

Основні наукові досягнення відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» як основа розвитку сучасної української дитячої ендокринології

О.В. Большова,
Н.А. Спринчук,
Т.М. Маліновська,
І.В. Лукашук,
Д.А. Кваченюк,
В.Г. Пахомова,
О.А. Вишневська,
О.Я. Самсон

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Відділ дитячої ендокринної патології (далі – Відділ) ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі – Інститут), сформований майже 50 років тому, на сьогодні є провідним закладом дитячої ендокринології в Україні. Стимул для створення Відділу в Україні було надано акад. В.П. Комісаренко, та підтриманий проф. Беніковою О.А., яка сформувала основні принципи української клінічної дитячої ендокринології. Головним напрямком наукових досліджень стало вивчення патології росту та статевого розвитку (СР) дітей та підлітків, яке і дотепер залишається пріоритетним науковим напрямком роботи Відділу. Поява нових сучасних біохімічних, гормональних, молекулярно-генетичних, інструментальних методів дослідження, зумовила принципово інший рівень проведення діагностики, диференційної діагностики, лікування ендокринної патології в дитячому та підлітковому віці. З кінця 1989 р. Відділ очолила канд. мед. наук О.В. Большова, під керівництвом якої цей напрямок набув подальшого розвитку. Так, уперше в Україні створено Реєстр хворих на низькорослість, викликану соматотропною недостатністю (СН), що дозво-

лило провести ретельне вивчення етіопатогенезу СН в дитячому та підлітковому віці, дозволяє отримувати коректні дані щодо кількості хворих на СН, визначати потреби в препаратах рекомбінантного гормону росту (рГР); уперше в Україні було здійснено комплексне клініко-гормональне дослідження стану фізичного та СР, вивчені механізми формування низькорослості, особливості функціонування системи гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1/ зв'язуючий білок інсуліноподібного чинника росту-3 (ГР/ІПЧР-1/ІПЧР-3Б-3) в дітей та підлітків на тлі різних ендокринних захворювань, вивчена динаміка змін цих показників у процесі лікування. Вперше виконано комплексне дослідження фізичного та гормонального стану, вивчені особливості секреції греліну в дітей із порушенням росту, запропоновані сучасні алгоритми діагностики та оптимальні схеми лікування дітей препубертатного віку з повною та частковою СН, затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), ідіопатичною та сімейно-конституціональною низькорослістю та синдромом біологічно неактивного ГР (СБНГР). Запропоновані ефективні комбіновані схеми терапії з використанням рГР, препаратів цинку та вітаміну D (віт D). Вперше запропонована схема терапії препаратами рГР та аналогами, зокрема лютеїнізуючим гормоном-релізінг гормоном (ЛГ-РГ). Дослідження останніх років, головним чином, присвячені гормональним і молекулярно-генетичним дослідженням стану системи ГР/ІПЧР-1/ІПЧР-3Б-3/віт D/поліморфізм гена рецептора віт D та розробці сучасних методів діагностики та лікування на основі отриманих результатів. Крім того, велика увага приділяється вивченню особливостей етіопатогенезу, клініки та лікування цукрового діабету (ЦД) в дитячому та підлітковому віці. Результати досліджень стану щитоподібної залози в дітей та підлітків після впливу іонізуючого опромінювання внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС висвітлені в колективних наукових міжнародних публікаціях і монографіях. Колектив Відділу впровадив у практику охорони здоров'я України велику кількість нових методів діагностики та лікування різних захворювань залоз внутрішньої секреції в дитячому та підлітковому віці. Пріоритетність, актуальність і практична значущість цих розробок підтверджені патентами, монографіями, підручниками, посібниками, публікаціями у вітчизняних та міжнародних виданнях.

Ключові слова: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», відділ дитячої ендокринної патології, історія, досягнення, перспективи.

Минуло майже 50 років від дня створення Відділу Інституту. З моменту відкриття та до 1989 року науковим керівником Відділу була проф. Бенікова Олена Абрамівна, а з грудня 1989 року – д-р мед. наук, проф., лікар вищої категорії, заслужений лікар України Большова Олена Василівна. Завідувачкою клінічної частини відділу до 2005 р. була лікар вищої категорії Белякова Лариса Сергіївна, надалі – д-р мед. наук, лікар вищої категорії Спринчук Наталя Андріївна.

За цей час у Відділі виконано понад 10 науково-дослідних робіт, захищено 17 кандидатських та 3 докторські дисертації. Результати досліджень висвітлені в численних наукових публікаціях, монографіях, посібниках для лікарів, підручниках для студентів медичних вищих навчальних закладів України та методичних рекомендаціях, отриманих патентах, запропонованих нововведеннях і технологіях із діагностики та лікування ендокринних захворювань у дитячому та підлітковому віці.

Наукові дослідження й клінічні спостереження проф. Бенікової О.А. та її учнів стали основою для розвитку і становлення дитячої ендокринології в нашій країні [1, 2]. В основному дослідження

були присвячені вивченню диференціально-діагностичних критеріїв чоловічого [3, 4] та жіночого гіпогонадізму [5, 6], функції наднирників у дітей із церебральним, гіпофізарним і соматогенним нанизмом [7], стану вуглеводного обміну у хворих із різними формами затримки росту [8, 9], а також інструментальним [10, 11] та генетичним методам дослідження дітей із порушенням росту та СР [12].

Пріоритетним напрямком наукових досліджень була і залишається дотепер одна з найважливіших проблем сучасної ендокринології, а саме – патологія росту та статевого дозрівання дітей та підлітків.

Експериментальні дослідження, поява нових біохімічних, гормональних, молекулярно-генетичних, інструментальних методів дослідження обумовили принципово інший рівень проведення діагностики, диференційної діагностики, лікування різних клінічних форм дефіциту ГР (ДГР) та інших захворювань ендокринних залоз у дітей та підлітків [13-17].

Патологія росту займає одне з провідних місць у структурі дитячої ендокринної патології. Низькорослість супроводжує більшість ендокринних захворювань у дитячому та підлітковому віці,

лило провести ретельне вивчення етіопатогенезу СН в дитячому та підлітковому віці, дозволяє отримувати коректні дані щодо кількості хворих на СН, визначати потреби в препаратах рекомбінантного гормону росту (рГР); уперше в Україні було здійснено комплексне клініко-гормональне дослідження стану фізичного та СР, вивчені механізми формування низькорослості, особливості функціонування системи гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1/ зв'язуючий білок інсуліноподібного чинника росту-3 (ГР/ІПЧР-1/ІПЧР-3Б-3) в дітей та підлітків на тлі різних ендокринних захворювань, вивчена динаміка змін цих показників у процесі лікування. Вперше виконано комплексне дослідження фізичного та гормонального стану, вивчені особливості секреції греліну в дітей із порушенням росту, запропоновані сучасні алгоритми діагностики та оптимальні схеми лікування дітей препубертатного віку з повною та частковою СН, затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), ідіопатичною та сімейно-конституціональною низькорослістю та синдромом біологічно неактивного ГР (СБНГР). Запропоновані ефективні комбіновані схеми терапії з використанням рГР, препаратів цинку та вітаміну D (віт D). Вперше запропонована схема терапії препаратами рГР та аналогами, зокрема лютеїнізуючим гормоном-релізінг гормоном (ЛГ-РГ). Дослідження останніх років, головним чином, присвячені гормональним і молекулярно-генетичним дослідженням стану системи ГР/ІПЧР-1/ІПЧР-3Б-3/віт D/поліморфізм гена рецептора віт D та розробці сучасних методів діагностики та лікування на основі отриманих результатів. Крім того, велика увага приділяється вивченню особливостей етіопатогенезу, клініки та лікування цукрового діабету (ЦД) в дитячому та підлітковому віці. Результати досліджень стану щитоподібної залози в дітей та підлітків після впливу іонізуючого опромінювання внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС висвітлені в колективних наукових міжнародних публікаціях і монографіях. Колектив Відділу впровадив у практику охорони здоров'я України велику кількість нових методів діагностики та лікування різних захворювань залоз внутрішньої секреції в дитячому та підлітковому віці. Пріоритетність, актуальність і практична значущість цих розробок підтверджені патентами, монографіями, підручниками, посібниками, публікаціями у вітчизняних та міжнародних виданнях.

Ключові слова: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», відділ дитячої ендокринної патології, історія, досягнення, перспективи.

Минуло майже 50 років від дня створення Відділу Інституту. З моменту відкриття та до 1989 року науковим керівником Відділу була проф. Бенікова Олена Абрамівна, а з грудня 1989 року – д-р мед. наук, проф., лікар вищої категорії, заслужений лікар України Большова Олена Василівна. Завідувачкою клінічної частини відділу до 2005 р. була лікар вищої категорії Белякова Лариса Сергіївна, надалі – д-р мед. наук, лікар вищої категорії Спринчук Наталя Андріївна.

За цей час у Відділі виконано понад 10 науково-дослідних робіт, захищено 17 кандидатських та 3 докторські дисертації. Результати досліджень висвітлені в численних наукових публікаціях, монографіях, посібниках для лікарів, підручниках для студентів медичних вищих навчальних закладів України та методичних рекомендаціях, отриманих патентах, запропонованих нововведеннях і технологіях із діагностики та лікування ендокринних захворювань у дитячому та підлітковому віці.

Наукові дослідження й клінічні спостереження проф. Бенікової О.А. та її учнів стали основою для розвитку і становлення дитячої ендокринології в нашій країні [1, 2]. В основному дослідження

були присвячені вивченню диференціально-діагностичних критеріїв чоловічого [3, 4] та жіночого гіпогонадізму [5, 6], функції наднирників у дітей із церебральним, гіпофізарним і соматогенним низьким [7], стану вуглеводного обміну у хворих із різними формами затримки росту [8, 9], а також інструментальним [10, 11] та генетичним методам дослідження дітей із порушенням росту та СР [12].

Пріоритетним напрямком наукових досліджень була і залишається дотепер одна з найважливіших проблем сучасної ендокринології, а саме – патологія росту та статевого дозрівання дітей та підлітків.

