандиального выброса инкретинов или чувствительности к ним. Так, V. V. Agya и соавт. (2014) описали результаты динамического наблюдения за ребенком-носителем мутации гена *HNF4A*. В возрасте 10 лет при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) у мальчика впервые был зарегистрирован уровень гликемии, соответствующий критериям СД. В то же время на фоне внутривенного нагрузочного теста с глюкозой отмечена нормальная гликемическая кривая и первая фаза секреции инсулина [4]. В 2019 г. R. Girard и соавт. выявили нарушение пика концентрации ГИП и в меньшей степени — ГПП-1 после пероральной нагрузки глюкозой у мышей с мутацией гена *HNF4A* [10].

Установлено, что ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина в  $\beta$ -клетках только при увеличении уровня гликемии выше нормальных значений. Эта особенность способствует предотвращению гипогликемии [2]. В последние годы агонисты ГПП-1 успешно внедряют в клиническую практику при лечении пациентов с MODY. S. H. Østoft и соавт. (2014) показали эффективность применения аналогов ГПП-1 у пациентов с *HNF1A*-MODY и снижение риска гипогликемий на фоне их приема. Есть сообщения об успешном использовании этой группы препаратов у детей [24]. Агонисты ГПП-1

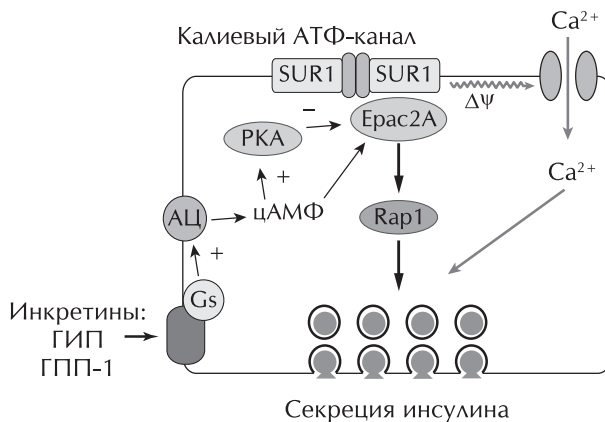


Рис. 3. Механизмы действия инкретина [21].  
Пояснения в тексте

можно применять как монотерапию и в сочетании с препаратами сульфонилмочевины [8].

### Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

S. H. Østoft и соавт. (2015) выявили у лиц с *HNF1A*-MODY более высокую концентрацию глюкагона, нормальную секрецию инкретинов и повышенную активность ДПП-4 после еды. Эти результаты позволили предположить возможность назначения ингибиторов ДПП-4 таким пациентам [15]. R. Topouchi и соавт. (2017) сообщили о случае эффективного применения ингибиторов ДПП-4 у девочки-подростка с *HNF1A*-MODY. По мнению авторов, эта группа препаратов является перспективным методом лечения пациентов с MODY на ранней стадии заболевания при сохраненной эндогенной секреции инсулина [23].

### Выводы

*HNF1A*/*HNF4A*-MODY характеризуются прогрессирующей потерей базальной и постпрандиальной секреции инсулина, связанной с нарушением пролиферации и ускоренным апоптозом  $\beta$ -клеток. На ранних стадиях заболевания при сохраненной секреции эндогенного инсулина высокоэффективно применение пероральных сахароснижающих средств. Препаратами выбора в настоящее время являются агонисты сульфонилмочевины. При их назначении рекомендовано титровать препараты, начиная с минимальной начальной дозы, до достижения целевых показателей гликемии. В последние годы в клиническую практику внедряют альтернативные лекарственные средства, не приводящие к повышению риска развития гипогликемии: аналоги меглитинида, агонисты глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

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

## ЛІТЕРАТУРА

- Amed S., Oram R. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Making the right diagnosis to optimize treatment // Canadian Journal of Diabetes.— 2016.— Vol. 40.— P. 449–454. doi: 10.1016/j.cjcd.2016.03.002.
- Andersen A., Lund A., Knop F. K. Glucagon-like peptide 1 in health and disease // Nature Reviews Endocrinology.— 2018.— Vol. 14.— P. 390–403. doi: 10.1038/s41574-018-0016-2.
- Ank A., Çatlı G., Abacı A. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update // J. Pediatr.— Endocrinol. Metab.— 2015.— Vol. 28 (3–4).— P. 251–263.
- Arya V. B., Rahman S., Senniappan S. HNF4A mutation: switch from hyperinsulinaemic hypoglycaemia to maturity-onset diabetes of the young, and incretin response // Diabet Med.— 2014.— Vol. 31.— P. 11–15. doi: 10.1515/jpem-2014-0384.
- Bacon S., Kythar M. P., Condron E. M. Prolonged episodes of hypoglycaemia in HNF4A-MODY mutation carriers with IGT. Evidence of persistent hyperinsulinism into early adulthood // Acta Diabetologica.— 2016.— Vol. 53.— P. 965–972. doi: 10.1007/s00592-016-0890-9.
- Becker M., Galler A., Raile K. Meglitinide analogues in adolescent patients with HNF1A-MODY (MODY 3) // Pediatrics.— 2014.— Vol. 133.— P. 775–779. doi: 10.1542/peds.2012-2537.
- Bellanné-Chantelot C., Carette C., Riveline J. P. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity onset diabetes of the young (MODY)-3 // Diabetes.— 2008.— Vol. 57.— P. 503–508. doi: 10.2337/db07-0859.
- Docena M. K., Faiman C., Stanley C. M. Mody-3: novel HNF1A mutation and the utility of glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonist therapy // Endocr. Pract.— 2014.— Vol. 20.— P. 107–111. doi: 10.4158/EP13254.OR.
- Gardner D. S., Tai E. S. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY) // Diabetes Metab. Syndr Obes.— 2012.— Vol. 5.— P. 101–108. doi: 10.2147/DMSO.S23353.
- Girard R., Darsigny M., Jones C. HNF4a is a novel regulator of intestinal glucose-dependent insulinotropic polypeptide // Sci. Rep.— 2019.— Vol. 12.— P. 1200. doi: 10.1038/s41598-019-41061-z.
- Guardado-Mendoza R., Prioletta A., Jiménez-Ceja L. M. The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus // Arch. Med. Sci.— 2013.— Vol. 9.— P. 936–943. doi: 10.5114/aoms.2013.34991
- Kythar M. P., Bonner C., Bacon S. Effects of hepatocyte nuclear factor-1A and -4A on pancreatic stone protein/regenerating protein and C-reactive protein gene expression: implications for maturity-onset diabetes of the young // J. Transl. Med.— 2013.— Vol. 11.— P. 156. doi: 10.1186/1479-5876-11-156.
- Laver T. W., Colclough K., Shepherd M. The Common p.R114W HNF4A mutation causes a distinct clinical subtype of monogenic diabetes // Diabetes.— 2016.— Vol. 65.— P. 3212–3217. doi: 10.2337/db16-0628.
- Nagashima K., Takahashi A., Ikeda H. Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity // Diabetes Research and Clinical Practice.— 2004.— Vol. 66.— P. 75–78. DOI: 10.1016/j.diabres.2003.12.011. doi: 10.1016/j.diabres.2003.12.011.
- Østoft S. H., Bagger J. L., Hansen T. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial // Diabetes Care.— 2014.— Vol. 37.— P. 1797–1805. doi: 10.2337/dc13-3007.
- Owen K. R., Thanabalasingham G., James T. J. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein levels as diagnostic discriminator of maturity-onset diabetes of the young due to HNF1A mutations // Diabetes Care.— 2010.— Vol. 33.— P. 1919–1924. doi: 10.2337/dc10-0288.
- Pontoglio M., Prié D., Cheret C. HNF1 alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man // EMBO Rep.— 2000.— Vol. 4.— P. 359–365. DOI: 10.1093/embo-reports/kvd071.
- Sanyour M., Philipson L. H., Naylor R. Monogenic diabetes in children and adolescents: recognition and treatment options // Curr. Diab Rep.— 2018.— Vol. 18.— P. 58. doi: 10.1007/s11892-018-1024-2.
- Seino Y., Fukushima M., Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences // J. Diabetes Investig.— 2010.— Vol. 22.— P. 8–23. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x.
- Shepherd M. H., Shields B. M., Hudson M. A UK nationwide prospective study of treatment change in MODY: genetic subtype and clinical characteristics predict optimal glycaemic control after discontinuing insulin and metformin // Diabetologia.— 2018.— Vol. 61.— P. 2520–2527. doi: 10.1007/s00125-018-4728-6.
- Shibasaki T., Takahashi T., Takahashi H. Cooperation between cAMP signalling and sulfonylurea in insulin secretion // Diabetes, Obesity and Metabolism.— 2014.— Vol. 16.— P. 118–125. doi: 10.1111/dom.12343. doi: 10.1111/dom.12343.
- Steele A. M., Shields B. M., Shepherd M. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene // Diabet Med.— 2010.— Vol. 7.— P. 157–161. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02913.x.
- Tonouchi R., Mine Y., Aoki M. Efficacy and safety of alogliptin in a pediatric patient with maturity-onset diabetes of the young type 1 // Clin. Pediatr. Endocrinol.— 2017.— Vol. 26.— P. 183–188. doi: 10.1297/cpe.26.183.
- Urakami T., Habu M., Okuno M. Three years of liraglutide treatment offers continuously optimal glycemic control in a pediatric patient with maturity-onset diabetes of the young type 3 // J. Pediatr.— Endocrinol. Metab.— 2015.— Vol. 28.— P. 327–331. doi: https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0211.
- Winkler M., Stephan D., Bieger S., Kühner P. Testing the bipartite model of the sulfonylurea receptor binding site: binding of A-, B-, and A + B-site ligands // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 2007.— Vol. 322.— P. 701–708. doi: 10.1124/jpet.107.123224.
- Yamagata K. Roles of HNF1a and HNF4a in Pancreatic  $\beta$ -Cells // Vitamins & Hormones.— 2014.— Vol. 1.— P. 407–423. doi: 10.1016/B978-0-12-800174-5.00016-8.

## Цукровий діабет дорослого типу в молодих: Від генетики до практики

### Частина 2

А. В. Солнцева<sup>1</sup>, Н. В. Волкова<sup>2</sup>, В. С. Гудино<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Білоруський державний медичний університет, Мінськ

<sup>2</sup> Друга міська дитяча клінічна лікарня, Мінськ, Республіка Білорусь

Цукровий діабет дорослого типу у молодих (maturity onset type diabetes of young people (MODY)) являє собою гетерогенну групу захворювань з автосомно-домінантним типом успадкування, які зумовлені мутаціями генів, що беруть участь у синтезі та секреції інсуліну. MODY є найпоширенішою групою моногенних форм цукрового діабету. Наведено огляд літератури, присвяченої MODY з порушенням факторів транскрипції (hepatocyte nuclear factors) *HNF4A* і *HNF1A* (MODY 1 і 3). Мутації генів *HNF1A* і *HNF4A* призводять до порушення експресії протеїнів, які беруть участь у транспорті та метаболізмі глюкози, синтезі та секреції інсуліну. Ці підтипи MODY розвиваються в пубертатному або постпубертатному віці і характеризуються зменшенням базальної та постпрандіальної секреції інсуліну. Прогресуюче погіршення функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози пов'язане зі зниженою проліферацією і прискореним апоптозом острівцевих клітин. Особливостями *HNF4A*-MODY є макросомія при народженні (в 56% випадків) і гіперінсулінемічна гіпоглікемія в період новонародженості (в 15% випадків). Важлива ознака *HNF1A*/*HNF4A*-MODY — висока чутливість до препаратів сульфонілсечовини. Секреція інсуліну щорічно знижується на 1–4%, тому через кілька років пацієнти стають резистентними до препаратів сульфонілсечовини і потребують інсулінотерапії. При застосуванні препаратів сульфонілсечовини у пацієнтів

відмічено високий ризик розвитку гіпоглікемічних станів. Розглянуто альтернативні методи лікування *HNF1A/HNF4A* MODY: аналоги меглітиніду, агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібітори дипептидилпептидази-4. На тлі використання цих лікарських препаратів частота гіпоглікемічних станів нижча порівняно із застосуванням агоністів сульфонілсечовини. Ризик розвитку мікросудинних ускладнень у пацієнтів з *HNF1A/HNF4A*-MODY залежить від якості контролю глікемії.

**Ключові слова:** цукровий діабет дорослого типу у молодих, фактори транскрипції, препарати сульфонілсечовини, діти.

## Maturity onset type diabetes of young people: from genetics to practice

### Part 2

A. V. Solntsava <sup>1</sup>, N. V. Volkava <sup>2</sup>, V. S. Gudyna <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk

<sup>2</sup> 2th City Children's Clinical Hospital, Minsk, Republic Belarus

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) is a heterogeneous group of diseases with autosomal dominant type of inheritance, caused by mutations of genes involved in insulin synthesis and secretion. MODY is the most common group of monogenic forms of diabetes mellitus. The second part of the article provides a review on MODY with impairment of the transcription factors HNF4A and HNF1A (MODY 1 and 3). Mutations of the HNF1A and HNF4A genes lead to impaired expression of proteins involved in glucose transport and metabolism, insulin synthesis and secretion. These MODY subtypes develop at puberty or post-puberty age and are characterized by decreased both basal and postprandial insulin secretion. Progressive deterioration of cell function is associated with reduced proliferation and accelerated apoptosis of pancreatic islet cells. The distinctive features of HNF4A-MODY are macrosomia at birth (in 56 % of cases) and hyperinsulinemic hypoglycemia in the neonatal period (in 15 % of patients). Patients with HNF1A/HNF4A-MODY are sensitive to sulfonylurea derivatives. Insulin secretion is reduced by 1–4 % annually, so in several years patients become resistant to sulfonylureas and need insulin therapy. Sulfonylurea derivatives can cause hypoglycemia. The article presents alternative methods of treatment for HNF1A/HNF4A MODY: meglitinide analogs, glucagonlike peptide1 agonists and inhibitors of dipeptidylpeptidase4. These drugs cause hypoglycemic conditions less frequently than sulfonylureas. The risk of microvascular complications in patients with HNF1A/HNF4A-MODY depends on the quality of glycemic control.

**Key words:** maturity onset diabetes of the young, transcription factors, sulfonylureas, children.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 4.— С. 23—29.

# Вплив метаболічних порушень на забезпеченість вітаміном D підлітків з ожирінням



Г. А. Павлишин, А.-М. А. Шульгай

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Мета роботи** — встановити основні фактори впливу метаболічних порушень на формування забезпеченості вітаміном D підлітків з ожирінням.

**Матеріали та методи.** У Тернопільській обласній дитячій лікарні обстежено 79 дітей (45 (57 %) хлопчиків та 34 (43 %) дівчинки) з ожирінням віком 12–17 років. Серед них було виділено групу осіб з дефіцитом вітаміну D ( $n = 61$ ). Вивчали забезпеченість вітаміном D за рівнем у сироватці крові 25(OH)D, стан ліпідного та вуглеводного обміну, проводили антропометричні дослідження, вимірювали артеріальний тиск. Для порівняння сформовано контрольну групу із 63 здорових дітей. В усіх випадках від дітей або їх батьків отримано інформовану згоду на участь у дослідженні. Обробку результатів досліджень проводили з використанням пакета статистичних програм «Statistica 10.0», параметричних і непараметричних методів. При факторному аналізі застосовано метод головних компонент.

**Результати та обговорення.** У підлітків з ожирінням середній рівень 25(OH)D становив 13,87 (12,57–15,20) нг/мл. У таких дітей виявлено статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою за антропометричними показниками, величиною систолічного та діастолічного артеріального тиску, показниками ліпідного та вуглеводного обміну. В 77,3 % підлітків з ожирінням зафіксовано дефіцит вітаміну D, який залежав від п'яти основних груп факторів: показників, які характеризують порушення ліпідного обміну, — проатерогенних ліпідів (23,9 % загальної дисперсії), антропометричних параметрів (індекс маси тіла, обвід талії та стегон (19,2 %)), показників вуглеводного обміну (14,9 %), показників артеріального тиску (11,4 %), показників, які характеризують абдомінальне ожиріння, та антиатерогенних ліпідів (9,6 %).

**Висновки.** Забезпеченість вітаміном D у 79,0 % дітей підліткового віку з ожирінням залежала від основних маркерів стану метаболізму.

**Ключові слова:** вітамін D, діти, ліпідний обмін, вуглеводний обмін, метаболічні порушення.

Надмірна маса тіла та ожиріння як серед дітей, так і серед дорослих, характеризується епідемічною поширеністю та створює підґрунтя для формування розладів та патологічних станів організму людини [1, 2]. Поширеність ожиріння в Україні серед дітей віком до 17 років у 2016 р. становила 16,41 випадку на 1000 міського дитячого населення та 11,90 випадку на 1000 сільського дитячого населення. Цей показник щорічно має тенденцію до зростання [3]. Одночасно з порушеннями метаболічного обміну у дітей, особливо підліткового віку, часто діагнос-

тують дефіцит вітаміну D, що в поєднанні з ожирінням значною мірою впливає на популяційне здоров'я [4, 5, 6, 10]. Завдяки встановленню різних механізмів впливу вітаміну D на організм людини розширився спектр досліджень взаємозв'язків між вітаміном D і функціонуванням органів та систем. Останніми роками виявлено геномні та негеномні механізми реалізації біологічних впливів вітаміну D, низку його плеiotропних ефектів, які пов'язані з ліпідним та вуглеводним обміном, рівнем паратгормону, лептину, адипонектину [8, 9, 11]. Гормонально активні

Стаття надійшла до редакції 14 жовтня 2019 р.

Шульгай Анна-Марія Аркадіївна, аспірант кафедри педіатрії № 2  
E-mail: shulhai\_aa@tdmu.edu.ua

метаболіти вітаміну D здатні змінювати функціональні властивості клітин багатьох органів, впливати на процеси проліферації та диференціювання клітини [4].

Поєднання гіповітамінозу D та ожиріння за рахунок синергетичних ефектів погіршує метаболічний обмін та призводить до розвитку метаболічного синдрому [5, 12, 13]. Надмірна кількість жирової клітковини спричиняє підвищення катаболізму та утворення неактивних форм вітаміну D, внаслідок чого зростає депонування його у жировій тканині [5, 17]. Одночасне збільшення кількості рецепторів вітаміну D у жировій тканині активує процеси ліпогенезу, що є додатковим фактором накопичення в організмі жирової тканини [6, 15, 16].

З огляду на взаємозв'язок між ожирінням та гіповітамінозом D, актуальними є дослідження впливу метаболічних порушень на формування вітамін D-статусу в дітей підліткового віку з ожирінням.

**Мета роботи** — встановити основні фактори впливу метаболічних порушень на формування вітамін D-статусу в підлітків з ожирінням.

### Матеріали та методи

Проведено комплексне обстеження 79 дітей з ожирінням віком 12–17 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в другому педіатричному відділенні КНП «Тернопільська обласна дитяча лікарня». Серед пацієнтів було 45 (57,0 %) хлопчиків та 34 (43,0 %) дівчинки. При виконанні роботи дотримувалися правил безпеки пацієнтів та етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського надано дозвіл на проведення дослідження. В усіх випадках від пацієнтів та їх батьків отримано інформовану згоду.

Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були: індекс маси тіла (ІМТ) > 97-го перцентиля, осінньо-зимовий період. Критеріями вилучення пацієнтів з дослідження були: ожиріння, яке виникло внаслідок ендокринних захворювань, прийом протипісляпідліткових препаратів або глюкокортикоїдів, спадкові та вроджені захворювання, наявність цукрового діабету.

Оцінку статевого розвитку проводили за критеріями Таннера (2–5 стадії) [16].

З метою порівняння антропометричних параметрів, рівня кальцидіолу, показників ліпідного та вуглеводного обміну в сироватці крові підлітків з ожирінням і підлітків з нормальною масою тіла (ІМТ < 85-го перцентиля для даного віку та статі) створено контрольну групу із 63 здорових дітей, порівнянню за співвідношенням статей і віком з групою дітей з ожирінням.

Для встановлення кореляційних зв'язків між антропометричними параметрами та показниками ліпідного і вуглеводного обміну, а також між показниками ліпідного та вуглеводного обміну, визначення факторних навантажень зазначених параметрів у підлітків з ожирінням у формуванні дефіциту вітаміну D виділено підгрупу із 61 (77,3 %) підлітка з ожирінням та дефіцитом вітаміну D.

Рівень вітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові визначали імуноферментним методом, з використанням набору 25-OH Vitamin D Elisa (Euroimmun, ФРН), при intra-assay коефіцієнта варіації (CV) 3,2–4,9 % та inter-assay CV 4,0–7,8 %. Оцінку вмісту 25(OH)D проводили за рекомендаціями Міжнародного товариства ендокринологів [14, 17]: нормальний рівень — 30–100 нг/мл, недостатність вітаміну D — 20–29 нг/мл, дефіцит вітаміну D < 20 нг/мл.

Антропометричні обстеження проводили за загальноприйнятими методиками: масу тіла вимірювали за допомогою електронних ваг (з точністю до 0,1 кг), зріст — за допомогою ростоміра (з точністю до 0,1 см), обвід талії (ОТ) і стегон (ОС) — з використанням гнучкої сантиметрової стрічки (з точністю до 0,1 см). Розраховували відношення ОТ/ОС та ІМТ як відношення маси тіла (кг) до зросту (м) у квадраті. Величину ІМТ оцінювали за перцентильними кривими окремо для дівчаток та хлопчиків згідно з наказом МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. у редакції наказу МОЗ України від 03.02.2009 р. № 55 «Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями» [7]. Ожиріння діагностували, якщо ІМТ перевищував 97-й перцентиль відповідно до статі та віку.

Вимірювання артеріального тиску (АТ) здійснювали за загальноприйнятою методикою.

Взяття зразка крові для дослідження проводили шляхом пункції із ліктьової вени в одноразові системи «Vacutainer» натще після 12–14 год голодування. Для оцінки стану ліпідного обміну ферментативно-колориметричним методом визначали вміст у сироватці крові загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), тригліцеридів (ТГ) з використанням набору Cholesterol reagent від Roche Diagnostics і автоматичного аналізатора Cobas c111. За загальноприйнятими формулами вираховували такі показники ліпидограми: рівень холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ = ЗХС – (ТГ : 2,2 + ХС ЛПВГ)), коефіцієнт атерогенності (КА = (ЗХС – ХС ЛПВГ) : ХС ЛПВГ).

Рівень базальної глюкози в сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом, базального інсуліну в крові — методом ELISA (імунохімічний з електрохемілюмінесцентною детекцією) з використанням аналізатора Cobas 6000 і тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія). Вираховували індекс інсулінорезистентності НОМА-IR

(Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) за формулою:  $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натще} \cdot \text{базальний інсулін} : 22,5$ .

Статистичну обробку результатів проводили з використанням статистичного пакета «Statistica 10.0» і табличного редактора «Microsoft Excel 2003». Оцінку нормальності розподілу ознак здійснювали за допомогою гістограм, критеріїв Шапіро–Уїлка та Колмогорова–Смірнова. У разі правильного розподілу кількісні дані наведено як середнє арифметичне значення (M) та 95 % довірчий інтервал (ДІ), у разі неправильного розподілу величин – як медіана (Me) та міжквартильний розмах. Порівняння двох незалежних вибірок при правильному розподілі здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента, у разі неправильного розподілу – за допомогою непараметричного U-критерію Манна–Уїтні. Значущість відмінностей між величинами вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

Для оцінки ступеня взаємозв'язку між змінними проводили кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта кореляції за Пірсоном.

Після створення кореляційної матриці для встановлення факторів, які впливають на розвиток дефіциту вітаміну D у підлітків з ожирінням, проводили факторний аналіз (метод головних компонент). Для виділення кількості факторів використовували критерій Крайзера, а також графічний критерій «кам'янистого осипу». Кінцеві факторні навантаження (ФН), за якими проводили аналіз, визначали після застосування обернення варимакс.

