

6. Нечаева Г.И., Викторова И.А. // Серд. недостат. — 2001. — Т. 1, № 6.
7. Воронков Л.Г. // Укр. кардіол. журн. — 1998. — № 2. — С. 5–8.
8. Карпов Ю.А. // Кардиол. — 2003. — № 5. — С. 82–86.
9. Sonnenblick E.H., Lejtemel T.H. // Amer. J. Med. — 1989. — Vol. 87, Suppl. 68. — P. 88–91.
10. Mc Donaght T. // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 829–833.
11. Shah M.R., Hasselblad V., Stinnet S.S. et al. // Eur. J. of Failure. — 2002. — Vol. 4. — P. 297–304.

О.А. Будрейко

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

## Оцінка функціонального стану системи СТГ-ІФР-1 у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1-го типу, з використанням методів радіоімунного аналізу

### Assessment of the functional state of STH-IGF-1 system in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus using radioimmune assay

**Summary.** The indices of somatotrophic hormone (STH), insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF binding protein 3 (IGF BP3) were investigated in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. IGF BP3 level exceeded the respective values in the controls and increased with the disease duration. Aggravation of carbohydrate metabolism compensation was accompanied by reduction of IGF-1 and increase of IGF BP3. In the second part of puberty hyperproduction of IGF-1 was observed.

**Key words:** adolescents, diabetes mellitus, somatotrophic hormone, insulin-like growth factor 1.

**Резюме.** Показатели соматотропного гормона (СТГ), инсуліноподобного фактора росту-1 (ИФР-1) и белка 3, связывающего ИФР (ИФР-3-СБ) исследованы у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа. Уровень ИФР-3-СБ превышал соответствующие величины показателей контрольной группы и возрастал с увеличением длительности болезни. Ухудшение компенсации углеводного обмена сопровождалось снижением уровня ИФР-1 и повышением уровня ИФР-3-СБ. Во второй половине пубертата наблюдается гиперпродукция ИФР-1.

**Ключевые слова:** подростки, сахарный диабет, соматотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста-1.

**Ключові слова:** підлітки, цукровий діабет, соматотропний гормон, інсуліноподібний фактор росту-1.

Цукровий діабет (ЦД) у дитячому та підлітково-му віці відзначається тяжким перебігом та труднощами досягнення оптимальної компенсації вуглеводного обміну, зумовленими як наявністю абсолютного інсулінодефіциту, так і розвитком хвороби на фоні інтенсивної гормональної перебудови протягом пубертатного періоду [1]. При цьому особливого значення набуває контраінсулярна спрямованість дії більшості гормональних агентів статевого дозрівання (кортизол, соматотропін, статеві стероїди, пролактин, тиреоїдні гормони). Негативна роль підвищеного рівня гормону росту у тяжкому перебігу ЦД та формуванні діабетичних ангіопатій була доведена ще в 80-ті рр. минулого сторіччя [2]. Поряд з цим у багатьох наукових працях показано зниження у хворих на ЦД 1-го типу рівня соматомедуліну-С або інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), через який здійснюється

реалізація дії соматотропіну (СТГ) на периферії [3, 4]. Нечисленні дослідження показали, що незадовільна компенсація ЦД у дітей характеризується також підвищеними рівнями СТГ, однак фізичний розвиток хворих страждає, очевидно, через порушення відповіді на гіпоталамічний релізінг-гормон. Крім того виявлені порушення продукції та реалізації ефектів ІФР-1 та ІФР-1-зв'язуючого білка [Verrotti A. et al., 1994].

Певний інтерес становлять дані про дослідження ІФР-1 у здорових дітей та підлітків (Juul A. et al., 1994, 1998) [5], які свідчать про збільшення його концентрації із віком та статевим розвитком, однак відмічено значну варіабельність значень цього показника, що пояснюється фактом зв'язування ІФР-1 специфічним білком. Таким чином, існує значна кількість фактичних аргументів на користь гіпотези про вплив функціонального стану системи СТГ-ІФР-1 та білків, які зв'язують ІФР-1 (ІФР-ЗБ), на стан інсулярно-контраінсулярних взаємовідношень і, відповідно, на компенсацію вуглеводного обміну, що має важливе значення для перебігу ЦД 1-го типу у дітей та підлітків.

Метою нашого дослідження стало уточнення характеру змін функціонального стану системи СТГ-ІФР-1 та їх зв'язку з компенсацією ЦД у дітей та підлітків.

У 118 дітей та підлітків, хворих на ЦД 1-го типу, і 35 їх здорових однолітків досліджено показники СТГ, ІФР-1 та білка 3, який зв'язує ІФР (ІФР-3-ЗБ) із використанням наборів для радіоімунного аналізу Immunotech (Чехія). За ступенем статевої зрілості хворі згідно з класифікацією Tanner (1969) були віднесені до однієї з 5 груп (I група, n = 11; II, n = 27; III, n = 19; IV, n = 35; V група, n = 26).