Експериментальні дослідження, поява нових біохімічних, гормональних, молекулярно-генетичних, інструментальних методів дослідження обумовили принципово інший рівень проведення діагностики, диференційної діагностики, лікування різних клінічних форм дефіциту ГР (ДГР) та інших захворювань ендокринних залоз у дітей та підлітків [13-17].

Патологія росту займає одне з провідних місць у структурі дитячої ендокринної патології. Низькорослість супроводжує більшість ендокринних захворювань у дитячому та підлітковому віці,

Лекції

часто асоціюється з порушенням СР, та, поряд із лікуванням основної патології, потребує призначення додаткових медикаментозних засобів, спрямованих на корекцію показників фізичного розвитку [18, 19]. Виникнення затриманого або прискореного фізичного та СР зумовлено порушеннями в «системі росту» (ГР, ростові фактори, гонадотропіни, паратгормон, тиреоїдні та статеві гормони, інсулін, віт D, есенціальні мікроелементи) в дітей із СН, сімейно-конституціональною затримкою росту, нецукровим діабетом, передчасним статевим дозріванням, дисфункцією гіпоталамуса (ДГ), ожирінням, гіпокортицизмом і гіперкортицизмом, уродженим гіпотиреозом, гіпопаратиреозом, псевдогіпопаратиреозом, вродженою дисфункцією кори наднирників, синдромом Шерешевського-Тернера, інтерсексуалізмом, спондило-епіфізарною дисплазією [20-22].

Вперше в Україні створено Реєстр хворих на низькорослість, викликану СН. Це дозволило ретельно вивчити етіопатогенез СН у дитячому та підлітковому віці, простежити динаміку росту та СР хворих, які отримували препарати рГР та таких, які не лікувалися. Створення Реєстру дозволяє отримати коректні дані щодо кількості хворих на СН, визначити потреби в препаратах рГР [23, 24]. Вперше в Україні було здійснено комплексне дослідження стану фізичного та СР дітей та підлітків з ендокринною патологією, наведено механізми формування низькорослості на тлі різних ендокринних захворювань. Дані, внесені до Реєстру, були передані в МОЗ України та стали основою для першого республіканського реєстру пацієнтів із ДГР.

У значної частини пацієнтів із низькорослістю встановлено наявність порушень у системі ГР/чинники росту, у першу чергу, це стосується такого захворювання як СН, за якого відбувається різке зниження ГР, ІПЧР-1 та ІПЧР-ЗБ-З [13]. На кінцевий зріст дітей, хворих на ДГР, найвагоміший вплив мають: вік і зріст хворого на початку лікування, тривалість лікування та його ефективність, особливості пубертату (термін пубертатного періоду, кістковий вік і зріст хворого на момент початку пубертату) [25, 26]. За незадовільним прогнозом росту доцільним є застосування медикаментозного гальмування початку пубертації аналогами ЛГ-РГ. Виявлено наявність обмежених резервів секреції ГР у дітей із сімейно-конституціональною низькорослістю, що призводить до затримки росту. Показано, що на відміну від дітей, хворих на СН, діти

з затримкою росту сімейно-конституціонального генезу мають нормальні рівні ІПЧР-1 (відповідно кістковому віку) як у допубертатному, так і в пубертатному періоді, що може бути використано як допоміжний метод диференціальної діагностики СН та сімейно-конституціональної затримки росту [27].

У частини пацієнтів низькорослість спостерігається на тлі збереженого або несуттєво зниженого викиду ГР при проведенні діагностичних тестів. Однією з таких форм низькорослості є ЗВУР, яка становить приблизно 20% від усіх випадків низькорослості в дітей. З'ясування характеру соматотропної функції в таких дітей та визначення груп пацієнтів із ЗВУР, які потребують лікування рГР важливо не тільки для корекції росту, а й для запобігання таких метаболічних негативних наслідків, як серцево-судинні захворювання, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу, порушення розвитку нервової системи, когнітивні порушення. Вперше виконано комплексне дослідження фізичного та гормонального стану дітей препубертатного віку з низькорослістю, які народилися з ознаками ЗВУР [28]. Вперше визначений вміст віт D та його взаємозв'язок із ІПЧР-1 у такої групи пацієнтів [29], а також вперше в Україні вивчено вміст кислотно-лабільної субодиноці в плазмі крові дітей препубертатного віку з низькорослістю внаслідок ЗВУР та нормальним вмістом ГР [30]. Доведено, що дефіцит росту в дітей із ЗВУР асоціювався зі значущим зниженням рівнів ІПЧР-1 та ІПЧР-ЗБ-З тривалий час після народження і супроводжувався вірогідним зниженням рівнів кислотно-лабільної субодиноці в сироватці крові, до того ж у 36,0% випадків виявлено різке зниження цього показника ($>$ мінус 1,5 SD), незалежно від стану соматотропної функції. Встановлено, що найнижчі рівні кислотно-лабільної субодиноці пов'язані з найбільшим відставанням у рості пацієнтів із ЗВУР. Крім того, встановлено прямий кореляційний зв'язок між зниженими рівнями кислотно-лабільної субодиноці та ІПЧР-1.

Відставання в зрості та СР є частим ускладненням цукрового діабету 1-го типу (ЦД1) в дітей та підлітків і спостерігається відповідно у 27,2% та в 10,3% пацієнтів [31]. До порушення росту найбільше схильні ті діти, в яких ЦД1 маніфестував у ранньому віці (особливо до 5 року життя), діти, які мають тяжкі діабетичні ускладнення (у першу чергу, універсальну діабетичну ангіопатію та гепатопатію) та поганий глікемічний контроль

захворювання. Маніфестація ЦД в дітей та підлітків супроводжується підвищенням соматотропної функції гіпофіза на перших етапах захворювання, поліпшення глікемічного контролю призводить до зниження активності соматотрофів гіпофіза. Проведення функціональної проби з гормоном росту-рилізинг гормоном виявило зниження резервних можливостей соматотропної функції гіпофіза в дітей при тривалому, незадовільно контрольованому, ускладненому перебігу ЦД1 як із відставанням у рості, так і без нього. У дітей, які страждають ЦД1 як із відставанням у рості, так і без нього, відзначається десинхронізація ритму (збільшення частоти) та підвищення амплітуди викидів ГР у нічний час.

Порушення росту та СР встановлено також у дітей із нецукровим діабетом – відставання в рості (до мінус 4,5 стандартного відхилення, standard deviation, SD) та СР відзначається в більшості (85,72%) хворих усіх вікових груп у поєднанні з затримкою осифікації в чверті хворих [32]. Відставання фізичного та СР найхарактерніше для дітей, які захворіли в ранньому віці та не мали належної компенсації нецукрового діабету та дітей з органічним ураженням центральної нервової системи, що асоціювалося зі зниженням стимульованої та спонтанної секреції ГР й зниженням рівнів ІПЧР-1 і ІПЧР-ЗБ-3. Доведена роль часткової недостатності ГР та зниження рівнів ІПЧР-1 і ІПЧР-ЗБ-3 в механізмі виникнення низькорослості в дітей, хворих на нецукровий діабет [33].

Діти та підлітки з ДГ мають прискорення фізичного розвитку у всіх вікових групах на тлі підвищеного рівня ІПЧР-1, зниженого рівня ІПЧР-ЗБ-3, нормального базального та високого стимульованого рівнів ГР. Показано, що підвищення рівня ІПЧР-1 та інсуліну на тлі зниження рівня ІПЧР-ЗБ-3 сприяє досягненню нормального або високого росту хворих на ДГ. У хлопчиків із ДГ та затримкою статевого дозрівання виявлено зниження рівня лютеїнізуючого гормону в крові при нормальному вмісті ФСГ та тестостерону. У віці від 11 до 16 років у більшості дівчаток і хлопчиків спостерігається підвищення базального рівня пролактину в крові, що супроводжується порушенням оваріально-менструального циклу в дівчат та затримкою статевого дозрівання у хлопців. Встановлена пряма залежність порушення секреції ГР від відсотка надлишку маси тіла (МТ) [34].

Значна затримка росту (до 5,4 SD) та СР спостерігаються у хворих на уроджений гіпотиреоз за умови затриманих термінів лікування та

супроводжуються порушенням у системі ГР-ІПЧР-1- ІПЧР-ЗБ-3, а саме – відбувається вірогідне зниження рівнів спонтанного, базального та стимульованого ГР, показників ІПЧР-1 і ІПЧР-ЗБ-3 [35]. Замісна терапія L-тироксидом вже на першому році лікування призводить до значного, але неповного відновлення темпів росту та нормалізації рівнів ГР і ІПЧР-1 у третини хворих.

Для дітей, хворих на ідіопатичний гіпопаратиреоз, характерною є затримка росту (до – 3 SDS) та нормальний СР, а для хворих на псевдогіпопаратиреоз – поєднання затримки росту та прискорення СР зі значним надлишком МТ. Зниження стимульованого рівня ГР спостерігали у хворих на аутоімунне поліендокринне захворювання 1-го типу, які мали затримку росту та СР внаслідок довготривалого застосування кортикостероїдів і кетоконазолу. Вперше встановлено, що виражена затримка росту (до мінус 3 SD) в дітей, хворих на псевдогіпопаратиреоз, зумовлена вірогідним зниженням стимульованого рівня ГР та рівнів ІПЧР-1 та ІПЧР-ЗБ-3 на тлі наявності надлишку МТ (≥ 2 SD) і прискореного СР. У хворих на гіпопаратиреоз і псевдогіпопаратиреоз необхідно визначати базальну і стимульовану секрецію ГР та рівні ІПЧР-1 із метою визначення категорії пацієнтів, які потребують лікування препаратами рГР [36].