## Результати та обговорення

У підлітків, в яких ІМТ перевищував 97-й перцентиль, середній рівень 25(ОН)D становив 13,87 (95 % ДІ 12,57–15,20) нг/мл, що в 1,43 разу менше концентрації 25(ОН)D у плазмі крові підлітків з нормальною масою тіла ( $p = 0,000$ ). У дітей з ожирінням виявлено статистично значущі відмінності при порівнянні з контрольною групою за антропометричними показниками, рівнем систолічного та діастолічного АТ, показниками ліпідного та вуглеводного обміну. Встановлено, що середній показник ІМТ у групі дітей з ожирінням переважав показник ІМТ у підлітків з нормальною масою тіла на 52,7 % ( $p = 0,000$ ), а вимірювальні величини окружності талії були більшими на 46,2 % ( $p = 0,000$ ), окружності стегон на 25,6 % ( $p = 0,000$ ). Середні значення відношення ОТ/ОС, при поправці на стать, зростали від 0,81 (95 % ДІ 0,79; 0,83) до 0,94 (95 % ДІ 0,93; 0,96) ( $p = 0,000$ ). Збільшення величини співвідношення ОТ/ОС вказувало на те, що у підлітків з ожирінням відбувається значне накопичення жирової клітковини абдомінальної локалізації, що є фактором ризику розвитку метаболічного синдрому [17].

Систолічний АТ становив у середньому 119,15 (95 % ДІ 115,28–123,02) мм рт.ст. у підлітків з нормальною масою тіла і 134,32 (95 % ДІ 131,42–137,22) мм рт.ст. ( $p = 0,000$ ) у дітей з ожирінням, діастолічний АТ – відповідно 74,83 (95 % ДІ 72,39–77,26) та 85,06 (95 % ДІ 83,02–87,12) мм рт.ст. ( $p = 0,000$ ).

Виявлено збільшення рівня ЗХС упідлітків з ожирінням порівняно з контрольною групою на 14,5 % ( $p = 0,000$ ), ХС ЛПНГ – на 27,9 % ( $p = 0,003$ ), ТГ – на 32,1 % ( $p = 0,003$ ) і зменшення вмісту ХС ЛПВГ на 17,7 % ( $p = 0,001$ ). Величина КА зростає на 63,5 % ( $p = 0,000$ ).

Про зміни вуглеводного обміну у підлітків з ожирінням свідчило підвищення рівня базальної глюкози на 12,6 % ( $p = 0,001$ ) і базального інсуліну в 1,9 разу ( $p = 0,000$ ), внаслідок цього значення показника НОМА-IR збільшилося в 1,96 разу ( $p = 0,000$ ).

Установлено наявність у підлітків з ожирінням обернено пропорційного зв'язку між рівнем

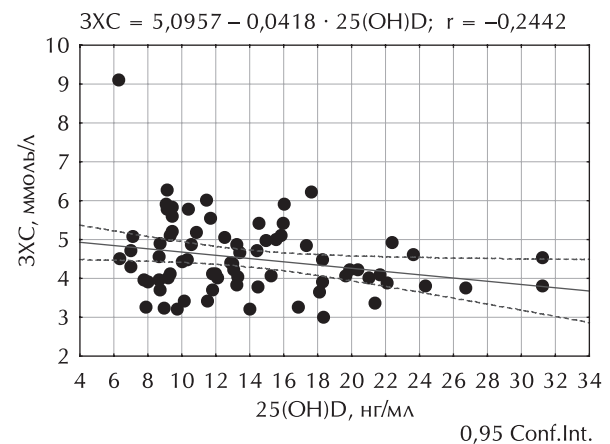


Рис. 1. Діаграма розсіювання кореляційного зв'язку між рівнями 25(ОН)D і загального холестерину у підлітків з ожирінням

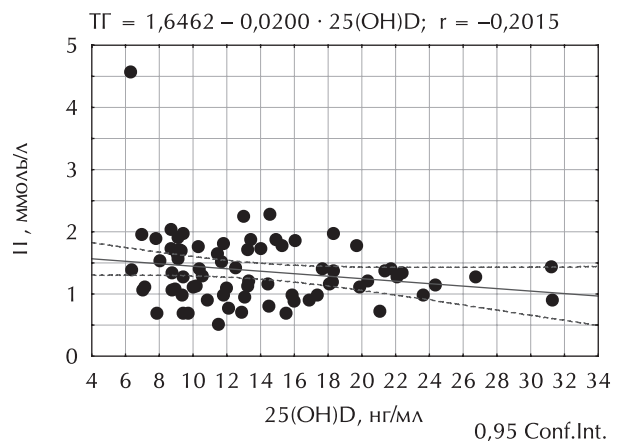


Рис. 2. Діаграма розсіювання кореляційного зв'язку між рівнями 25(ОН)D і тригліцеридів у підлітків з ожирінням

Таблиця 1

Кореляційні зв'язки між антропометричними параметрами, артеріальним тиском та показниками ліпідного і вуглеводного обміну у підлітків з ожирінням та дефіцитом вітаміну D

Показник		Маса тіла	ІМТ	ОТ	ОС	ОТ/ОС	САТ	ДАТ
ЗХС	r	0,234	0,251	0,184	0,157	0,167	0,217	0,117
	p	0,015	0,009	0,058	0,106	0,085	0,036	0,231
ХС ЛПВГ	r	-0,152	-0,242	-0,203	-0,242	-0,065	-0,075	-0,157
	p	0,118	0,012	0,036	0,012	0,507	0,441	0,106
ХС ЛПНГ	r	0,257	0,282	0,172	0,152	0,151	0,196	0,108
	p	0,008	0,003	0,076	0,119	0,121	0,043	0,278
ТГ	r	0,203	0,287	0,366	0,379	0,208	-0,109	-0,101
	p	0,036	0,003	0,000	0,000	0,032	0,266	0,306
КА	r	0,312	0,411	0,320	0,328	0,193	0,031	-0,045
	p	0,001	0,000	0,001	0,001	0,046	0,749	0,643
Глюкоза	r	0,092	0,204	-0,190	-0,162	-0,170	0,044	0,021
	p	0,346	0,035	0,050	0,096	0,081	0,650	0,833
Базальний інсулін	r	0,395	0,582	0,480	0,490	0,275	-0,020	-0,027
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,004	0,835	0,782
НОМА-IR	r	0,349	0,496	0,405	0,423	0,212	-0,005	-0,012
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,028	0,938	0,902

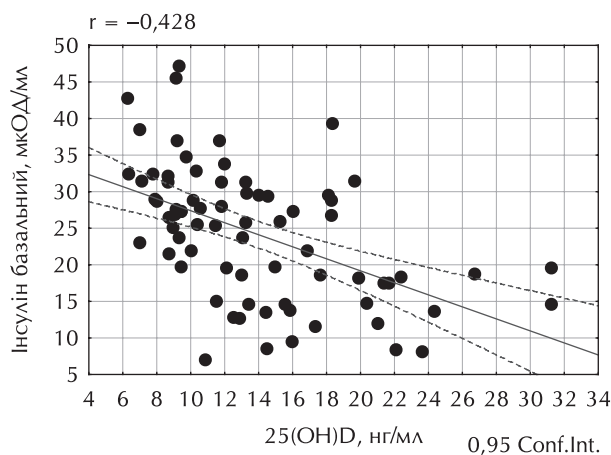


Рис. 3. Діаграма розсіювання кореляційного зв'язку між рівнями 25(OH)D і базального інсуліну у підлітків з ожирінням

25(OH)D у сироватці крові та антропометричними параметрами (ІМТ ( $p = 0,000$ ), ОТ ( $p = 0,000$ ), ОС ( $p = 0,000$ ), систолічним АТ ( $p = 0,018$ )). Це підтверджує, що ІМТ і ОТ є найчутливішими індикаторами концентрації вітаміну D [14].

Між рівнем 25(OH)D і вмістом ЗХС та ТГ виявлено обернено пропорційний зв'язок (відповідно  $r = -0,244$  ( $p = 0,035$ ) (рис. 1),  $r = -0,202$  (рис. 2), а між рівнем 25(OH)D та вмістом ХС ЛПВГ – прямо пропорційний ( $r = +0,118$ ).

Із показників вуглеводного обміну виявлено сильний обернено пропорційний зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та вмістом базального інсуліну ( $p = 0,000$ ) (рис. 3). При збільшенні величини НОМА-IR концентрація в сироватці крові 25(OH)D зменшувалася ( $r = -0,375$ ,  $p = 0,007$ ).

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного та ліпідного обміну у підлітків з ожирінням і дефіцитом вітаміну D

Показник		Базальна глюкоза	Базальний інсулін	НОМА-IR
ЗХС	r	0,041	0,142	0,112
	p	0,674	0,145	0,249
ХС ЛПВГ	r	0,006	-0,482	-0,458
	p	0,954	0,000	0,000
ХС ЛПНГ	r	-0,007	0,202	0,183
	p	0,940	0,037	0,059
ТГ	r	-0,144	0,430	0,350
	p	0,140	0,000	0,000
КА	r	-0,051	0,537	0,492
	p	0,603	0,000	0,001

Для визначення взаємовпливу досліджуваних параметрів у підлітків з ожирінням та дефіцитом вітаміну D проведено аналіз зв'язків між антропометричними показниками, систолічним (САТ) і діастолічним (ДАТ) артеріальним тиском та показниками ліпідного і вуглеводного обміну (табл. 1). Також визначено вплив на формування метаболічних порушень параметрів ліпідного та вуглеводного обміну (табл. 2).

Установлено, що із критеріїв, які визначають метаболічний синдром, статистично значущі кореляційні зв'язки мають: САТ із ЗХС та ХС ЛПНГ; ОТ із ЗХС, ХС ЛПВГ, ТГ, КА, базальною глюкозою, базальним інсуліном та індексом НОМА; ТГ із масою тіла, ІМТ, ОТ, ОС, ОТ/ОС; ХС ЛПВГ із ІМТ, ОТ, ОС; рівень базальної глюкози з ІМТ і ОТ.

Таблиця 3

**Факторні навантаження антропометричних показників і показників ліпідного та вуглеводного обміну у підлітків з ожирінням і дефіцитом вітаміну D**

Змінна ознака	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
Маса	0,087	0,695	0,003	0,364	0,028
ІМТ	0,109	0,806	0,031	0,004	0,030
ОТ	0,086	0,884	0,041	0,086	0,311
ОС	0,011	0,913	0,105	0,059	-0,133
ОТ/ОС	0,151	0,135	-0,064	0,076	0,860
ЗХС	0,876	0,038	0,143	-0,139	0,239
ХС ЛПВГ	-0,596	-0,052	-0,138	-0,208	0,712
ХС ЛПНГ	0,901	-0,003	0,195	-0,086	0,091
ТГ	0,691	0,262	-0,082	0,009	0,018
КА	0,917	0,026	0,099	0,074	-0,182
Глюкоза базальна	-0,177	0,074	0,829	0,111	0,242
Інсулін базальний	0,399	0,051	0,782	-0,049	-0,293
НОМА-IR	0,288	0,059	0,913	-0,026	-0,205
САТ	0,035	0,102	0,014	0,912	0,015
ДАТ	-0,089	0,157	0,022	0,807	0,003
Загальна дисперсія	3,587	2,889	2,247	1,724	1,447
Частка загальної дисперсії	0,239	0,192	0,149	0,114	0,096

Таблиця 4

**Внесок досліджених факторів у загальну дисперсію**

Фактор	Дисперсія	% від загальної дисперсії	Відносний кумулятивний внесок, %
1	3,587	23,9	23,9
2	2,889	19,2	43,1
3	2,247	14,9	58,0
4	1,724	11,4	69,4
5	1,447	9,6	79,0

Аналіз кореляційних зв'язків між параметрами ліпідного та вуглеводного обмінів у підлітків з ожирінням та дефіцитом вітаміну D виявив вплив на формування критеріїв метаболічного синдрому.

Для ХС ЛПВГ і ТГ встановлено статистично значущі кореляційні зв'язки з рівнем базального інсуліну ( $p = 0,000$ ) та індексом НОМА ( $p = 0,000$ ) (див. табл. 2). Рівень ХС ЛПНГ залежав від вмісту базального інсуліну ( $p = 0,037$ ), величина КА – від рівня базального інсуліну ( $p = 0,000$ ) та НОМА-IR ( $p = 0,000$ ).

Установлено, що дефіцит вітаміну D у дітей підліткового віку безпосередньо пов'язаний з несприятливими метаболічними факторами. Факторний аналіз виявив п'ять груп факторів та їх внесок у розвиток дефіциту вітаміну D у підлітків з ожирінням (табл. 3). До 1-ї групи факторів належать показники, які характеризують порушення ліпідного обміну, – атерогенні ліпіди: ЗХС (ФН 0,876), ХС ЛПНГ (ФН 0,901), КА (ФН

0,917), до 2-ї групи – антропометричні показники (ІМТ (ФН 0,806), ОТ (ФН 0,884), ОС (ФН 0,913)), до 3-ї групи – показники, які характеризують вуглеводний обмін (базальна глюкоза (ФН 0,829), базальний інсулін (ФН 0,782), індекс НОМА-IR (ФН 0,913)), до 4-ї групи – показники АТ (САТ (ФН 0,912) і ДАТ (ФН 0,807)), до 5-ї групи – ОТ/ОС (ФН 0,860), ХС ЛПВГ (ФН 0,712).

Факторний аналіз виявив сильне навантаження у формуванні дефіциту вітаміну D на ліпідний обмін та визначальні маркери ожиріння (табл. 4). Три перші фактори, які є основними характеристиками метаболічного обміну та маркерами метаболічного синдрому, пояснюють 58,0 % загальної дисперсії, а загалом на п'ять установлених факторів припадає 79,0 % загальної дисперсії.

## Висновки

У 77,3 % підлітків з ожирінням визначено дефіцит вітаміну D, який у 79,0 % випадків безпосередньо пов'язаний із факторами, які характеризують стан метаболічного обміну.

До факторів, які мають найбільший вплив на розвиток дефіциту вітаміну D і у 23,9 % підлітків визначають вітамін-D статус, належать проатерогенні показники ліпідного обміну (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької густини та коефіцієнт атерогенності).

Вивчення взаємозв'язку основних показників ліпідного та вуглеводного обміну у підлітків з надмірною масою тіла та ожирінням виявило, що кількісні зміни проатерогенних та антиатероген-

них ліпідів залежать від вмісту в крові інсуліну та рівня інсулінорезистентності. Синергетичні впливи компонентів ліпідного та вуглеводного обміну кумулятивно у 38,8% випадків формують вітамін-D статус.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у розробці адекватних методів корекції дефіциту вітаміну D у дітей підліткового віку залежно від індексу маси тіла і стану ліпідного та вуглеводного обміну.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** ідея, дизайн, аналіз даних — Г.А. Павлишин; обстеження хворих, збір та обробка даних, написання статті — А.-М.А. Шульгай; редагування статті — Г.А. Павлишин.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеева Н.С. Влияние дефицита и недостаточности витамина D на развитие метаболического синдрома // Health and Education Millenium. — 2016. — Т. 18, № 9. — С. 43–47.
2. Зелінська Н.Б. Ожиріння та метаболічний синдром у дітей // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2013. — № 4. — С. 62–72. doi: [https://doi.org/10.24026/1818-1384.4\(45\).2013.78635](https://doi.org/10.24026/1818-1384.4(45).2013.78635).
3. 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.
4. Комісаренко Ю.І., Великий М.М., Апуховська Л.І. Дефіцит вітаміну D3 та його роль у розвитку метаболічних порушень // Біль. Суглоби. Хребет. — 2017. — № 3. — С. 102–108. DOI: [10.22141/2224-1507.7.3.2017.116864](https://doi.org/10.22141/2224-1507.7.3.2017.116864).
5. Никитина І.А., Тодієва А.М., Каронова Т.А. Метаболические риски у детей с ожирением и недостаточностью витамина D // Практическая медицина. — 2017. — № 5. — С. 48–52.
6. Поворознюк В.В., Балацька Н.І. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку // Біль. Суглоби. Хребет. — 2012. — № 4. — С. 5–11.
7. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006.
8. Adikaram S. G.S., Samaranyake D. B.L., Atapattu N. et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its association with metabolic derangements among children with obesity // BMC Pediatr. — 2019. — N 1. — P. 186–189. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1558-8>.
9. Fu Z., Xu C., Shu Y. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with obesity and metabolic parameters in US children // Public Health Nutr. — 2019. — N 5. — P. 1–9. DOI: [10.1017/S1368980019001137](https://doi.org/10.1017/S1368980019001137).
10. Greene-Finestone L.S., Garriguet D., Brooks S. et al. Overweight and obesity are associated with lower vitamin D status in Canadian children and adolescents // Paediatrics & Child Health. — 2017. — N 8. — P. 438–444. DOI: [10.1093/pch/pxx116](https://doi.org/10.1093/pch/pxx116).
11. Jorde R., Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids // Prog. Lipid Res. — 2011. — N 4. — P. 303–312. doi: [10.1016/j.plipres.2011.05.001](https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.05.001).
12. Kolluri H., Deplewski D. Dilemmas in vitamin D management in children and adolescents // Pediatr. Ann. — 2019. — N 1. — P. 298–303. doi: [10.3928/19382359-20190724-01](https://doi.org/10.3928/19382359-20190724-01).
13. Lee S.H., Kim S.M., Park H.S. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels, obesity and the metabolic syndrome among Korean children // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. — 2013. — N 8. — P. 785–791. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2012.04.013>.
14. Muscogiuri G., Sorice G.P., Prioletta A. 25-Hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and BMI in obesity // Obesity (Silver Spring). — 2010. — N 10. — P. 1906–1910. DOI: [10.1038/oby.2010.11](https://doi.org/10.1038/oby.2010.11).
15. Nwosu B.U., Maranda L., Cullen K., Ciccarelli C., Lee M.M. Vitamin D status is associated with early markers of cardiovascular disease in prepubertal children // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2013. — N 11. — P. 1067–1075. DOI: [10.1515/jpem-2013-0086](https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0086).
16. Shulhai AM.A., Pavlyshyn H.A., Shulhai O.M. Peculiarities of the prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in overweight and obese adolescents in Ukraine // Arch. Balk Med. Union. — 2019. — N 1. — P. 57–63. doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.1.08.
17. Weiss R., Dziura J., Burgert T.S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents // N. Engl. J. Med. — 2004. — N 3. — P. 2362–2374. DOI: [10.1056/NEJMoa031049](https://doi.org/10.1056/NEJMoa031049).

## Влияние метаболических нарушений на обеспеченность витамином D подростков с ожирением

Г. А. Павлишин, А.-М. А. Шульгай

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

**Цель работы** — установить основные факторы влияния метаболических нарушений на формирование обеспеченности витамином D подростков с ожирением.

**Материалы и методы.** В Тернопольской областной детской больницы обследовано 79 детей (45 (57 %) мальчиков и 34 (43%) девочки) с ожирением в возрасте 12–17 лет. Среди них была выделена группа лиц с дефицитом витамина D (n = 61). Изучали обеспеченность витамином D по уровню в сыворотке крови 25(OH)D, состояние липидного и углеводного обмена, проводили антропометрические исследования, измеряли артериальное давление. Для сравнения сформирована группа из 63 здоровых детей. Во всех случаях от детей или их родителей получено информированное согласие на участие в исследовании. Обработку результатов исследований осуществляли с использованием пакета статистических программ «Statistica 10.0», параметрических и непараметрических методов. При факторном анализе применен метод главных компонент.

**Результаты и обсуждение.** У подростков с ожирением средний уровень 25(OH)D составил 13,87 (12,57; 15,20) нг/мл. У таких детей выявлены статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по антропометрическим показателям, величине систолического и диастолического артериального давления, показателям липидного и углеводного обмена. У 77,3 % подростков с ожирением зафиксирован дефицит витамина D, который зависел от пяти основных групп факторов: показателей, характеризующих нарушения липидного обмена, — проатерогенных липидов (23,9 % общей дисперсии), антропометрических параметров (индекс массы тела, окружность талии и бедер (19,2 %)), показателей углеводного обмена (14,9 %), показателей артериального давления (11,4%), показателей, характеризующих абдоминальное ожирение, и антиатерогенных липидов (9,6 %).

**Выводы.** Обеспеченность витамином D у 79,0 % детей подросткового возраста с ожирением зависела от основных маркеров состояния метаболизма.

**Ключевые слова:** витамин D, дети, липидный обмен, углеводный обмен, метаболические нарушения.

## The influence of metabolic disorders on vitamin D availability in adolescents with obesity

H. A. Pavlyshyn, A.-M. A. Shulhai

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

**Objective** — to determine the main factors of the influence of metabolic disorders on the vitamin D availability in adolescents.

**Materials and methods.** 79 children aged 12–17 years with obesity, including one separate group consisting of 61 children with vitamin D deficiency, were examined to establish the level of 25(OH)D in blood serum, lipid and carbohydrate metabolism status, to carry out anthropometric assessments, and to measure blood pressure. For comparison, a control group consisting of 63 healthy children was used.

Statistical processing of the results was performed using the «STATISTICA 10.0» software with the method of variational statistics, using parametric and nonparametric methods. In factor analysis, the principal components analysis was used.

**Results and discussion.** In adolescents with obesity, the level of 25(OH)D was 13.87 (12.57; 15.20) ng/ml. In comparison with the control group, such children demonstrated statistically significant differences in anthropometric parameters, parameters of systolic and diastolic blood pressure, as well as lipid and carbohydrate metabolism parameters.

It was found that in 77.3 % of adolescents with obesity, vitamin D deficiency is diagnosed, which is dependent on 5 main factors. The first group of factors includes indices that characterize lipid metabolism disorders and are related to proatherogenic lipids (23.9 % of the total dispersion), the second group — parameters of body mass index, waist and hip circumference (19.2 %), the third group — carbohydrate metabolism indices (14.9 %), the fourth group — blood pressure indicators (11.4 %), the fifth group — indicators that characterize abdominal obesity and antiatherogenic lipids (9.6 %).

**Conclusions:** in 79.0% of adolescent obese children, vitamin D availability was depended on the major markers of metabolic status.

**Key words:** vitamin D, children, lipid metabolism, carbohydrate metabolism, metabolic disorders.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 4.— С. 30—35.

# Об'єм щитоподібної залози у дітей та підлітків з площею поверхні тіла понад 1,7 м<sup>2</sup>

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

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

**Мета роботи** — визначити розміри щитоподібної залози у дітей та підлітків з площею поверхні тіла понад 1,7 м<sup>2</sup>.**Матеріали та методи.** Обстежено 712 хлопчиків та 279 дівчат (у цілому — 991) віком 10—18 років, які мали площу поверхні тіла понад 1,7 м<sup>2</sup>. Оцінювали стан фізичного розвитку дітей шляхом порівняння зросту і маси тіла з віковими нормативами. Площу поверхні тіла розраховували за формулою D. Du Bois і E. F. Du Bois. Ультразвукове дослідження проведено за допомогою сканера «SLE-101 PC» лінійним датчиком 51 мм з частотою 7,5 МГц. Розрахунок об'єму щитоподібної залози здійснено методом J. Brunn. Формування бази даних і статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакетів програм «SPSS Statistics 17,0» та «Excel».**Результати та обговорення.** Установлено, що 68,9 % дітей та підлітків мали дисгармонійний фізичний розвиток. У дівчат частота дисгармонійного фізичного розвитку статистично значущо перевищувала показник у хлопців (79,8 і 64,9 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Усім дітям проведено ультразвукове дослідження щитоподібної залози. Відзначено зростання середніх показників об'єму щитоподібної залози у міру збільшення площі поверхні тіла, але значущих відмінностей не виявлено. У дітей обох статей з площею поверхні тіла 1,8—2,0 м<sup>2</sup> максимальний об'єм щитоподібної залози не перевищував 15,0 см<sup>3</sup>, а середній показник становив 11,2 см<sup>3</sup>. Аналіз об'єму щитоподібної залози у хлопців і дівчат з нормальною та надмірною масою тіла не виявив статистично значущої відмінності між особами з різною масою тіла, а також між особами різної статі.**Висновки.** Визначено середні та максимальні показники об'єму щитоподібної залози у хлопців та дівчат з площею поверхні тіла понад 1,7 м<sup>2</sup>, що дасть змогу вдосконалити діагностику патології щитоподібної залози в підлітковому віці.**Ключові слова:** підлітки, фізичний розвиток, щитоподібна залоза, площа поверхні тіла, стандартне сигмальне відхилення.

