

Міністерство охорони здоров'я України  
Кримський державний медичний університет  
ім. С.І.Георгієвського

Пахольчук Тетяна Миколаївна

УДК 616.379-008.64-053.6-036-07

Закономірності фізичного та статевого  
розвитку підлітків, хворих на інсулінзалежний  
цукровий діабет

14.01.10 – педіатрія

АВТОРЕФЕРАТ  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Сімферополь – 2001

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Запорізькому державному медичному  
університеті МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
Ткаченко Юлій Петрович, Запорізький державний медичний університет,  
завідувач кафедри госпітальної педіатрії.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор Іванова Маргарита Василівна,  
Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського,  
завідуюча кафедри госпітальної педіатрії;

доктор медичних наук, професор Сміян Олександр Іванович,  
Сумський державний університет, медичний факультет,  
завідувач кафедрою педіатрії №1.

**Провідна установа:** Інститут охорони здоров'я дітей та  
підлітків АМН України, відділ патології підлітків, м. Харків.

Захист відбудеться 30.10.2001 р. о годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 52.600.01 в Кримському державному медичному університеті ім. С. І. Георгієвського МОЗ України (95006, м. Сімферополь, бульвар Леніна 5/7).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського МОЗ України (95006, м. Сімферополь, бульвар Леніна 5/7).

Автореферат розісланий 29.09.2000 року.

Вчений секретар  
Спеціалізованої вченої ради

О.А.Хренов

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми** визначається невідпинним зростанням у структурі захворюваності дітей в Україні ендокринної патології, серед якої значне місце належить цукровому діабету (Ткаченко Ю.П., 1996; Єфімов А.С., Скробонська Н.А., 1998; Большова Б.В., Попова В.В., 2000). Найбільш вразливу групу серед хворих на діабет складають підлітки, бо особливостями юнацького діабету є швидке виникнення ускладнень, що відбивається на фізичному та статевому розвитку хворих (Попова В.В., 1997; Прохоров Є.В., 1998; Пахольчук Т.М., Ткаченко Ю.П., 2000).

Глибина порушень фізичного та статевого розвитку у дітей, хворих на хронічну патологію, в певній мірі, пов'язана з руйнівною дією екологічних факторів, обумовлених техногенним забрудненням навколишнього середовища (Лук'янова О.М.; 1996; Вельтищев Ю.Є., 1999).

Беручи до уваги дані про виключний характер екологічного стану м. Запоріжжя і пов'язане з ним погіршення здоров'я дітей, які мешкають в місті, можна пояснити несприятливий перебіг інсулінзалежного цукрового діабету у підлітків (Овчаренко Л.С., 1995; Ткаченко Ю.П., 1996; Боярська Л.М. з співавт., 1998; Пахольчук Т.М., 2000). В цьому зв'язку, дитячим ендокринологом важливо мати на озброєнні об'єктивні і, разом з тим, доступні критерії оцінки особливостей перебігу хвороби, фізичного розвитку та статевого дозрівання при цукровому діабеті у школярів, які мешкають у зонах техногенного неблагополуччя

До цього часу система нагляду за хворими на діабет дітьми не враховує патологічного впливу несприятливої екології, а підходи до диспансеризації підлітків не відрізняються від загальноприйнятих.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є частиною науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України "Експериментальні дослідження регулюючої ролі нейро-ендокринної системи у патогенезі цукрового діабету, адаптації організму до гіпоксії та механізмів корекції хвороби за допомогою гіпоксичних тренувань" (номер державної реєстрації ОК 92.45.382).

**Мета дослідження.** Удосконалити систему спостереження за підлітками, хворими на інсулінзалежний цукровий діабет, які мешкають в великому промисловому місті, на підставі вивчення динаміки становлення фізичного розвитку та процесу статевого дозрівання.

**Завдання дослідження.**

1. Вивчити особливості динаміки фізичного розвитку та процесу статевого дозрівання

школярів 12-14 річного віку міста Запоріжжя. Розробити регіональні нормативи фізичного та статевого розвитку школярів 12-14 років.

2. Оцінити особливості фізичного розвитку та процесу статевого дозрівання у дітей, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет .
3. Вивчити характер та частоту ускладнень цукрового діабету у підлітків 12-14 років в залежності від тривалості хвороби.
4. Дослідити вміст в плазмі крові дітей, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет, фолікулостимулюючого гормону гіпофізу, естрадіолу, естрону, естріолу, прогестерону та тестостерону.
5. Вивчити вміст С-пептиду в крові хворих на інсулінзалежний цукровий діабет.
6. Уточнити прогностично несприятливі показники відставання темпів процесу статевого дозрівання у дітей 12-14 років, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет .

**Об'єкт дослідження.** Інсулінзалежний цукровий діабет у дітей 12-14 років.

**Предмет дослідження.** Фізичний та статевий розвиток дітей 12-14 річного віку, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет, в залежності від тривалості хвороби.

**Методи дослідження:** клінічні, лабораторні, інструментальні, антропометричні для оцінки стану хворих, радіоімунологічний аналіз – визначення рівня гормонів, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Встановлено особливості фізичного розвитку та процесу статевого дозрівання у підлітків 12-14 років міста Запоріжжя – великого промислового центру, який віднесено до категорії міст екологічного лиха. Розроблені нормативи фізичного розвитку та статевого дозрівання школярів 12–14 років міста Запоріжжя.

Подальшого розвитку отримали питання клінічних особливостей цукрового діабету у підлітків, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет, які мешкають в зоні екологічного негаразду, найбільш важливою з яких є схильність до раннього розвитку численних ускладнень хвороби.

Визначено, що відставання показників фізичного розвитку та статевого дозрівання залежить від тривалості хвороби та статі. Отримані дані про різні форми дисгормонозу у підлітків в залежності від тривалості хвороби. Встановлено, що ендогенна інсулінсинтезуюча функція підшлункової залози у підлітків 12–14 років, хворих на цукровий діабет до 5 років, становить 40% від фізіологічного рівня, а при більш тривалому перебігу хвороби – до 20%.

**Практичне значення отриманих результатів.**

На підставі проведених досліджень розроблені регіональні нормативи, що дозволять об'єктивізувати оцінку фізичного розвитку та статевого дозрівання школярів 12-14 років, мешканців міста Запоріжжя. Запропоновані нові підходи до спостереження за підлітками, хворими на інсулінзалежний цукровий діабет, які мешкають в умовах несприятливої екології індустріально-промислового центру, що передбачають:

- виділення груп ризику на підставі обов'язкової оцінки фізичного розвитку та досягнутого рівня статевого дозрівання;
- моніторинг за групами ризику по формуванню затримки темпів статевого дозрівання профільними спеціалістами, виходячи з запропонованої програми спостереження;
- визначення вмісту статевих гормонів (естрадіолу, тестостерону) та гонадотропіну (фолікулостимулюючого гормону гіпофізу) у крові підлітків, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет, для ранньої діагностики та підтвердження ризику відставання темпів статевого дозрівання.

Обґрунтовано зміни в програмі спостереження за хворими на інсулінзалежний цукровий діабет 12-14 років, які дозволяють діагностувати на ранніх етапах судинні ускладнення та попередити їх ранній розвиток.

Апробація запропонованої системи спостереження проведена в ендокринологічному відділенні обласної дитячої лікарні та дитячих поліклініках міст Запоріжжя, Мелітополя, Бердянська.

Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах пропедевтики дитячих хвороб, факультетської педіатрії та госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету, кафедри педіатрії Запорізького інституту удосконалення лікарів.