У пацієнтів із гіперкортицизмом (хвороба та синдром Іценка-Кушинга) була виражена затримка росту (≥ 3 SD) і СР на тлі різко зниженого стимульованого рівня ГР, зниженого вмісту ІПЧР-1 та ІПЧР-ЗБ-3 й затримки процесів осифікації (понад 2 роки); затримка росту супроводжується підвищеною МТ, диспластичним типом ожиріння; після хірургічного лікування секреція ГР і ростові чинники відновлюються лише частково [37]. Встановлено, що причиною низькорослості дітей із гіперкортицизмом є, у першу чергу, гіперкортизолемія та зниження спонтанної та стимульованої секреції ГР. Темпи росту хворого покращуються після нормалізації рівня кортизолу, попри те, що секреція ГР може залишатися зниженою.

Низькорослість також була при ураженні центральної нервової системи, а саме при центральному передчасному СР. Новим фактом є визначення суттєво підвищених рівнів ІПЧР-1 та ІПЧР-ЗБ-3 в крові дітей із центральним передчасним СР і вірогідним ($p < 0,01$) падінням цих показників на тлі лікування ЛГ-РГ [38].

Синтез, секреція й біологічна дія ГР та ІПЧР-1 відбуваються за участю багатьох чинників, у тому

Лекції

числі – есенціальних мікроелементів, до яких відносять цинк, селен, марганець, хром, мідь, залізо, йод, молібден, кобальт.

У наших дослідженнях вперше науково обґрунтовано необхідність вивчення показників вмісту есенціальних мікроелементів у сироватці крові та волоссі дітей із різними формами низькорослості з метою ранньої діагностики порушень мікроелементного забезпечення, що сприятиме підвищенню ефективності лікування захворювання. Вперше отримані відомості щодо забезпеченості есенціальними мікроелементами дітей із різними формами низькорослості з урахуванням віку та статі пацієнтів; встановлено наявність суттєвого дефіциту есенціальних мікроелементів (у першу чергу, цинку, селену, марганцю). Встановлено сильний кореляційний зв'язок між показниками ІПЧР-1 та цинку в плазмі крові в групі дітей із низькорослістю, спричиною СН; у волоссі виявлено вірогідний середній кореляційний зв'язок між цими показниками. У плазмі крові дітей із СБНГР встановлено вірогідний середній кореляційний зв'язок між показниками ІПЧР-1 та рівнем цинку в плазмі крові. Для пацієнтів із повною та частковою СН, СБНГР та сімейно-конституціональною низькорослістю характерним є суттєве зниження вмісту цинку в плазмі крові та волоссі дітей. У дітей із СН встановлено вірогідне зниження вмісту селену, марганцю, хрому, міді в плазмі крові, а в пацієнтів із СБНГР – зниження вмісту селену, хрому, міді [39-41].

Визначений суттєвий вплив додавання цинку на підвищення рівня ІПЧР-1 при комбінованій терапії в дітей із низькорослістю, що викликана СН та при сімейно-конституціональній затримці росту [42-45]. Ми запропонували ще один варіант комбінованої терапії для лікування низькорослості, що базується на визначенні факту суттєвого впливу цинку на підвищення рівня ІПЧР-1, який є важливим ланцюгом системи росту. Застосування препаратів цинку в комплексній терапії дітей із низькорослістю, зумовленою СН, та з сімейно-конституціональною формою затримки росту, сприяє вірогідному прискоренню швидкості росту, зменшенню ступеня відставання росту та кісткового віку, асоціюється з вірогідним збільшенням рівня ІПЧР-1 у плазмі крові. Включення до комплексної терапії препаратів, що містять цинк (цинк-сульфат) рекомендовано дітям, незалежно від віку, статі та ступеня відставання в рості. Рекомендовані дози цинк-сульфату становлять: для дітей від 4 до 10 років – 124 мг/добу, від 10 до 18 років – 248-

372 мг/добу. Доза препаратів рГР за такої умови повинна становити 25-30 мкг/кг/добу [46].

Однією з маловивчених проблем ендокринології є ДГР в пацієнтів постпубертатного віку. При маніфестації захворювання в дитячому віці головною метою лікування є досягнення задовільних показників росту протягом дитинства та юнацтва. Однак, не можна ігнорувати участь ГР в інших метаболічних процесах і безумовного значення наявності його дефіциту в пацієнтів молодого віку з погляду на формування патології серця, судин, кісткової тканини, нервової системи тощо. СН у підлітка в період переходу до дорослого віку після досягнення фінального росту та в молодих дорослих може призвести до серйозних порушень стану здоров'я.

На жаль, найбільш загальною практикою є припинення лікування пацієнтів із СН при досягненні фінального зросту. В Україні хворі з підтвердженою СН безплатно забезпечуються препаратами рГР до досягнення 18-річного віку. Після цього віку практично всі хворі припиняють лікування, що призводить до різкого погіршення як соматичного, так і психологічного стану пацієнтів. Відсутність патогенетичного лікування може призводити до накопичення низки чинників кардіоваскулярного ризику та мати негативний вплив на стан серцево-судинної системи, викликати гемодинамічні порушення і призводити до ранньої захворюваності та смертності вже в молодому віці. В Україні дослідження в цьому напрямку не проводились, і у 2014 році нами була розпочата робота з метою підвищення ефективності лікування, визначення чинників кардіоваскулярного ризику та профілактики серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із СН, що виникла в дитячому віці та продовжує спостерігатися в молодому дорослому віці. У результаті виконаного дослідження вперше в Україні вивчені особливості показників ліпідного обміну в осіб із СН, що виникла в дитинстві та продовжує спостерігатись у молодому дорослому віці; вперше в Україні вивчені рівні високочутливого С-реактивного білка (С-РБ) за умови тривалого ДГР в пацієнтів із СН, що виникла в дитинстві та продовжує мати місце в молодому дорослому віці [47]. У молодих дорослих із ДГР, що виник у дитинстві, на тлі різкого зниження секреції ГР, ІПЧР-1 та ІПЧР-ЗБ-3 трапляється суттєве підвищення рівнів високочутливого С-РБ у плазмі крові пацієнтів обох статей порівняно з контролем. Це може значно підсилювати ризик розвитку раннього

атеросклерозу та серцево-судинних захворювань у хворих на СН вже в молодому віці. У молодих дорослих із СН, які не отримували лікування препаратами рГР, встановлено суттєве зниження стимульованого викиду ГР, рівнів ІПЧР-1 та ІПЧР-ЗБ-3 в плазмі крові що свідчить про наявність суворого ДГР, який продовжує спостерігатися після закінчення підліткового періоду. Встановлена сильна або дуже висока пряма кореляція рівнів ІПЧР-1 та рівня аполіпопротеїну А1 (апоА1), сильна або дуже висока зворотна кореляція рівнів ІПЧР-1 та рівня аполіпопротеїну В (апоВ), сильна або дуже висока зворотна кореляція рівнів ІПЧР-1 та співвідношення апоВ/апоА1). Встановлена сильна зворотна кореляція між рівнями С-РБ та рівнями ІПЧР-1 і ІПЧР-ЗБ-3. На тлі терапії препаратами рГР відбувається поступове підвищення рівнів ІПЧР-1 вже з самого початку терапії (через 6 міс. після терапії). СН із маніфестацією в дитинстві, яка зберігається в молодому дорослому віці, асоціюється із порушенням функції серцево-судинної системи, а саме – зниженням маси міокарда лівого шлуночка, стоншенням ендотеліальної стінки судин, збільшенням епікардіальної жирової тканини. Встановлені позитивні зміни на тлі призначення препаратів рГР [48, 49]. Науково обґрунтована доцільність продовження/відновлення терапії препаратами рГР із метою зниження факторів кардіоваскулярного ризику в пацієнтів молодого віку, що виникла в дитинстві [50].

Пацієнтам у віці 18 років та старшим із СН, що виникла в дитинстві, крім підтвердження наявності ДГР (визначення базального та стимульованого рівня ГР), необхідно додатково досліджувати рівні апоА1 і апоВ у сироватці крові та їхнє співвідношення, високочутливий С-РБ у крові. У разі виявлення збільшення рівнів апоВ і С-РБ, зниження рівнів апоА1 у крові пацієнту показано лікування препаратами рГР, починаючи з дози 0,033 мг/кг МТ з можливою корекцією дози надалі. Рекомендовано внесення отриманих даних до Протоколів обстеження і лікування пацієнтів із СН для раннього виявлення кардіоваскулярного ризику та профілактики серцево-судинної патології.

Поряд із вивченням низькорослості, що пов'язана з суттєвим ДГР, було виконано цікавий фрагмент щодо дослідження пацієнтів із СБНГР, за якого в пацієнта зі значним відставанням у рості визначають нормальний стимульований викид ГР разом на тлі значного зниження ІПЧР-1. Створення алгоритму диференційної діагностики

низькорослості на тлі збереженої соматотропної функції та прогнозування ефективності лікування таких хворих є вкрай важливим для визначення тактики лікування. Вперше виконано комплексне дослідження фізичного і гормонального стану дітей та підлітків, хворих на СБНГР, описані клінічні прояви й фенотип дітей, хворих на СБНГР [51].

Визначено, що нормальні базальні та стимульовані показники ГР разом із вірогідно зниженими значеннями ІПЧР-1, за шкалою стандартного відхилення – SD ІПЧР-1, є лабораторними критеріями СБНГР. Для підтвердження діагнозу СБНГР запропонована чотириденна проба на чутливість до ГР. Подальшого розвитку набуло застосування тесту на генерацію ІПЧР-1 до ГР для диференційної діагностики низькорослості зі збереженою соматотропною функцією і прогнозування лікування препаратами рГР [52, 53]. Вперше в Україні в пацієнтів із СБНГР встановлено найбільш суттєве підвищення греліну (Ghrelin, Ghr) в перші години після засинання та під час фізіологічного нічного піка ГР порівняно з дітьми, хворими на СН і здоровими [54].