За даними офіційної статистики, в Україні зареєстровано велику частоту випадків ендокринної патології. Захворювання щитоподібної залози посідають перше місце в структурі ендокринопатій дитячого населення, переважно за рахунок дифузного нетоксичного зоба [2].

Ультразвукове дослідження (УЗД) є найбезпечнішим і високоінформативним методом діагностики тиреоїдної патології, що має важливе значення в дитячій практиці. Однак не визначено нормативи об'єму щитоподібної залози у дітей.

Понад 30 років тривають спроби стандартизувати підходи до оцінки об'єму щитоподібної залози у

дітей [3, 4, 6, 7]. У літературі є низка повідомлень про різні методи розрахунку. Деякі автори використовують середні значення і стандартні сигмальні відхилення для розрахунку об'єму щитоподібної залози у дітей різного віку [15, 16]. Інші пропонують обчислювати середні показники і перцентилі [14, 17]. Зіставляють об'єм щитоподібної залози з віком, статтю та масою дитини [1, 8, 14]. Запропоновано нормативи з урахуванням обводу грудної клітки та довжини ноги або обводу грудної клітки та маси тіла (всі показники з урахуванням віку дитини) [3]. Обговорюється необхідність розробки регіональних стандартів [14—18].

Стаття надійшла до редакції 16 жовтня 2019 р.

Костенко Тетяна Павлівна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділення ендокринології  
61153 м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А  
Тел. (0572) 62-60-46. E-mail: tpkosten7@gmail.com

Ж. Врунн зі співавт. запропонували формулу для розрахунку об'єму щитоподібної залози (з урахуванням коефіцієнта еліпсоїдності 0,479), якою користуються в усіх країнах [11]. Дослідники дійшли висновку, що у дітей доцільним є використання нормативів, розрахованих з використанням площі поверхні тіла (ППТ) [1, 8, 10]. Цей показник ураховує основні антропометричні показники дитини. Розроблені F. Delange зі співавт. нормативи об'єму щитоподібної залози враховували стать, вік, площу поверхні тіла дітей і були рекомендовані ВООЗ до загального використання у 1997 р. [12]. Нині в клінічній практиці використовуються нормативи ВООЗ у редакції 2001 р. [9]. Змінені нормативи дають змогу об'єктивніше оцінити об'єм щитоподібної залози і виявити формування зоба на більш ранній стадії. Патологічним збільшенням щитоподібної залози у дитини вважають об'єм понад 97-ї перцентилі нормативних значень для цієї статі з урахуванням ППТ. Існують нормативи для дітей з ППТ до 1,7 м<sup>2</sup>, що ускладнює оцінку об'єму щитоподібної залози у підлітків з високим зростом, надмірною масою тіла або ожирінням.

З огляду на наведене вище проведено визначення середніх та максимальних показників об'єму щитоподібної залози у дітей і підлітків з ППТ понад 1,7 м<sup>2</sup>.

**Мета роботи** — визначити розміри щитоподібної залози у дітей і підлітків з площею поверхні тіла понад 1,7 м<sup>2</sup>.

## Матеріали та методи

Обстежено дітей, які звернулися за консультативною допомогою з різних причин (плановий огляд, різноманітна соматична та неврологічна патологія). Підлітків з патологією щитоподібної залози було виключено з дослідження.

У всіх дітей оцінювали стан фізичного розвитку шляхом порівняння основних антропометричних показників (зросту і маси тіла) з віковими нормативами відповідно до Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча ендокринологія» [5]. Для адекватної оцінки маси тіла застосовували індекс маси тіла (ІМТ). До групи з надмірною масою тіла було залучено дітей з ІМТ > 85-го перцентилля для їх віку та статі.

Ультразвукове дослідження проводили за допомогою сканера «SLE-101 PC» лінійним датчиком 51 мм з частотою 7,5 МГц.

Об'єм щитоподібної залози розраховували методом Ж. Врунн за формулою

$$V = 0,479 \cdot a \cdot b \cdot c,$$

де 0,479 — коефіцієнт еліпсоїдності; а — ширина частки (мм); b — довжина частки (мм); c — глибина частки (мм).

Загальний об'єм отримували додаванням об'ємів правої та лівої часток.

Для розрахунку ППТ використовували формулу D. Du Bois і E.F. Du Bois [13]

$$\text{ППТ} = M^{0,425} \cdot Z^{0,725} \cdot 71,84 \cdot 10^{-4},$$

де M — маса тіла (кг); Z — зріст (см).

Формування бази даних і статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакетів програм «SPSS Statistics 17,0» і «Excel». Визначали основні статистичні параметри ряду (M, m), верхню межу нормативних значень (97-й перцентиль) для об'єму щитоподібної залози. Для оцінки статистичної значущості різниці між групами застосовували критерій Стьюдента (t), критерій Вілкоксона—Манна—Уїтні (U). Критичним рівнем значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали 0,05. Значущість різниці між відсотковими частками двох вибірок оцінювали методом кутового перетворення Фішера (p<sub>j</sub>).

## Результати та обговорення

За результатами УЗД щитоподібної залози у дітей і підлітків з ППТ понад 1,7 м<sup>2</sup> визначено середні та максимальні показники об'єму щитоподібної залози. Аналіз результатів проведено з урахуванням статі, ППТ і характеру фізичного розвитку дитини.

Вивчення фізичного розвитку показало, що 68,9 % дітей дисгармонійно розвинені. У дівчат частота дисгармонійного фізичного розвитку статистично значущо перевищувала показник у хлопців (79,8 і 64,9 % відповідно, p<sub>j</sub> < 0,05) (рис. 1).

Вияви дисгармонійності полягали у надмірній масі тіла (52,5 %) та високорослості (16,4 %). Надмірну масу тіла мали 52,7 % хлопців та 51,9 % дівчат. У групі високорослих дітей дівчат було в 2,3 разу більше, ніж хлопців (27,9 і 12,2 % відповідно, p<sub>j</sub> < 0,05).

Дані щодо об'єму щитоподібної залози наведено на рис. 2 та 3.

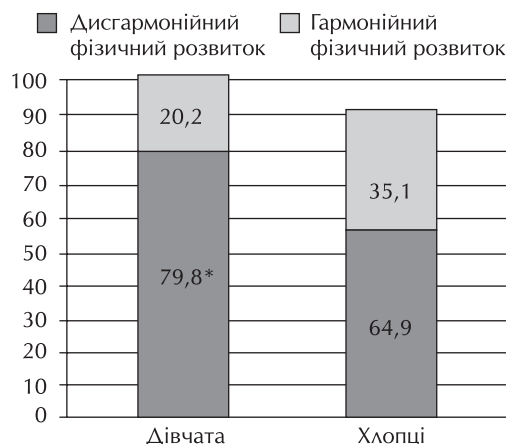


Рис. 1. Характер фізичного розвитку дітей і підлітків з площею поверхні тіла понад 1,7 м<sup>2</sup> — статистична значущість різниці між показниками дівчат і хлопців (p<sub>j</sub> < 0,05)

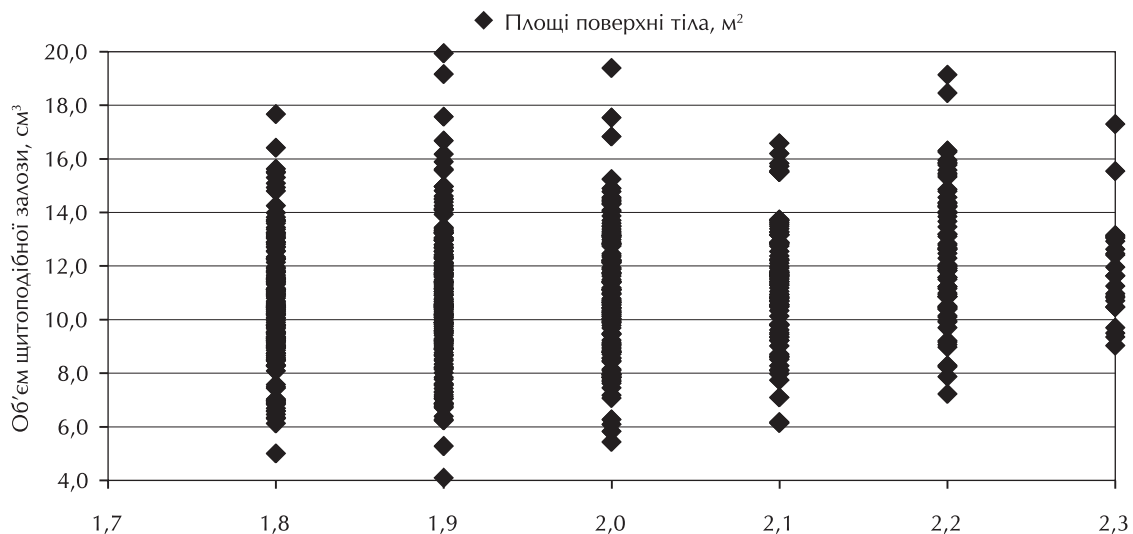


Рис. 2. Об'єм щитоподібної залози у хлопців віком 10–18 років залежно від площі поверхні тіла

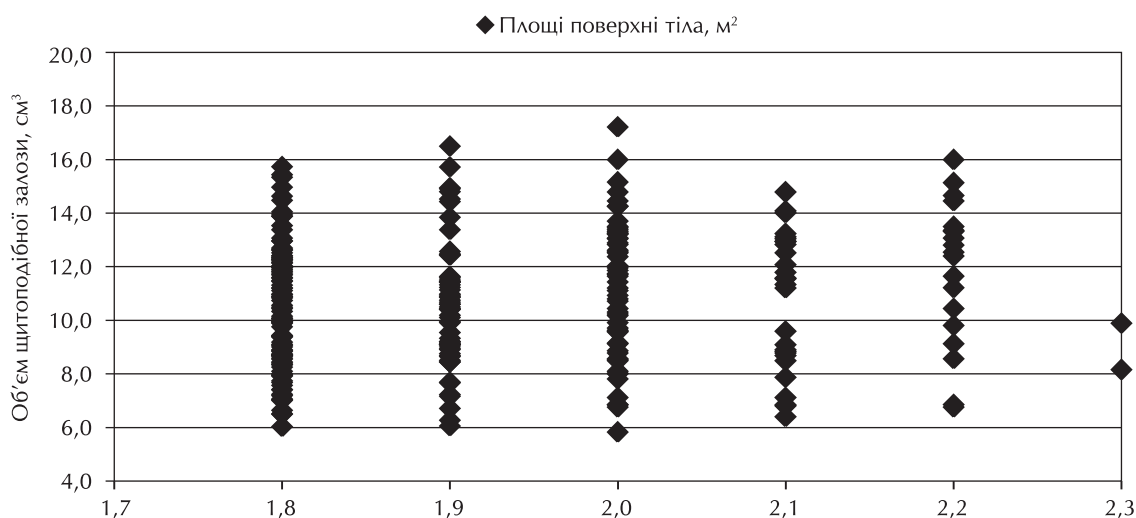


Рис. 3. Об'єм щитоподібної залози у дівчат віком 10–18 років залежно від площі поверхні тіла

Відзначено зростання середніх показників об'єму щитоподібної залози у міру збільшення ППТ незалежно від статі, але значущих відмінностей не виявлено (табл. 1 і 2).

Аналіз середніх показників об'єму щитоподібної залози у хлопців показав, що в групах с ППТ 1,8–2,0 м<sup>2</sup> вони були практично однакові.

Збільшення розміру щитоподібної залози відзначено у хлопців з ППТ  $\geq 2,2$  м<sup>2</sup> (на 2,0 см<sup>3</sup> більше, ніж у групі з ППТ 1,8 м<sup>2</sup>). У дівчат різниця становила 1,5 см<sup>3</sup>.

Розподіл показників відповідно до перцентилів виявив, що серед дітей з ППТ  $\geq 2,2$  м<sup>2</sup> об'єм щитоподібної залози у хлопців на 1 см<sup>3</sup> перевищував

Таблиця 1  
Об'єм щитоподібної залози у хлопців віком 10–18 років залежно від площі поверхні тіла

Кількість спостережень	Площа поверхні тіла, м <sup>2</sup>	Об'єм щитоподібної залози, см <sup>3</sup>	
		М $\pm$ m	97-й перцентиль
165	1,8	10,49 $\pm$ 2,21	14,25
196	1,9	10,77 $\pm$ 2,31	14,61
145	2,0	10,83 $\pm$ 2,27	14,80
93	2,1	11,32 $\pm$ 2,16	15,72
113	$\geq 2,2$	12,34 $\pm$ 2,31	16,30

Таблиця 2

Об'єм щитоподібної залози у дівчат віком 10—18 років залежно від площі поверхні тіла

Кількість спостережень	Площа поверхні тіла, м <sup>2</sup>	Об'єм щитоподібної залози, см <sup>3</sup>	
		M ± m	97-й перцентиль
108	1,8	10,48 ± 2,28	14,48
62	1,9	10,56 ± 2,32	14,80
60	2,0	11,15 ± 2,55	15,00
28	2,1	11,31 ± 2,44	15,10
21	≥2,2	11,99 ± 2,22	15,10

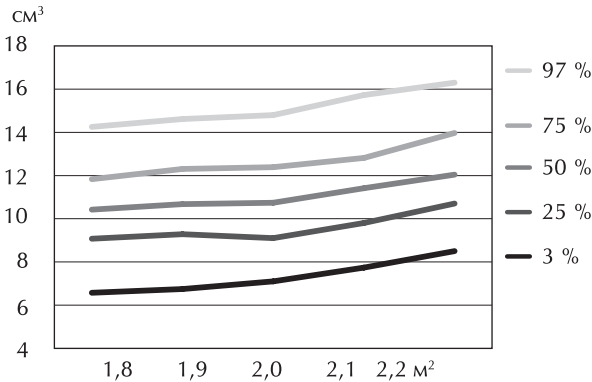


Рис. 4. Перцентильні дані об'єму щитоподібної залози у хлопців віком 10—18 років залежно від площі поверхні тіла

показник у дівчат. Оцінка показників 3-го перцентилу у дітей з різною ППТ продемонструвала плавне зростання об'єму щитоподібної залози у хлопців і помітне збільшення у дівчат з ППТ  $\geq 2,2$  м<sup>2</sup> (рис. 4 і 5).

У дітей обох статей з ППТ 1,8–2,0 м<sup>2</sup> максимальний об'єм щитоподібної залози не перевищував 15,0 см<sup>3</sup>, а середній розмір становив 11,2 см<sup>3</sup>.

Таблиця 3

Об'єм щитоподібної залози (M ± m) у хлопців віком 10—18 років залежно від маси та площі поверхні тіла

Площа поверхні тіла, м <sup>2</sup>	Об'єм щитоподібної залози, см <sup>3</sup>	
	Нормальна маса тіла	Надмірна маса тіла
1,8	10,56 ± 2,35	10,43 ± 2,02
1,9	11,22 ± 2,29	10,45 ± 2,60
2,0	11,43 ± 2,77	10,59 ± 2,07
2,1	11,55 ± 2,81	11,28 ± 2,01
≥ 2,2	10,41 ± 1,81	12,41 ± 2,31

Таблиця 5

Об'єм щитоподібної залози (97-й перцентиль) у дівчат та хлопців віком 10—18 років залежно від площі поверхні тіла

Площа поверхні тіла, м <sup>2</sup>	1,8	1,9	2,0	2,1	≥ 2,2
Об'єм щитоподібної залози, см <sup>3</sup>					
Дівчата	14,48	14,80	15,00	15,10	15,10
Хлопці	14,25	14,61	14,80	15,72	16,30

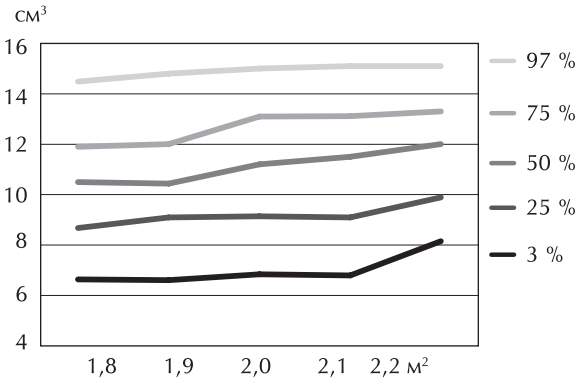


Рис. 5. Перцентильні дані об'єму щитоподібної залози у дівчат віком 10—18 років залежно від площі поверхні тіла

Проведений індивідуальний аналіз об'єму щитоподібної залози з урахуванням маси тіла виявив, що як у хлопців, так і у дівчат з нормальною та надмірною масою тіла були відсутні статистично значущі відмінності між особами з різною масою тіла (табл. 3 і 4).

Отримані результати дали змогу визначити максимальні об'єми щитоподібної залози у

Таблиця 4

Об'єм щитоподібної залози (M ± m) у дівчат віком 10—18 років залежно від маси та площі поверхні тіла

Площа поверхні тіла, м <sup>2</sup>	Об'єм щитоподібної залози, см <sup>3</sup>	
	Нормальна маса тіла	Надмірна маса тіла
1,8	10,55 ± 2,38	10,42 ± 2,17
1,9	10,09 ± 2,25	10,74 ± 2,37
2,0	9,84 ± 1,85	11,23 ± 2,56
2,1	–	11,31 ± 2,44
≥ 2,2	–	11,99 ± 2,22

дітей з ППТ понад  $1,7 \text{ м}^2$  та розробити нормативну таблицю для діагностики зоба у дітей та підлітків, які мешкають на Сході України (див. табл. 5).

### Висновки

Серед хлопців та дівчат з площею поверхні тіла понад  $1,7 \text{ м}^2$  переважали підлітки з дисгармонійним фізичним розвитком (64,0 та 70,5 % відповідно,  $p < 0,05$ ).

*Конфлікту інтересів немає.*

Дисгармонійний фізичний розвиток був зумовлений переважно надмірною масою тіла (52,5 %) та високим зростом (16,4 %).

Доведено відсутність відмінностей за середньою величиною об'єму щитоподібної залози між дітьми різної статі з площею поверхні тіла понад  $1,7 \text{ м}^2$ .

Визначено середні та максимальні показники об'єму щитоподібної залози у хлопців та дівчат з площею поверхні тіла понад  $1,7 \text{ м}^2$ , що дасть змогу вдосконалити діагностику патології щитоподібної залози в підлітковому віці.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бережанская С. Б., Малиненко З. И. Зависимость объема щитовидной железы от антропометрических данных у детей раннего возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2013. — № 5. — С. 87–90.
2. Зелінська Н. Б., Руденко Н. Г., Глоба Є. В., Шевченко І. Ю., Кавецька Ю. С. Дитяча ендокринологія в Україні у 2018 році // Український журнал дитячої ендокринології. — 2019. — № 1 (29). — С. 7–15.
3. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Пыков М. И. Методические подходы к разработке ультразвуковых нормативов щитовидной железы у детей и подростков // Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. — 1994. — № 1. — С. 68–73.
4. Костюченко В. А., Пиманов С. И. Нормативы объема щитовидной железы при эхографическом исследовании // Новости лучевой диагностики. — 1998. — № 3. — С. 26–27.
5. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча ендокринологія». Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006. — К., 2006. — 94 с.
6. Сви́нарев М. Ю. Нормативы тиреоидного объема у детей: в поисках истины // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2003. — № 1. — С. 19–33.
7. Цыб А. Ф., Паршин В. С., Горобец В. Ф. и др. Ультразвуковое измерение объема щитовидной железы у нормальных детей и подростков // Педиатрия. — 1990. — № 5. — С. 51–55.
8. Шилин Д. Е. Клинические аспекты ультразвуковой диагностики заболеваний щитовидной железы // SonoAse – International. — 2001. — Vol. 8. — P. 15–22.
9. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring of their elimination: a guide for programme managers. — 2nd ed. — Geneva: WHO/Euro/NUT, 2001. — 107 p.
10. Aydiner Ö., Aydiner E. K., Akpınar İ. et al. Normative data of thyroid volume-ultrasonographic evaluation of 422 subjects aged 0-55 years // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. — 2015. — Vol. 7(2). — P. 98–101.
11. Brunn J., Blocjk U., Ruf J. et al. Volumetrie der schildrusenlappen mittels real-time-sonographie // Deutsche Medizinische Wochenschrift. — 1981. — Bd. 106. — S. 1338–1340.
12. Delange F., Benker G., Caron Ph. et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency // European Journal of Endocrinology. — 1997. — Vol. 136. — P. 180–187.
13. Dubois D. and Dubois E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known // Archives of Internal Medicine. — 1916. — Vol. 17. — P. 863–871. doi:10.1001/archinte.1916.00080130010002
14. García-Ascaso M. T., Ares Segura S., Ros Pérez P. et al. Thyroid volume assessment in 3-14 year-old spanish children from an iodine-replete area // Eur. Thyroid. J. — 2019. — Vol. 8 (4). — P. 196–201. doi: 10.1159/000499103.
15. Kalantari S., Moghadam M. V. Thyroid gland volume of schoolchildren in the North of Iran: Comparison with other studies // J. Res. Med. Sci. — 2015. — Vol. 20 (11). — P. 1070–1076. doi: 10.4103/1735-1995.172824.
16. Klima G., Lind P., Koltringer P., Eber O. Sonographisch ermittelte schildrusen volumina bei 7-bis 11 jahrigen kindern // Acta Medica Austriaca. — 1986. — Vol. 13. — P. 1–4.
17. Suzuki S., Midorikawa S., Fukushima T. et al. Systematic determination of thyroid volume by ultrasound examination from infancy to adolescence in Japan: the Fukushima Health Management // Survey Endocr J. — 2015. — Vol. 62 (3). — P. 261–268. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0478.
18. Taş F., Bulut S., Eğilmez H. et al. Normal thyroid volume by ultrasonography in healthy children // Ann Trop Paediatr. — 2002. — Vol. 22. — P. 375–379.

## Объем щитовидной железы у детей и подростков с площадью поверхности тела более $1,7 \text{ м}^2$

Т. П. Костенко

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков  
Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

**Цель работы** — определить размеры щитовидной железы у детей и подростков с площадью поверхности тела более  $1,7 \text{ м}^2$ .

**Материалы и методы.** Обследованы 712 мальчиков и 279 девочек (в целом — 991) в возрасте 10–18 лет, которые имели площадь поверхности тела более  $1,7 \text{ м}^2$ . Оценивали состояние физического развития детей путем сравнения роста и массы тела с возрастными нормативами. Площадь поверхности тела рассчитывали по формуле D. Du Bois и E. F. Du Bois. Ультразвуковое исследование проведено с помощью сканера «SLE-101 PC» линейным датчиком 51 мм с частотой 7,5 МГц. Расчет объема щитовидной железы выполняли методом J. Brunn. Формирование базы данных и статистическую обработку результатов проводили с помощью пакетов программ «SPSS Statistics 17,0» и «Excel».

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что 68,9 % детей и подростков имели дисгармоничное физическое развитие. У девочек частота дисгармоничного физического развития статистически значимо превышала показатель у мальчиков (79,8 и 64,9 % соответственно,  $p < 0,05$ ). Всем детям проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы. Отмечено возрастание средних показателей объема щитовидной железы по мере увеличения площади поверхности тела, но статистически значимых различий не выявлено. У детей обоего пола с площадью поверхности тела 1,8–2,0 м<sup>2</sup> максимальный объем щитовидной железы не превышал 15,0 см<sup>3</sup>, а средний размер составлял 11,2 см<sup>3</sup>. Анализ объема щитовидной железы у мальчиков и девочек с нормальной и избыточной массой тела не выявил статистически значимое отличие между лицами с разной массой тела, а также между лицами разного пола.