Стан вуглеводного обміну аналізували згідно з рівнем глікемії (середньодобовий та його добові коливання), глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>). За станом компенсації вуглеводного обміну з урахуванням її інтегрального показника HbA<sub>1</sub> хворі були розподілені на три групи згідно з останніми рекомендаціями ISPAD (2007) [8]: HbA<sub>1</sub> < 7,5 % — задовільна або оптимальна компенсація (група а, n = 33); із величиною HbA<sub>1</sub> від 7,5 до 9,0 % — незадовільна або субоптимальна компенсація (група b, n = 31); HbA<sub>1</sub> > 9,0 % погана компенсація із високим ризиком формування ускладнень (група с, n = 54)

Залежно від тривалості ЦД в момент обстеження хворих дітей і підлітків було розділено на такі групи: із тривалістю ЦД від 6 міс. до 1 року (1-ша група), від 1 до 5 років (2-га), 5–10 років (3-тя), із тривалістю ЦД понад 10 років (4-та група).

Створення бази даних та статистичне опрацювання результатів проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS Statistics 17.0. За умови нормального розподілення даних (вони наведені у вигляді середніх арифметичних значень (M) із середньоквадратичним відхиленням (σ)), та відсутності нормального розподілу даних у ряді наведено величини показників медіани та кватилів (Me; U<sub>q</sub> — L<sub>q</sub>). Для оцінки вірогідності відмінностей викорис-

товували параметричні (ANOVA для порівняння середніх значень) та непараметричні методи (критерій Крускала—Уолліса для порівняння середніх значень та медіанний тест). Для встановлення зв'язків між двома ознаками застосовували кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнта Спірмана ( $r$ ). Приймали, що критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп дорівнює 0,05.

Рівні СТГ ((2,45; 0,78–8,90) нг/мл) ІФР-1 ((452, 7 ± 203, 3) нг/мл) у дітей і підлітків, хворих на ЦД, відповідали значенням показників контрольної групи (СТГ — (2,40; 1,0–7,30) нг/мл, ІФР-1 — (400,2 ± 112,6) нг/мл, а рівень ІФР-3-ЗБ ((4225,6 ± 2190,0) нг/мл) у пацієнтів з ЦД дещо перевищував контрольний ((2726,2 ± 592,2) нг/мл,  $p = 0,090$ ).

Аналіз досліджуваних показників залежно від стадії пубертату показав, що зростання ступеня статевої

зрілості у хворих на ЦД супроводжувалося збільшенням продукції СТГ (у групах III–IV за Tanner) та ІФР-1 (у групах III–V за Tanner) порівняно як з I групою за Tanner, так і з величинами показників контролю (табл. 1). Рівень ІФР-3-ЗБ у хворих, навпаки, виявився підвищеним у I–III групах за Tanner порівняно з контролем, а протягом пубертату вірогідно не змінювався. Ці зміни в цілому відповідали динаміці значень показників СТГ, ІФР-1 та ІФР-3-ЗБ у здорових однолітків, але спостерігалася тенденція до їх підвищеної продукції у хворих на ЦД 1-го типу на різних стадіях пубертату.

При цьому величина ІФР-3-ЗБ зі збільшенням тривалості ЦД зростала (табл. 2), особливо при тривалості хвороби понад 10 років, що, можливо, відбувалося в межах схильності до порушень функціонування білкових транспортних систем крові внаслідок процесів підвищеного глікозилювання білків, порушень

Таблиця 1

Показники СТГ, ІФР-1 та ІФР-3-ЗБ в залежності від ступеня статевої зрілості у дітей та підлітків, хворих на ЦД 1-го типу

Група хворих за Tanner	n	СТГ, нг/мл		ІФР-1, нг/мл		ІФР-3-ЗБ	
		Me (Uq – Lq)		M ± σ		Me (Uq – Lq)	
		ЦД	контроль	ЦД	контроль	ЦД	контроль
I	11	1,60(0,80–4,50)	2,30(0,50–8,10)	311,7 ± 143,6	328,7 ± 20,2	3410,0* (1945,0–3836,0)	1680,0(1425,0–2580,0)
II	27	3,25 (0,70–10,70)	3,55 (1,00–5,10)	355,3 ± 144,9	391,3 ± 63,3	4513,0* (2216,0–5696,0)	1814,0(1710,0–2536,0)
III	19	3,40* (0,57–5,80)	2,80(0,90–5,50)	473,0* ± 252,7	384,2 ± 87,8	4523,0* (2595,0–6831,0)	2515,0(1926,0–3565,0)
IV	35	3,85* (0,80–11,30)	2,60(0,90–5,60)	560,3* ± 216,4	463,9 ± 175,3	3269,0(1912,0–5098,0)	3314,0(2554,0–3868,0)
V	26	2,10(0,80–5,80)	2,00(1,00–3,80)	453,8* ± 135,0	386,1 ± 81,5	3812,0(2415,0–6039,0)	3010,0(1980,0–4215,0)
Вірогідність відмінностей	-	$p = 0,032$	$p = 0,027$	$p_{III} = 0,014$ $p_{IV} = 0,008$ $p_{V} = 0,056$	$p_{2,3} = 0,037$	$p > 0,1$	$p = 0,048$