**Особистий внесок здобувача.** Автор особисто провів клінічне обстеження 813 підлітків 12-14 років (в тому числі 169 хворих на інсулінзалежний цукровий діабет і 644 школярів різних районів міста Запоріжжя), організував лабораторно-інструментальне обстеження, самостійно провів аналіз та узагальнення результатів дослідження, виконав математичну обробку результатів, сформулював усі положення, висновки роботи та практичні рекомендації, провів роботу по впровадженню отриманих висновків в практику лікарів-педіатрів та ендокринологів міст Запоріжжя, Мелітополя, Бердянська.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи доповідалися на засіданні кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету, конференціях молодих вчених міста Запоріжжя(1990,1993), на XIV з'їзді терапевтів України (Київ, 1998), III міжнародному симпозиумі компанії Ново-Нордиск (Данія) "Проблеми дитячої ендокринології" (Крим, 1998), II Українській науково-практичній конференції "Актуальні питання охорони здоров'я дівчат-підлітків" (Харків, 1999), науково-практичній конференції "Здоров'я школярів на межі тисячоліть" (Харків, 2000), 11 Міжнародній конференції "Міжнародні Дні діабету в Україні": (Дніпропетровськ, 2000).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 14 робіт, із них у центральних журналах – 4, у матеріалах і тезах наукових конференцій та з'їздів – 7, у збірниках наукових робіт – 3.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається із вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 171 джерело вітчизняних та 117 – закордонних авторів. Робота викладена на 162 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 35 таблицями і 26 малюнками.

## ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи дослідження.** Всього клініко-лабораторними спостереженнями було охоплено 813 підлітків у віці 12-14 років, з яких 169 були хворі на інсулінзалежний цукровий діабет і 644 – школярі, які склали контрольну групу. До останньої увійшли діти, віднесені до I, II та III груп здоров'я, серед яких було 324 хлопчики та 320 дівчаток. Серед хворих на ІЗЦД було 78 хлопчиків і 91 дівчинка. З урахуванням тривалості захворювання діти були розподілені на 2 групи. Першу склали 103 дитини, тривалість захворювання у яких склала від 1 до 5 років. Серед них дівчаток було 58 (56,3 ±3%) і хлопчиків 45 (43,7 ±3%). Діти з тривалістю хвороби менше 1 року в розробку не включалися. В другу групу увійшли 66 підлітків (33 хлопчика і 33 дівчинки), що хворіли на цукровий діабет більше 5 років.

Робота виконана на базі ендокринологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні м. Запоріжжя.

Для оцінки стану хворих використовували загальноприйняті клінічні, лабораторні, інструментальні методи дослідження. Обстеження хворих з метою отримання даних забезпеченості гормонами проводилося після досягнення стану компенсації.

Фізичний розвиток оцінювали за допомогою методики антропометричних досліджень: вимірювали довжину тіла, масу тіла та довжину кола грудної клітки. Визначення

гармонійності фізичного розвитку проводили за методом регресивного аналізу з урахуванням залежності між довжиною та масою тіла, користуючись оцінювальними таблицями (Мошнич П.С., 1994). Оцінку статевого розвитку підлітків проводили за констатацією ступеня розвитку основних вторинних ознак, а у дівчаток – також менструальної функції (Tanner J.M., 1990; Крупко-Большова Ю.А., 1990). Для математичного відображення статевого розвитку використовували вираховання індексу маскулінізації (ІМ) (Плехова О.І., 2000) та індексу фемінізації (ІФ) (Левенец С.О., 1991). Вивчення функціонального стану серцево-судинної системи проводилося з використанням електрокардіографії, фонокардіографії. Функціональний стан вегетативної нервової системи досліджували за допомогою кардіоінтервалографії і кліноортостатичної проби (Белоконь Н.О., 1987). Аналізувались також дані ультразвукового дослідження печінки, нирок, реовазографії та термографії нижніх кінцівок.

Функціональний стан гіпофізарно-гонадної системи, оцінювався по вмісту у плазмі крові хворих дітей фолікулостимулюючого гормону гіпофізу (ФСГ), естрадіолу, естрону, естріолу, прогестерону, тестостерону. Аналіз гормональних показників при наявності менструацій у дівчаток проводили у фолікулінову фазу, на 6-9 добу циклу.

Вміст гормонів в плазмі крові підлітків визначався радіоімунним методом з використанням комерційних діагностичних наборів. Радіоімуннологічні дослідження проведені в центральній науково-дослідній лабораторії Запорізького медуніверситету. Оцінка функції гіпофізарно-гонадної системи проводилась за концентрацією в плазмі крові ФСГ (набір ESKB фірми International-CIS, Франція), тестостерону, прогестерону, естрадіолу, естріолу (набори: Стерон-Т –I<sup>125</sup>, Стерон-Е3–I<sup>125</sup>, Стерон–П–I<sup>125</sup>, інституту біоорганічної хімії, АН Беларусь), естрону (набір – Estron Test Set, США). Ендокринна функція підшлункової залози оцінювалася за рівнем в плазмі С–пептиду (набір фірми ВУК – Sangtee Diagnostica, Франція). Залишкова радіоактивність визначалася в гама–камері “Aloka”.

Отримані результати були оброблені засобами статистичного варіаційного і кореляційного аналізу (Іванов Ю.І. і співавт., 1990; Гублер В.Е., 1993).

### **Результати досліджень та їх обговорення.**

Загальна оцінка основних показників фізичного розвитку здорових підлітків 12-14 років показала, що у більшості частини підлітків м. Запоріжжя пубертатний ростовий “стрибок” починався неодноразово. Цей факт підтверджується тим, що дітей з затримкою росту виявлено найбільше серед 13 річних (16,4±4% хлопчиків і 13,4±3% дівчаток), а з дефіцитом маси - серед 14 річних (16,8±4% хлопчиків і 31±5% дівчаток).

Школярі м. Запоріжжя відрізнялися неоднаковою кількістю представників з гармонійним розвитком в різних вікових групах. Серед хлопчиків 12 і 13 років вони склали 76,4±4% і 72±5%, а серед 14-річних їх виявилось значно менше - (58±5%) (p<0,05). При цьому загальна кількість школярів з дисгармонійним фізичним розвитком збільшувалась з віком з 11,7±3% до 33,6±5%. Особи з різко дисгармонійними ознаками в усіх вікових групах зустрічалися з однаковою частотою - близько 11% Серед дівчаток дітей з гармонійним розвитком виявилось менше, ніж серед хлопчиків в усіх вікових групах: у 12 років-54,3±5%, у 13 років-60, 6±5% і у 14 років - 52±5%. Різко дисгармонійний розвиток частіше спостерігався в групах хлопчиків, ніж дівчаток (11±4% і 6±3%).

На підставі проведених антропометричних досліджень були вироблені нормативи довжини і маси тіла підлітків 12-14 років, які мешкають в місті Запоріжжі, що наведені в таблиці 1. Розробленими нормативами ми користувалися в подальшій нашій роботі для оцінки фізичного розвитку хворих на цукровий діабет.