**Выводы.** Определены средние и максимальные значения объема щитовидной железы у детей с площадью поверхности тела более 1,7 м<sup>2</sup>, что позволит улучшить диагностику патологии щитовидной железы в подростковом возрасте.

**Ключевые слова:** подростки, физическое развитие, щитовидная железа, площадь поверхности тела, стандартное сигмальное отклонение.

## Type of thyroid gland in children and adolescents with body surface area greater than 1.7 m<sup>2</sup>

T. P. Kostenko

SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv  
V. N. Karazin Kharkiv National University

**Objective.** The purpose of the work is to determine the size of the thyroid gland in children and adolescents with a body surface area greater than 1.7 m<sup>2</sup>.

**Materials and methods.** 712 boys and 279 girls (991 person), aged 10–18 years, with a body surface area greater than 1.7 m<sup>2</sup> were surveyed. Children's physical development status was evaluated by comparing height and body weight with age. The body surface area was calculated by Du Bois and E. F. Du Bois formula. The ultrasound was performed using the «SLE101 PC» ultrasound scanner, a 51 mm linear sensor with a frequency of 7.5 MHz. Thyroid volume was calculated using the conventional J. Brunn method. Database formation and statistical processing of results were carried out using the software packages «SPSS Statistics 17.0», «Excel».

**Results and discussion.** According to a survey of children and adolescents with body surface area greater than 1.7 m<sup>2</sup>, it was found that 68.9 % of them had disharmonious physical development. Among girls, the percentage of disharmony was significantly higher than that of boys (79.8 % versus 64.9 %, respectively,  $p < 0.05$ ). All children underwent an ultrasound examination of thyroid gland. The findings show boys and girls have a gradual increase in average thyroid volume along with an increase in BSA. However, no significant differences were found. For children of both sexes with a BSA of 1.8–2.0 m<sup>2</sup>, the maximum volume of the thyroid gland did not exceed the value of 15.0 cm<sup>3</sup> and the average size was 11.2 cm<sup>3</sup>. The analysis of the volume of the thyroid gland among boys and girls with normal weight and overweight did not show a significant difference depending on body weight. Also, there were no gender differences.

**Conclusions.** The average and maximum thyroid volumes in boys and girls with BSA over 1.7 m<sup>2</sup> were determined, which could improve the diagnosis of thyroid pathology in adolescence.

**Key words:** adolescents, physical development, thyroid gland.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 4.— С. 36—42.

# Зв'язок статевих стероїдів із рівнем С-реактивного білка у підлітків з гіпоандрогенією



**Н. В. Шляхова**

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

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

**Мета роботи** — встановити, чи пов'язаний низький рівень тестостерону в підлітковому віці ще до виявів системних захворювань з вмістом високочутливого С-реактивного білка, який є біомаркером субклінічного системного запалення.

**Матеріали та методи.** У відділенні ендокринології Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України обстежено 84 хлопців віком 14–18 років із затримкою статевого розвитку (з них 41 підліток із гіпоандрогенією та 21 практично здоровий одноліток із рівнем статевого розвитку, який відповідає віку). Визначення рівня тестостерону, естрадіолу, секс-стероїдзв'язувального глобуліну, дигідротестостерону, високочутливого С-реактивного білка (СРБ) проводили методом ELISA. Розраховували індекс вільного андрогену та величину співвідношення тестостерон/естрадіол.

**Результати та обговорення.** Групи спостереження статистично значущо не відрізнялися за середнім віком та індексом маси тіла. У 43,9 % підлітків з гіпоандрогенією спостерігали недостатню масу тіла, 19,5 % мали надлишкову масу тіла або ожиріння. Рівні СРБ були статистично значущо вищими у хлопців з гіпоандрогенією (медіана (міжквартильний діапазон)) — 1,0 (0,3–3,4) та 0,1 (0,1–0,4) відповідно,  $p = 0,017$ ). Регресійний аналіз виявив наявність обернено пропорційного зв'язку між вмістом СРБ і рівнем тестостерону ( $r = -0,434$ ,  $p = 0,005$ ), секс-стероїдзв'язуючого глобуліну ( $r = -1,468$ ,  $p < 0,0001$ ) та величиною співвідношення тестостерон/естрадіол ( $r = -0,397$ ,  $p = 0,004$ ). Після коригування за віком та індексом маси тіла обернено пропорційні зв'язки залишилися статистично значущими. Вміст естрадіолу, дигідротестостерону та індекс вільного андрогену не мали статистично значущих зв'язків з рівнем СРБ. Ці дані підтверджують протизапальні властивості андрогенів.

**Висновки.** У хлопців із гіпоандрогенією спостерігається статистично значуще підвищення рівня СРБ. Вміст тестостерону та секс-стероїдзв'язувального глобуліну у підлітків були обернено пропорційно зв'язані з вмістом СРБ незалежно від віку та індексу маси тіла.

**Ключові слова:** тестостерон, естрадіол, С-реактивний білок, пубертат.

Наявні дані свідчать, що дефіцит тестостерону у чоловіків є незалежним чинником серцево-судинного ризику, який пов'язаний з ожирінням, метаболічним синдромом та діабетом 2 типу [13, 15].

Вплив тестостерону визначається відповідними андрогеновими рецепторами (АР), які зв'язуються зі специфічними промоторними ділянками генів-мішеней. Деякі ефекти тестостерону не залежать від андрогенових рецепторів і дій, котрі опосередковані його перетворенням на інші активні гормо-

ни — естрадіол і дигідротестостерон [9]. Рівень загального тестостерону в крові складається з вільного тестостерону, пов'язаного з альбуміном, і тестостерону, пов'язаного із секс-стероїдзв'язувальним глобуліном (ССЗГ). Вважають, що біологічно доступний активний тестостерон являє собою сукупність вільного і пов'язаного з альбуміном тестостерону, а зв'язуючись із ССЗГ, тестостерон дисоціює повільно, а отже, визначається як відносно неактивний. Крім того, важливе значення має чутливість АР [12, 16]. У чоловіків з біль-

Стаття надійшла до редакції 9 жовтня 2019 р.

Шляхова Наталія Василівна, к. мед. н., завідувач лабораторії клінічної імунології ДУ «ІОЗДП НАМН»  
61153 м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А  
E-mail: nv\_shlyakhova@ukr.net

шою чутливістю рецепторів у нормі зазвичай низький рівень сироваткового тестостерону, тоді як у чоловіків зі зниженою чутливістю АР його вміст наближається до верхньої межі норми [37].

Хронічне запалення, котре свідчить про тривалу низькорівневу активацію імунної системи, вважають загальним патофізіологічним механізмом, який лежить в основі розвитку різноманітних неінфекційних захворювань [9] і особливо серцево-метаболічних розладів [11, 31]. Один із маркерів субклінічного запалення — С-реактивний білок (СРБ). Його підвищений рівень у сироватці крові є сильним незалежним предиктором серцево-судинних захворювань навіть за відсутності клінічних симптомів [28].

Установлено клітинні та молекулярні шляхи запального процесу, але залишається багато питань, зокрема щодо ролі статевих стероїдів у запальних реакціях [27, 30]. Обговорюють, як можуть взаємодіяти статеві гормони і шляхи запалення, впливаючи на процеси старіння або розвиток та прогресування хронічних захворювань, зокрема серцево-судинних і раку простати у чоловіків. У декількох епідеміологічних та клінічних дослідженнях оцінено перехресний зв'язок між статевими гормонами і запальними біомаркерами у чоловіків, але результати є суперечливими. Повідомлено про підвищення у відповідь на дефіцит андрогенів рівня запальних біомаркерів, зокрема інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-1 $\beta$ , фактора некрозу пухлини (ФНП)- $\alpha$  та СРБ у чоловіків з дефіцитом тестостерону [21]. У низці досліджень продемонстровано, що терапія тестостероном знижує рівень запальних медіаторів [32].

Отже, тестостерон відіграє певну роль в патофізіології запалення, але не встановлено механізми, які б пояснювали значення андрогенів в ослабленні запальних процесів. На підставі власних досліджень S. Khosla зі співавт. дійшли висновку, що ефекти тестостерону та естрадіолу *in vitro* та *in vivo* мають певні відмінності, що, ймовірно, опосередковується їх додатковим впливом на інші медіатори дії статевих стероїдів [17]. Вони показали значне, але недостовірне підвищення сироваткового рівня ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 і розчинного рецептора ІЛ-6 у літніх чоловіків за умови пригнічення ендogenous вироблення тестостерону та естрадіолу, хоча таке збільшення було відсутнє у чоловіків, котрі отримували або естрадіол, або тестостерон.

Отримано докази імуносупресивних ефектів андрогенів. Так, частота автоімунних захворювань вище у чоловіків з гіпоандрогенією (ГА) [31]. Дослідження показали, що індукція гіпогонадизму у літніх чоловіків супроводжується значним збільшенням концентрації ІЛ-6 [17], який є потужним стимулятором запалення, і що активація рецептора андрогену чинить прямий протизапальний ефект [33]. Припускають, що механізм імуносупресивної дії андрогенів може полягати у безпо-

середньому впливі на експресію запальних генів [6, 7] або у пригніченні активації ядерного фактора- $\kappa$ B [33].

Дослідженнями виявлено роль естрогенів у чоловічій фізіології [20]. Естрадіол є основним біологічно активним естрогеном, більша його частина (до 80 %) утворюється у дорослих чоловіків у результаті ароматизації тестостерону, насамперед у жировій тканині. Припускають, що потенційний прямо пропорційний зв'язок між естрадіолом і СРБ впливає на експресію генів у печінці [34].

Хоча описано роль статевих гормонів у запальних процесах, дані різних досліджень про зв'язок між рівнем статевих гормонів та маркерами запалення суперечливі. Так, у дослідженні InCHIANTI виявлено обернено пропорційний зв'язок між загальним рівнем тестостерону та розчинним рецептором ІЛ-6 (sIL6r), але не з ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  або ІЛ-1 $\beta$  [21]. В метааналізі даних 400 чоловіків віком 40–80 років встановлено зв'язок між рівнем СРБ та естрадіолу, але не із загальним або біодоступним вмістом тестостерону [24]. Рандомізовані випробування добавок тестостерону показали зниження рівня ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ , але не вплив на СРБ [25].

Не вирішено питання щодо взаємозв'язку між рівнями тестостерону та СРБ. У дослідженнях, в яких було встановлено статистично значущий обернено пропорційний зв'язок між ними, було залучено відносно молоді групи пацієнтів, тоді як у дослідження, в яких не вдалося встановити зв'язок між тестостероном і СРБ, — літніх чоловіків. Н. R. Nakhai Pour зі співавт. спочатку виявили обернено пропорційний зв'язок між рівнями тестостерону і СРБ, але після коригування даних за віком цей зв'язок був статистично незначущим [25]. Іншим можливим поясненням зв'язку між рівнями тестостерону та СРБ є центральне ожиріння. Y. Zhang зі співавт. припустили, що ожиріння з доведеними прозапальними властивостями, а також його зв'язок зі зниженим рівнем тестостерону можуть бути чинником, який впливає на зв'язок між рівнями тестостерону та СРБ. Автори показали, що статистична сила зв'язку знизилася після того, як дані були скориговані за обводом талії або коли аналізували лише підгрупу пацієнтів з ожирінням [36].

Репрезентативне дослідження чоловіків у США виявило помірні статистично значущі обернено пропорційні зв'язки між вмістом загального і розрахованого вільного тестостерону та концентрацією СРБ і прямо пропорційні — між рівнем загального та розрахованого вільного естрадіолу та вмістом СРБ і лейкоцитів, що узгоджується з гіпотезою щодо протизапальної дії андрогенів та прозапальних властивостей естрогенів [32].

Вищі рівні загального і біодоступного естрадіолу були пов'язані з підвищеним вмістом СРБ. Цей зв'язок залишався статистично значущим після

поправки на вік і серцево-судинні чинники ризику в дослідженні Н. R. Nakhai Pour зі співавт. [24]. Автори повідомили про відсутність зв'язку між вмістом СРБ і фізіологічними рівнями загального або біодоступного тестостерону і дегідроепіандростерону сульфату після поправки на вікові та серцево-судинні чинники ризику в чоловіків середнього та літнього віку.

Таким чином, дані літератури щодо участі статевих стероїдів у запальних реакціях суперечливі. В доступній літературі майже відсутні дані щодо взаємозв'язку між рівнями статевих гормонів і маркерів запалення у хлопців пубертатного віку. Обмежена кількість досліджень присвячена молодим чоловікам, котрі страждають на безпліддя [8, 35]. У більшості досліджень розглянуто вплив андрогенів на запальні реакції у літніх чоловіків [17, 21] та/або їх зв'язок з виникненням серцево-судинних захворювань [26], діабету 2 типу [29], дисліпидемії [10, 14] і метаболічного синдрому [19]. Крім того, зі збільшенням віку складніше встановлювати причинно-наслідкові зв'язки з урахуванням коморбідних станів, шкідливих звичок, прийому протизапальних препаратів тощо.

**Мета роботи** — встановити, чи пов'язаний низький рівень тестостерону в підлітковому віці ще до виявів системних захворювань з вмістом високочутливого С-реактивного білка, який є біомаркером субклінічного системного запалення.

## Матеріали та методи

У відділенні ендокринології Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України було обстежено 84 хлопців віком 14–18 років відповідно до протоколів надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією [4]. Дослідження проведено з дотриманням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину. Матеріали перевірено та схвалено комітетом з біоетики інституту. Батьки всіх пацієнтів надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Клінічне обстеження передбачало огляд ендокринолога, педіатра, невропатолога та інших спеціалістів за потреби.

Об'єктивна оцінка рівня статевих гормонів підлітків полягала у вивченні комплексу ознак, які характеризують стан зовнішніх статевих органів (форма, наявність чи відсутність пігментації, складчастості калитки, вимірювання обводу тестикул і довжини статевого члена), характер оволосіння лобка, пахвових западин, обличчя, з підрахунком індексу маскулінізації (ІМ) [1]. Стадії розвитку чоловічих статевих органів та статевого оволосіння трактували за Marshall і Tanner [22]. Характер статевого дозрівання визначали, зіставляючи значення ІМ обстежених із середніми

показниками, розрахованими раніше [3]. Затримку статевого розвитку (ЗСР) діагностували в разі уповільнення темпів статевого розвитку більш ніж на два роки [2].

Оцінку індексу маси тіла (ІМТ) проводили за протоколами [4] відповідно до віку та статі. Якщо ІМТ перевищував 97 %, то діагностували ожиріння,  $85 \% \leq \text{ІМТ} \leq 97 \%$  розцінювали як наявність надлишкової маси тіла. Недостатню масу тіла констатували при її зниженні відносно 25 %.

Визначення рівня тестостерону, естрадіолу, ССЗГ, дигідротестостерону (ДГТ), високочутливого СРБ проводили методом ELISA з використанням тест-систем «Гранум» (Україна, тестостерон, естрадіол), «Хема» (Росія, СРБ), «Бест Діагностик» (Україна, ССЗГ), «ДВС» (Канада, ДГТ). Як нормативні показники статевих стероїдів використовували вікові нормативи, розроблені в інституті [5]. Для непрямой оцінки вільного тестостерону розраховували індекс вільного андрогену (FAI,  $100 \cdot \text{тестостерон} / \text{SHBG}$ ) [23]. Також розраховували співвідношення тестостерон/естрадіол.

Для статистичного аналізу використовували SPSS 17.00. Дані узагальнено по групах з використанням середнього арифметичного значення (М) і стандартної похибки середнього (SE) для нормально розподілених безперервних змінних, медіани (Me) і міжквартильного діапазону (Lq-Uq) — у разі розподілу, відмінного від нормального, частот (%) — для номінальних або порядкових даних. Однофакторний аналіз ANOVA використано для аналізу нормально розподілених даних, а непараметричні тести — для порівняння змінних з розподілом, відмінним від нормального. Для оцінки зв'язку між статевими гормонами і СРБ застосовано моделі лінійної регресії. Оскільки розподіл рівнів СРБ та сироваткових гормонів не відповідав нормальному, при проведенні регресійного аналізу використано логарифмічні перетворення їх показників. Log<sub>10</sub> трансформовані рівні аналізували як безперервні змінні. Значення  $p < 0,05$  вважали статистично значущим.

## Результати та обговорення

При проведенні клінічного обстеження у 63 хлопців діагностовано затримку статевого розвитку. Лабораторні дослідження показали, що більшість підлітків (65,1 %) із ЗСР мають рівні тестостерону, нижчі за вікові норми. Їх віднесено до групи ГА. Хлопці із ЗСР та нормальним рівнем тестостерону були виділені в окрему групу (дані не наведено) для встановлення причин затримки статевого розвитку і вилучено з порівняльного аналізу.

Групу порівняння (n = 21) утворено з практично здорових однолітків з рівнем статевого розвитку, який відповідає віку. В одного підлітка виявлено незначне зниження рівня тестостерону за нор-

Таблиця 1  
Характеристика обстежених підлітків

Показник	Група гіпоандрогенії (n = 41)	Група порівняння (n = 21)	P
Вік, роки	15,08 ± 0,21	15,79 ± 0,33	0,09
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	19,60 ± 0,94	20,6 ± 0,71	0,58
Недостатня маса тіла	18 (43,9 %)	2 (9,5 %)	
Надлишкова маса тіла	4 (9,76 %)	—	
Ожиріння	4 (9,76 %)	—	
Тестостерон, нмоль/л	3,33 (1,10–6,61)	24,84 (11,80–36,06)	< 0,0001
Естрадіол, нмоль/л	0,17 (0,09–0,22)	0,18 (0,16–0,22)	0,53
Секс-стероїдзв'язуючого глобулін, нмоль/л	17,3 (16,2–18,6)	47,5 (36,0–78,0)	< 0,0001
Дигідротестостерон, нмоль/л	342,75 (298,5–458,2)	489,3 (387,3–621,5)	0,06
Індекс вільного андрогену, у. о.	15,14 (4,35–25,99)	51,0 (26,91–73,65)	0,0012
Тестостерон/естрадіол, у. о.	19,5 (8,0–45,5)	129,7 (74,80–206,06)	< 0,0001
СРБ, мг/л	1,0 (0,3–3,4)	0,1 (0,1–0,4)	0,017

Примітка. Дані наведено як M ± SE, Me (Lq-Uq) або %.

мальних показників лютеїнізувального і фолікулостимулювального гормонів та відсутність будь-яких ознак ЗСР або інших захворювань.

Загальну характеристику підлітків наведено в табл. 1. Групи статистично значущо не відрізнялися за середнім віком та ІМТ. Майже у половини підлітків з ГА (43,9 %) спостерігали недостатню масу тіла, а 19,5 % хлопців мали надлишкову масу тіла або ожиріння.

Підлітки із ГА мали статистично значущо нижчі рівні ССЗГ, FAI та співвідношення тестостерон/естрадіол. Цікаво, що вміст естрадіолу був однаковим в обох групах. Концентрації ДГТ також статистично значущо не відрізнялися в групах спостереження, хоча і були дещо зниженими у хлопців з ГА (p = 0,06).

Рівень СРБ був статистично значущо вищим у хлопців з ГА. Цей показник був обернено пропорційно пов'язаний з концентраціями тестостерону, ССЗГ та співвідношенням тестостерон/

естрадіол (табл. 2). Після коригування за віком та ІМТ обернено пропорційні зв'язки залишилися статистично значущими. Вміст естрадіолу, ДГТ та FAI не мав статистично значущого зв'язку з рівнем СРБ.

Отримані нами дані свідчать, що вже в підлітковому віці у хлопців з ГА спостерігається підвищення маркера запалення СРБ. Його рівень мав обернено пропорційний зв'язок з вмістом тестостерону та ССЗГ, але не з індексом вільного тестостерону. Ці зв'язки залишалися статистично значущими після поправки на вік та індекс маси тіла. Не встановлено асоціацій між рівнями ДГТ і естрадіолу та СРБ. Ці дані підтверджують протизапальні властивості андрогенів.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами J. Vobjer зі співавт., які також спостерігали підвищені рівні СРБ у гіпогонадних чоловіків віком 18–50 років. Ці відмінності спостерігалися і після коригування за віком та ІМТ, хоча значущих асо-

Таблиця 2  
Зв'язок між рівнем статевих стероїдів і вмістом С-реактивного білка

	СРБ	P	СРБ + вік	P	СРБ + вік + ІМТ	P
Тестостерон	-0,434 (-0,734, -0,134)	0,005	-0,476 (-0,782, -0,160)	0,004	-0,382 (-0,733, -0,031)	0,034
Естрадіол	0,233 (-0,337, 0,784)	0,80	0,253 (-0,339, 0,844)	0,43	0,193 (-0,380, 0,765)	0,50
Тестостерон/ естрадіол	-0,397 (-0,660, -0,135)	0,004	-0,400 (-0,667, -0,134)	0,004	-0,325 (-0,615, -0,034)	0,03
ССЗГ	-1,468 (-1,193, -1,022)	< 0,001	-1,473 (-1,922, -1,025)	< 0,001	-1,358 (-1,801, -0,914)	< 0,001
FAI	-0,032 (-0,370, 0,306)	0,85	-0,019 (-0,378, 0,339)	0,91	0,190 (-0,169, 0,549)	0,29
ДГТ	-0,324 (-1,359, 0,711)	0,526	-0,334 (-1,420, 0,752)	0,532	-0,392 (-1,385, 0,601)	0,423

Примітка. Дані наведено як B (95 % довірчий інтервал).

ціації СРБ із загальним і вільним тестостероном та естрадіолом в цьому дослідженні не встановлено [8].

У дослідженні V. Kurelian зі співавт., проведеному з участю понад 1500 чоловіків, виявлено обернено пропорційний зв'язок вмісту загального і вільного тестостерону, а також ССЗГ з рівнем СРБ після поправки на вік, ІМТ, супутні захворювання та чинники, пов'язані зі способом життя [18]. Однак майже дві третини обстежених були старше 40 років і близько половина з них використовували протизапальні препарати. Прямо пропорційний зв'язок між рівнями естрадіолу (загального і вільного) та СРБ не був статистично значущим. Ці дані узгоджуються з результатами, отриманими нами, хоча в нашому дослідженні хлопці були значно молодші та не мали супутньої хронічної патології.

Перехресне дослідження NHANES [32] з участю 809 чоловіків старше 20 років виявило значущий обернено пропорційний зв'язок між концентрацією тестостерону та вмістом СРБ і помірний прямо пропорційний зв'язок між загальним і розрахованим вільним естрадіолом та вмістом СРБ. Статистична значущість взаємозв'язків зберігалася після коригування на вік, етнічну приналежність, ІМТ, обвід талії, діабет, тютюнопаління, споживання алкоголю, фізичну активність. Концентрація ССЗГ була обернено пропорційно

пов'язана з вмістом СРБ, але цей взаємозв'язок не був статистично значущим після взаємного коригування загального тестостерону та естрадіолу. В цілому концентрації андростандіолу глюкуроніду не були пов'язані з рівнем СРБ, але виявлено значущий взаємозв'язок між концентраціями андростандіолу глюкуроніду та СРБ залежно від ІМТ: вміст андростандіолу глюкуроніду був обернено пропорційно пов'язаний з рівнем СРБ у чоловіків з ожирінням і прямо пропорційно — у чоловіків з нормальним ІМТ.

Отже, результати наших досліджень свідчать про вищий рівень СРБ у підлітків із ГА навіть за відсутності супутніх хронічних і метаболічних захворювань. Вміст тестостерону безпосередньо асоціювався із субклінічним запаленням, що може бути частиною механізму розвитку несприятливих наслідків для здоров'я в майбутньому.

## Висновки

У хлопців із гіпоандрогенією спостерігається статистично значуще підвищення рівня С-реактивного білка.

Рівні тестостерону та секс-стероїдзв'язуючого глобуліну у підлітків були обернено пропорційно пов'язані з вмістом С-реактивного білка незалежно від віку та індексу маси тіла.