Примітка. \* —  $p < 0,05$  вірогідність відмінностей групи хворих на ЦД відносно відповідної за ступенем статевої зрілості групи контролю.

Таблиця 2

Показники СТГ, ІФР-1 та ІФР-3-ЗБ залежно від тривалості ЦД 1-го типу у дітей та підлітків

Група хворих за тривалістю ЦД	n	СТГ, нг/мл	ІФР-1, нг/мл	ІФР-3-ЗБ
		Me (Uq – Lq)	M ± σ	Me (Uq – Lq)
1 (6–12 міс.)	18	0,70(0,30–1,90)	474,7 ± 194,8	3393,0(1855,0–5689,0)
2 (1–5 років)	49	2,0(0,80–5,30)	460,3 ± 187,1	3269,0(2030,0–5722,0)
3 (5–10 років)	41	3,90(1,25–12,30)	431,7 ± 232,5	4513,0(2599,0–6022,0)
4 (понад 10 років)	10	3,90(1,20–8,90)	461,7 ± 188,1	6160,0(3720,0–8621,0)
Вірогідність відмінностей	-	$p = 0,0004$	$p > 0,1$	$p = 0,046$

Таблиця 3

Показники СТГ, ІФР-1 та ІФР-3-ЗБ залежно від компенсації вуглеводного обміну у дітей та підлітків, хворих на ЦД 1-го типу

Група хворих за рівнем HbA <sub>1c</sub>	n	СТГ, нг/мл	ІФР-1, нг/мл	ІФР-3-ЗБ
		Me (Uq – Lq)	M ± σ	Me (Uq – Lq)
< 7,5 %	35	2,80(0,76–13,30)	462,4 ± 185,4	3098,0(1925,0–4513,0)
7,5–9,0%	34	3,40(0,70–11,30)	539,7 ± 265,5	5357,0(3836,0–6359,0)
> 9,0%	49	2,60(0,90–5,60)	390,0 ± 151,0	3319,0(2037,0–5503,0)
Вірогідність відмінностей	-	$p > 0,1$	$p_{1,2} = 0,010$ , $p_{2,3} = 0,037$	$p = 0,036$

білковосинтезуючої функції печінки та іншого на фоні хронічної гіперглікемії. Ці дані підтверджувалися результатами кореляційного аналізу зв'язків рівня ІФР-3-ЗБ та тривалості ЦД ( $r = 0,238$ ,  $p = 0,039$ ), подібні зміни встановлено і для СТГ, рівень якого вірогідно збільшувався із зростанням тривалості ЦД ( $r = 0,240$ ,  $p < 0,001$ ).

Патологічні зміни компенсації вуглеводного обміну найбільшою мірою були пов'язані з порушенням продукції ІФР-1 (табл. 3), яка при збільшенні значення показника  $HbA_1$  понад 7,5 % вірогідно підвищувалася разом із величиною ІФР-3-ЗБ, і знижувалася разом з ним у групі зі значнішим ступенем компенсації ЦД (при  $HbA_1$  понад 9,5 %), що вимагає подальшого вивчення. Кореляційні зв'язки виявлено для ІФР-1 з показником  $HbA_1$  – негативний, слабкий ( $r = -0,194$ ,  $p = 0,048$ ) та з рівнем ІФР-3-ЗБ — позитивний, помірний ( $r = 0,368$ ,  $p = 0,001$ ). Тобто, погіршення компенсації вуглеводного обміну, очевидно, супроводжується зниженням рівня ІФР-1, який впливає, в свою чергу, на продукцію ІФР-3-ЗБ.

У дітей та підлітків, хворих на ЦД 1-го типу, зберігається фізіологічна динаміка рівня ІФР-1 на фоні статевого дозрівання, хоча з тенденцією до його гіперпродукування в другій половині пубертату.

Реалізація ефектів СТГ у дітей та підлітків, хворих на ЦД 1-го типу, може бути інвертована через порушення продукції ІФР-1 та ІФР-3-ЗБ на фоні тривалого перебігу хвороби та/або його подовженої декомпенсації.