Ожиріння серед дітей та підлітків України стабільно займає друге місце за поширеністю та рівнем захворюваності в структурі дитячої ендокринної патології та залишається значною медико-соціальною проблемою. Підліткове ожиріння, пов'язане в багатьох випадках із ДГ, асоціюється з високим ризиком розвитку артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, ЦД, порушенням статевої функції тощо. За сучасними уявленнями, ДГ – це нейроендокринний синдром, зумовлений дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарної системи та проявляється, головним чином, гормонально-обмінними порушеннями та вегетативно-судинними розладами. Збільшення МТ може бути зумовлене порушенням синтезу або продукції гормонів, що беруть участь у регуляції харчової поведінки. Ghr – відкритий нещодавно пептидний гормон, що має властивості рилізінг-ГР й інші метаболічні та ендокринні функції, відіграє важливу роль у регуляції біохімічних процесів, пов'язаних із травленням, в основному, шляхом впливу на синтез різних ферментів [55]. В Україні до недавнього часу не здійснювали досліджень щодо участі Ghr у патогенезі ендокринних захворювань у дитячому та підлітковому віці.

Ми виконали порівняльний аналіз рівнів лептину та Ghr у плазмі крові дітей і підлітків залежно від форми та ступеня ожиріння на тлі ДГ [56-58].

Лекції

Встановлено, що концентрація Ghg у крові має зворотну кореляцію з ІМТ, жировою МТ, розміром адипоцитів, концентрацією лептину, обестатина, із позитивним енергетичним балансом. Ожиріння на тлі ДГ в дітей та підлітків супроводжується низьким рівнем Ghg та високим рівнем лептину в плазмі крові. Рівень Ghg у дітей з ожирінням був вірогідно нижчим, ніж в осіб контрольної групи, і залежав від ступеня ожиріння. При ожирінні III рівень Ghg був найнижчим. Вміст Ghg у пацієнтів із ДГ вірогідно знижений і простежується тенденція до його зменшення за прогресування ожиріння.

Незалежно від статі, у дітей і підлітків гіперлептинемія та гіпогрелінемія значною мірою пов'язані зі ступенем та формою ожиріння. При вісцеро-абдомінальній формі ожиріння (порівняно з глітеофеморальною формою) зафіксовано істотно нижчий рівень Ghg та вищий рівень лептину. Також встановлено порушення добових ритмів секреції Ghg: його рівень натще значно знижений у дітей із метаболічним синдромом (МС). Визначення рівня Ghg дозволяє розширити арсенал специфічних маркерів ефективності лікування – ми встановили, що підвищення концентрації Ghg до норми на тлі лікування ожиріння, свідчить про ефективність лікування, при зниженні МТ, рівень Ghg підвищується до показників норми [59].

Вперше в Україні здійснено вивчення вмісту Ghg у дітей із СН, а саме дослідження впливу Ghg на секрецію ГР в пацієнтів із повною та частковою СН [60]. Встановлено підвищення вмісту Ghg у крові через 2 години після засинання як у хворих на СН, так і в здорових дітей. За результатами тесту з клонідином у пацієнтів із недостатністю ГР виявлено зниження рівня Ghg, що може свідчити про порушення зворотного зв'язку між секрецією ГР та вмістом Ghg у крові.

Особливості вуглеводного та ліпідного обміну в дітей та підлітків із МС свідчать про те, що вже в дитинстві відбувається формування патологічних ланок метаболізму, які серйозно загрожують у зрілому віці розвитком характерних для МС серцево-судинних й інших ускладнень [61]. Виявлення маркерів МС вже в такому молодому віці, на наш погляд, буде досить цінним для здійснення профілактичних і лікувальних заходів, спрямованих запобігати розвитку типових для МС серцево-судинних захворювань та їхніх ускладнень. Виявлені в дітей та підлітків асоціативні взаємозв'язки лептину з рівнем інсуліну і дисліпидемією переважно

при вісцеро-абдомінальному типу ожиріння, дозволяють говорити про вплив гіперлептинемії на формування і прогресування синдрому інсулінорезистентності й пов'язаних із ним захворювань [17].

Епідеміологічні дослідження в усьому світі демонструють важливу роль віт D у регуляції гормонально-метаболічного гомеостазу в організмі. Недостатність/дефіцит віт D, проблема, яка широко поширена в усьому світі та має доволі значний вплив на стан здоров'я людей.

Здійснені нами клінічні дослідження показали, що існує зв'язок між віт D та віссю ГР/ІПЧР-1 у дітей із СН. Встановлено, що в дітей, які страждають на СН, у більшості випадків (71,21%) мав місце гіповітаміноз D; дефіцит віт D спостерігався в 37,88%, недостатність віт D – у 33,3% пацієнтів. Гіповітаміноз D спостерігався частіше в пацієнтів із МНГГ (83,33%), ніж з ізольованим ДГР (68,49%) внаслідок більшої частки дітей із дефіцитом віт D (58,33%). У дітей із СН наявний дефіцит віт D асоціювався з найнижчими показниками ІПЧР-1, що підтверджує тісний взаємозв'язок віт D та ІПЧР-1. При МНГГ на тлі значного дефіциту віт D спостерігався вірогідно менший пік стимульованого викиду ГР та вірогідно нижчий вміст ІПЧР-1. Проведення діагностики та лікування СН вимагає попередньої оцінки й моніторингу вмісту 25(ОН)D у сироватці крові пацієнтів для отримання коректного уявлення про стан системи ГР/ІПЧР-1 [62, 63].

За практично однакових ауксологічних показників (МТ, ступінь відставання в рості та кістковому віці) значна частка дітей із низькорослістю (часткова й повна СН, СБНГР) мала недостатність віт D. Пік викиду ГР при повній СН за умов дефіциту віт D був вірогідно нижчим, ніж у дітей із вмістом віт D понад 50 нмоль/л. У пацієнтів із частковою і повною СН, які мають різке зниження фонового, стимульованого рівнів ГР та різке зниження ІПЧР-1, встановлено прямий кореляційний зв'язок між цими показниками й рівнем віт D. У дітей із високим стимульованим рівнем ГР та низькими показниками ІПЧР-1 виявлено пряму кореляцію зі ступенем відставання в рості.

Вперше в Україні визначено рівень віт D у дітей препубертатного віку з низькорослістю внаслідок ЗВУР. Встановлено дефіцит віт D у 67,0% та недостатність у 33,0% пацієнтів із симетричною формою ЗВУР [29]. Діти з симетричним типом ЗВУР в 3,6 раза мали вищі шанси мати недостатність

віт D порівняно з асиметричним. Прямий кореляційний зв'язок між SD ІПЧР-1 та вмістом віт D встановлено в пацієнтів із симетричним типом ЗВУР. Наявність прямої кореляції між рівнем віт D і ГР та ІПЧР-1 має суттєве практичне значення, а саме є підґрунтям для додаткового призначення препаратів віт D пацієнтам із ДГР, які отримують лікування рГР.

Більшість дітей та підлітків із низькорослістю (СН, ідіопатична низькорослість, ЗВУР, СБНГР), а також пацієнти з ожирінням на тлі ДГ та з ЦД1 мають дефіцит або недостатність 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові. Необхідне подальше дослідження стану системи ГР/ІПЧР-1 на тлі різного рівня забезпеченості віт D у дітей та підлітків з ендокринною патологією. Це допоможе встановити участь віт D у патогенезі різних форм низькорослості, що зі свого боку дозволить розробити низку сучасних рекомендацій із профілактики та лікування зазначених захворювань.

Наявність гіповітамінозу D потребує відповідної корекції, а саме – додавання до комплексної терапії препаратів віт D у вікових дозах. Дефіцит віт D у дітей із ДГР повинен бути нормалізований до початку терапії препаратами ГР. Додавання препаратів віт D дозволяє, незалежно від стану соматотропної функції гіпофіза, підвищити швидкість росту таких пацієнтів і досягти ними цільового кінцевого зросту. До переліку досліджень при обстеженні дітей із низькорослістю, ожирінням на тлі ДГ та з ЦД1 рекомендовано включати визначення рівня віт D у плазмі крові, незалежно від типу захворювання та стану соматотропної функції.

На сьогодні, за активного розвитку медико-молекулярної генетики та відкриття нових соматотропін-регулюючих біологічних чинників, таких як ІПЧР та їхні зв'язуючі білки, інтерлейкіни, грелін та інші, погляд на етіопатогенез, діагностику й лікування СН починає змінюватись.

Віт D діє через свій рецептор (vitamin D receptor, *VDR*), який відіграє ключову роль у мінералізації кісток, всмоктуванні кальцію в кишківнику та диференціюванні клітин. Функціональні дослідження кожного поліморфізму в гені *VDR* продовжуються, і в кількох дослідженнях показано, як поліморфізми *VDR* були пов'язані зі зростом людини [64]. Виконаний аналіз розподілення частот алелей та генотипів поліморфного локусу (rs1544410) гена *BsmI* в групі пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю показав, що частота

алелей поліморфізму *BsmI VDR* становила 44,4% для алелі G і 55,6% для алелі A. Було встановлено, що носійство алелі A поліморфного локусу rs1544410 *BsmI* гена *VDR* вірогідно асоціюється з ризиком розвитку ідіопатичної низькорослості. У всіх дітей із ІН, незалежно від поліморфного локусу rs1544410 *BsmI* гена *VDR*, виявлено гіповітаміноз D. У дітей із поліморфним варіантом G/*GBsmI VDR* було виявлено дефіцит віт D, а в дітей із поліморфними варіантами G/A й A/A *BsmI VDR* виявлено недостатність віт D. ІПЧР-1 в усіх обстежених був у межах норми, однак найнижчий показник траплявся в пацієнтів із поліморфним варіантом G/*GBsmI VDR* [65].

Оцінка ризику розвитку СН на основі вивчення розподілу частот алелей та генотипів поліморфного локусу rs1544410 *BsmI* гена *VDR* показала, що найчастіше в дітей як з ізольованою СН, так і з множинною гіпофізарною недостатністю зустрічалась алель GA (43,8% та 83,3% відповідно). Аналіз розподілення частот алелей та генотипів поліморфного локусу (rs1544410) гена *Bsm I* в групі пацієнтів із СН показав, що в цілому по групі алель G/A була присутня в більше, ніж у половини пацієнтів (54,56%) та зустрічалась вдвічі частіше, ніж у групі порівняння. Носійство алелі G поліморфного локусу rs1544410 *Bsm I* гена *VDR* вірогідно асоціюється з ризиком розвитку СН [66].