*Немає жодного конфлікту інтересів, який міг би стати причиною упередженості дослідження.*

*Роботу виконано в рамках НДР «Вивчити механізми впливу гіпоандрогенії на формування соматичної патології в період статевого дозрівання у хлопців (клініко-експериментальне дослідження)» НАМН 91/17 (номер держреєстрації 0117U003008)*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Демченко А. Н. Клиническая диагностика и терапия мужского препубертатного гипогонадизма: метод. рекомендації / МОЗ України; сост.: А.Н. Демченко. — Х., 2000. — 16 с.
2. Затримка статевого розвитку хлопців та їх реабілітація: метод. рекомендації / ІОЗДП АМНУ; уклад.: О.І. Плехова та ін. — Х., 1996. — 20 с.
3. Оцінка статевого розвитку хлопців (вікові нормативи): метод. рекомендації / ДУ «ІОЗДП АМНУ»; уклад.: О. І. Плехова та ін. — Х., 2010. — 25 с.
4. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» / За ред. Н.Б. Зелінської. — К.: МОЗ України, 2009. — 94 с.
5. Турчина С. І. Імуно-гормональні механізми та фактори ризику несприятливого перебігу дифузного нетоксичного зоба у пубертатному періоді: Дис. ...д-ра мед. наук. — Х., 2016. — 409 с.
6. Asirvatham A. J., Schmidt M., Gao B., Chaudhary J. Androgens regulate the immune/inflammatory response and cell survival pathways in rat ventral prostate epithelial cells // *Endocrinol.* — 2006. — Vol. 147. — P. 257–271.
7. Bellido T., Jilka R. L., Boyce B. F., et al. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 95(6). — P. 2886–2895.
8. Bobjer J., Katrinaki M., Tsatsanis C., et al. Negative association between testosterone concentration and inflammatory markers in young men: a nested cross-sectional study // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8(4). — e61466.
9. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G., Pepys M. B., Thompson S.G., Collins R., Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis // *Lancet.* — 2010. — Vol. 375 (9709). — P. 132–140.
10. Haffner S. M., Mykkanen L., Valdez R. A., Katz M. S. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 77. — P. 1610–1615.
11. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 1685–1695.
12. Jones T. H., Kelly D. M. Randomized controlled trials — mechanistic studies of testosterone and the cardiovascular system // *Asian J. Androl.* — 2018. — Vol. 20(2). — P. 120–130.
13. Jones T. H. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 21. — P. 496–503.
14. Kelly D. M., Akhtar S., Sellers D. J., et al. Testosterone differentially regulates targets of lipid and glucose metabolism in liver, muscle and adipose tissues of the testicular feminised mouse // *Endocrine.* — 2016. — Vol. 54 (2). — P. 504–515.
15. Kelly D. M., Jones T. H. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease // *J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 217. — P. 25–45.
16. Kelly D. M., Jones T. H. Testosterone: a vascular hormone in health and disease // *J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 217. — P. 47–71.
17. Khosla S., Atkinson E. J., Dunstan C. R., O'Fallon W. M. Effect of estrogen versus testosterone on circulating osteoprotegerin and other cytokine levels in normal elderly men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 1550–1554.
18. Kupelian V., Chiu G. R., Araujo A. B., et al. Association of sex hormones and C-reactive protein levels in men // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2010. — Vol. 72(4). — P. 527–533.
19. Laaksonen D. E., Niskanen L., Punnonen K., et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 1036–1041.
20. MacDonald P. C., Madden J. D., Brenner P. F., et al. Origin of

- estrogen in normal men and in women with testicular feminization // *J Clin Endocrinol. Metab.* — 1979. — Vol. 496. — P. 905–916.
21. Maggio M., Basaria S., Ble A., et al. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* — 2006. — Vol. 91. — P. 345–347.
  22. Marshall W. A., Tanner J. M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys // *Arch. Dis. Child.* — 1970. — Vol. 45. — P. 13–17.
  23. Mathur R. S., Moody L. O., Landgrebb S., Williamson H. O. Plasma androgens and sex hormone binding globulin in the evaluation of hirsute patients // *Fertil Steril.* — 1981. — Vol. 35. — P. 29–37.
  24. Nakhai Pour H. R., Grobbee D. E., Muller M., van der Schouw Y. T. Association of endogenous sex hormone with C-reactive protein levels in middle-aged and elderly men // *Clinical Endocrinology.* — 2007. — Vol. 66. — P. 394–398.
  25. Nakhai Pour H. R., Grobbee D. E., Emmelot-Vonk M. H., et al. Oral testosterone supplementation and chronic low-grade inflammation in elderly men: a 26-week randomized, placebo-controlled trial // *Am. Heart J.* — 2007. — Vol. 154(1228). — P. e1221–1227.
  26. Phillips G. B., Pinkernell B. H., Jing T. Y. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men // *Arterioscler. Thromb.* — 1994. — Vol. 14. — P. 701–706.
  27. Ridker P. M., Cushman M., Stampfer M. J., et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 973–979.
  28. Sproston N. R., Ashworth J. J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection // *Front. Immunol.* — 2018. — Vol. 9. — P. 754.
  29. Stellato R. K., Feldman H. A., Hamdy O., et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23. — P. 490–494.
  30. Stringhini S., Batty G. D., Bovet P., et al. Association of lifecourse socioeconomic status with chronic inflammation and type 2 diabetes risk: the Whitehall II prospective cohort study // *PLoS Med.* — 2013. — Vol. 10. — e1001479.
  31. Tengstrand B., Carlström K., Hafström I. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis-high frequency of hypogonadism // *Rheumatology (Oxford).* — 2002. — Vol. 41. — P. 285–289.
  32. Tsilidis K. K., Rohrmann S., McGlynn K. A., et al. Association between endogenous sex steroid hormones and inflammatory biomarkers in US men // *Andrology.* — 2013. — Vol. 1 (6). — P. 919–928.
  33. Vignozzi L., Cellai I., Santi R., et al. Antiinflammatory effect of androgen receptor activation in human benign prostatic hyperplasia cells // *J. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 214. — P. 31–43.
  34. Vongpatanasin W., Tuncel M., Wang Z., et al. Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 1358–1363.
  35. Yialamas M. A., Dwyer A. A., Hanley E., et al. Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 4254–4259.
  36. Zhang Y., Gao Y., Tan A., et al. Endogenous sex hormones and C-reactive protein in healthy Chinese men // *Clin. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 78. — P. 60–66.
  37. Zitzmann M., Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness // *Int. J. Androl.* — 2003. — Vol. 26. — P. 76–83.

## Связь половых стероидов с уровнем С-реактивного белка у подростков с гипоандрогенией

Н. В. Шляхова

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков  
Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

**Цель работы** — установить, связан ли низкий уровень тестостерона в подростковом возрасте еще до проявлений системных заболеваний с содержанием высокочувствительного С-реактивного белка, который является биомаркером субклинического системного воспаления.

**Материалы и методы.** В отделе эндокринологии ГУ «Института охраны здоровья детей и подростков» НАМН Украины обследовано 84 юношей в возрасте 14–18 лет с задержкой полового развития (из них 41 подросток с гипоандрогенией и 21 практически здоровый сверстник с уровнем полового развития, соответствующим возрасту). Определение уровня тестостерона, эстрадиола, секс-стероидсвязывающего глобулина, дигидротестостерона, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) проводили методом ELISA. Рассчитывали индекс свободного андрогена и величину соотношения тестостерон/эстрадиол.

**Результаты и обсуждение.** Группы наблюдения статистически значимо не отличались по среднему возрасту и индексу массы тела. У 43,9 % подростков с гипоандрогенией наблюдали недостаточную массу тела, 19,5 % имели избыточную массу тела или ожирение. Уровни СРБ были статистически значимо выше у юношей с гипоандрогенией (медиана (межквартильный диапазон)) — 1,0 (0,3–3,4) и 0,1 (0,1–0,4) соответственно,  $p = 0,017$ ). Регрессионный анализ выявил наличие обратно пропорциональной связи между содержанием СРБ и уровнем тестостерона ( $r = -0,434$ ,  $p = 0,005$ ), секс-стероидсвязывающего глобулина ( $r = -1,468$ ,  $p < 0,0001$ ) и величиной соотношения тестостерон/эстрадиол ( $r = -0,397$ ,  $p = 0,004$ ). После корректировки по возрасту и индексу массы тела обратно пропорциональные связи остались статистически значимыми. Содержание эстрадиола, дигидротестостерона и индекс свободного андрогена не имели статистически значимых связей с уровнем СРБ. Эти данные подтверждают противовоспалительные свойства андрогенов.

**Выводы.** У юношей с гипоандрогенией наблюдается статистически значимое повышение уровня СРБ. Содержание тестостерона и секс-стероидсвязывающего глобулина у подростков было обратно пропорционально связано с содержанием СРБ независимо от возраста и индекса массы тела.

**Ключевые слова:** тестостерон, эстрадиол, С-реактивный белок, пубертат.

## Association of sex hormones and C-reactive protein levels in adolescents with hypoandrogenism

N. V. Shlyakhova

SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS sciences of Ukraine», Kharkiv  
V. N. Karazin Kharkiv National University

**Objective** – to determine if low levels of testosterone in adolescence are associated with high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level, which is a biomarker of low-grade inflammation, even before the manifestations of systemic diseases.

**Materials and methods.** 63 delayed puberty adolescents of 14–18 years (41 of them with hypoandrogenism) and 21 healthy peers with an age-appropriate level of sexual development were examined at the endocrinology department of the SI «ICAHC NAMS». The levels of testosterone (T), estradiol (E2), sex hormone-binding globulin (SHBG), dihydrotestosterone (DHT), and hs-CRP were determined by ELISA. The free androgen index (FAI) and the ratio of testosterone/estradiol (T/E2) were calculated.

**Results and discussion.** The observation groups did not significantly differ in age and body mass index (BMI). However, almost half of adolescents with hypoandrogenism (43.9 %) were underweight, and 19.5 % were overweight or obese. hs-CRP levels were significantly higher in adolescents with hypoandrogenism (Me (Lq-Uq): 1.0 (0.3–3.4) vs 0.1 (0.1–0.4) in the comparison group,  $p = 0.017$ ). Regression analysis showed that CRP levels were inversely related to testosterone concentrations ( $r = -0.434$ ,  $p = 0.005$ ), SHBG ( $r = -1.468$ ,  $p < 0.0001$ ) and the T/E2 ratio ( $r = -0.397$ ,  $p = 0.004$ ). After adjusting for age and BMI, negative correlation remained statistically significant. E2, DHT, and FAI did not show significant associations with hs-CRP levels. These data confirm the information about the anti-inflammatory properties of androgens.

**Conclusions.** There is a significant increase of hs-CRP level in adolescents with hypoandrogenism. Testosterone and SHBG levels in adolescents are negatively associated with hs-CRP levels, independent of age and BMI.

**Key words:** testosterone, estradiol, C-reactive protein, puberty.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 4.— С. 43—50.

# Психологические особенности детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа



Э. А. Михайлова, Д. А. Мителев, Т. Н. Матковская

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

Сахарный диабет (СД) в детском возрасте — одно из наиболее тяжелых страданий, которое существенно меняет весь жизненный уклад семьи, требует особого внимания работников органов здравоохранения, больших физических и эмоциональных усилий со стороны ребенка и родителей. Определение тактики оптимального психологического сопровождения ребенка, страдающего СД, осуществление программы профилактики прогрессирования социальной недостаточности возможно только при использовании современных медико-психологических и социальных технологий охраны психического здоровья.

**Цель работы** — изучить личностные особенности детей, больных сахарным диабетом (СД) 1 типа с различной длительностью заболевания.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины». В психодиагностическом исследовании с помощью методики Кетелла приняли участие 198 детей и подростков в возрасте от 7 до 18 лет, страдающих СД.

**Результаты и обсуждение.** Представлен анализ особенностей личности детей, больных сахарным диабетом с различной длительностью эндокринного заболевания. Доказано, что по мере увеличения длительности заболевания достоверно увеличивается фактор G — «высокая нормативность поведения, добросовестность, ответственность». Развитие качеств супер-эго связано с необходимостью формирования навыков адаптации к хронической болезни («отрицательное подкрепление» по Скиннеру и Торндайку). Наличие положительной значимой связи между показателями фактора H («робость, застенчивость») и длительностью заболевания подтверждает трансформацию внутренней картины болезни и прежде всего ее мотивационного уровня.

**Выводы.** Установлена взаимосвязь между особенностями характера больных детей и подростков и длительностью течения заболевания СД, которая отражает, с одной стороны, развитие и формирование качеств, обеспечивающих адаптацию к хронической болезни, а с другой — качеств, способствующих снижению уровня социально-психической адаптации личности, нарушениям межличностных отношений.

**Ключевые слова:** дети, подростки, сахарный диабет 1 типа, личностные особенности, личностные симптомокомплексы.

Сахарный диабет (СД) является важной проблемой современной медицины, поскольку эта болезнь характеризуется ранней инвалидизацией больных и высокой смертностью. Согласно Сент-Винсентской декларации, направленной на улучшение качества лечебно-профилактической помощи больным СД, распространенность осложнений диабета следует рассматривать как важный критерий качества помощи, оказанной больным. В насто-

ящее время можно с высокой степенью точности прогнозировать развитие болезни, определять тактику мероприятий для профилактики осложнений. Определены ранние клинические симптомы болезни и гормонально-метаболические маркеры — предикторы поздних осложнений. Разработаны алгоритмы диагностики и мониторинга состояния здоровья больных диабетом, в частности алгоритмы слежения за осложнениями (нефропатией,

Стаття надійшла до редакції 21 жовтня 2019 р.

Михайлова Емілія Аурелівна, д. мед. н., ст. наук. співр., зав. відділення психіатрії  
E-mail: emiliam2013@ukr.net

ретинопатией, ишемической болезнью сердца, синдромом диабетической стопы, центральной и периферической нейропатией). Одно из проявлений диабетических осложнений — поражение мозга — чаще всего развивается у лиц, заболевших СД 1 типа в раннем детском возрасте.

Как известно, любое хроническое заболевание, особенно инвалидизирующее, оказывает существенное влияние на личность больного. Когда происходит формирование и развитие личности (у ребенка или подростка), влияние болезни становится намного более выраженным и существенным. Это может приводить (прямо либо опосредованно) к аномалиям развития (прежде всего к патологическим и непатологическим изменениям характера), трансформациям в мотивационной сфере личности, изменению межличностных отношений, а также способствовать формированию негативных психических состояний [1, 3]. Однако адекватная медико-психолого-педагогическая реабилитация детей с хроническими соматическими заболеваниями может нивелировать аномальное влияние болезни на личность, способствовать правильному и гармоничному развитию [2, 4, 5].

**Цель работы** — изучить личностные особенности детей, больных сахарным диабетом 1 типа с разной длительностью заболевания.

### Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины». В психодиагностическом исследовании приняли участие 198 детей и подростков в возрасте от 7 до 18 лет, страдающих сахарным диабетом. В зависимости от длительности заболевания больных разделили на три группы: 1-я (n = 55) — до 1 года, 2-я (n = 65) — 1–5 лет, 3-я (n = 78) — более 5 лет. По возрасту и соотношению полов группы были релевантными.

Исследование особенностей характера больных СД проводили с помощью методики Кетелла. Обработку результатов по данной методике осуществляли путем сравнения индивидуальных показателей теста с усредненными данными; построения усредненного характерологического профиля в каждой группе; факторизации и кластеризации данных 14 PF с целью выделения внутренних взаимосвязанных черт характера больных с разной длительностью эндокринного заболевания (симптомокомплексов).

### Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены результаты исследования по каждому фактору. Учитывали, что факторы J и Q<sub>2</sub> имеются лишь в подростковом варианте методики, поэтому в таблице они представлены только для подростков (n<sub>1</sub> = 37, n<sub>2</sub> = 39 и n<sub>3</sub> = 63), а фактор В не представлен вообще, так как в дет-

ском варианте методики он описывает уровень интеллектуального развития, а в подростковом — лживость или правдивость ответов.

Исследованиями установлено, что более чем половина детей и подростков (51,5 и 78,7 % соответственно) независимо от длительности заболевания проявили повышенную конформность, зависимость от группы, неумение самостоятельно принимать решения. Анализ психологических показателей больных в зависимости от длительности заболевания СД выявил статистические различия лишь

Таблица 1

**Факторы Кетелла в группах больных сахарным диабетом, %**

Фактор	Градация	1-я группа (n = 47)	2-я группа (n = 46)	3-я группа (n = 68)
A	n	59,6	56,5	47,1
	–	8,5	15,2	16,2
	+	31,9	28,3	36,8
C	n	59,6	60,9	52,9
	–	19,1	10,9	14,7
	+	21,3	28,3	32,4
D	n	55,3	61,1	57,4
	–	25,5	23,9	18,4
	+	19,1	15,0	24,2
E	n	78,7	65,2	70,6
	–	17,0	15,2	19,1
	+	4,3	19,6*	10,3
F	n	66,0	54,3	58,8
	–	19,1	19,6	14,7
	+	14,9	26,1	26,5
G	n	74,5	60,9	60,3
	–	8,5	10,9	4,4
	+	17,0	28,3	35,3**
H	n	42,1	69,6*	45,6#
	–	24,4	10,9**	11,1**
	+	33,5	19,6**	43,3#
I	n	59,6	69,6	61,8
	–	14,9	8,7	14,7
	+	25,5	21,7	23,5
J	n	73,0	70,0	52,4***
	–	18,9	10,0	33,3##
	+	8,1	20,0	14,3
O	n	66,0	63,0	51,5
	–	21,3	30,4	36,8**
	+	12,8	6,5	11,8
Q <sub>2</sub>	n	35,1	40,0	49,2
	–	54,1	47,5	46,0
	+	10,8	12,5	4,8
Q <sub>3</sub>	n	68,1	67,4	57,1
	–	14,9	17,4	14,3
	+	17,0	15,2	28,6
Q <sub>4</sub>	n	66,0	56,5	58,7
	–	19,1	32,6	38,1
	+	14,9	10,9	3,2

Примечание. Различия относительно 1-й группы статистически значимы: \* p < 0,01; \*\* p < 0,05. Различия относительно 2-й группы статистически значимы: # p < 0,01; ## p < 0,05.

по пяти факторам. Прежде всего, это фактор G, высокие оценки которого в процентном соотношении статистически значимо увеличивались от первой группы к третьей (17,0, 28,3 и 35,3% соответственно,  $p < 0,05$ ). Таким образом, по мере увеличения длительности болезни повышается ответственность больных, их сознательность, настойчивость, развивается чувство долга, стремление следовать моральным нормам, которые отражает фактор G+. Отмеченная закономерность подтверждается также данными корреляционного анализа: взаимосвязь между фактором G и длительностью болезни прямо пропорциональна и значима ( $r = 0,164$ ;  $p < 0,05$ ). Вероятно, развитие данных качеств (супер-эго) связано с необходимостью формирования навыков адаптации к болезни (соблюдение строгого режима питания, приема лекарств, манипуляций инсулина в строго назначенное время), нарушение которых приводит к резкому ухудшению здоровья, гиперлипо гипогликемическим кризам («отрицательное подкрепление» по Скиннеру и Торндайку).

Интересной представляется трансформация фактора H в процессе заболевания: показатель социальной смелости (H+) резко снижается у больных со стажем болезни от 1 года до 5 лет, а затем статистически значимо увеличивается у больных 3-й группы (33,5, 19,6 и 43,3% соответственно,  $p_{1,2} < 0,01$ ,  $p_{2,3} < 0,01$ ). Эта трансформация происходит скорее за счет статистически значимых изменений в частоте нормативных показателей фактора H (42,1, 69,6 и 45,6%,  $p_{1,2} < 0,01$ ,  $p_{2,3} < 0,01$ ), чем за счет изменений его нижнего полюса. Что касается последнего, то число детей и подростков с СД,

отличающихся повышенной застенчивостью, статистически значимо уменьшается по мере адаптации к болезни с течением времени (24,4, 10,9 и 11,1% соответственно,  $p_{1,2} < 0,05$ ,  $p_{1,3} < 0,05$ ). Название фактора H+ «пармия» — это сокращение, принятое для обозначения «парасимпатического доминирования». Следовательно, описанные выше тенденции отражают не только изменения социальной смелости испытуемых, но и трансформацию их общей реактивности на угрозу: степень «толстокожей невосприимчивости» к угрозе сначала снижается, а потом нарастает у больных со стажем болезни более 5 лет. Вероятно, такие особенности связаны с трансформациями во внутренней картине болезни детей и подростков с СД, прежде всего ее мотивационного уровня. Корреляционный анализ, отражающий ранговую взаимосвязь, выявил наличие прямо пропорциональной значимой связи между показателями H и длительностью заболевания, что согласуется с данными, полученными при вычислении средних значений ( $r = 0,201$ ,  $p < 0,05$ ).

Отмечены также статистически значимые изменения фактора E+ у больных со стажем болезни от 1 года до 5 лет по сравнению с больными в дебюте заболевания: количество детей со склонностью к доминированию во 2-й группе статистически значимо больше, чем в 1-й (19,6 и 4,3% соответственно,  $p < 0,05$ ). Что касается фактора J, отражающего степень предприимчивой общительности подростков, то выявлено нарастание индивидуалистической осторожности у больных второй группы и предприимчивой общительности — у подростков с длительностью заболевания более

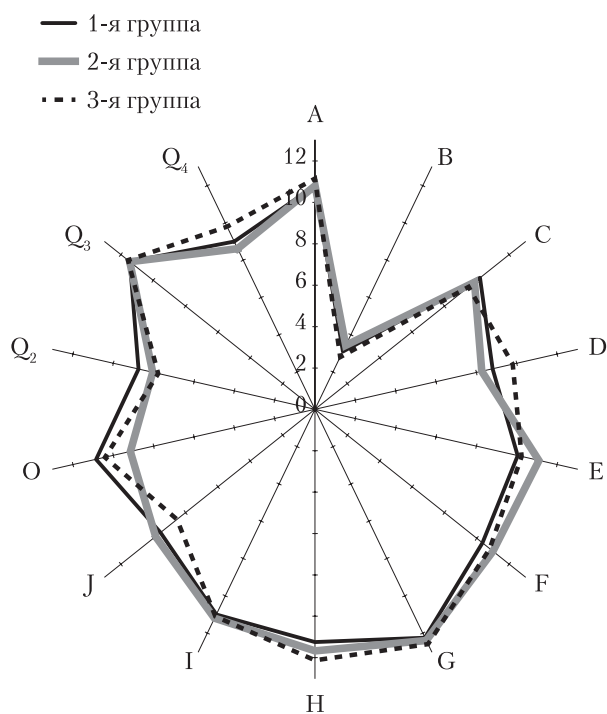


Рис. 1. Усредненный личностный профиль подростков, больных сахарным диабетом

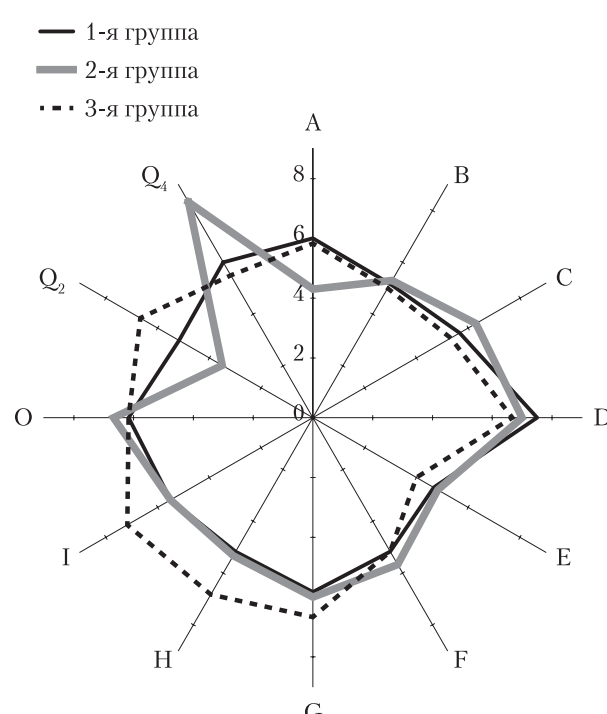


Рис. 2. Усредненный личностный профиль детей, больных сахарным диабетом

5 лет ( $p < 0,05$ ). Нормативные показатели данного фактора снижаются по мере течения болезни (73,0, 70,0 и 52,4 % соответственно,  $p < 0,05$ ).