Вивчення формул статевого розвитку практично здорових школярів показало їхню значну неоднорідність. Серед 12-річних підлітків у 98±5% хлопчиків та у 30,9±3% дівчаток хоча

б один з показників вторинних статевих ознак був оцінений на нульовий бал. Встановлено, що розвиток молочної залози, що була оцінена на Ma1 мали  $28,3\pm 5\%$  12-річних і лише  $3,8\pm 2\%$  13-річних дівчаток, 14-річні ж мали розвиток, який відповідав тільки Ma2 ( $9\pm 4\%$ ) та Ma3 ( $91\pm 5\%$ ). Серед 12-річних дівчаток визначалася Ma2 у  $59\pm 7\%$  та була Ma3 у  $12,7\pm 4\%$ . Частота Ma2 серед 13-річних склала  $37,2\pm 5\%$ , але Ma3 мали вже  $59,8\pm 7\%$  дівчаток. Аксилярне оволосіння оцінене на Ax1 і Ax2 реєструвалось у  $69,1\pm 5\%$  12-річних дівчаток, а решта  $30,1\pm 3\%$  мала розвиток, який відповідав Ax0. Серед 13-річних також були діти, які мали Ax0 ( $2,8\pm 2\%$ ) та Ax1 ( $18,6\pm 5\%$ ), але у  $63,8\pm 7\%$  визначалася Ax2, в той час, як Ax3 спостерігалася у  $4,8\pm 2\%$  дівчаток. Серед 14-річних реєструвалися тільки Ax2 ( $54\pm 6\%$ ) та Ax3 ( $46\pm 5\%$ ). Лобкове оволосіння було відсутнє (Po) у  $21,5\pm 4\%$  12-річних дівчаток, а решта мала розвиток який відповідав P1. Серед 13-річних більшість мала P2 ( $65,8\pm 5\%$ ) хоча спостерігались P1 ( $27,5\pm 4\%$ ), Po ( $1,9\pm 1\%$ ) та P3 ( $4,8\pm 2\%$ ). У 14-річних визначалися лише P2 ( $11\pm 3\%$ ) та P3 ( $89\pm 6\%$ ).

Серед 12- та 13-річних хлопчиків були підлітки, у яких було відсутнє пубертатне збільшення яєчок (у  $29,6\pm 4\%$  та у  $8\pm 3\%$  відповідно). У  $82\pm 7\%$  12-річних хлопчиків лобкове оволосіння оцінювалось на P1 і P2, а у решти  $18\pm 4\%$  – на Po. Серед 13 та 14 річних хлопчиків не було підлітків з відсутністю цієї ознаки. Оволосіння пахвинни, яке було оцінене на Ax1 визначене у  $6,3\pm 2\%$  12-річних та у  $61\pm 5\%$  13-річних – хлопчиків, а 14 річні мали розвиток оцінений тільки на Ax1 ( $52,3\pm 6\%$ ) та Ax2 ( $47,7\pm 5\%$ ). Лобкове оволосіння та розвиток геніталій, оцінені на P3 G3, мало місце серед  $2\pm 1\%$  13-річних та  $15\pm 3\%$  14-річних хлопчиків, в той же час оволосіння пахвинни Ax2 разом з P3G3 було відмічено тільки у  $2\pm 1\%$  13-річних та  $45,9\pm 4\%$  14-річних підлітків. У більшості 13- та 14-річних ( $70\pm 6\%$  та  $90\pm 6\%$ ) хлопчиків була відмічена поява волосся на обличчі, оцінена на F1.

Середні показники індексу маскулінізації (ІМ) у хлопчиків контрольної групи свідчили про його динамічне зростання з віком ( $2,8\pm 0,5$  у 12-річних,  $3,7\pm 0,3$  у 13 та  $4,6\pm 0,2$  у 14-річних).

Статеве дозрівання дівчаток, оцінене за індексом фемінізації (ІФ), було менш рівномірним (у 12-річних –  $3,6\pm 0,2$ , у 13-річних –  $7,1\pm 0,3$  і у 14-річних –  $10,4\pm 0,2$ ), але характеризувалося високим показником коефіцієнту варіації у осіб 12 ( $V\%=63$ ) і 13 ( $V\%=38$ ) років, лише у 14-річних він ставав помірним ( $V\%=21$ ).

Кореляційний аналіз дозволив встановити, що ступінь розвитку вторинних статевих ознак у хлопчиків 12-річного віку найбільш значуще співвідносився з довжиною тіла ( $r=+0,8$ ) і помірно залежав від маси тіла ( $r=+0,4$ ). Між 13 і 14 роками співвідношення змінювалося - підсилювався зв'язок ІМ з масою тіла ( $r=+0,6$ ). Після 14 років найбільш значний зв'язок знов виявлявся між ІМ і довжиною тіла дитини ( $r=+0,8$ ). При цьому означений зв'язок в усі періоди був значущим, що природно з урахуванням анаболічної ролі статевих гормонів, синтез яких в означеному періоді прогресивно зростає (Жуковский М. А., 1989; Дедов В. И., 1992). У дівчаток усіх вікових груп найбільш значущим зв'язком був зв'язок ІФ із довжиною тіла ( $r=+0,8$ ).

На підставі проведених досліджень визначені нормативні показники статевого розвитку підлітків 12-14 річного віку, що подані в таблиці 2.

Проведені нами дослідження про особливості фізичного розвитку підлітків, хворих на цукровий діабет, показали, що практично в усіх вікових групах як хлопчики, так і дівчатка відрізнялися меншою довжиною тіла. Користуючись даними контрольної групи, тобто нормативами, виробленими нами, було визначено, що серед 12 річних хворих хлопчиків як у 1, так і у 2 групах дітей з затримкою росту було майже в 4 рази більше. Найбільш виражені відхилення спостерігалися у 13 річних хлопчиків з тривалістю цукрового діабету

більше 5 років. Якщо серед хворих першої групи кількість хлопчиків, розвинутих нормально, мало відрізнялася від контрольної групи, то в другій групі  $50 \pm 13\%$  мали затримку росту, а  $43,8 \pm 13\%$  – субнанізм і були відсутні високорослі. Серед хлопчиків 14 річного віку, хворих на ІЗЦД більше 5 років, було встановлено зменшення кількості дітей з затримкою росту ( $28,1 \pm 8\%$ ) та субнанізмом ( $25 \pm 8\%$ ). Більше третини ( $37,5 \pm 9\%$ ) обстежених досягали нормативних показників росту.

Вплив хвороби на довжину тіла виявлений і у групі хворих дівчаток. Серед 12-річних затримка росту була встановлена більш, ніж у п'ятій частини хворих ( $21,8 \pm 7\%$ ) першої групи і майже у половини ( $42,8 \pm 14\%$ ) – в другій групі, що в три рази частіше, ніж в контрольній. По мірі становлення пубертаса у дівчаток з тривалим перебігом цукрового діабету, спостерігався приріст кількості дітей з нормальними показниками довжини тіла. Якщо на 12 році життя вони склали  $35,7 \pm 13\%$  від загальної кількості хворих, то серед 14 річних нормальні показники довжини тіла встановлені у  $53,6 \pm 10\%$  обстежених. В цьому віці значно зменшувалася кількість осіб з субнанізмом (в 12 років -  $21,4 \pm 10\%$ , а в 14 років -  $7,1 \pm 5\%$ ,  $p < 0.05$ ). Становлення пубертаса у дівчаток, таким чином, характеризувалося включенням додаткових механізмів підсилення анаболізму, що проявлялося приростом довжини тіла. В цьому зв'язку групу ризику що до затримки фізичного розвитку складають діти з найменшим ростом до 11-річного віку - хворі з проявами субнанізму.