Пацієнти – носії алелі G/A мали найменший ступінь відставання в рості – H-SDS вірогідно відрізнявся від H-SD пацієнтів, які мали алель A/A. При проведенні інсулінового тесту вірогідна різниця показників піка викиду ГР встановлена в пацієнтів-носіїв алелі GG та AA, GG та GA. Гіповітаміноз D мали 83,33% дітей із множинним дефіцитом гормонів гіпофіза та 68,49% з ізольованою СН. Недостатність віт D зафіксована в носіїв всіх трьох типів алелів. Поглиблене вивчення гена *VDR* дозволяє виявити поліморфні варіанти, які можуть призводити до структурних чи функціональних змін експресії білка та слугувати короткостроковим маркером потенціалу росту. Проте, дослідження *VDR* гена продовжуються, й у низці досліджень було показано суперечливі дані про розподіл частот генотипів різних локусів цього гена, що створює основу подальших робіт у цій галузі.

Вивчення віт D – стану та його взаємозв'язок із гормональними та імунологічними показниками розпочато також не тільки в пацієнтів із патологією росту, а й при ожирінні на тлі ДГ. Так, виконані дослідження рівнів 25(OH)D у плазмі крові дітей

Лекції

та підлітків з ожирінням на тлі ДГ виявили наявність дефіциту віт D у 56,3%, недостатність – у 32,2%, а нормальна забезпеченість – тільки в 11,5% пацієнтів з ожирінням. Рівні віт D-зв'язуючого білка були вірогідно нижчими в групі 25(ОН)D до 50 нмоль/л порівняно з групою 25(ОН)D понад 50 нмоль/л. У 18,8% обстежених рівень віт D знижувався з підвищенням рівня паратгормону. Рівні гормону в групі хворих з ожирінням були суттєво вищими, ніж у хворих із надлишковою МТ.

Порівняльний аналіз вмісту 25(ОН)D залежно від тяжкості ожиріння показав зниження його рівня в дітей та підлітків в залежності від ступеня ожиріння: надлишкова МТ – $69,3 \pm 5,14$ нмоль/л, 1-й ступінь – $52,6 \pm 4,17$ нмоль/л, 2-й ступінь – $36,2 \pm 3,75$ нмоль/л, 3-й ступінь – $23,1 \pm 3,12$ нмоль/л ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про необхідність продовження досліджень, спрямованих на встановлення взаємного впливу надлишкової жирової тканини та дефіциту віт D на метаболічні процеси.

Для застосування коректної терапії принципово важливим є чітке виділення кожної форми патології росту та СП, причин її виникнення, проведення диференційної діагностики з метою визначення тактики лікування, тому що неадекватна терапія (у першу чергу, гормональними препаратами) може бути чинником відсутності рістстимулюючого ефекту або навіть призвести до зниження показників дефінітивного росту. Результати виконаних багаторічних досліджень стали основою для запровадження нових та оптимізації чинних методів діагностики й лікування відставання в рості різної етіології, ЦД, захврювань щитоподібної залози, передчасного статевого дозрівання, ожиріння на тлі ДГ.

Відомо, що основною терапевтичною альтернативою для дітей із СН є терапія препаратами рГР, яка забезпечує збільшення як короткострокового, так і кінцевого зросту. Попри ефективність та доцільність лікування препаратами рГР, частина пацієнтів залишаються без лікування, відбуваються серйозні діагностичні помилки. У багатьох випадках лікування рГР розпочинають із запізненням або використовують неадекватні дози препарату, тому показники кінцевого зросту пацієнтів залишалися незадовільними. Ми довели доцільність призначення препаратів рГР дітям із відставанням у рості на тлі різної ендокринної патології. Препарати рГР є ефективним методом корекції росту не тільки при СН (0,025-0,035 мг/кг/добу), а також при сімейній низькорослості (0,04 мг/кг/

добу), адреногенітальному синдромі (0,04 мг/кг/добу), синдромі Шерешевського-Тернера (0,045-0,05 мг/кг/добу), спондило-епіфізарній дисплазії (0,04-0,08 мг/кг/добу), ВУЗР [67-69]. У пацієнтів із СБНГР зареєстровано вірогідно нижчу чутливість до ГР порівняно з дітьми, хворими на СН. Оптимальною стартовою дозою препаратів рГР для лікування хворих на СБНГР є 0,035 мг/кг на добу з подальшим підвищенням дози до 0,05 мг/кг на добу при незадовільному ростовому ефекті. Три-вале лікування препаратами рГР в дозі 0,035 мг/кг на добу та 0,05 мг/кг на добу є ефективним і безпечним [70].

У рамках міжнародних досліджень доведено ефективність пролонгованого препарату рГР у пацієнтів препубертатного віку з СН, ефективність нових рістстимулюючих препаратів [71-74].

Виконано поглиблене вивчення клінічного та гормонального стану дітей препубертатного віку з СН на тлі довготривалої терапії рГР, вивчена динаміка вмісту ІПЧР-1 і ІПЧР-ЗБ-З в сироватці крові дітей із ДГР на тлі лікування рГР. Доведено, що рівень ІПЧР-1 у хворих на СН є не тільки діагностичним, а й прогностичним критерієм ефективності лікування рГР [65]. Хворі на СН належать до групи ризику з розвитку гострої недостатності надниркових залоз у стресових ситуаціях. Тривала, постійна замісна терапія препаратами рГР стимулює фізичний розвиток, збільшує швидкість росту, покращує прогноз кінцевого зросту. Водночас на тлі лікування спостерігаються зміни в біохімічних (лужна фосфатаза) та гормональних (ІПЧР-1, ІПЧР-ЗБ-З, вільний T_4 , кортизол) показниках. Встановлено вірогідне підвищення рівня лужної фосфатази вже через 3 місяці після терапії рГР і стійке підвищення протягом 9 місяців лікування. Цей показник можна застосовувати як додатковий критерій ефективності лікування препаратами рГР. Початок лікування препаратами рГР у молодшому віці (до 8 років) призводить до досягнення оптимальних значень кінцевого зросту. Дітям препубертатного віку, хворим на СН, рекомендовано довготривалу терапію препаратами рГР з початковою дозою 0,025 мг/кг МТ, яка поступово збільшується до оптимальної дози 0,033 мг/кг.

Обґрунтована доцільність використання принципово нової схеми комбінованого лікування в дітей та підлітків із низькорослістю та незадовільним прогнозом кінцевого зросту [75, 76], яка дозволяє значно збільшити дефінітивний зріст хворих. Нова схема терапії включає комбіноване

застосування антигонадотропних препаратів і препаратів рГР. Поєднання препаратів рГР та аналогів ЛГ-РГ (трипторелін 1,8 мг при МТ до 30 кг та 3,75 мг – при МТ понад 30 кг 1 раз на 28 днів, або 11,25 мг один раз на 3 міс.) значно ефективніша для покращення показників росту, ніж монотерапія рГР у хворих із раннім або нормальним початком пубертатії та низьким прогнозованим зростом. Комбіноване лікування аналогами ЛГ-РГ та рГР показано дітям зі значною затримкою в рості та швидкому прогресуванні ознак статевого дозрівання. Таке лікування доцільно застосовувати при центральному передчасному СР, ізольованій СН, спонділо-епіфізарній дисплазії, адреногенітальному синдромі, СБНГР. Пролонгація тривалості періоду росту до закриття епіфізів призводить до вірогідного збільшення кінцевого зросту пацієнта, незалежно від статі.

Також запропонована та запроваджена схема комбінованої терапії (препарати рГР і віт D), яка сприяє вірогідному прискоренню росту (у середньому на плюс 0,8 см через 6 місяців після лікування, $p < 0,05$) в пацієнтів препубертатного віку, які народилися з ознаками ЗВУР [75].

У дітей із низькорослістю спостерігають різну ростову відповідь (РВ) на терапію рГР, яка є результатом інтегрованого балансу між дозою рГР та реакцією тканин хворого на рГР, а також залежить від дози препарату, віку дитини на початок терапії, генетичних й індивідуальних особливостей пацієнта. РВ характеризує чутливість дитини до рГР і відрізняється від традиційних показників, таких як абсолютна швидкість росту або відносна швидкість росту в SD, які вказують на абсолютний зріст або нормалізацію росту пацієнта порівняно з нормативним зростом за стандартними таблицями зросту дитячого населення.

Оскільки РВ на терапію рГР за 1-2 роки лікування є вищою і визначає загальний ростовий ефект, тому важливо мати точний прогноз РВ ще на початку терапії рГР. Доведено, що лікування рГР в дітей із СН супроводжується значним підвищенням швидкості росту в 76,7% дітей за перші 2 роки лікування. Виявлено пряму кореляційну залежність між приростом зросту SD за 1-й рік терапії й базальними показниками зросту в SDS та лужної фосфатази. Також доведено, що рівень ІПЧР-1 сироватки крові може слугувати як маркером ДГР, так і предиктором РВ на терапію рГР. Вперше розроблено та впроваджено в клінічну практику прогностичний алгоритм і прогностичну таблицю РВ

на терапію рГР для дітей із СН, що дозволить виявляти дітей із низькою РВ, в яких лікування рГР у стандартній дозі є менш ефективним [76].

Патологія щитоподібної залози також не перебуває поза увагою співробітників Відділу. Так, здійснено вивчення особливостей вегетативної регуляції серця, функціонального стану церебральних і периферичних судин у дітей пубертатного віку з гіпертрофічною формою аутоімунного тиреоїдиту, досліджені можливості низько енергетичного лазерного впливу на організм при лікуванні аутоімунного тиреоїдиту. Вперше встановлені деякі патофізіологічні механізми вегето-судинних змін і новий підхід до їхньої корекції, виявлено порушення (напруга або зниження) адаптаційно-приспосувальних механізмів організму. Визначено спосіб виявлення чинників ризику дистрофічних змін серцево-судинної системи при вродженому гіпотиреозі в дітей та підлітків [77, 78]. Встановлено особливості гіпофізарно-тиреоїдної системи в дітей із рідкісними формами низькорослості [79, 80].