Анализ средних значений факторов Кетелла проводили отдельно для подростков ( $n = 157$ ) и детей ( $n = 42$ ) (рис. 1, 2).

Максимальные значения во всех группах подростков выявлены по факторам G, H, Q<sub>3</sub>, но в разном сочетании в зависимости от степени выраженности личностных черт, отражаемых этими факторами. Минимальные значения зарегистрированы для всех подростков независимо от длительности заболевания по факторам Q<sub>2</sub> и Q<sub>4</sub>, для больных 1-й и 2-й групп – по фактору D, для больных 3-й группы – по фактору J. Эти данные свидетельствуют о высоком самоконтроле, нормативности поведения данной категории больных, их социальной смелости в сочетании с конформностью поведения и низким уровнем фрустрации.

Несмотря на схожесть личностного профиля подростков с СД, выявлены статистически значимые различия по степени выраженности некоторых факторов. Так, уровень фрустрации и напряжения (фактор Q<sub>2</sub>) был самым низким во 2-й группе и статистически значимо отличался от показателя больных 3-й группы ( $p < 0,05$ ). Конфигурация динамики этого фактора имела вид буквы U с заметным повышением ее правого «плеча». Аналогичную конфигурацию имел фактор O, средние значения которого статистически значимо снижались у подростков со стажем болезни от 1 года до 5 лет и статистически значимо нарастали у лиц с длительностью болезни более 5 лет ((10,85 ± 2,3) балла – в 1-й группе, (9,16 ± 2,1) балла – во 2-й, (10,41 ± 1,7) балла – в 3-й,  $p_{1,2} < 0,05$ ,  $p_{2,3} < 0,05$ ). Это свидетельствует о снижении уровня тревожности у подростков с последующим ее нарастанием по мере увеличения длительности заболевания. Уровень возбудимости (фактор D) также статистически значимо нарастал у подростков 3-й группы по сравнению с больными 2-й группы, в которой средние значения данного фактора были самыми низкими ((8,8 ± 1,9), (8,27 ± 1,8) и (9,5 ± 2,0) балла соответственно,  $p_{2,3} < 0,05$ ). Несколько иную конфигурацию имел фактор E, средние значения которого статистически значимо увеличивались во 2-й группе по сравнению с 1-й и статистически значимо уменьшались в 3-й группе ((10,1 ± 2,6), (11,2 ± 2,2) и (10,2 ± 1,8) балла соответственно,  $p_{1,2} < 0,05$ ,  $p_{2,3} < 0,05$ ). Данная закономерность отражает факт нарастания склонности к доминированию у подростков 2-й группы при большей склонности к подчиняемости больных 1-й и 3-й групп. Зарегистрирована прямо пропорциональная зависимость между длительностью заболевания и уровнем конформизма и самостоятельности (фактор Q<sub>2</sub>): чем больше длительность заболевания, тем выше конформность, а значит, тем ниже уровень самостоятельности подростков с СД ((8,75 ± 2,1), (8,05 ± 1,9) и (7,70 ± 1,7) балла соответственно).

При анализе личностного профиля детей, участвующих в исследовании, обнаружены другие закономерности и тенденции изменения личности под влиянием хронического заболевания. Так, максимальные значения показателей Кетелла как в 1-й, так и во 2-й группах были выявлены по факторам D, O и Q<sub>4</sub>, что свидетельствует о фрустрированности, тревожности и возбудимости детей с СД в первые годы течения болезни. Причем максимальный уровень эргического напряжения и фрустрированности отмечен у детей 2-й группы при резком его снижении в 3-й группе ((6,0 ± 1,3), (8,3 ± 1,6) и (5,5 ± 1,2) балла соответственно,  $p_{1,2} < 0,05$ ,  $p_{2,3} < 0,05$ ). Первоначальный уровень тревожности (фактор O) сохранялся на достаточно высоком уровне независимо от длительности заболевания ((6,17 ± 1,9), (6,67 ± 2,3), (6,17 ± 2,1) балла соответственно). Степень возбудимости (фактор D) снижалась прямо пропорционально стажу заболевания ((7,5 ± 2,0), (7,0 ± 1,8) и (6,6 ± 2,0) балла соответственно). Минимально выраженными в 1-й и 2-й группах были факторы E и Q<sub>3</sub>, отражающие повышенную подчиняемость детей, их низкий самоконтроль. При этом дети в дебюте заболевания проявляли также повышенную робость, застенчивость, сдержанность и рассудительность (низкие значения факторов F и H), а дети со стажем болезни от 1 года до 5 лет – низкий уровень общительности и коммуникабельности (фактор A).

Что касается фактора A в целом, то его динамика в зависимости от длительности заболевания описывалась гиперболой: при практически одинаковых средних значениях показателя «шизотимии – циклотимии» в 1-й и 3-й группах ((6,0 ± 1,95) и (5,83 ± 2,04) балла соответственно) минимально общительными были дети 2-й группы – (4,3 ± 1,7) балла (см. рис. 2).

Анализ усредненного личностного профиля детей, болеющих СД более 5 лет, показал, что наиболее выражены в этой группе такие черты, как чувствительность, мягкосердечность (фактор I), социальная смелость (фактор H), высокая нормативность поведения (фактор G), высокий самоконтроль (фактор Q<sub>3</sub>).

Минимальными по средним значениям в 3-й группе были факторы E, F и Q<sub>4</sub>, отражающие склонность к подчинению, сдержанность, рассудительность, расслабленное спокойствие.

Выявлено наличие прямо пропорциональной зависимости между длительностью заболевания детей и степенью выраженности факторов G, H, I: по мере увеличения длительности заболевания повышалась нормативность поведения данной категории детей, их социальная смелость в сочетании с чувствительностью и мягкосердечностью. Наиболее резкие изменения данных факторов отмечены у детей 3-й группы ( $p_{1,2} < 0,05$  и  $p_{1,3} < 0,05$  по всем указанным факторам).

Таким образом, если среди подростков наиболее проблемными с точки зрения личностных возможностей социально-психологической адаптации были 1-я и 3-я группы, то среди детей – 1-я и 2-я.

Факторизация и кластеризация данных методики Кетелла проведены без учета возраста, что соответствует возможностям этих методов математической статистики. Анализ факторизации показателей Кетелла показал, что у детей и подростков со стажем болезни менее 1 года можно выделить два симптомокомплекса.

Первый симптомокомплекс характеризуется сочетанием факторов А+, С+, Е+, G+, Н+ и свидетельствует о достаточно высокой общительности, эмоциональной устойчивости, склонности к доминированию, добросовестности и социальной смелости детей и подростков, причем с наибольшим факторным весом показателя G+ (высокое супер-эго). Данный симптомокомплекс имеет в целом достаточно высокий факторный вес (4,39) и зарегистрирован у 46,15% испытуемых (рис. 3).

Для второго симптомокомплекса характерна связь факторов J+ и Q<sub>4</sub>+, свидетельствующих о повышенной фрустрированности, напряженности и раздражительности больных в сочетании с индивидуалистической сдержанностью, осторожностью, неврастенической усталостью. Данный симптомокомплекс зарегистрирован у 30,77% детей и подростков.

У 23,07% больных выделить тип симптомокомплекса не удалось.

Во 2-й группе испытуемых наблюдали иную картину при диагностике также двух симптомокомплексов. Для первого характерна связь факторов А+, С+, Е+, G+, Н+ и Q<sub>3</sub>+. От описанного в 1-й группе симптомокомплекса он отличался наличием фактора Q<sub>3</sub>+, отражающего высокий самоконтроль поведения, сильное чувство собственного достоинства, которые сочетались с такими характерологическими особенностями, как общительность, эмоциональная устойчивость, склонность к доминированию, добросовестность, социальная смелость. Максимальный факторный вес в данном симптомокомплексе имели факторы G (0,815) и Q<sub>3</sub> (0,792), которые при сочетании характеризуют возможность самоуправления поведением (рис. 4).

Второй симптомокомплекс был представлен совокупностью факторов D+ и O+ и характеризовался явным преобладанием по факторному весу показателя O+ (0,871), что позволяет назвать данный симптомокомплекс «тревожным» (рис. 5). Больные, у которых регистрируется тревожный симптомокомплекс (34,8%), возбудимы, отвлекаемы, импульсивны, несдержанны, тревожны.

Дальнейшая трансформация личностных особенностей в 3-й группе больных характеризовалась следующими тенденциями (табл. 2):

- сохранением и усилением таких черт характера, как возбудимость и тревожность, в сочетании

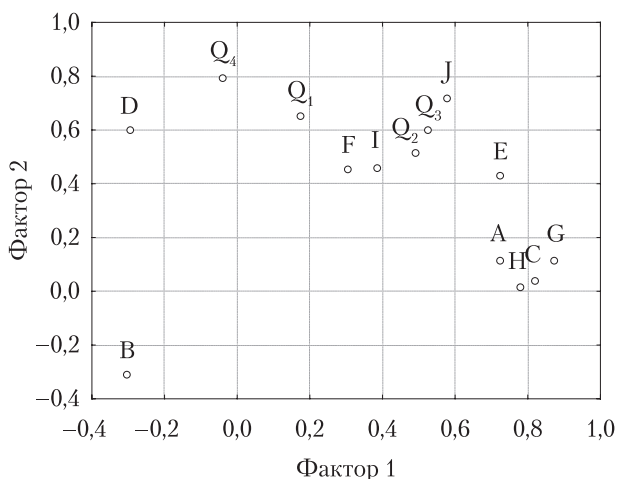


Рис. 3. Пространство показателей 14 РФ для выборки больных сахарным диабетом с длительностью болезни менее 1 года

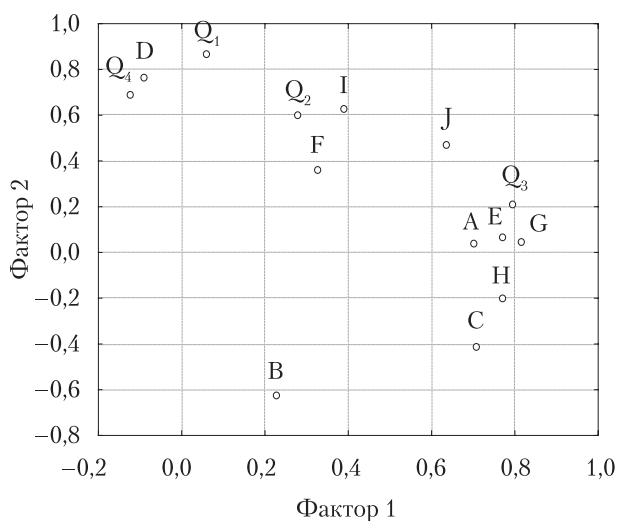


Рис. 4. Пространство показателей 14 РФ для выборки больных сахарным диабетом с длительностью болезни от 1 года до 5 лет

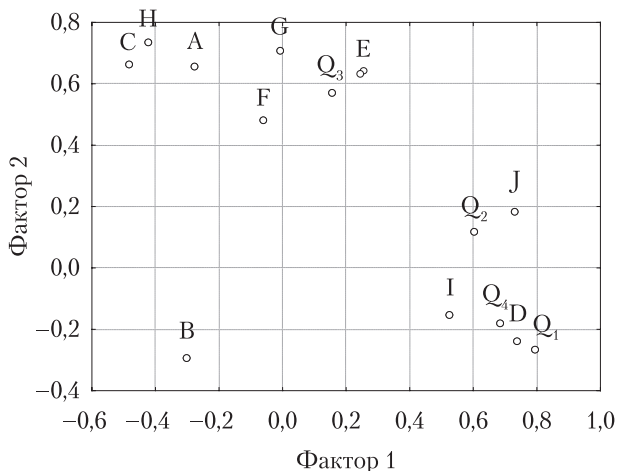


Рис. 5. Пространство показателей 14 РФ для выборки больных сахарным диабетом с длительностью болезни более 5 лет

Таблиця 2  
Факторизация данных по методике Кетелла

Показатель	Симптомокомплекс I			Симптомокомплекс II		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Фактор						
A	0,723	0,701				
C	0,820	0,707				
D					0,770	0,736
E	0,725	0,770				
G	0,872	0,815	0,709			
H	0,780	0,768	0,737			
J				0,715		0,731
O					0,871	0,795
Q <sub>3</sub>		0,792				
Q <sub>4</sub>				0,793		
Факторный вес	4,39	4,28	3,21	3,23	3,59	3,49
Общая дисперсия, %	31,3	30,6	22,9	23,4	25,7	24,9

с индивидуалистической сдержанностью, неврас-тенической усталостью (симптомокомплекс II), факторы D, J и O имели высокие значения при наибольшем факторном весе показателя O;

- большим факторным весом этого симптомо-комплекса по сравнению с симптомокомплексом I (4,49 и 3,21 балла). В 1-й и 2-й группах больных наблюдали обратную тенденцию: факторный вес симптомокомплекса I превышал таковой синдро-

ма II, причем с максимальной разницей в 1-й груп-пе испытуемых;

- фактическим «растворением» симптомо-комплекса I с сохранением лишь факторов G и H, отражающих наличие таких черт, как сознатель-ность, ответственность, чувство долга и социаль-ная смелость.

Таким образом, если в дебюте заболевания четко выделялись дети и подростки, в структуре характера которых преобладали качества, обеспе-чивающие достаточную социально-психологиче-скую адаптацию (симптомокомплекс I: общитель-ность, эмоциональная устойчивость, высокое эго), то через 5 лет связь этих факторов (черт характе-ра) ослабевала. Сохранялась внутренняя взаимо-связь лишь тех качеств, которые обеспечивали более-менее успешную адаптацию к болезни, в частности добросовестности, ответственности, социальной смелости, прежде всего в общении со взрослыми.

На смену фрустрированности, осторожности, погруженности в себя в дебюте заболевания СД (симптомокомплекс II) через 5 лет приходили повышенная возбудимость, тревожность и неврас-теническая усталость.

Для уточнения значимости данных факторного анализа был проведен кластерный анализ. Иерархическая структура характера больных детей в дебюте заболевания (рис. 6) характеризовалась тем, что на высоком уровне сходства сформировались пять небольших кластеров: первый – A, C, E (общитель-ность, эмоциональная устойчивость, доминирование),

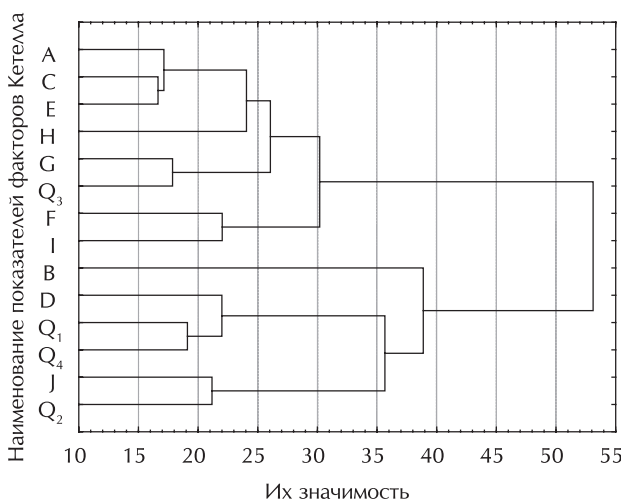


Рис. 6. Кластерная структура 14 PF показателей для детей и подростков, болеющих сахарным диабетом менее 1 года

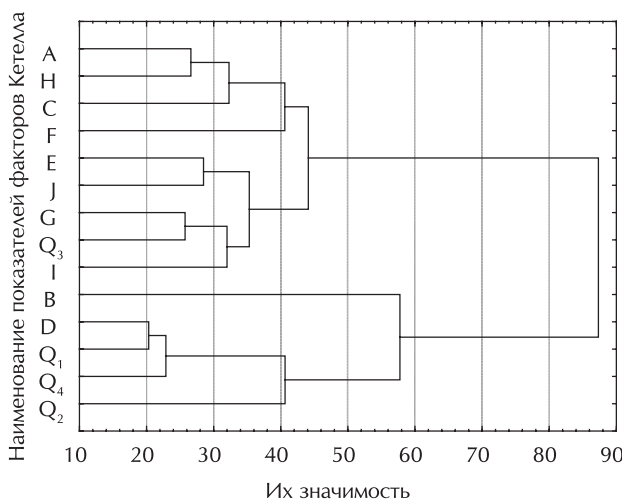


Рис. 7. Кластерная структура 14 PF показателей для детей и подростков, болеющих сахарным диабетом от 1 года до 5 лет

второй — G, Q<sub>3</sub> (высокая нормативность поведения, высокий самоконтроль), третий — E, I (приподнятость, чувствительность), четвертый — D, O, Q<sub>4</sub> (возбудимость, тревожность, фрустрированность), пятый — J, Q<sub>2</sub> (индивидуализм, неконформизм). Все эти кластеры являются достаточно однородными, кроме третьего, отражающего, с одной стороны, слабость и чувствительность, зависимую эмоциональность, а с другой — приподнятость, беспечность, откровенность и энтузиазм. Первый кластер на несколько более низком уровне сходства (LD=24) соединяется с фактором H, а затем и со вторым кластером (LD=26), образуя симптомокомплекс, аналогичный симптомокомплексу I. Взаимосвязь четвертого и пятого кластеров не настолько тесная (LD=36), хотя факторный анализ объединяет факторы G и Q<sub>4</sub>. Таким образом, в 1-й группе больных отмечена наиболее тесная связь между факторами A, C, E и G, Q<sub>3</sub>, которые с точки зрения возможностей социально-психологической адаптации являются достаточно оптимальными.

При анализе результатов кластеризации данных 14 PF для испытуемых 2-й группы выявлено (рис. 7), что, если взаимосвязь факторов Кетелла, образующих симптомокомплекс I, описанный выше (кластеры АНС, ЕJ и GQ<sub>3</sub>), заметно уменьшается и увеличивается индивидуальный разброс этих показателей, то взаимосвязь факторов D, O и Q<sub>4</sub> становится более плотной (LD=20–23). В этой группе увеличивается количество детей и подростков, у которых в протоколе обследования одновременно регистрируют высокие значения факторов D (возбудимость, импульсивность), O (тревожность, неуверенность) и Q<sub>4</sub> (фрустрированность, напряженность).

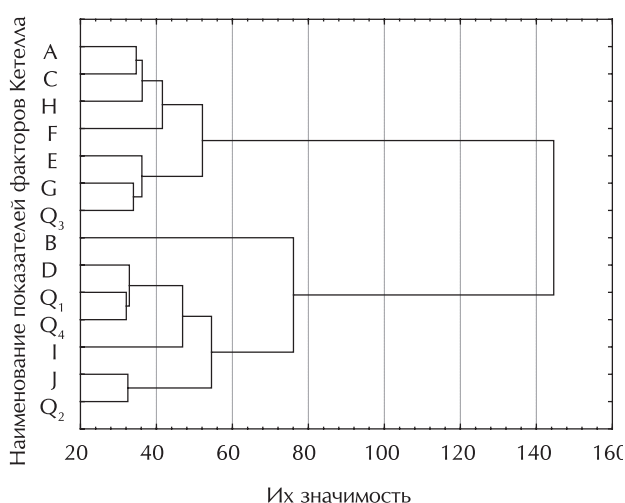


Рис. 8. Кластерная структура 14 PF показателей для детей и подростков, болеющих сахарным диабетом более 5 лет

Подобная тенденция отмечена и в 3-й группе (рис. 8), в которой максимальная взаимосвязь зарегистрирована также между факторами D, O и Q<sub>4</sub> при их высоких значениях.

Если в 1-й группе уровень связи двух зарегистрированных симптомокомплексов (1, 2, 3 и 4, 5 кластеры) достаточно высокий (LD=53), то по мере увеличения длительности заболевания взаимосвязь между этими симптомокомплексами ослабевала (LD=88 во 2-й группе и LD=144 в 3-й группе).

Таким образом, установлена взаимосвязь между особенностями характера больных детей и подростков и длительностью заболевания СД, которая отражает, с одной стороны, развитие и формирование качеств, обеспечивающих адаптацию к хронической болезни, а с другой — качеств, способствующих снижению уровня социально-психической адаптации личности и нарушению межличностных отношений.

По мере увеличения длительности заболевания статистически значимо увеличивается фактор G — «высокая нормативность поведения, добросовестность, ответственность». Развитие качеств «супер-эго» связано с необходимостью формирования навыков адаптации к хронической болезни («отрицательное подкрепление» по Скиннеру и Торндайку). Наличие прямо пропорциональной значимой связи между показателями фактора H («робость, застенчивость») и длительностью заболевания подтверждает трансформацию внутренней картины болезни и прежде всего ее мотивационного уровня. Формирование личностных симптомокомплексов у детей с СД в зависимости от длительности заболевания определяет тактику психологической реабилитации.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — Е. А. Михайлова, Д. А. Мітельов; збір матеріалу — Т. М. Матковська; обробка матеріалу — Т. М. Матковська, Д. А. Мітельов; написання тексту — Е. А. Михайлова, Д. А. Мітельов; статистичне опрацювання даних — Е. А. Михайлова; редагування тексту — Д. А. Мітельов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мотовилин О.Г., Шишкова Ю.А., Дивисенко С.И., Андриано-ва Е.А., Суркова Е.В., Дедов И.И. Психологические эффекты достижения компенсации сахарного диабета 1 типа у пациентов молодого возраста // Сахарный диабет. — 2010. — № 1. — С. 66–76.
2. Duru N. S., Civilibal M., Elevli M. Quality of life and psychological screening in children with type 1 diabetes and their mothers // Exp. Clin. Endocrinol Diabetes. — 2016. — N 2. — P. 105–110.
3. Jefferson do Nascimento Andrade C., de Aragão Dantas Alves D. Influence of socioeconomic and psychological factors in glycemic control in young children with type 1 diabetes mellitus // Jornal de Pediatria (Versãoem Português). — 2019. — Vol. 95, N 1 — P. 48–53.
4. Mohammad Anwar G. Psychological disorders in adolescents with type 1 diabetes and their relation to metabolic control // EC Diabetes and Metabolic Research. — 2018. — N 2.1. — P. 3–14.
5. Troncione A., Cascella C., Chianese A., di Leva A. et al. Psychological support for adolescents with type 1 diabetes provided by adolescents with type 1 diabetes: The chat line experience // Pediatric Diabetes. — 2019. — Vol. 20, N 6. — P. 800–810.

## Психологічні особливості дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу

Е. А. Михайлова, Д. А. Мітельов, Т. М. Матковська

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

Цукровий діабет (ЦД) у дитячому віці — одне з найтяжчих страждань, яке суттєво змінює весь життєвий уклад сім'ї, вимагає особливої уваги працівників органів охорони здоров'я, великих фізичних та емоційних зусиль з боку дитини і батьків. Визначення тактики оптимального психологічного супроводу дитини, що страждає на ЦД, здійснення програми профілактики прогресування соціальної недостатності можливо тільки при використанні сучасних медико-психологічних і соціальних технологій охорони психічного здоров'я.

**Мета роботи** — вивчити особистісні особливості дітей, хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 типу з різною тривалістю захворювання.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводилося на базі ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». У психодіагностичному дослідженні за допомогою методики Кетелла взяли участь 198 дітей і підлітків віком від 7 до 18 років, які страждають на ЦД.

**Результати та обговорення.** Подано аналіз особливостей особистості дітей, хворих на цукровий діабет з різною тривалістю ендокринного захворювання. Доведено, що по мірі збільшення тривалості захворювання достовірно збільшується фактор G — «висока нормативність поведінки, сумлінність, відповідальність». Розвиток якостей супер-его пов'язаний з необхідністю формування навичок адаптації до хронічної хвороби («негативне підкріплення» за Скіннером і Торндайком). Наявність позитивного значущого зв'язку між показниками фактора H («боязкість, сором'язливість») і тривалістю захворювання підтверджує трансформацію внутрішньої картини хвороби і насамперед її мотиваційного рівня.