Аналіз даних щодо маси тіла хворих дітей показав, що у хлопчиків і дівчаток, які склали 1 групу, спостерігалось відставання цього показника від нормативів. Кількість дітей з дефіцитом маси серед хворих хлопчиків 1 групи зменшувалася з віком. Так, серед 12-річних кількість підлітків з дефіцитом маси складала  $41,1 \pm 12\%$ , серед 13-річних -  $30 \pm 10\%$ , а серед 14-річних –  $14,3 \pm 6\%$  ( $p < 0,05$ ). Означеної тенденції не було відмічено серед підлітків, що склали 2 групу спостереження:  $57 \pm 20\%$ ;  $75 \pm 11\%$ ;  $62,5 \pm 9\%$ . На відміну від здорових, серед 12 і 13-річних хворих на цукровий діабет дівчаток та 12-14 річних хлопчиків не зустрічалось осіб з надлишком маси, що є побічним свідомством правильності лікування дітей, хворих на цукровий діабет – відсутності випадків хронічного передозування інсуліну. Серед дівчаток 14 років ми виявляли хворих з зайвою масою, але частота ожиріння була такою ж, як і в контрольній групі.

Дані про довжину кола грудної клітки у хворих на ІЗЦД повністю відповідали тенденціям, які були виявлені при дослідженні довжини і маси тіла, тобто спостерігався віковий приріст показника і явне відставання останнього у хворих, при порівнянні з контрольною групою.

Оцінка гармонійності фізичного розвитку хлопчиків і дівчаток, хворих на ІЗЦД, дозволила встановити деякі особливості їх фізичного розвитку. Група хворих на ІЗЦД хлопчиків з тривалістю захворювання менше 5 років характеризувалася відсутністю осіб з різко дисгармонійним розвитком у 12- та 13-річному віці. Останні з'являлися серед 14-річних, але з невеликою частотою ( $3 \pm 3\%$ ). Серед 13- і 14-річних хлопчиків першої групи більшість мала гармонійний фізичний розвиток ( $78,3 \pm 9\%$  і  $85 \pm 6\%$ ). Кількість хлопчиків першої групи з дисгармонійним фізичним розвитком була найбільшою серед 12-річних ( $41,2 \pm 12\%$ ) і найменшою серед 14-річних ( $11,7 \pm 6\%$ ). При тривалості хвороби більше 5 років в групі хлопчиків 12-річного віку половина дітей мала гармонійний фізичний розвиток ( $57,1 \pm 20\%$ ), а третина – різко дисгармонійний ( $28,6 \pm 18\%$ ). Прискорення росту між 12 і 13 роками забезпечувало повне зникнення різко дисгармонійних дітей, зате в 2 рази зменшилася кількість гармонійно розвинутих ( $25 \pm 11\%$ ). У 14-річних встановлена тенденція до відновлення нормальних взаємовідносин показників, що використовувалися при обчисленні гармонійності розвитку.

Серед 12-річних дівчаток з тривалим перебігом хвороби більшість характеризувалась

дисгармонійним розвитком ( $71,4 \pm 14\%$ ), при цьому гармонійний розвиток мали  $28,6 \pm 13\%$  осіб, що спостерігалися. Серед дівчаток 13 років в 2 групі не реєструвались хворі з різко дисгармонійним розвитком. Більшість 13- і 14-річних дівчаток другої групи мали гармонійний фізичний розвиток ( $66,7 \pm 17\%$  та  $64,3 \pm 10\%$  відповідно).

Проведене дослідження показало, що хворі на цукровий діабет діти в фізичному відношенні розвиваються дуже нерівномірно і не рівнозначно, на що впливає тривалість хвороби та особливості пубертата, зумовлені статтю.

Для з'ясування глибини впливу інсулінзалежного цукрового діабету на становлення статевого розвитку підлітків ми застосували вивчення формул статевого розвитку.

Аналіз оцінки статевого дозрівання показав, що серед 12- і 13-річних дівчаток, хворих на ІЗЦД, досить часто спостерігалася відсутність вторинних статевих ознак: у хворих 1 групи в 12 років – у  $18,8 \pm 7\%$  і в 13 років – у  $4,6 \pm 5\%$ , а у хворих 2 групи в 12 років – у  $28,6 \pm 13\%$  і в 13 років – у  $22,2 \pm 13\%$ , чого не спостерігалось серед дівчаток контрольної групи. Серед 13-річних дівчаток контрольної групи розвиток молочної залози, оцінений на Ma1, реєструвався лише у  $3,8 \pm 2\%$  осіб, а решта мала розвиток, який відповідав Ma2 та Ma3 ( $90,2 \pm 5\%$ ). Серед 13-річних хворих 1 групи – у  $46 \pm 19\%$ , а в 2 групі – у  $32,2 \pm 13\%$  обстежених розвиток молочної залози був оцінений на Ma1, у  $40,3 \pm 16\%$  дівчаток першої і  $44,5 \pm 16\%$  - другої групи на Ma2, в той час як Ma3 мали в першій групі -  $9,1 \pm 6\%$  та в другій -  $1,1 \pm 3\%$  дівчаток.

Частота неправильного пубертату в першій групі відзначалася у  $24,8 \pm 9\%$  хворих, а в другій – у  $29 \pm 13\%$ , що значно частіше, ніж у контрольній ( $9 \pm 3\%$ ). Середній вік першої менструації у дівчаток 1 групи склав –  $13,5 \pm 0,7$  років, а в другій групі –  $14,8 \pm 0,6$  років, що значно відрізнялося від контрольних показників ( $12,6 \pm 0,6$  років). Менструальна функція у 12- та 13-річних дівчаток з тривалістю хвороби більше 5 років була відсутня, а серед 14-річних мала місце лише у  $33,3 \pm 6\%$  дівчаток.

У більшості 15-річних дівчаток ( $76\%$ ), хворих на ІЗЦД, менструальний цикл ще не встановився. Найбільш частими відхиленнями менструальної функції були альгоменорея або олігоменорея

Серед 12-річних хворих хлопчиків відсутність будь-яких вторинних статевих ознак мала місце в 1 групі у  $29,4 \pm 15\%$ , а в другій – у  $42,9 \pm 20\%$  дітей, що частіше, ніж в контрольній (у  $18 \pm 4\%$ ). Пубертатне збільшення яєчок серед 12-річних хворих 1 групи визначалося у  $70,6 \pm 16\%$  дітей і лише у  $57,1 \pm 20\%$  хворих 2 групи, серед 13-річних в 1 групі – у  $87 \pm 10\%$ , в 2 групі – у  $81,2 \pm 14\%$ , а в контрольній серед 12-річних – у  $86 \pm 5\%$ , 13-річних – у  $93 \pm 6\%$ . Лобкове оволосіння було відсутнє серед 12-річних хворих хлопчиків 1 групи у  $35,3 \pm 17\%$ , а в 2 групі – у  $71,5 \pm 22\%$ , в той час, як в контрольній групі - лише у  $18 \pm 4\%$  ( $p < 0,05$ ). С 13-річного віку лобкове оволосіння, оцінене на P1 і P2, спостерігались у всіх підлітків як здорових, так і хворих. Аксилярне оволосіння мало місце у  $6,5 \pm 3\%$  12-річних хлопчиків контрольної групи, а серед хворих на ІЗЦД тільки в тих, у кого початок пубертату збігався з початком маніфестації цукрового діабету ( $7,1 \pm 9\%$ ). Синдром неправильного пубертату, при якому спочатку з'являлося лобкове й аксилярне оволосіння, а потім збільшувалися яєчка, зустрічався у  $14,3 \pm 4\%$  здорових хлопчиків, а серед хворих – у  $35,2 \pm 10\%$  (1 група) і у  $42 \pm 14\%$  (2 група).

Проведене порівняння показало, що хворим на цукровий діабет характерна затримка появи ознак, які характеризують становлення статевого розвитку з чіткою залежністю цієї закономірності від тривалості хвороби в групах дітей 12-13 років. В подальшому статевий розвиток хлопчиків, які хворіли на цукровий діабет більше 5 років, наближався до рівня статевого розвитку хлопчиків з меншим терміном хвороби.