## Література

1. Дедов И.И., Кураева Г.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. — М., 2002. — 392 с.
2. Edge J.A., Hourd P., Hourd, Edwards R. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1989. — № 30 (4). — P. 413–420.
3. Cinaz P., Kendirci M., Kurtoglu S. et al. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 1996. — № 9 (4). — P. 475–482.
4. Cianfarani S., Bonfanti R., Bitti M.L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — № 85 (11). — P. 4162–4167.
5. Juul A., Bang P., Hertel N.T. et al. // *Ibid.* — 1994. — № 78 (3). — P. 744–752.
6. *Endocrinology of puberty*. J.M. Tanner, C.G. Brook, S.P. Blackwell. — 1981. — 210 p.
7. Rewers M., Pihoker C., Donaghy K. et al. // *Pediatric Diabetes*. — 2007. — № 8. — P. 408–418.

Т.С. Введенська, С.Х. Череватова

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків АМН України», Харків

## Особенности внутрисердечной гемодинамики, регионального кровоснабжения и гуморальной регуляции у девочек-подростков с расстройствами менструальной функции

## The peculiarities of intracardiac hemodynamics, regional blood supply and humoral regulation in adolescent girls with menstrual function disorders

**Summary.** The analysis of intracardiac hemodynamics, regional blood supply and humoral regulation in adolescent girls with

menstrual function disorders demonstrated that the patients with opsomenorrhoea and secondary amenorrhoea (SA) had more frequent disorders of intracardiac hemodynamics and blood supply of uterus and ovaries than the patients with pubertate uterine bleedings. It was established that increase of plasma angiotensin II level is typical only for patients with SA and opsomenorrhoea against a background of reduction of functional capability of left ventricle and uterine blood supply.

**Key words:** adolescent girls, menstrual function, connective tissue dyspepsia, heart Doppler study.

**Резюме.** Аналіз внутрисердечної гемодинаміки, регіонарного кровоснабження і гуморального забезпечення дівчаток-подростків с расстройством менструальной функции показав, что пациентки с опсоменореей и вторичной аменореей (ВА) имели более частые, чем пациентки с пубертатными маточными кровотечениями, нарушения внутрисердечной гемодинамики и обеспечения кровенаполнения матки и яичников. Установлено, что повышение уровня ангиотензина II в плазме крови характерно только для пациенток с ВА и опсоменореей на фоне снижения функциональной способности левого желудочка и обеспечения кровенаполнения матки.

**Ключевые слова:** девушки-подростки, менструальная функция, дисплазия соединительной ткани, доплерография сердца.

**Ключові слова:** дівчата-підлітки, менструальна функція, дисплазія сполучної тканини, доплерографія серця.

У структурі загальної смертності серцево-судинна посідає провідне місце. Лікування кардіальної патології жінок у період менопаузи пов'язане зі складністю вибору ефективних гіпотензивних препаратів [1,2]. Подібність нейрогуморальної регуляції менструальної функції в дівчат-підлітків і жінок у менопаузі передбачає можливість виникнення порушень серцево-судинної системи в періоді пубертату з ризиком їх ускладнень у подальшому.

Дисплазія сполучної тканини, на фоні якої в дівчат-підлітків часто виникають розлади менструальної функції (РМФ), є чинником, що ускладнює й екстрагенітальну патологію [3, 4]. Гормональні зсуви, що відбуваються в дівчат з РМФ, особливо зниження естрогенів, вносять істотний вклад у патогенез захворювань серцево-судинної системи (ЗССС). Як відомо, естрогени стимулюють систему ренін—ангіотензин II—альдостерон (СРАА), що може сприяти підвищенню артеріального тиску як унаслідок збільшення об'єму циркулюючої крові, так і в результаті спазму судин, викликаного ангіотензином [1]. При цьому виникають порушення забезпечення кровопостачання матки й яєчників, що може ускладнювати РМФ. Відомо також, що альдостерон втягнутий у патогенез ЗССС, оскільки стимулює вироблення у стінці судин колагену і проліферацію гладком'язових клітин, сприяючи розвиткові структурних необоротних змін у судинах. Аналогічні структурні зміни, що відбуваються в стінці серця, сприяють підвищенню жорсткості міокарда та розвиткові його діастолічної дисфункції. В здорових жінок підвищення концентрації ангіотензину II веде до зменшення секреції реніну в нирках завдяки механізму негативного зворотного зв'язку, внаслідок чого відбувається незначне підвищення ангіотензину II й альдостерону [1, 2, 5]. Такі чинники, як маткова кровотеча, втрата натрію, зневоднювання призводять до зниження артеріального тиску та зменшення перфузії нирок кров'ю, що в свою чергу,