Патологія щитоподібної залози й дотепер перебуває в центрі уваги з точки зору впливу іонізуючого випромінювання після аварії на Чорнобильській АЕС.

З перших днів після аварії співробітники Відділу багаторазово працювали в складі медичних бригад, виїжджали в постраждалі регіони України, здійснювали медичний огляд населення та надавали медичну допомогу, брали участь у дослідженнях стану ендокринної системи постраждалого населення. Результати досліджень було обговорено на конференціях різного рівня, зокрема на міжнародних конференціях і симпозиумах [81-84]. У після-аварійні роки продовжували здійснювати спостереження за дітьми та підлітками з контрольованих регіонів, лікування та моніторинг пацієнтів із доброякісними та злоякісними пухлинами щитоподібної залози [85-87]. Результати досліджень стану щитоподібної залози в дітей та підлітків після впливу іонізуючого опромінювання висвітлено в колективних наукових міжнародних публікаціях і монографіях [88-90].

У Відділі також виконані та виконуються дослідження, присвячені й іншому серйозному ендокринному захворюванню в дитячому та підлітковому віці, а саме – ЦД1 [91].

Вперше було виконано дослідження стану імунної системи при ЦД1 в дитячому та підлітковому віці, встановлено важливі імунологічні особливості, що притаманні дітям і підліткам із

Лекції

вперше виявленим ЦД1 – зниження вмісту в крові CD3⁺-клітин (загальної кількості Т-клітин), CD4⁺-клітин (Т-хелперів/індукторів) та CD56⁺-клітин (природних клітин-кілерів), вираженість цього зниження залежить від швидкості клінічної маніфестації й ступеня метаболічного контролю захворювання [92, 93].

Крім того, виконано комплексне інструментальне дослідження функціонального стану серцево-судинної системи в підлітків, хворих на ЦД1, виявлено порушення вегетативної регуляції ритму серця, мозкових і периферичних судин зумовлених змінами як симпатичних, так і парасимпатичних впливів вегетативного контролю, вперше здійснено дослідження стану периферичної гемодинаміки в дітей із ЦД1 [94]. У 72% хворих спостерігаються різноспрямовані порушення адаптаційно-приспосувальних механізмів (їхнє напруження – у 13,4% та зниження – у 58,5% пацієнтів). Частіше напруження адаптаційно-приспосувальних механізмів реєструється за тривалості ЦД1 понад 5 років, а їхнє зниження – за поганого глікемічного контролю. Зміни тонуусу мозгових артерій дрібного та середнього калібру відмічаються вже на першому році захворювання навіть при суб- та оптимальному глікемічному контролі.

Виконаний порівняльний аналіз глікемічного контролю в дітей та підлітків із ЦД1 на інсулінотерапії шляхом багаторазових ін'єкцій інсуліну та помпової інсулінотерапії з урахуванням безперервного моніторингу глікемії. Доведена ефективність використання моніторингу в дітей та підлітків для індивідуалізованої оцінки рівня глікемії, за такої умови цільовим показником А1с вважають його значення <7,0%. Однак, у кожному випадку рівень цільового А1с повинен бути індивідуалізованим для кожного пацієнта. Використання безперервного моніторингу глікемії в поєднанні з інсуліновою помпою, як правило, є ефективнішим, особливо, якщо моніторинг інтегрується в помпу із сенсорним підсиленням. Доцільно проводити безперервний моніторинг глікемії дітям і підліткам із ЦД1 незалежно від тривалості хвороби та способу інсулінотерапії [95].

У дітей із ЦД1 встановлено наявність екзокринної недостатності підшлункової залози [96]. Розроблено практичні рекомендації для раннього виявлення коморбідного стану при ЦД1 – целіакії (верифіковано визначенням алелі генів HLA-DQ2/DQ8), яка може впливати на стан панкреатодуоденальної системи, викликаючи в ній різні

морфофункціональні порушення, що можуть мати несприятливий вплив на перебіг ЦД1. У 24% дітей із ЦД1 діагностовано типову целіакію (інтестинальні прояви та синдром мальабсорбції I та II ступенів), у 26,3% – атипову целіакію, у 26,3% (гастроінтестинальні прояви: порушення об'єму та консистенції випорожнень, метеоризм, абдомінальний біль, знижений апетит) [97].

Результати виконаних досліджень набули широкого впровадження в роботу дитячих лікувальних закладів України, у навчальний процес педіатричного факультету Національного медичного університету ім. акад. О.О. Богомольця та кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, були використані при розробці нормативних документів МОЗ України [98-100], стали основою перших республіканських реєстрів пацієнтів із СН і пацієнтів із ЦД1, висвітлені в багатьох підручниках [101-107], посібниках для студентів та лікарів різного профілю [108-113].

Таким чином, Відділ є підрозділом, в якому було сформовано передумови створення нового самостійного напрямку в медицині – спеціальності «дитяча ендокринологія». Співробітники Відділу спільно з іншими підрозділами Інституту на сучасному науковому та методичному рівні проводять цікаві, актуальні дослідження, які складають основу для подальшого розвитку клінічної дитячої ендокринології. Більшість досліджень проведено вперше в Україні і є пріоритетними у вивченні етіопатогенезу, клінічних особливостей, діагностики, диференційної діагностики, лікування основних захворювань ендокринної системи в дитячому та підлітковому віці.

Список використаної літератури

1. Benikova YeA. Diagnosis, differential diagnosis and evaluation of treatment outcomes for the main forms of growth retardation [author's abstract]. Kiev; 1971. 44 p. Russian.
2. Benikova YeA, Kurbanov TG. Growth disorders in children and adolescents. Kyiv: Zdorovya; 1976. 117 p. Russian.
3. Benikova YeA, Demchenko VN, Yuginov OG, Zlatnik AA, Makarenko GI, Yermenko VN, et al. Selective venography of the testicles and testosterone levels in selective blood samples of patients with cryptorchidism. Problems of Endocrinology. 1982;(12):38-42. Russian.
4. Reznikov AG, Varga SV, Benikova YeA, Boyarskaya OYA, Volkova NV, Demchenko VN, et al. A new functional test using the antiandrogen niflotide for the study of gonadotropic reserves of the hypothalamic-pituitary system. Problems of Endocrinology. 1985;(2):15-8. Russian.
5. Bolshova YeV. Disorders of the sexual development of girls due to gonadal dysgenesis. In: Krupko-Bolshova YuA. Gynecological endocrinology of girls and girls. Kyiv: Zdorovya; 1986. p. 121-43. Russian.