Для об'єктивізації отриманих даних ми вдалися до обчислення індексу маскулінізації (ІМ) – цифрового критерію ступеня розвитку статевих ознак у хлопчиків. Математично вдалося показати, що школярі контрольної групи в 12-річному віці за ознаками статевого розвитку вірогідно відрізнялися від хворих дітей. Наші логічні висновки, зроблені на підставі формул статевого розвитку, були математично підтверджені. Ступінь статевого розвитку, згідно ІМ, залежав як від наявності хвороби, так і від її тривалості. Після досягнення 13-річного віку хлопчики, хворі на ІЗЦД з першої групи за ступенем статевого розвитку сягали рівня здорових 12-річних підлітків, а ті, що хворіли більше 5 років, - рівня 12-річних хлопчиків із 1 групи спостереження. Така ж тенденція мала місце і в групі 14-річних хворих, тобто, середньостатистичні показники ІМ у дітей, що хворіли менше 5 років, свідчили про затримку статевого розвитку на 1 рік, а більше 5 років - на 2 роки. Таким чином, серед хлопчиків, які хворіли на ІЗЦД менше 5 років, 20% осіб мали явну затримку статевого розвитку, а серед хворих з анамнезом хвороби більше 5 років такі підлітки складали близько 70%.

Скориставшись методом обчислення вірогідних інтервалів зі ступенем достовірності 95,5%, ми провели повторний індивідуальний аналіз розвитку вторинних статевих ознак у хворих хлопчиків. Індекс маскулінізації менший 2,8 у 12-річних хворих першої групи було встановлено у 80,8%, а з другої – у всіх. Серед 13-річних хлопчиків першої групи ІМ, менший 4, було встановлено у 71,7% дітей, а в другій групі всі хворі мали ІМ менший 4. Подібна картина спостерігалася в групі 14-річних хворих, у більшості дітей першої групи (32 з 35) ІМ визначався нижчим за 4,9. Всі діти з тривалістю хвороби більше 5 років мали ІМ нижчий довірчих показників.

Отримані дані засвідчили те, що фізичний розвиток у хлопчиків, хворих на цукровий діабет, порушувався помірно, а процес статевого дозрівання виявився більш вразливим. Якщо показники фізичного розвитку проявляють тенденції до зростання на 13-му році життя, то становлення статевих ознак характеризувалось рівномірністю, повторюючи вікові закономірності з відставанням на 2 - 4 роки в залежності від тривалості основного захворювання.

Порівняння якісних показників, що характеризують ступінь статевого розвитку дівчаток, дозволило достатньо переконливо встановити відставання статевого розвитку в обох групах хворих. При тривалості хвороби менше 5 років відставання було помірним, а в 2 групі його можна було розцінювати як значне. Для більш переконливого підтвердження логічних висновків ми звернулися до обчислення індексу фемінізації (ІФ) – інтегрального математичного вираження статевого розвитку дівчаток. В контрольній групі загальний приріст ІФ з 12 до 14 років склав приблизно 7 ум. од. і був рівномірним на 13-му і 14-му роках життя. В 1 групі хворих загальний приріст ІФ був близьким до контрольного – 6,5 ум. од., проте початковий його рівень був в 2 рази меншим, ніж у контролі. Щорічний приріст ІФ був нерівномірним: якщо на 13-му році він склав 2,4 ум. од., то на 14-му році – 4,2 ум. од. Дівчатка, хворі на ІЗЦД більше 5 років, значно відставали за статевим розвитком від своїх здорових однолітків. Так, ІФ 12- і 13-річних хворих був більш, ніж в 3 рази меншим, ніж у контролі. Приріст індексу фемінізації в цій групі на 13-му році був незначним і склав 1,5 ум. од., зате на 14-му році він склав 3,6 ум. од., що відповідало контролю, тобто у дівчаток 2 групи, на відміну від хлопчиків, 14 - й рік життя характеризувався прискоренням появи вторинних статевих ознак. Зіставивши варіанти формул статевого розвитку, середні показники ІФ, прийнявши до уваги варіабельність цього показника (в 1 групі хворих індекс варіації коливався від 93% до 53%, а в 2 групі – від 84% до 70%), ми прийшли до висновку про грубу затримку статевого дозрівання у більшості дівчаток, хворих на цукровий діабет.

Комплексна оцінка фізичного розвитку хлопчиків і дівчаток, хворих на цукровий діабет,

дозволила встановити більш значні відхилення в статевому розвитку у порівнянні з фізичним. В жодному випадку серед обстежених хворих як 1-ої, так і 2-ої групи, не було ознак прискорення статевого розвитку, проте відставання останнього до 15 річного віку мало місце у 30% хлопчиків та 40% дівчаток з 1 групи. Про відставання йшла мова в тому випадку, якщо спостерігалось відхилення ІМ або ІФ більше, ніж на 2 роки від середньостатистичних.

Комплексне клініко-інструментальне та лабораторне обстеження хворих дозволило встановити наявність ускладнень ІЗЦД у 80% пацієнтів 1 групи і у всіх хворих 2 групи. Близько третини хворих як 1-ої, так і 2-ої групи мали діабетичні ангіопатії 3-х локалізацій, що розцінювалось нами як особливість перебігу хвороби у дітей з екологічно небезпечного регіону. Хворі 1 групи, в переважній більшості, мали мінімальний ступінь проявів (1 стадія), а серед хворих 2 групи 1 стадія мікроангіопатій встановлена лише у 33% дітей – більшість мали незворотні зміни мікросудин.

З метою оцінки інсуліноутворення у підлітків, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет, ми провели дослідження збереження ендogenous інсуліноутворення, використавши для цього визначення в плазмі крові С-пептиду. Дослідження показало, що у дітей, які склали 1 групу, його кількість знижена майже в 2 рази, в порівнянні з нормою, в той час, як у 2 групі його рівень склав близько десятої частини нормативного. Таким чином, ми, встановили, що після першого року хвороби на тлі інсулінотерапії у хворих на ІЗЦД зберігається ендogenous інсуліноутворення, в межах від 25% до 50% від фізіологічного рівня, а при тривалому перебігу хвороби – в межах від 10% до 20%.

Характер патологічних змін, що настають у хворих на цукровий діабет, відхилення у фізичному та сексуальному розвитку можна пов'язати з глибокою дисфункцією ендокринного регулювання, в основі якої лежить гіпофункція  $\beta$ -клітинного апарату підшлункової залози та обумовлені терапією добові коливання інсуліну. Вплив цих механізмів на стан гіпофізарно-гонадної системи у дітей з ІЗЦД вивчено нами у взаємозв'язку з тривалістю хвороби (таблиця 3).