**Висновки.** Встановлено взаємозв'язок між особливостями характеру хворих дітей і підлітків та тривалістю перебігу ЦД, що відображає, з одного боку, розвиток і формування якостей, які забезпечують адаптацію до хронічної хвороби, а з іншого — якостей, що зумовлюють зниження рівня соціально-психічної адаптації особистості, порушення міжособистісних відносин.

**Ключові слова:** діти, підлітки, цукровий діабет 1 типу, особистісні особливості, особистісні симптомокомплекси.

## Psychological features of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

E. A. Mikhailova, D. A. Mitelov, T. N. Matkovska

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

Diabetes mellitus in children is one of the most severe sufferings, which essentially changes the entire way of life of the family, requires specific attention from health care workers, a lot of physical and emotional effort on the part of the child and parents. Determination of optimal tactics of psychological support of a child suffering from diabetes, the implementation of the program of preventing the progression of social failure are possible only when using of modern medical, psychological and social technologies of mental health care.

**Objective** — to study the personality traits of pediatric patients with type 1 diabetes mellitus with different disease duration.

**Materials and methods.** The study was conducted on the basis of the State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine». The psychodiagnostic research using Cattell techniques was carried out in 198 children and adolescents aged 7 to 18 years with diabetes.

**Results and discussion.** The analysis of personality characteristics of children with diabetes with different duration of endocrine disease is presented. It is proved that with increasing duration of the disease, G factor («high standard of conduct, integrity, responsibility») increases significantly. The development of the qualities of the superego is associated with the need to develop the skills of adaptation to chronic illness («negative reinforcement» according to Skinner and Thorndike). The presence of a positive significant relationship between indicators of H factor («timidity, shyness») and the duration of the disease confirms the transformation of the internal picture of the disease, and, above all, its motivation level.

**Conclusions.** The relationship between personality traits of children and adolescents with diabetes and the duration of the disease was confirmed, which reflects, on the one hand, the development of qualities that ensure adaptation to chronic disease, and on the other hand, qualities that contribute to the reduction of the level of sociopsychological adaptation of personality and interpersonal relationships disorders.

**Key words:** children, adolescents, type 1 diabetes mellitus, personality traits, personality symptom complexes.

## СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 4.— С. 51—58.

# Контроль за дітьми, народженими малими відповідно до гестаційного віку, до дорослого життя: положення консенсусу міжнародних товариств дитячої ендокринології і товариства дослідження гормону росту

P. E. Clayton, S. Cianfarani, P. Czernichow, G. Johannsson, R. Rapaport and A. Rogol

*University of Manchester (P.E.C.), Manchester M13 9PL, United Kingdom; «Tor Vergata» University (S.C.), 00133 Rome, Italy; Robert Debre Hospital (P.C.), 75019 Paris, France; Sahlgrenska University Hospital (G.J.), SE-41345 Gothenburg, Sweden; Mount Sinai School of Medicine (R.R.), New York, New York 10029; and University of Virginia (A.R.), Charlottesville, Virginia 22911*

J Clin Endocrinol Metab. 2007 Mar;92(3):804-10. Epub 2007 Jan 2.

Перша публікація online – січень 2007 р.

**Мета роботи.** Низька маса тіла при народженні залишається основною причиною захворюваності та смертності серед немовлят та дітей. Це пов'язано з підвищеним ризиком проблем зі здоров'ям у подальшому житті, зокрема ризиком серцево-судинних захворювань та інсульту. Було скликано нараду, щоб визначити ключові проблеми, з якими стикаються діти, народжені малими щодо гестаційного віку (SGA), та запропонувати стратегії їх моніторингу.

**Учасники.** Відібрано 42 учасника за їх досвід роботи в акушерстві, пери- та неонатології, педіатрії, дитячій і дорослій ендокринології, епідеміології та фармакології.

**Доказовість.** Відбувався обмін письмовими матеріалами, вони були проаналізовані, переглянуті та в подальшому стали доступними всім. Це сформувало базу для дискусій на зустрічі. Якщо опубліковані дані не були доступними або адекватними, то дискусія ґрунтувалася на експертних думках.

**Процес консенсусу.** Кожен набір питань розглядали всі, а потім їх обговорювали на пленарних засіданнях з консенсусом та визначенням невирішених питань. Заяву консенсусу було підготовлено на пленарних засіданнях, а потім відредаговано головами груп та поширено серед учасників.

**Висновки.** Діагноз SGA має ґрунтуватися на точних антропометричних показниках (маса і довжина тіла та обвід голови). Рекомендовано раннє спостереження в клініках за тими, хто відстає у рості. Оцінка раннього неврологічного розвитку та втручання обґрунтовані для дітей з групи ризику. Ендокринні та метаболічні порушення у SGA-дитини мають місце, але нечасто. Для 10 % дітей з відставанням у рості лікування гормоном росту (ГР) може збільшити лінійний ріст. Раннє призначення ГР для осіб із вираженою затримкою росту (показник зросту  $<-2,5$  SD; вік – 2–4 роки) слід проводити у дозі 35–70 мкг/кг маси тіла на добу. Необхідним є тривале спостереження за пацієнтами, котрі отримують лікування. В межах популяції визначається асоціація між низькою масою при народженні, зокрема SGA, і серцево-судинними захворюваннями та інсультом у подальшому житті, але недостатньо доказів, щоб рекомендувати планове спостереження за здоров'ям у всіх дорослих, які народилися SGA, поза нормальною клінічною практикою.

Низька маса при народженні залишається основною причиною захворюваності та смертності в неонатальний період і дитинстві в усьому світі. Народжені малими діти асоціюються з підвищеною смертністю від широкого спектра захворювань, зокрема від ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульту. Для SGA-дітей важливо інтегрувати такі дані в їх управління охороною здоров'я. Зустріч проведено в Манчестері (Велика

Британія) в лютому 2006 р. з участю представників Товариства дитячих ендокринологів і Товариства досліджень гормону росту, щоб вивчити поточні дані щодо раннього, середньо- та довгострокового результату в дітей, народжених SGA. У цьому документі коротко викладено основні проблеми охорони здоров'я, запропоновано контроль над SGA-дітьми та визначено теми, які потребують подальшого дослідження.

## Визначення

Визначення SGA є непростим завданням. Воно потребує:

1. Точного знання гестаційного віку (в ідеалі того, який ґрунтується на даних ультразвукового дослідження в перший триместр вагітності).

2. Точного вимірювання маси і довжини тіла та обводу голови при народженні та

3. Cut off щодо порівняльних даних відповідної популяції. Цей cut off було змінено на 10-й центиль, 3-й центиль або менше ( $-2$  SD від середнього ( $\sim 2$ -й центиль) [3]. Ми рекомендуємо, щоб SGA було визначено як масу тіла та/або довжину тіла менше ( $-2$  SD, оскільки це дасть змогу визначити більшість тих, кому необхідна поточна оцінка зросту.

Надалі немовлят можна класифікувати на SGA за масою тіла, SGA за довжиною або SGA як за масою тіла, так і за довжиною [3]. Крім того, слід визнавати як SGA дітей, котрі мають малий обвід голови. Ця підкласифікація може допомогти зрозуміти механізми формування SGA у новонароджених.

Знання внутрішньоутробних показників зросту дає змогу виявити внутрішньоутробну затримку зросту (ВУЗР) – повільний внутрішньоутробний ріст плода за даними двох ультразвукових вимірювань, що може призвести до появи SGA у дитини. Діти із ВУЗР незалежно від розмірів при народженні можуть потребувати постійного спостереження.

Визначення SGA не враховує фонові чинники, які впливають на ріст (параметри тіла матері, етнічна приналежність і паритет). Ці модифікуючі чинники можуть бути використані для статистичних розрахунків з метою коригування маси тіла при народженні, що збільшує шанс правильно визначити дитину з аномальним ростом плода [4]. Застосування цього методу у тих, хто має незначне обмеження зросту (розмір при народженні між 3-м та 10-м перцентилем) може допомогти виявити патологічний ріст. Немовлята, ідентифіковані таким чином, мають більший ризик перинатальної захворюваності, ніж ідентифіковані завдяки антропометричним вимірюванням. Концепція персоналізованої оцінки індивідуального росту заслуговує на увагу в перинатальний період, але не доведено її значення для виявлення тих, хто схильний до ризику тривалої захворюваності.

Визначення дитини SGA та/або з ВУЗР має важливе значення, оскільки у неї підвищений ризик розвитку перинатальної захворюваності, пов'язаних із цим проблем зі здоров'ям (таких як порушення розвитку нервової системи), стійких низьких темпів росту та метаболічних змін у подальшому житті.

## Ранній ріст та розвиток

### Зріст

Діти, народжені SGA, у дитинстві нижчого зросту та, досягаючи дорослого віку, мають зріст дорослої людини, який у середньому майже на 1 SD нижче за середній [5, 6]. Типова дитина, народжена SGA, зазнає періоду прискореного лінійного зросту протягом перших 12 міс життя, що призводить до росту вище ( $-2$  SD у майже 90 % випадків. Найбільше надолуження росту відбувається протягом першого року життя і закінчується до 2-річного віку [5, 7]. Ті, хто народилися дуже передчасно і з більшим ступенем затримки росту, особливо зі зменшеною довжиною при народженні, рідше досягають зросту в межах норми, тоді як ті, хто має вищих батьків, вірогідніше досягають нормального дорослого зросту [8]. Надолуження росту може бути неповним у разі синдрому Рассела—Сільвера або ЗМ. Ні циркулюючі концентрації ГР, ІФР-1, ІФР-зв'язувального білка-3, ні пондеральний індекс<sup>1</sup> не дають змоги спрогнозувати подальший ріст [9]. Зв'язок між етіологією затримки росту плода та постнатальними закономірностями росту не чіткий.

Ми рекомендуємо, щоб дитині, яка народилася SGA, проводили вимірювання довжини, маси тіла та обводу голови кожні 3 міс протягом першого року життя та кожні 6 міс у подальшому. В осіб, які не мають значного надолуження росту протягом перших 6 міс життя, або у тих, хто має низький зріст до 2 років, можуть мати місце інші стани, які обмежують ріст. Їх слід ідентифікувати та контролювати.

Недоношена дитина – особливий випадок. Недоношеному із SGA може знадобитись 4 роки і більше, щоб досягти зросту в межах нормального діапазону [10]. Недоношений новонароджений, який відповідає гестаційному віку (AGA), часто повільно росте в перші тижні, і ризик цього збільшується зі зростанням ступеня недоношеності [11]. Такі немовлята маленькі відповідно до очікуваної дати пологів.

### Склад тіла

Особи, народжені SGA, мають низьку м'язову масу і можуть мати центральне ожиріння. Двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія – це остаточне дослідження, що використовують для оцінки складу тіла. Індекс маси тіла (ІМТ) застосовують з клінічними цілями, але він має обмежене значення при визначенні складу тіла у SGA-дітей, оскільки складно прогнозувати тканини, бідні на жир і достатньо ним забезпечені.

Маса тіла при народженні має слабкий прямо пропорційний зв'язок ІМТ надалі [12], тоді як швидке збільшення маси тіла в грудному віці,

<sup>1</sup> Пондеральний індекс – це міра худорлявості людини, яку розраховують як співвідношення маси тіла і зросту. Він аналогічний індексу маси тіла, але розраховується як маса тіла (кг), поділена на зріст (м) у третьому степені (прим. перекладача).

пов'язане зі збільшенням частоти ожиріння в подальшому [13, 14]. Два систематичні огляди показали, що грудне вигодовування немовлят може захистити від ризику розвитку ожиріння в майбутньому [15, 16]. Однак у жодному із цих оглядів не згадано SGA-дітей. Тим не менш з огляду на ці дані висококалорійне харчування для SGA-немовлят може бути недоцільним.

### **Неврологічні та інтелектуальні наслідки**

У великих обсерваційних дослідженнях когнітивні порушення незалежно асоціюються з малою масою та довжиною тіла при народженні та малим обводом голови порівняно з нормою для гестаційного віку. Ефект помірний, але значущий. Ті, хто не наздоганяє за зростом та/або обводом голови, мають найгірші когнітивні наслідки [17, 18]. Народжені SGA асоціюються зокрема з гіршими когнітивними здібностями до математики та розуміння прочитаного, а також з більш емоційними, поведінковими та гіперактивними порушеннями дефіциту уваги. З огляду на це раннє оцінювання неврологічного розвитку та втручання обгрунтовані для дітей з групи ризику.

Лише тривале грудне вигодовування (24 тиж та більше) може запобігти деяким порушенням інтелекту [19]. Лікування ГР стимулює збільшення обводу голови, особливо у тих, хто мав малий обвід голови при народженні. Існують докази того, що ГР також поліпшує коефіцієнт інтелекту SGA-дітей з низьким зростом, але потрібні додаткові дані [20]. Результати тривалих спостережень для дітей, які народилися SGA, не свідчать про наявність різниці за частотою зайнятості, сімейним станом або задоволеністю життям. Однак такі особи обіймають менше професійних чи управлінських посад і мають значно менший прибуток, ніж особи з нормальними показниками зросту та маси тіла при народженні [21].

### **Ендокринні наслідки**

#### **Внутрішньоутробне ендокринне програмування**

Існують експериментальні докази на тваринних моделях наявності внутрішньоутробного програмування росту, збільшення маси тіла, статевого дозрівання, метаболічної та ендокринної функції [22]. Однак у людей докази програмування обмежені [23].

#### **Вісь ГР-ІФР**

Вісь ГР-ІФР широко вивчали у SGA-дітей. Класичний дефіцит ГР рідкісний у цій популяції, однак зміни в добовій секреції ГР спостерігали, але вони мають обмежену діагностичну та прогностичну користь [24, 25].

Середній рівень ІФР-1 та ІФР-зв'язувального білка-3 у SGA-дітей знижується приблизно на 1 SD, але діапазон їх рівнів широкий, що вказує на можливу гетерогенність механізмів недостатності зросту — від зменшення утворення ІФР-1 до нечутливості до ІФР-1 [26–28]. Стан осі ГР-ІФР-1 при народженні або в ранній постнатальний період не дає змоги спрогнозувати подальший ріст, і тому вимірювання рівня гормонів у SGA-немовлят не показані при звичайному догляді [9]. Однак дитині з малим зростом та SGA може знадобитися оцінка осі ГР-ІФР-1, якщо швидкість росту постійно знижується і є ознаки дефіциту ГР або виявлено гіпопітуїтаризм. Генетичні відхилення та поліморфізми на осі ГР-ІФР-1 асоціюються з невеликими розмірами при народженні та зниженням постнатального росту. До них належать делеції, точкові мутації, поліморфізми генів ІФР-1 та рецепторів ІФР-1 [29–32]. Однак поточна діагностична користь генетичного аналізу обмежена. Необхідні додаткові дослідження для виявлення інших генів-кандидатів, таких як гени інсуліну та ІФР-2.

#### **Вісь гіпоталамус—гіпофіз—надниркові залози**

У тваринних моделях пренатального стресу, недоїдання матері та лікування матері кортикостероїдами потомство при народженні мало низьку масу тіла з базальною та стимульованою гіперактивністю вісі гіпоталамус—гіпофіз—надниркові залози (ГН), а також довічною гіпертензією та непереносимістю глюкози [33, 34]. Дослідження, проведені на людях, свідчать про відсутність тривалого впливу пренатальних глюкокортикоїдів на функцію постнатальної осі ГН. Тому оцінювати вісь ГН у SGA-дитини не рекомендують.

#### **Статеве дозрівання і адренархе**

Більшість дітей, народжених SGA, мають нормальний статевий розвиток [35], але деякі дослідження таких хлопчиків і дівчаток свідчать про те, що ріст в період пубертату незначно знижується, у дівчаток менархе виникає на 5–10 міс раніше за норму. Ці аберації можуть зумовити нижчий зріст у дорослому віці [36, 37]. В осіб з раннім статевим дозріванням зазвичай спостерігають швидке прогресування росту через статеве дозрівання, що призводить до втрати дорослого зросту [38, 39]. Варіації в часі настання і прогресуванні статевого дозрівання, виявлені у SGA-дітей, імовірно, пов'язані з багатьма чинниками (етнічна приналежність, основні популяційні тенденції, харчування та інші невідомі впливи).

У SGA-дівчат, які демонструють швидке збільшення маси тіла в ранньому дитинстві, частіше спостерігали передчасне адренархе [40–43]. Статеве дозрівання та менархе у SGA-дівчат із передчасним адренархе можуть відбутися раніше, ніж у AGA-дівчат із передчасним адренархе [44].

Початок адренархе не відрізняється у дітей, народжених SGA, які не наздоганяють за зростом та масою тіла однолітків, від загальної популяції.

Кістковий вік є поганим прогностичним показником термінів статевого дозрівання та кінцевого зросту у SGA-дітей [45]. Його оцінка не рекомендується при рутинному спостереженні.

У хлопчиків, народжених SGA, частіше трапляються гіпоспадія та крипторхізм [46].

### **Функція яєчників**

Немає даних, які б підтверджували дисфункцію яєчників, зниження фертильності або ранню менопаузу у тих, хто народився SGA [47, 48]. Однак у деяких підлітків, які народилися SGA, може бути знижена частота овуляцій, підвищена секреція надниркових та яєчникових андрогенів, надлишок абдомінального жиру (навіть за відсутності ожиріння) та гіперінсулінемія [47, 49]. У молодих жінок з ознаками клінічного надлишку андрогенів рекомендують проводити обстеження за стандартною схемою. Варіабельність частоти синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) у жінок, народжених SGA, може бути зумовлена етнічними і географічними особливостями та різним визначенням синдрому.

### **Тиреоїдний та кістковий метаболізм**

Немає доказів значних змін у тиреоїдній осі [27]. У народжених SGA виявлено зв'язок зі зниженим вмістом мінеральних речовин у кістках та мінеральною щільністю кісток, але цей зв'язок значно зменшується, коли вони досягають дорослого зросту [50]. Мала маса тіла при народженні не є істотним предиктором переломів у дорослих [51].

### **Метаболічні наслідки**

Метаболічний синдром, або синдром інсулінорезистентності, — це сукупність метаболічних порушень, які характеризуються резистентністю до інсуліну/гіперінсулінемією, порушеннями метаболізму глюкози, дисліпідемією, гіпертензією та ожирінням [52]. Немає консенсусу щодо визначення метаболічного синдрому в дитячому віці, як і в дорослому віці.

Хоча ідеальним способом оцінки інсулінорезистентності є гіперінсулінемічно-еуглікемічний клемп, на практиці для моніторингу метаболічних чинників ризику проводять вимірювання артеріального тиску (АТ), ІМТ, вмісту глюкози натще і ліпідів. Вимірювання рівня інсуліну натще не рекомендується через відсутність прийнятих критеріїв для диференціації норми від патології. Не існує загальноприйнятого визначення у дітей нормального складу тіла, але ІМТ — найкращий клінічний замінник. Референтні дані доступні у Міжнародній групі з ожиріння (International Obesity Task Force), Центрі кон-

тролю за захворюваннями США (CDC), а також регіональні дані.

### **Метаболічний статус народжених SGA у дитячому, підлітковому та юнацькому віці**

У дітей, народжених SGA, інсулінорезистентність може виникати вже в перший рік [53], у дітей до початку статевого розвитку — у тих, хто швидко збільшує масу тіла і має ІМТ щонайменше 17 кг/м<sup>2</sup> [54, 55]. Обмежені дослідження у SGA-підлітків та молодих осіб показали, що опосередковане інсуліном поглинання глюкози у них нижче, ніж в осіб з нормальною масою тіла при народженні [6, 56], тоді як народжені SGA з високим ІМТ у дитячому віці мають підвищений ризик розвитку аномального метаболізму глюкози у дорослому віці [57]. У молодих осіб, які народилися SGA, вища частота метаболічних чинників ризику (2,3 %), ніж у народжених AGA (0,4 %) [58]. Тим не менш загальна частота чинників ризику дуже низька.

Немає доказів того, що цукровий діабет 2 типу, порушення толерантності до глюкози або дисліпідемія трапляються частіше серед дітей, народжених SGA, ніж у нормальній популяції дітей [59]. Існує невеликий вплив SGA на АТ, насамперед систолічний, але немає підвищеного ризику дитячої або підліткової гіпертензії [59, 60].

Хоча у добре сформованих когортах [61–63] є дані відстеження чинників ризику метаболізму від дитинства до дорослого віку, для SGA-дітей таких даних немає. Як і в загальній популяції дітей, ожиріння та прискорене збільшення маси тіла, ймовірно, є основними чинниками ризику. Не відомі ні поширеність SGA у дітей з ожирінням, ні поширеність ожиріння у SGA-дітей.

Визнано, що будь-який ризик метаболічних порушень, пов'язаних із SGA, може бути посилений наявністю інших чинників ризику, таких як збільшення маси тіла, етнічна приналежність та сімейний анамнез. Однак рутинна оцінка метаболічних параметрів не виправдана в усіх дітей, народжених SGA. Ведення SGA-дітей з ожирінням слід проводити відповідно до загальної педіатричної практики, зокрема втручання в спосіб життя.

### **Ендокринний контроль: ріст та статеве дозрівання**

Рекомендують раннє оцінювання низькорослих дітей, народжених SGA. Мають бути скеровані на обстеження діти віком до 2 років, поточна довжина тіла яких нижче ніж (–)2,5 SD. Низькорослі SGA-діти належать до гетерогенної групи за етіологією, тому лікування має передувати намаганням встановити діагноз.

Використання ГР у низькорослих дітей, народжених SGA, досліджували майже 40 років [64–66]. Управління із санітарного нагляду за якістю

Таблиця 1

**Використання гормону росту у низькорослих дітей, народжених малими для гестаційного віку**

	Показання, затверджене FDA (2001)	Показання, затверджене ЕМЕА (2003)
Вік на початку лікування, роки	2	4
Зріст SDS на старті	Не зазначено	(-) $2,5$ SD
Швидкість росту до початку лікування	Не наздоганяє	$< 0$ SD за віком
Порівняння із середнім батьківським зростом	Не зазначено	SDS зросту на $> 1$ SD нижче за середній SDS зросту батьків
Доза, мкг/кг маси тіла на добу	70	35

Примітка. ЕМЕА — Європейське агентство з лікарських засобів; FDA — Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США.

харчових продуктів та медикаментів (Food and Drug Administration (FDA), США) у 2001 р. та Європейське агентство з лікарських засобів (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)) у 2003 р. опублікували показання до застосування ГР (табл. 1).

До чинників, пов'язаних з відповіддю на лікування ГР протягом перших 2–3 років, належать вік, зростання показника SD (SDS) на початку лікування, середній батьківський зріст і доза. Середній приріст зросту після 3 років лікування ГР становить 1,2–2,0 SD для доз 35–70 мкг/кг маси тіла на добу. Після початкового ростового стрибка більша частина темпу збільшення росту зберігається до кінцевого дорослого зросту. Фаза підтримувального лікування ГР, імовірно, не залежить від дози [66]. Діти зі встановленим синдромом відповідають на ГР не так добре, як діти із несиндромним SGA [66].

Розбіжності між двома затвердженими показаннями визнаються [67]. Запропоновано, щоб SGA-діти у віці від 2 до 4 років, у яких не відбувається надолуження за ростом, при зрості менше ніж  $(-)$ 2,5 SD мали право на лікування ГР. Для SGA-дітей віком понад 4 роки, в яких відсутні докази надолуження за ростом, обговорюється, яким для початку лікування ГР повинен бути cut off SDS зросту: менше ніж  $(-)$ 2 або  $(-)$ 2,5. Не досягнуто єдиної думки, хоча більшість експертів виступають за початок лікування при SDS зросту менше ніж  $(-)$ 2. Запропоновано, щоб початкова доза ГР становила від 35 до 70 мкг/кг маси тіла на добу, причому вищі дози слід застосовувати у дітей з найбільшою затримкою росту.