6. Bolshova YeV. Comparative study of the effectiveness of various methods of treating patients with Shereshevsky-Turner syndrome. *Problems of Endocrinology*. 1987;(5):36-40. Russian.
7. Дерев'яно ДІ. Глюкокортикоїдна функція надниркових залоз у хворих на гіпофізарний нанізм. *Педіатрія, акушерство і гінекологія*. 1969;(5):21-21 (Derevyanko DI. Glucocorticoid function of adrenal glands in patients with pituitary dwarfism. *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 1969;(5):21-21. Ukrainian).
8. Смирнов АГ. Обґрунтування інсулінотерапії при різних формах затримки росту. *Педіатрія, акушерство і гінекологія*. 1971;(3):6-8 (Smyrnov AN. Justification of insulin therapy for various forms of growth retardation. *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 1971;(3):6-8. Ukrainian).
9. Smirnov AG. Status of carbohydrate metabolism in patients with various forms of growth retardation. *Problems of Endocrinology*. 1971;(4):7-11. Russian.
10. Bolshova OV, Golota OV. Ultrasound and hormonal criteria for the effectiveness of therapy in patients with the syndrome of «functioning» ovaries. *Endokrinologiya*. Kyiv: Zdorov'ya; 1988. Issue 18. p. 47-60. Russian.
11. Benikova YeA, Yuginov OG, Reznikov AG, Zlatnik AA, Yemrenko VN, Makarenko GI, et al. Clinical and radiological substantiation of the choice of tactics for the treatment of cryptorchidism. *Clinical Surgery*. 1982;(6):34-8. Russian.
12. Benikova YeA, Buzhiyevskaya TI, Silvanskaya YeM. Genetics of endocrine diseases. Kyiv: Naukova Dumka; 1993. 400 p. Russian.
13. Большова ОВ, Спринчук НА. Вміст інсуліноподібного фактору росту-1 у дітей та підлітків з різною ендокриною патологією. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2005;(1):49-52 (Bolshova OV, Sprynchuk NA. The content of insulin-like growth factor-1 in children and adolescents with various endocrine pathologies. *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2005;(1):49-52. Ukrainian).
14. Спринчук НА. Клініко-діагностичні особливості та молекулярно-генетичні аспекти деяких форм низькорослості: ізольований дефіцит гормону росту, синдром біологічно неактивного гормону росту, рецепторна нечутливість до гормону росту (огляд літератури і власні дослідження). *Ендокринологія*. 2009;14(2):253-61 (Sprynchuk NA. Clinical-diagnostic features and molecular-genetic aspects of some forms of stunting: isolated deficiency of growth hormone, syndrome of biologically inactive growth hormone, receptor insensitivity to growth hormone (literature review and own research). *Endokrynologia*. 2009;14(2):253-61. Ukrainian).
15. Большова ОВ, Спринчук НА, Вишневіська ОА, Самсон ОЯ, Музь ВА, Пахомова ВГ, та ін. Затримка росту у дітей: діагностика, лікування, прогнозування ростової відповіді на лікування рекомбінантним гормоном росту (методичні рекомендації). Київ: Здоров'я; 2012. 34 с. (Bolshova OV, Sprynchuk NA, Vyshnevskaya OA, Samson OYa, Muz VA, Pakhomova VH, et al. Growth retardation in children: diagnosis, treatment, prediction of growth response to treatment with recombinant growth hormone (guidelines). Kyiv: Zdorov'ya; 2012. 34 p. Ukrainian).
16. Bolshova EV, Ryznychuk MA, Kvacheniuk DA. Analysis of the vitamin D receptor BSM1 gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021;74(3 Pt 1):498-503. doi: 10.36740/WLek202103121.
17. Большова ОВ, Спринчук НА, Кваченюк ДА, Музь НМ, Ризничук МО, Лукашук ІВ, та ін. Взаємозв'язок системи гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1 та вітаміну D у дітей із низькорослістю. *Репродуктивна ендокринологія*. 2022;(1-2):35-8 (Bolshova OV, Sprynchuk NA, Kvachenyuk DA, Muz NM, Ryznychuk MO, Lukashuk IV, et al. An interaction between growth hormone/insulin-like growth factor-1 and vitamin D in children with short stature. *Reproductive Endocrinology*. 2022;(1-2):35-8. Ukrainian). doi: 10.18370/2309-4117.2022.63.34-38.
18. Большова ОВ, Самсон ОЯ, Спринчук НА, Дерев'яно ДІ, Дерев'яно АА, Вишневіська ОА, та ін. Сучасні аспекти лікування низькорослості у дітей з передчасним статевим дозріванням (огляд літератури і власні дані). *Ендокринологія*. 2011;16(2):200-11 (Bolshova OV, Samson OYa, Sprynchuk NA, Derevyanko DI, Derevyanko AA, Vyshnev'ka OA, et al. Modern aspects of treatment of short stature in children with precocious puberty (literature review and own data). *Endokrynologia*. 2011;16(2):200-11. Ukrainian).
19. Большова ОВ, Самсон ОЯ, Спринчук НА. Шляхи оптимізації лікування хворих із незадовільним прогнозом кінцевого зросту. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2012;(2):54-61 (Bolshova OV, Samson OYa, Sprynchuk NA. Ways to optimize treatment in patients with poor prognosis of final growth. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2012;(2):54-61. Ukrainian).
20. Большова ОВ, Самсон ОЯ, Спринчук НА, Вишневіська ОА, Музь НМ, Лукашук ІВ, та ін. Низькорослість: удосконалення діагностики та вибір оптимальної тактики лікування. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2016;(2):35-43 (Bolshova OV, Samson OYa, Sprynchuk NA, Vyshnevskaya OA, Muz NM, Lukashuk IV, et al. Short stature: improving the diagnosis and choice of optimal treatment strategy. *Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology*. 2016;(2):35-43. Ukrainian).
21. Дерев'яно ГА, Большова ОВ, Дерев'яно ДІ, Самсон ОЯ. Особливості клінічного перебігу захворювання та фізичного розвитку хворих на інтерсексуалізм (методичні рекомендації). *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2004; 2:44-7 (Derevyanko GA, Bolshova OV, Derevyanko DI, Samson OYa. Peculiarities of the clinical course of the disease and physical development of patients with intersexualism (guidelines). *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2004;(2):44-7. Ukrainian).
22. Большова ОВ, Самсон ОЯ, Вишневіська ОА, Лукашук ІВ. Порушення статевого розвитку у хворих з генетично детермінованими синдромами. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2005;(1):26-32 (Bolshova OV, Samson OYa, Vyshnevskaya OA, Lukashuk IV. Disorders of sexual development in patients with genetically determined syndromes. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2005;(1):26-32. Ukrainian).
23. Bolshova YeV, Matyushko IV. Ukrainian register of growth pathology [abstract]. In: 3rd International Symposium of Novo Nordisk; 1998 Sep 17-19; Крым, Ukraina. 1998. p. 43-4. Russian.
24. Большова ОВ, Спринчук НА, Вишневіська ОА. Клініка, діагностика та лікування затримки росту в дитячому та підлітковому віці (методичні рекомендації). Київ: Здоров'я; 2012. 25 с. (Bolshova OV, Sprynchuk NA, Vyshnevskaya OA. Clinic, diagnosis and treatment of growth retardation in childhood and adolescence (guidelines). Kyiv: Zdorov'ya; 2012. 25 p. Ukrainian).
25. Самсон ОЯ, Большова ОВ, Спринчук НА, Вишневіська ОА, Дерев'яно ДІ, Дерев'яно ГА, та ін. Статевий розвиток та його вплив на остаточний зріст хворих з різною ендокриною патологією. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2006;(4):35-8 (Samson OYa, Bolshova OV, Sprynchuk NA, Vyshnevskaya OA, Derevyanko DI, Derevyanko GA, et al. Sexual development and its influence on the final height of patients with various endocrine pathologies. *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2006;(4):35-8. Ukrainian).
26. Большова ОВ, Самсон ОЯ, Музь ВА. Особливості перебігу пубертатного періоду у хворих з соматотропною недостатністю. *Методи медикаментозної корекції статевого дозрівання*. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2005;(2):41-3 (Bolshova OV, Samson OYa, Muz VA. Peculiarities of the pubertal period in patients with somatotrophic insufficiency. *Methods of medical correction of puberty*. *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2005;(2):41-3. Ukrainian).
27. Большова ОВ, Спринчук НА, Пахомова ВГ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Процес диференційної діагностики гіпофізарного та конституціонального нанізму. Патент України № 13889. 2006 Квіт 17 (Bolshova OV, Sprynchuk NA, Pakhomova VH, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», assignee. The process of differential diagnosis of pituitary and constitutional dwarfism. Patent of Ukraine 13889. 2006 Apr 17. Ukrainian).
28. Bolshova YeV, Sprynchuk NA, Muz NN, Vishnevskaya OA, Kul'chitskaya NO. Features of the clinical and hormonal status of children and adolescents with intrauterine growth retardation. *Pediatrics*. Eastern Europe. 2015;9(1):79-87. Russian.
29. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Рівень вітаміну D у дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропіемії. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020;16(2):104-10 (Bolshova OV, Muz NM, Kvacheniuk DA, Ryznychuk MO. Vitamin D content in children with short stature due to intrauterine growth restriction against normosomatotropinemia.