Гонадотропна функція гіпофізу оцінювалась за вмістом фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в крові. В результаті дослідження виявилось, що кількість цього гормону у хлопчиків була зниженою тільки в групі з тривалістю хвороби більше 5 років. Ступінь зниження складав біля 30% по відношенню до контрольного рівня. Такий результат свідчив про центральний характер виявленого нами відставання статевого розвитку у хлопчиків, хворих на ІЗЦД більше 5 років. В групі хворих дівчаток ми встановили більш глибокі порушення центрального механізму регулювання ендокринної функції периферійних статевих залоз. Дефіцит гормону в плазмі крові хворих 1-ї групи склав майже 50% ( $49,3 \pm 9\%$ ), а у дівчаток із тривалістю хвороби більше 5 років –  $54 \pm 9\%$ . Вивчення вмісту естрогенів в крові хворих дітей показало, що рівень останніх як у хлопчиків, так і у дівчаток виявився вірогідно вищим, ніж в контрольних групах. Цей феномен в певній мірі пояснює недостатність в крові хворих ФСГ, синтез якого в фізіологічних умовах стримується естрогенами. У хворих на ІЗЦД хлопчиків встановлено статистично достовірне збільшення вмісту естрогену. Певно, ця особливість пов'язана з статевими відмінностями метаболізму естрадіолу у хворих на ІЗЦД. Перетворення останнього в естрон було особливо ускладнене у хлопчиків 1 групи. Недостатній метаболізм естрогенів був пов'язаний з порушеннями функції печінки. На користь цього свідчив факт найбільшої кількості естрадіолу в плазмі крові дітей, що входили до 2 групи, тобто у яких ми визначили більш глибокі зміни функціонування печінки. Високий рівень естрогену у дівчаток, хворих на цукровий діабет, був пов'язаний з компенсаторним зниженням прогестерону – природного антагоністу естрогенів. Недостатність цього гормону у дівчаток зумовлює відставання появи цілого ряду

вторинних статевих ознак, в першу чергу збільшення молочних залоз. З його дефіцитом можливо пов'язане зниження синтезу тестостерону як у хлопчиків, так і у дівчаток, особливо у 2-й групі спостереження.

Таким чином, у хворих на ІЗЦД ми встановили своєрідний дисгормоноз, що полягає в зниженні ФСГ, підвищенні кількості естрогенів, зниженні рівня прогестерону і тестостерону. Прояви дисгормонозу залежали від тривалості хвороби. Нами також встановлені деякі статеві відмінності в функціонуванні статевих залоз. Найбільш можливо, що затримка статевого розвитку у хворих на ІЗЦД пов'язана з вторинним пригніченням центральних механізмів пубертаса, високим рівнем естрогенів. Накопичення останніх в організмі є результатом порушення їхнього метаболізму. В той же час, особливості метаболізму при ІЗЦД нівелюють периферійний вплив естрогенів, тобто їхній підвищений вміст не реалізується у вигляді вторинних статевих ознак або призводить до порушення послідовності виникнення останніх. У хворих на ІЗЦД спостерігається водночас дві форми патології пубертаса: відставання і порушення послідовності появи відповідних ознак (неправильний пубертас).

### **ВИСНОВКИ:**

У дисертації зроблено теоретичне узагальнення і вирішена наукова задача пов'язана з удосконаленням нагляду за підлітками, хворими на інсулінзалежний цукровий діабет. На основі клініко-параклінічного обстеження одержані нові дані про розвиток у них ускладнень захворювання і запропоновані підходи до їх реабілітації.

1. Фізичний розвиток хлопчиків - підлітків з екологічно несприятливого регіону характеризується наростанням в період з 12 до 14 років кількості випадків затримки темпів росту з  $7,1 \pm 2\%$  до  $14,1 \pm 3\%$ , а також дисгармонійного розвитку з  $23,6 \pm 3\%$  до  $41,6 \pm 5\%$ . Фізичний розвиток дівчаток-підлітків відрізняється стабільною кількістю випадків затримки темпів росту та дисгармонійного розвитку у всіх вікових групах:  $10 \pm 2\%$ –  $13,4 \pm 3\%$  і  $39,4 \pm 6\%$  –  $44 \pm 5\%$  відповідно.
2. Аналіз динаміки становлення статевого дозрівання у 12–14-річних підлітків даної популяції дозволив встановити, що ризик формування відставання процесів статевого дозрівання має місце у  $15 \pm 4\%$  хлопчиків та  $9 \pm 3\%$  дівчаток.
3. Інсулінзалежний цукровий діабет у підлітків, які постійно мешкають в зоні екологічного негаразду, характеризується несприятливим перебігом, раннім розвитком та численними ускладненнями, значним відставанням темпів фізичного розвитку та затримкою темпів статевого дозрівання.
4. Фізичний розвиток хворих на інсулінзалежний цукровий діабет хлопчиків-підлітків в період з 12 до 14 років характеризувався стабільно високою частотою затримки темпів росту та дисгармонійного розвитку при тривалості хвороби більше 5 років:  $53,8 \pm 11\%$  -  $57 \pm 16\%$ , відповідно. У хворих дівчаток при великій кількості випадків затримки темпів росту мало місце зменшення її частоти з віком з  $64,2 \pm 11\%$  до  $35,7 \pm 9\%$  при стабільно високій частоті дисгармонійного розвитку:  $64 \pm 10\%$  -  $71,4 \pm 14\%$ .
5. Порушення процесу статевого дозрівання у підлітків, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет, характеризується збільшенням частоти відставання темпів статевого дозрівання в залежності від тривалості хвороби. Патологія пубертасу у підлітків, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет, проявляється у двох клінічних формах: відставанні та порушенні послідовності появи відповідних ознак (неправильний пубертас).
6. Гормональні порушення в системі гіпофіз-гонади серед 14 - річних підлітків, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет, відіграють значну роль у виникненні порушень фізичного розвитку та становленні процесу статевого дозрівання: так, у  $68,8\%$  хлопців низький рівень фолікулостимулюючого гормону гіпофізу сполучався з низьким рівнем тестостерону, а серед дівчат у  $75\%$  низький рівень фолікулостимулюючого гормону

гіпофізу сполучався з високим рівнем естрадіолу. Глибина дисгормонозу відбивалася на ступені порушення фізичного розвитку та процесу статевого дозрівання і залежала від тривалості цукрового діабету.

7. Прогностично несприятливими показниками, щодо відставання темпів процесу статевого дозрівання у хворих на інсулінзалежний цукровий діабет слід відносити наявність субнанізму, відсутності з віком тенденції до зменшення проявів диспропорціонального розвитку, порушення послідовності появи вторинних статевих ознак та низького рівня фолікулостимулюючого гормону гіпофізу на фоні підвищеного вмісту естрадіолу крові.
8. Ендогенна інсулінсинтезуюча функція, вивчена за рівнем С-пептиду у підлітків, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет, повністю не пригнічується навіть при тривалому перебігу хвороби. У осіб з тривалістю хвороби до 5 років вона становила 40% фізіологічної, а при більш тривалому анамнезі – 20%.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Для оцінки фізичного розвитку пропонується використовувати розроблені нами нормативи фізичного розвитку та статевого дозрівання школярів 12-14 років, мешканців м. Запоріжжя.

Для попередження розвитку ускладнень у підлітків 12-14 років, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет, що мешкають в екологічно небезпечному регіоні, запропонована програма спостереження:

- огляд педіатра з обов'язковою оцінкою фізичного розвитку та досягнутого рівня статевого дозрівання – 1 раз на 6 місяців;
- виділення груп хворих з підвищеним ризиком формування відставання темпів статевого дозрівання;
- підлітки, хворі на інсулінзалежний цукровий діабет, із груп ризику за формуванням відставання темпів статевого дозрівання повинні оглядатися профільними спеціалістами: дівчата – гінекологом, хлопці – андрологом – 1 раз на 6 місяців;
- включити у комплекс обстеження підлітків, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет, з груп ризику за формуванням відставання темпів статевого дозрівання визначення в крові статевих гормонів (естрадіолу, тестостерону) та фолікулостимулюючого гормону гіпофізу – у підлітків з тривалістю хвороби до 5 років не рідше 1 разу на рік, а з більш тривалим анамнезом хвороби – 2 рази на рік.
- з метою раннього виявлення ускладнень інсулінзалежного цукрового діабету проводити лабораторні (протеїнограму, ліпидограму, креатинин та електроліти крові, коагулограму, визначення мікроальбумінурії) та інструментальні (електрокардіографію, ультразвукове обстеження нирок, печінки, жовчовивідних шляхів, підшлункової залози, органів малого тазу, реовазографію, термографію кінцівок, дослідження судин очного дна та прозорих середовищ очей) дослідження 1-2 рази на рік
- регулярний контроль та самоконтроль стану компенсації вуглеводного обміну (цукор крові, добова глюкозурія, глікозильований гемоглобін) – 1 раз на 3 місяці.