У більшості низькорослих SGA-дітей, які отримували лікування ГР у дитинстві, статевий розвиток починається вчасно та нормально прогресує [68]. Немає переконливих доказів того, що лікування з додаванням аналога гонадотропін-рилізинг-гормону (ГнРГ) для пригнічення статевого розвитку пов'язане з додатковим збільшенням зросту.

Має бути позитивна відповідь на лікування ГР (швидкість збільшення SDS  $> +0,5$  у перший рік лікування). При неадекватній відповіді рекомен-

дована повторна оцінка з урахуванням комплаєнтності, дози ГР, діагнозу і рішення щодо припинення лікування. У тих, хто має позитивну відповідь на ГР, припинення терапії ГР через 2–3 роки призводить до уповільнення росту і тому не рекомендується [66]. Припинення лікування ГР у підлітковому віці рекомендується при швидкості росту  $< 2$  см/рік.

Визначення рівня ІФР-1 до лікування може мати значення у прогнозуванні чутливості до ГР [69], а у дітей, які отримують ГР, моніторинг вмісту ІФР-1 може бути корисним для оптимізації його дози. В інших випадках слід застосовувати стандартний моніторинг терапії ГР [70]. Деякі синдроми (наприклад, Bloom і Fanconi) можуть асоціюватися з певним ризиком, що може бути протипоказанням до лікування ГР.

Побічні явища, котрі виникають при лікуванні ГР, у цій популяції трапляються не частіше, ніж в інших популяціях. Додаткових проблем із безпекою не виникало [71]. Невідомо, чи пов'язана терапія ГР SGA-осіб у дитинстві та підлітковому віці з користю або посиленням ризиків (наприклад, метаболічних наслідків) у дорослому житті.

### Наслідки у дорослому віці

Існує велика кількість доказів того, що мала маса тіла при народженні асоціюється з широким спектром метаболічних та фізіологічних порушень у подальшому житті [2]. Однак систематичні огляди свідчать про те, що асоціації несилені. Невизначено можливий вплив на здоров'я населення [15, 72]. Обговорення стосується ризиків для населення, а не індивідуального ризику. Більшість даних є похідними від когорт без обмежень для SGA-осіб.

### Серцево-судинні та метаболічні наслідки

Більшість доказів існування зв'язку між масою при народженні та подальшими наслідками отримано у спостережних дослідженнях, так що є вірогідність плутанини. Наприклад, погане соціально-економічне становище пов'язане як із меншою масою тіла при народженні, так і з підвищенням

частоти серцево-судинних чинників ризику (наприклад, ожиріння, артеріального тиску та тютюнопаління) в подальшому житті [73, 74].

Повідомлялося про незначний прямо пропорційний зв'язок між масою тіла при народженні та подальшим ІМТ та обводом талії [75]. Типовим є показник зростання ІМТ на 0,6–0,7 кг/м<sup>2</sup> за кожен 1 кг більшої ваги при народженні [75]. Як повідомляється у систематичному огляді, ризик ожиріння пов'язаний зі швидким збільшенням маси тіла у грудному віці [12].

Також у багатьох дослідженнях повідомлялося про обернено пропорційний зв'язок між масою тіла при народженні, АТ і гіпертонічною хворобою, але загальний показник впливу становив зменшення систолічного АТ на 0,5 мм рт. ст. на кожен 1 кг більшої маси тіла при народженні [72]. Існує мало доказів, що різниця у передчасному годуванні пов'язана з підвищенням АТ у подальшому житті [76].

Що стосується ІХС, то збільшення маси тіла при народженні на 1 кг пов'язане з нижчою на 10–20 % захворюваністю на ІХС (R. Huxley, усне повідомлення). Однак до потенційних інших чинників належать тютюнопаління матері та гіпертензія у батька. Проведений недавно систематичний огляд серцево-судинних захворювань показав, що збільшення маси тіла при народженні на 1 кг пов'язане з меншим на 20 % ризиком розвитку ІХС та інсульту [77].

Повідомлялося, що як малі, так і великі розміри при народженні пов'язані з підвищеним ризиком діабету 2 типу та непереносимістю глюкози [78].

### **Рак**

Не доведено, що мала маса при народженні пов'язана з підвищеним ризиком раку взагалі, за винятком раку яєчок і меншою мірою — раку нирок [79, 80]. Є вагомні докази того, що велика маса тіла при народженні пов'язана з підвищеним ризиком раку. Найкраще задокументовано для раку молочної залози [81, 8].

### **Міжгенераційні ефекти**

Повідомлялося, що жінки (і, можливо, чоловіки), які були SGA при народженні, мають підвищений ризик народження SGA-дитини [83], а також гестозу та гестаційного діабету [83].

З огляду на популяційні дані, немає достатніх доказів користі від особливого нагляду за дорослими, які народилися SGA. Процедури скринінгу на чинники серцево-судинного ризику, раку та остеопорозу мають відповідати сучасній клінічній практиці. Втручання в спосіб життя видаються

настільки ж доречними для цієї групи, як і для широкої популяції.

Відсутні дані щодо тривалого спостереження за дорослими, котрі отримували лікування ГР через низький зріст унаслідок SGA, тому доцільно систематично спостерігати за цією групою.

### **Висновки**

Діагноз SGA має ґрунтуватися на точних антропометричних показниках при народженні (маса і довжина тіла, обвід голови). Ми рекомендуємо раннє спостереження в клініці росту за тими, хто не досягає показників норми. Слід розглянути можливість раннього лікування ГР осіб із значною затримкою росту. Важливо проводити тривале спостереження за всіма, хто отримує ГР. З огляду на когнітивні порушення, про які повідомлялося у деяких дітей, народжених SGA, діти з групи ризику потребують ранньої оцінки розвитку нервової системи та ранньої корекції в разі потреби.

Ендокринні та метаболічні порушення у SGA-дитини визнаються, але немає жодних доказів необхідності проведення рутинного обстеження всіх дітей, які народилися SGA. Ми визнаємо суттєві прогалини у знаннях щодо генезу метаболічного профілю та наслідків у SGA-дітей. Дослідження, котрі використовують геномний, протеомний та/або метаболомічний підхід, імовірно, дадуть змогу виявити чинники ризику, пов'язані з ростом плода та постнатальним періодом, які призводять до інсулінорезистентності та супутніх ускладнень.

Установлено зв'язки на рівні популяції між малою масою тіла при народженні, зокрема у тих, хто народився SGA, ІХС та інсультом у подальшому житті, але немає достатніх доказів, щоб рекомендувати рутинний нагляд за всіма дорослими особами, які народилися SGA, поза межами звичайної клінічної практики.

### **Скорочення:**

AGA — appropriate for gestational age, відповідний гестаційному віку

SDS — шкала стандартного відхилення (SD)

SGA — small for gestational age, малий для гестаційного віку

АТ — артеріальний тиск

ВУЗР — внутрішньоутробна затримка розвитку

ГГН — гіпоталамус—гіпофіз—надниркові залози

ГнРГ — гонадотропін-рилізинг-гормон

ГР — гормон росту

ІМТ — індекс маси тіла

ІФР — інсуліноподібний фактор росту

*Підготувала Ю. С. Кавецька*

## ЛІТЕРАТУРА

- World Health Organization WHO report: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization, 2002.
- Barker DJ. Mothers, babies, and disease in later life. London: British Medical Journal Publishing Group, 1998.
- Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of the short child born small for gestational age. *Pediatrics*. 2001;111:1253–1261 [CrossRef]
- Gardosi J. Fetal growth: towards an international standard. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:112–114 [CrossRef] [Medline]
- Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res*. 1995;38:733–739 [Medline].
- Léger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, Collin D, Czernichow P. Reduced final height and indications for early development of insulin resistance in a 20 year old population born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ*. 1997;315:341–347 [Abstract/Free Full Text]
- Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res*. 1995;38:267–271 [Medline]
- Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age. *Pediatrics*. 1998;102:E72.
- Leger J, Noel M, Limal JM, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: prospective study from birth to two years of age. Study Group of IUGR. *Pediatr Res*. 1996;40:101–107 [Medline]
- Gibson AT, Carney S, Cavazzoni E, Wales JK. Neonatal and postnatal growth. *Horm Res*. 2000;53(Suppl 1):42–49.
- Wit JM, Finken MJ, Rijken M, de Zegher F. Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small-for-gestational-age indication in growth hormone therapy. *Pediatrics*. 2006;117:e793–e795.
- Rogers I, EURO-BLCS Study Group. The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:755–777 [CrossRef] [Medline]
- Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ*. 2005;331:929.
- Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life: a systematic review. *Obes Rev*. 2005;6:143–154 [CrossRef] [Medline]
- Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, Von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity. *Int J Obes*. 2004;28:1247–1256 [CrossRef] [Medline]
- Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Davey Smith G, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course. *Pediatrics*. 2005;115:1367–1377 [Abstract/Free Full Text]
- Sommerfelt K, Markestad T, Ellertsen B. Neuropsychological performance in low birth weight preschoolers: a population-based, controlled study. *Eur J Pediatr*. 1998;157:53–58 [CrossRef] [Medline]
- Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res*. 2001;50:91–96 [Medline]
- Rao M, Hediger ML, Levine RJ, Naficy AB, Vik T. Effect of breastfeeding on cognitive development of infants born small for gestational age. *Acta Paediatr*. 2002;91:267–274 [CrossRef] [Medline]
- van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FS, Koot HM, Hokken-Koelega AC. Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5295–5302 [Abstract/Free Full Text]
- Strauss RS. Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth Cohort. *JAMA*. 2000;283:625–632 [Abstract/Free Full Text]
- Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction*. 2004;127:515–526 [Abstract/Free Full Text]
- Geremia C, Cianfarani S. Laboratory test and measurements in children born small for gestational age (SGA). *Clin Chim Acta*. 2006;364:113–123 [CrossRef] [Medline]
- de Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41:621–630 [Medline]
- Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2599–2606 [Abstract]
- Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small for gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res*. 1998;49(Suppl 2):7–13
- Cianfarani S, Maiorana A, Geremia C, Scire G, Spadoni GL, Germani D. Blood glucose concentrations are reduced in children born small for gestational age (SGA), and thyroid-stimulating hormone levels are increased in SGA with blunted postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2699–2705 [Abstract/Free Full Text]
- Tenholta S, Halonen P, Jaaskelainen J, Voutilainen R. Serum markers of GH and insulin action in 12-year-old children born small for gestational age. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:335–340 [Abstract/Free Full Text]
- Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med*. 1996;335:1363–1367 [Free Full Text]
- Abuzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, Kiess W, Klammt J, Kratzsch J, Osgood D, Pfaffle R, Raile K, Seidel B, Smith RJ, Chernausk SD. Intrauterine Growth Retardation (BY3P) Study Group: IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med*. 2003;349:2211–2222 [Abstract/Free Full Text]
- Vaessen N, Janssen JA, Heutink P, Hofman A, Lamberts SW, Oostra BA, Pols HA, van Duijn CM. Association between genetic variation in the gene for insulin-like growth factor-I and low birthweight. *Lancet*. 2002;359:1036–1037 [CrossRef] [Medline]
- Arens N, Johnston L, Hokken-Kolega A. Polymorphism in the IGF-I gene: clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2720.
- Langley-Evans SC, Gardner DS, Jackson AA. Maternal protein restriction influences the programming of the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Nutr*. 1996;126:1578–1585 [Medline]
- Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ, Burchell A, Seckl JR. Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxylase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *J Clin Invest*. 1998;101:2174–2181 [Abstract/Free Full Text]
- Preece MA. Puberty in children with intrauterine growth retardation. *Horm Res* 48(Suppl 1):30–32
- Bhargava SK, Ramji S, Srivastava U, Sachdev HP, Kapani V, Datta V, Satyanarayana L. Growth and sexual maturation of low birthweight children: a 14 year follow-up. *Indian Pediatr*. 1995;32:963–970 [Medline]
- Persson I, Ahlsson F, Ewald U, Tuvemo T, Qingyuan M, von Rosen D, Proos L. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long term diseases. *Am J Epidemiol*. 1999;150:747–755 [Abstract/Free Full Text]
- Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational-age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res*. 1998;49(Suppl 2):10–13.
- Vicens-Calvet E, Espadero RM, Carrascosa A; Spanish SGA Collaborative Group. Small for Gestational Age. Longitudinal study of the pubertal growth spurt in children born small for gestational age without postnatal catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15:381–388 [Medline]
- Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3558–3662 [Abstract/Free Full Text]
- Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4739–4741 [Abstract/Free Full Text]
- Ong K, Potau N, Petry CJ, Ness AR, Jones R, the ALSPAC Study Team, Honour JW, de Zegher F, Ibáñez L, Dunger DB. Adrenarche is paradoxically modulated by prenatal and postnatal weight gain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;9:2647–2651 [Abstract/Free Full Text]
- Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain and obesity. *Arch Dis Child*. 2005;90:258–261 [Abstract/Free Full Text]
- Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics*. 2006;117:117–121 [Abstract/Free Full Text]
- Job JC, Rolland A. Histoire naturelle des retards de croissance à début intra-utérin. Croissance pubertaire et taille adulte. *Arch Fr Pediatr*. 1986;43:301–306 [Medline]

46. Hughes IA, Northstone K, Golding J, and the ALSPAC Study Team. Reduced birth weight in boys with hypospadias: an index of androgen dysfunction? *Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed.* 2002;87:F150–F151.
47. Ibáñez L, Potau N, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F. Reduced ovulation rate in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3391–3393[Abstract/Free Full Text]
48. Ibáñez L, Potau N, Enríquez G, Marcos MV, de Zegher F. Hypergonadotropinemia with reduced uterine and ovarian size in women born small-for-gestational-age. *Hum Reprod.* 2003;18:1565–1569[Abstract/Free Full Text]
49. Ibáñez L, Potau N, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F. Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5702–5705[Abstract/Free Full Text]
50. Antoniadou L, MacGregor AJ, Andrew T, Spector TD. Association of birth weight with osteoporosis and osteoarthritis in adult twins. *Rheumatology.* 2003;42:791–796[Abstract/Free Full Text]
51. Cooper C, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C, Tuomilehto J, Barker DJ. Maternal height, childhood growth and risk of hip fracture in later life: a longitudinal study. *Osteoporos Int.* 2001;12:623–629[CrossRef][Medline]
52. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith Jr SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation.* 2005;112:2735–2752[Free Full Text]
53. Soto N, Bazaes RA, Pena V, Salazar T, Avila A, Iniguez G, Ong KK, Dunger DB, Mericq MV. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3645–3650[Abstract/Free Full Text]
54. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4657–4661[Abstract/Free Full Text]
55. Crowther NJ, Cameron N, Trusler J, Gray IP. Association between poor glucose tolerance and rapid post natal weight gain in seven-year old children. *Diabetologia.* 1998;41:1163–1167[CrossRef][Medline]
56. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1401–1406[Abstract/Free Full Text]
57. Murtaugh MA, Jacobs Jr DR, Moran A, Steinberger J, Sinaiko AR. Relation of birth weight to fasting insulin, insulin resistance, and body size in adolescence. *Diabetes Care.* 2003;26:187–192[Abstract/Free Full Text]
58. Jaquet D, Deghmon S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia.* 2005;48:849–855[CrossRef][Medline]
59. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Sequelae of syndrome X in children born small for gestational age. *Horm Res.* 2004;61:103–107[CrossRef][Medline]
60. Primatesta P, Falaschetti E, Poulter NR. Birth weight and blood pressure in childhood: results from the Health Survey for England. *Hypertension.* 2005;45:75–79[Abstract/Free Full Text]
61. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ.* 1991;303:1019–1022[Medline]
62. Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia.* 1994;37:150–154[CrossRef][Medline]
63. Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50–60 years. *BMJ.* 1996;312:406–410[Abstract/Free Full Text]
64. Tanner JM, Ham TJ. Low birthweight dwarfism with asymmetry (Silver's syndrome): treatment with human growth hormone. *Arch Dis Child.* 1969;44:231–243[Medline]
65. Lee PA, Blizzard RM, Cheek DB, Holt AB. Growth and body composition in intrauterine growth retardation (BY3P) before and during human growth hormone administration. *Metabolism.* 1974;23:913–919[CrossRef][Medline]
66. de Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics.* 2005;115:e458–e462.
67. Chernauek SD. Treatment of short children born small for gestational age: US perspective 2005. *Horm Res.* 2005;64(Suppl 2):63–66.
68. Boonstra V, van Pareren Y, Mulder P, Hokken-Koelega A. Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5753–5758[Abstract/Free Full Text]
69. de Zegher F, Du Caju MV, Heinrichs C, Maes M, De Schepper J, Craen M, Vanweser K, Malvaux P, Rosenfeld RG. Early, discontinuous, high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for gestational age: results over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1558–1561[Abstract/Free Full Text]
70. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, Hardin DS, Kemp SF, Lawson M, Radovick S, Rosenthal SM, Silverman L, Speiser P. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr.* 2003;143:415–421[CrossRef][Medline]
71. Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, Wajnrajch MP, Saenger P. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res.* 2006;65(Suppl 3):153–159.
72. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet.* 2002;360:659–665[CrossRef][Medline]
73. Elford J, Whincup P, Shaper AG. Early life experience and adult cardiovascular disease: longitudinal and case-control studies. *Int J Epidemiol.* 1991;20:833–844[Abstract/Free Full Text]
74. Ben-Shlomo Y, Davey-Smith G. Deprivation in infancy or in adult life: which is more important for mortality risk? *Lancet.* 1991;337:530–534[CrossRef][Medline]
75. Sorensen HT, Sabroe S, Rothman KJ, Gillman MW, Fischer P, Sorensen TIA. Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood: cohort study. *BMJ.* 1997;315:1137.
76. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease: the hypothesis revisited. *BMJ.* 1999;319:245–249[Free Full Text]
77. Rich-Edwards J. Epidemiology of the fetal origins of an adult disease: cohort studies of birth weight and cardiovascular disease. In: Langley-Evans SC, ed. *Frontiers in nutritional sciences: fetal nutrition and adult disease.* Cambridge, MA: CAB International Press; 2004, 87–104.
78. Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R, Law CM. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism? A systematic review. *Diabet Med.* 2003;20:339–348[CrossRef][Medline]
79. Brown LM, Pottem LM, Hoover RN. Prenatal and perinatal risk factors for testicular cancer. *Cancer Res.* 1986;46:4812–4816[Abstract/Free Full Text]
80. English PB, Goldberg DE, Wolff C, Smith D. Parental and birth characteristics in relation to testicular cancer risk among males born between 1960 and 1995 in California (United States). *Cancer Causes Control.* 2003;14:815–825[CrossRef][Medline]
81. Gunnell D, Okasha M, Smith GD, Oliver SE, Sandhu J, Holly JM. Height, leg length, and cancer risk: a systematic review. *Epidemiol Rev.* 2001;23:313–342[Free Full Text]
82. Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sorensen TI. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *N Engl J Med.* 2004;351:1619–1626[Abstract/Free Full Text]
83. Drake AJ, Walker BR. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol.* 2004;180:1–16[Abstract]

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,  
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України  
Всеукраїнська громадська організація «Асоціація дитячих ендокринологів України»

## Щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю «СУЧАСНА ДИТЯЧА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ» (Львів, 3 квітня 2020 р.)

Шановні колеги, запрошуємо вас на щорічну науково-практичну конференцію з міжнародною участю «Сучасна дитяча ендокринологія», яка відбудеться 3 квітня 2020 р. у м. Львові та яку включено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що проводитимуться у 2020 р. Організаторами конференції є Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України та Всеукраїнська громадська організація «Асоціація дитячих ендокринологів України».

**У програмі конференції** — доповіді з актуальних питань дитячої ендокринології, зокрема буде висвітлено можливості сучасної діагностики та лікування різних типів цукрового діабету у дітей, у тому числі рідкісних, порушення статевого розвитку, високорослості і гігантизму, низькорослості, зокрема як вияву генетичних синдромів, дитячого ожиріння, хвороби надниркових залоз, субклінічного гіпотиреозу, ендокринних пухлин тощо.

Запланована секція «Meet the expert», в роботі якої візьмуть участь провідні дитячі ендокринологи із США, Польщі, Чехії, Ізраїлю.

До початку конференції — 2 квітня для ендокринологів та дитячих ендокринологів експертом-діабетологом з Польщі буде проведено **майстер-клас — тренінг з оволодіння практичними навичками з помпової інсулінотерапії** хворих на цукровий діабет.

До участі в конференції запрошуються ендокринологи, дитячі ендокринологи, педіатри, сімейні лікарі, дитячі гінекологи, лікарі-інтерни, викладачі кафедр вищих медичних навчальних закладів, інші фахівці.

Наприкінці конференції зареєстровані учасники отримають сертифікати: за участь у конференції — 5 балів, за участь у тренінгу — 15 балів (згідно з додатком 5 наказу МОЗ України від 22.02.2019 № 446 «Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів»).

Місце проведення конференції:

*м. Львів, вул. Яна Матейка, 6 (готель «Дністер»).*

**Тези конференції будуть надруковані в журналі «Український журнал дитячої ендокринології» (інформація для авторів на сайті <http://ujre.com.ua/>). Кінцевий термін подання тез — 15.03.2020 р.**

**З організаційних питань звертатися до технічного організатора (компанія «Лайт Тревел»: тел./факс: +38 044 3645772, моб. тел. +38 067 638-49-89, +38 097-807-07-68, E-mail: [event1@lightravel.com](mailto:event1@lightravel.com)) або до організаційного комітету (Зелінська Наталія Борисівна: тел./факс (044)-254-34-68, e-mail: [znb@ukr.net](mailto:znb@ukr.net)).**

# 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.consort-statement.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 відповідала 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 зазначити 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.slovnnyk.ua/translit.php>, <https://passport.org.ua/vazhливо/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 наяв-

ність 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 відповідей 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:**

**03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19-А, оф. 3**

**E-mail: vitapol3@gmail.com**

### 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'kyj 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.

## Шановні читачі!

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

АВТОРСЬКА УГОДА ТА ЛІЦЕНЗІЙНІ УМОВИ ВИКОРИСТАННЯ НАУКОВОЇ СТАТТІ  
В «УКРАЇНСЬКОМУ ЖУРНАЛІ ДИТЯЧОЇ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ»

Назва статті: \_\_\_\_\_

Автори статті: \_\_\_\_\_

(ПІБ автора, співавторів)

Ми підтверджуємо, що всі автори ознайомлені з поданим рукописом і схвалили його. Ми гарантуємо, що стаття є оригінальною роботою авторів. Ми гарантуємо, що стаття не отримала попередньої публікації та не розглядається для публікації в інших місцях. Від імені всіх авторів, відповідальний автор \_\_\_\_\_ несе повну відповідальність за подання.

Це дослідження не було подане для публікації в інші видання, а також не було ніде опубліковане повністю або частково. Ми підтверджуємо той факт, що всі автори, перераховані на титульній сторінці, внесли значний внесок у роботу, прочитали рукопис, підтверджують дійсність і легітимність даних та їх інтерпретацію, а також погоджуються на її подання до «Українського журналу дитячої ендокринології».

Всі автори погоджуються, що список авторів є правильним у своєму змісті та порядку.

Всі автори погоджуються з рішенням головного редактора про прийняття або відхилення рукопису до публікації, а у разі виявлення будь-якого порушення етичних принципів видання в «Українському журналі дитячої ендокринології» відкликання рукопису є остаточним.

Ми, ліцензіари, надаємо ліцензіату, видавцю «Українського журналу дитячої ендокринології» ПП «ІНПОЛ ЛТМ», безоплатно невиключну ліцензію на використання зазначеної вище наукової статті згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіари гарантують, що володіють виключними авторськими правами на надану ліцензіату наукову статтю, і передають 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.

**Прізвище, ім'я та по батькові авторів (ліцензіарів)**

**підпис**

**дата**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\* Будь ласка, зробіть помітку, якщо Ви подаєте угоду від імені усіх авторів