### **Перелік робіт, опублікованих за темою дисертації**

1. Оценка физического развития школьников 12-14 лет города Запорожья // Вісник проблем біології і медицини. -1998. – №19. -С.3 – 8 (у співав. з Ткаченко Ю.П.; вклад здобувача становить – 75%).
2. Порівняльна оцінка функції βb-клітин підшлункової залози у підлітків, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет // Український науково-медичний молодіжний журнал. –1998 – №2-3.– С. 79 – 80.(у співав. з Нікіфоровим О.А.; вклад здобувача становить – 75%).
3. Клинико – эндокринологические особенности становления репродуктивной функции у

- подростков, больных сахарным диабетом 1 типа //Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики.– Вип.4.– Запоріжжя, 1999. – С.218– 221 (у співав. з Ткаченко Ю.П.; вклад здобувача становить – 75%).
4. Физическое и половое развитие подростков зорových и больных инсулинзависимым сахарным диабетом в условиях крупного промышленного региона // Таврический медико-биологический вестник. – 2000. – №1-2. – С. 153 – 155.
  5. Становление репродуктивной системы у детей, страдающих тяжелой формой сахарного диабета //Проблемы эндокринологии.– 1991. – Т.37, №4. – С.15– 17(у співав. з Набухотним Т.К.; вклад здобувача становить – 75%).
  6. К обоснованию трансплантационных методов лечения сахарного диабета 1 типа в подростковом возрасте //Матер. XIV съезда терапевтов Украины. –Киев, 1998. – С. 553 – 554 (у співав. з Нікіфоровим О.А.; вклад здобувача становить – 50%).
  7. Состояние репродуктивной функции девочек пубертатного возраста, страдающих тяжелой формой сахарного диабета // Матер. IV межинститутской област. конференции молодых ученых и специалистов-медиков по актуальным вопросам теоретической и практической медицины. – Запорожье, 1990. – С. 49 – 50.
  8. Тяжелая форма сахарного диабета – метаболический стресс у детей пубертатного возраста // Матер. всеукраинского симпозиума с международным участием “Биохимия стресса и пути повышения эффективности лечения заболеваний стрессорной природы.” – Запорожье, 1992. – С. 104 – 105.
  9. Особенности функционирования эндокринного аппарата поджелудочной железы у подростков с различной давностью сахарного диабета //Актуальные проблемы педиатрии. – Запорожье: ЗДМУ, 1995. – С.117 (у співав. з Ткаченко Ю.П.; вклад здобувача становить – 75%).
  10. Состояние гипофизарно-гонадной системы у мальчиков пубертатного возраста, страдающих ИЗСД // Актуальные проблемы педиатрии. – Запорожье: ЗДМУ, 1995. – С. 133.
  11. Особенности течения и оптимизация лечения сахарного диабета у подростков // Проблемы детской эндокринологии: Матер. Третьего международного симпозиума компании Ново-Нордиск. –Крым, 1998. – С. 20 (у співав. з Ткаченко Ю.П., Леженко Г.А., Никифоровим О.А.; вклад здобувача становить – 50%).
  12. Особенности полового развития девочек пубертатного периода, больных инсулинзависимым сахарным диабетом // Матер. конференції “Актуальні проблеми охорони здоров'я дівчат-підлітків”. – Харків, 1999. – С. 66-67.
  13. Закономерности физического и полового развития у подростков, больных инсулинзависимым сахарным диабетом//Матер. конференції “Здоров'я школярів на межі тисячоліть.” – Харків, 2000. – С. 5-7.(у співав. з Ткаченко Ю.П.; вклад здобувача становить – 75%).
  14. Особенности физического и полового развития при сахарном диабете у подростков // Международные Дни Диабета в Украине: Тез. Докл. – Вып.5. – Днепрпетровск, 2000. – С. 95 – 98.(у співав. з Ткаченко Ю.П.; вклад здобувача становить – 75%).

#### **АНОТАЦІЯ**

Пахольчук Т. М.Закономірності фізичного та статевого розвитку підлітків, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2001.

Дисертаційна робота присвячена вивченню фізичного та статевого розвитку у підлітків, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет.

Встановлено, що фізичний розвиток та становлення статевого дозрівання у підлітків з

екологічно несприятливого регіону характеризується зростанням кількості затримки темпів росту, дисгармонійного фізичного розвитку та відставання статевого дозрівання з віком.

Підтверджено, що інсулінзалежний цукровий діабет у підлітків, які постійно мешкають в зоні екологічного негаразду характеризується несприятливим перебігом, раннім розвитком та численними ускладненнями, значним відставанням темпів фізичного розвитку та більш значною затримкою темпів статевого дозрівання. Патологія пубертасу у підлітків, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет, проявляється у двох клінічних формах: відставанні та порушенні послідовності появи відповідних ознак (неправильний пубертас). Встановлено різні форми дисгормонозу у підлітків в залежності від тривалості хвороби.

Запропоновані нормативи оцінки фізичного та статевого розвитку підлітків, 12-14 років, що мешкають в місті Запоріжжі. Удосконалена система спостереження дітей підліткового віку, хворих на інсулінзалежний цукровий діабет, яка спрямована на раннє виявлення і попередження можливих ускладнень захворювання.

Ключові слова: інсулінзалежний цукровий діабет, підлітки, фізичний розвиток, статевий розвиток, гормональний гомеостаз, таблиці оцінки фізичного і статевого розвитку.

### **АННОТАЦІЯ**

Пахольчук Т.Н. Закономерности физического и полового развития у подростков, больных инсулинзависимым сахарным диабетом. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, 2001.

Диссертация посвящена изучению особенностей физического и полового развития здоровых и больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) подростков, проживающих в крупном промышленно-загрязненном городе (Запорожье). Для решения поставленной цели подвергнуто клинико-лабораторному исследованию 169 больных ИЗСД подростков, из которых 103 ребенка имели анамнез болезни от 1 года до 5 лет (1 группа) и 66 – с длительностью болезни более 5 лет (2 группа). Для объективизации полученных данных и разработки региональных нормативов было обследовано 644 здоровых подростка.

Комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование пациентов показало, что осложнения выявлялись у 80% больных 1 группы и у 100% больных 2 группы. Третья часть больных имели диабетические ангиопатии 3-х локализаций, однако, у больных первой группы микроангиопатии были минимальной степени (1 стадия). Среди больных второй группы 1 стадия микроангиопатий была выявлена только у 33%.

Физическое развитие мальчиков – подростков, из экологически неблагоприятного региона, характеризовалось нарастанием, в период от 12 до 14 лет, частоты задержки темпов роста с  $7,1 \pm 2\%$  до  $14,1 \pm 3\%$ , а также дисгармоничного развития с  $23,6 \pm 3\%$  до  $41,6 \pm 5\%$ . В отличие от выше изложенного физическое развитие девочек – подростков отличалось стабильной частотой задержки темпов роста и дисгармоничного развития в пределах  $10 \pm 2\%$  –  $13,4 \pm 3\%$  и  $39,4 \pm 6\%$  –  $44 \pm 5\%$ , соответственно. Риск формирования отставания темпа полового созревания наблюдался у  $15 \pm 4\%$  мальчиков и  $9 \pm 3\%$  девочек. Инсулинзависимый сахарный диабет у подростков, постоянно проживающих в зоне экологического неблагополучия, характеризуется неблагоприятным течением, ранним развитием и множественностью осложнений, значительным отставанием темпов физического развития и более значительной задержкой темпов полового созревания. Физическое развитие больных инсулинзависимым сахарным диабетом мальчиков-подростков в период с 12 до 14 лет характеризовалось стабильно высокой частотой задержки темпов роста и дисгармоничного развития при длительности болезни более 5 лет:  $53,8 \pm 11\%$  –  $57 \pm 16\%$  соответственно. При

этом у больных девочек при высокой частоте задержки темпов роста имело место уменьшение частоты встречаемости ее с возрастом с  $64,2 \pm 11\%$  до  $35,7 \pm 9\%$ , что сочеталось со стабильно высокой частотой дисгармоничного развития:  $64,3 \pm 10\%$  –  $71,4 \pm 14\%$ . Было так же выявлено, что нарушение становления процесса полового созревания у подростков, больных ИЗСД, характеризовалось увеличением частоты отставания темпов процесса полового созревания, которое прогрессировало с увеличением длительности болезни. В процессе обработки результатов были выявлены две клинических формы патологии пубертаса у подростков, больных ИЗСД: отставании и нарушении последовательности появления вторичных половых признаков (неправильный пубертас). Подтверждено, что гормональные сдвиги в системе гипофиз-гонады у 14 летних подростков с ИЗСД играют значительную роль в возникновении нарушений физического развития и становления периода полового созревания: так у  $68,8\%$  мальчиков низкий уровень ФСГ сочетался с низким уровнем тестостерона, а среди девочек у  $75\%$  низкий уровень ФСГ сочетался с высоким уровнем эстрадиола. Как и ожидалось развитие такого дисгормоноза зависело от пола и длительности сахарного диабета. Установлено, что эндогенная инсулинсинтезирующая функция, которая была изучена по уровню С- пептида, полностью не подавлялась даже при длительном течении болезни. У лиц с длительностью заболевания до 5 лет она составляла  $40\%$  физиологической, а при более длительном анамнезе –  $20\%$ .

На основании полученных данных были разработаны нормативы физического и полового развития подростков 12-14 лет, проживающих в городе Запорожье. Усовершенствована система наблюдения за детьми подросткового возраста, больными ИЗСД, направленная на раннее выявление и предупреждение возможных осложнений заболевания.

Ключевые слова: инсулинзависимый сахарный диабет, подростки, физическое развитие, половое развитие, гормональный гомеостаз, таблицы оценки физического и полового развития.

#### **Annotation**

Pakholchuk T.N. Conformity of physical and sexual development in adolescents of insulin-dependent diabetes mellitus.- Manuscript.

Thesis for the scientific degree of Master of Medical Science in speciality 14.01.10 - Pediatrics. - Zaporozhe State Medical University, Zaporozhe, 2001.

The thesis is devoted to the investigation of peculiarities physical and sexual development of teenagers having diabetes mellitus, who live in a big industrially polluted town Zaporozhe. Here are discussed the results of clinical, instrumental and hormonal examination of healthy teenagers and of those who sudden from the prematurity-onset diabetes mellitus with different illness duration. The most serious deviations were found in development of 12-14 years old teenagers suffering from the prematurity-onset diabetes mellitus for more than 5 years. It is marked by disproportional physical development and delay of secondary sexual signs formation with serious deviations of hormonal homeostasis.

Key words: prematurity-onset diabetes mellitus, teenagers, physical development, sexual development, hormonal homeostasis, the tables of estimation of physical and sexual development.

#### **Перелік умовних скорочень:**

ІЗЦД – інсулінзалежний цукровий діабет

ІМ – індекс маскулінізації

ІФ – індекс фемінізації

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон гіпофізу

Таблиця 1.

## Показники фізичного розвитку здорових школярів 12 - 14 років

Вік у роках	Довжина тіла (см)			
	Хлопчики		Дівчатка	
	ХС сер.	$\sigma$	ХС сер.	$\sigma$
12	151,9	8,4	152,1	5,9
13	158,4	8,1	156,8	7,8
14	164,0	8,5	159,4	7,4
Маса тіла (кг)				
12	42,6	9,2	43,5	6,4
13	49,0	10,3	46,2	7,3
14	53,0	10,8	51,3	7,1
Довжина кола грудної клітки (см)				
12	73,4	6,3	72,0	5,5
13	75,4	6,4	71,6	5,6
14	77,1	6,3	74,1	4,8

Таблиця 2.

## Показники індексів фемінізації і маскулінізації у підлітків 12 - 14 років

Вік у роках	Індекс маскулінізації		
	затримка статевого розвитку	норма прискорення статевого розвитку	
12	>1,8-2,2<	>2,3-3,3<	>3,4 - 3,8<
13	>3,1-3,3<	>3,4-4,0<	>4,1-4,3<
14	>4,2-4,3<	>4,4-4,8<	>4,9-5,0<
Індекс фемінізації			
12	>0-1,3<	>1,4-5,87<	>5,9- 8,2<
13	>1,6-4,37<	>4,4-9,7<	>9,87-12,47<
14	>6,0-8,0<	>8,1-12,6<	>12,7-14,8<

Таблиця 3

Вміст ФСГ, естрадіолу, естрону, естрілолу, прогестерону та тестотерону у сироватці крові дітей 13-14 років (M $\pm$ m)



Показник	Хлопчики		Дівчатка		Здорові
	Здорові	Хворі	1 гр. (до 5 років)	2 гр. (більше 5 років)	
ФСГ (mIU/ml)	1,4±0,02 (16) 1,8±0,2 (33)	1,1±0,3 (32) 1,9±0,5 (19)	1,3±0,3 (17) 1,7±0,4 (14)	0,9±0,05 (15)	3,8±0,2 (29)
Естрадіол (нмоль/л)	0,2±0,06 (15) 0,9±0,02 (40)	0,5±0,06 (32) 0,8±0,02 (20)	0,5±0,09 (18) 1,7±0,5 (20)	0,5±0,02 (14)	0,4±0,05 (21)
Естрон (рд/мл)	449±15 (22) 1143±111 (33)	1814±154 (26) 1233±296 (18)	2119±297 (12) 1090±168 (15)	1258±336 (14)	955±73,5 (22)
Естріол (mIU/ml)	3,2±0,5 (19) 6,4±0,5 (42)	5,7±0,3 (26) 6,5±0,7 (22)	5,7±0,5 (16) 6,6±0,4 (20)	5,4±0,8 (10)	4,8±0,5 (24)
Прогестерон (нмоль/л)	1,3±0,06 (15) 0,7±0,02 (34)	0,7±0,02 (30) 0,7±0,03 (16)	0,9±0,05 (16) 0,5 *±0,06 (18)	0,5*±0,02 (14)	1,0±0,03 (16)
Тестостерон (нг/мл)	8,9±0,3 (20) 1,1±0,1 (30)	7,2±0,3 (34) 1,2±0,2 (18)	8,4±0,5 (15) 0,5±0,01 (12)	4,2±0,4 (19)	2,8±0,7 (10)

Примітка: \*N – достовірність по відношенню до контролю; N\* – достовірність різниці між 1 та 2 групою.