Лекції

- International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2020;16(2):104-10. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201294.
30. Большова ОВ, Музь НМ. Вміст кислотно-лабільної субодиниці в крові дітей з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропінемії. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(1):32-8 (Bolshova OV, Muz NM. Acid-labile subunit content in the blood of children with signs of intrauterine growth retardation against the background of normosomatotropinemia. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2020;16(1):32-8. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199125.
 31. Попова ВВ. Динаміка соматостативного розвитку дітей, хворих на цукровий діабет, в залежності від клінічних особливостей перебігу захворювання [автореферат]. Київ: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; 1997. 19 с. (Porova VV. Dynamics of somatostatic development of children with diabetes, depending on the clinical features of the course of the disease [master's thesis]. Kyiv: State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 1997. 19 p. Ukrainian).
 32. Большова ОВ, Музь ВА. Діагностика та лікування нецукрового діабету (методичні рекомендації). Київ: Здоров'я; 2006. 26 с. (Bolshova OV, Muz VA. Diagnosis and treatment of diabetes insipidus (guidelines). Kyiv: Zdorov'ya; 2006. 26 p. Ukrainian).
 33. Большова ОВ, Музь ВА, Самсон ОЯ. Нецукровий діабет у дітей та підлітків. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2009;20(2):55-7 (Bolshova OV, Muz VA, Samson OYa. Diabetes insipidus in children and adolescents. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2009;20(2):55-7. Ukrainian).
 34. Малиновська ТМ, Большова ОВ. Особливості фізичного розвитку дітей та підлітків з гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2004;(6):23-7 (Malinovska TM, Bolshova OV. Peculiarities of physical development of children and adolescents with hypothalamic syndrome during puberty. Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 2004;(6):23-7. Ukrainian).
 35. Bolshova EV. Hypothyroidism in children and adolescents. In: Karachentsev YuI, Kazakov AV, Kravchun NA, P'ina IM, editors. 100 Selected Lectures on Endocrinology (second issue). Kharkiv: S.A.M.; 2014. p. 389-401. (Russian).
 36. Дерев'янюк ГА, Большова ОВ, Шевченко ПО, Дерев'янюк ДІ. Діагностика і клінічні ознаки первинного гіперпаратиреозу у дітей (огляд літератури і власні спостереження). Ендокринологія. 2004;9(2):19-20 (Derevyanko HA, Bolshova OV, Shevchenko IYu, Derevyanko DI. Diagnosis and clinical signs of primary hyperparathyroidism in children (literature review and own observations). Endokrynologia. 2004;9(2):19-20. Ukrainian).
 37. Большова ОВ, Малиновська ТМ. Особливості фізичного та статевого розвитку дітей та підлітків з порушенням функції кори надниркових залоз. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2011;(5):26-31 (Bolshova OV, Malinovska TM. Peculiarities of physical and sexual development of children and adolescents with impaired function of the adrenal cortex. Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 2011;(5):26-31. Ukrainian).
 38. Большова ОВ, Самсон ОЯ, Спринчук НА, Вишневіська ОА. Клініка та лікування передчасного статевого розвитку, викликаного пухлинами головного мозку. Педіатрія, акушерства та гінекологія. 2003;(2):61-3 (Bolshova OV, Samson OYa, Sprynchuk NA, Vyshnevskva OA. Clinic and treatment of premature sexual development caused by brain tumors. Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 2003;(2):61-3. Ukrainian).
 39. Большова ОВ, Пахомова ВГ. Вміст есенціальних мікроелементів у волоссі дітей з низькорослістю внаслідок соматотропної недостатності. Science Rise: Medical Science. 2016;4(3): 58-64 (Bolshova OV, Pakhomova VH. Content of essential trace elements in the hair of children with short stature due to somatotrophic insufficiency. Science Rise: Medical Science. 2016;4(3):58-64. Ukrainian). doi: 10.15587/2313-8416.2016.67690.
 40. Большова ОВ, Пахомова ВГ. Вміст інсуліноподібного фактора росту 1 та есенціальних мікроелементів у плазмі крові в дітей із різними формами низькорослості. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;(3):70-5 (Bolshova OV, Pakhomova VH. The content of insulin-like growth factor 1 and essential trace elements in blood plasma in children with various forms of short stature. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2016;(3):70-5. Ukrainian).
 41. Пахомова ВГ, Большова ОВ. Вміст есенціальних мікроелементів в організмі дітей з відставанням у зрості в залежності від ступеня низькорослості. Science Rise: Medical Science. 2016;(2):50-6 (Pakhomova VH, Bolshova OV. The content of essential trace elements in the body of children with growth retardation depending on the degree of short stature. Science Rise: Medical Science. 2016;(2):50-6. Ukrainian). doi: 10.15587/2519-4798.2016.72754.
 42. Большова ОВ, Пахомова ВГ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» патентовласник. Спосіб корекції сімейно-конституціональної затримки росту у дітей. Патент України № 72818. 2012 Чер 25 (Bolshova OV, Pakhomova VH, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», assignee. The method of correction of family-constitutional growth retardation in children. Patent of Ukraine 72818. 2012 June 25. Ukrainian).
 43. Пахомова ВГ, Большова ОВ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб лікування затримки росту у дітей з соматотропною недостатністю. Патент України № 71055. 2012 Сер 17 (Pakhomova VH, Bolshova OV, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», assignee. The method of treatment of growth retardation in children with somatotrophic deficiency. Patent of Ukraine 71055. 2012 Aug 17. Ukrainian).
 44. Большова ОВ, Пахомова ВГ. Корекція затримки росту у дітей з соматотропною недостатністю (нововведення). Інформаційний бюлетень Національної академії медичних наук України. Випуск 41. Київ; 2016. С. 33 (Bolshova OV, Pakhomova VH. Correction of growth retardation in children with somatotrophic deficiency (innovation). Newsletter of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Issue 41. Kyiv; 2016. p. 33. Ukrainian).
 45. Большова ОВ, Ткачова ТО, Вишневіська ОА. Рівень С-реактивного білка в плазмі крові молодих дорослих із соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016; (4):9-13 (Bolshova OV, Tkachova TO, Vyshnevskva OA. Level of C-reactive protein in blood plasma of young adults with childhood-onset somatotrophic insufficiency. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2016;(4):9-13. Ukrainian).
 46. Большова ОВ, Вишневіська ОА, Музь ВА, Ткачова ТО, Малиновська ТМ, Самсон ОЯ. Дефіцит гормону росту в молодих дорослих із маніфестацією в дитячому віці: ліпідний спектр та стан серцево-судинної системи (огляд літератури та власні спостереження). Ендокринологія. 2015;20(1):438-46 (Bolshova OV, Vyshnevskva OA, Muz VA, Tkachova TO, Malinovska TM, Samson OYa. Growth hormone deficiency in young adults presenting in childhood: lipid profile and cardiovascular status (review of the literature and own observations). Endokrynologia. 2015;20(1):438-46. Ukrainian).
 47. Ткачова ТО, Вишневіська ОА, Большова ОВ. Вивчення рівнів аполіпопротеїнів А1, аполіпопротеїнів В у сироватці крові та їх співвідношення у молодих дорослих з нелікованою соматотропною недостатністю з маніфестацією в дитинстві. Science Rise: Medical Science. 2016;(9):58-63 (Tkachova TO, Vyshnevskva OA, Bolshova OV. Evaluation of apolipoprotein A1, apolipoprotein B levels in the blood serum and their ratio in young adults with untreated somatotrophic deficiency appeared in childhood. Science Rise: Medical Science. 2016;(9):58-63. Ukrainian). doi: 10.15587/2519-4798.2016.77799.
 48. Большова ОВ, Ткачова ТО, винахідники; «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб визначення необхідності тривалої замісної терапії препаратами гормону росту у осіб постпубертатного віку та молодих дорослих з соматотропною недостатністю. Патент України № 101192. 2015 Сер 25 (Bolshova OV, Tkachova TO, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»; assignee. A method of determining the need for long-term replacement therapy with growth hormone drugs in post-pubertal individuals and young adults with somatotrophic insufficiency. Patent of Ukraine 101192. 2015 Aug 25. Ukrainian).
 49. Спринчук НА. Клінічні особливості пацієнтів, хворих на синдром біологічно неактивного гормону росту. Міжнародний медичний

- журнал. 2019;25(2):65-9 (Sprynchuk NA. Clinical features of patients with syndrome of biologically inactive growth hormone. *International Medical Journal*. 2019;25(2):65-9. Ukrainian).
50. Спринчук НА, Большова ОВ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб диференційної діагностики синдрому біологічно неактивного гормону росту, тип Коварський, і рецепторної нечутливості до гормону росту в дітей з низькорослістю. Патент України № 63324. 2011 Жов 10 (Sprynchuk NA, Bolshova OV, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», assignee. The method of differential diagnosis of the syndrome of biologically inactive growth hormone. Kovarsky type, and receptor insensitivity to growth hormone in children with short stature. Patent of Ukraine 63324. 2011 Oct 10. Ukrainian).
 51. Спринчук НА, Самсон ОЯ, Большова ОВ. Роль тесту на генерацію інсуліноподібного фактору росту-1 в діагностиці та прогнозі лікування дітей із збереженою соматотропною функцією. Сучасна педіатрія. 2019;(2):35-40 (Sprynchuk NA, Samson OYA, Bolshova OV. The role of insulin-like growth factor-1 generation test in diagnosis and prognosis of treatment for children with a preserved somatotrophic function. *Sovremennaya Pediatriya*. 2019;(2):35-40. Ukrainian). doi: 10.15574/SP.2019.98.35.
 52. Спринчук НА, Большова ОВ. Вміст греліну в плазмі крові дітей із синдромом біологічно неактивного гормону росту. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(5):9-15 (Sprynchuk NA, Bolshova OV. Ghrelin content in blood plasma of children with biologically inactive growth hormone syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018;14(5):9-15. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142678.
 53. Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M. Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem*. 2012 Feb;151(2):119-28. doi: 10.1093/jb/mvr134.
 54. Малиновська ТМ. Грелін – структура, функції та його роль в організмі (огляд літератури). *Ендокринологія*. 2009;11(2):263-72 (Malinovska TM. Ghrelin - structure, functions and its role in the body (literature review). *Endokrynologia*. 2009;11(2):263-72. Ukrainian).
 55. Большова ОВ, Малиновська ТМ. Вміст греліну та лептину в плазмі крові в дітей та підлітків із дисфункцією гіпоталамуса. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(8):719-24 (Bolshova OV, Malinovska TM. The content of ghrelin and leptin in the blood plasma of children and adolescents with hypothalamic dysfunction. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018;14(8):719-24. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154849.
 56. Bolshova EV, Malinovska TN. Serum Ghrelin (Ghr) level in adolescents with hypothalamic dysfunction (HD) associated with obesity. *International conference on childhood obesity: conference book; 2017 Jul 5-8; Lisbon, Portugal*. p. 89. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://cioi-childhoodobesity.com/wp-content/uploads/2017/09/BOOK-CIOI-2017.pdf. [Accessed 10th April 2023].
 57. Большова ОВ, Малиновська ТМ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» патентовласник. Спосіб контролю ефективності зниження маси тіла дітей та підлітків з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамуса. Патент України № 129213. 2018 Жов 25 (Bolshova OV, Malinovska TM, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»; assignee. The method of controlling the effectiveness of reducing the body weight of children and adolescents with obesity against the background of hypothalamic dysfunction. Patent of Ukraine 129213. 2018 Oct 25. Ukrainian).
 58. Большова ОВ, Самсон ОЯ, Кульчицька НО, Вишневецька ОА, Спринчук НА, Малиновська ТМ, та ін. Вміст греліну у крові хворих на соматотропну недостатність. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2011;(1):45-9 (Bolshova OV, Samson OYA, Kulchitskaya NO, Vyshnevskaya OA, Sprynchuk NA, Malinovskaya TM, et al. Ghrelin secretion in growth hormone deficient patients. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2011;(1):45-9. Ukrainian). doi: 0.24026/1818-1384.1(34).2011.86160.
 59. Малиновська ТМ, Большова ОВ. Метаболічний синдром у дітей та підлітків: особливості клінічного перебігу, показників вуглеводного та ліпідного обміну. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2011;(4):172-7 (Malinovska TM, Bolshova OV. Metabolic syndrome in children and adolescents: features of the clinical course, indicators of carbohydrate and lipid metabolism. *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2011;(4):172-7. Ukrainian).
 60. Большова ОВ, Малиновська ТМ. Метаболічний синдром у дітей та підлітків: етіологія, патогенез та клінічні прояви. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2013;(3):46-53 (Bolshova OV, Malinovska TM. Metabolic syndrome in children and adolescents: etiology, pathogenesis and clinical manifestations. *Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology*. 2013;(3):46-53. Ukrainian).
 61. Большова ОВ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Система гормону росту/інсуліноподібний чинник росту-1 та вміст вітаміну D у дітей з соматотропною недостатністю. *Ендокринологія*. 2023;28(1):67-74 (Bolshova OV, Kvachenyuk DA, Ryznychuk MO. Growth hormone/insulin-like growth factor-1 system and vitamin D content in children with somatotrophic deficiency. *Endokrynologia*. 2023;28(1):67-74. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.67.
 62. van der Sluis IM, de Muinck Keizer-Schrama SM, Krenning EP, Pols HA, Uitterlinden AG. Vitamin D receptor gene polymorphism predicts height and bone size, rather than bone density in children and young adults. *Calcif Tissue Int*. 2003 Oct;73(4):332-8. doi: 10.1007/s00223-002-2130-2.
 63. Ryznychuk M, Bolshova O, Kvachenyuk D, Sprynchuk N, Malinovska T. Genetic features of children with idiopathic short stature. *Wiad Lek*. 2023;76(2):320-5. doi: 10.36740/WLek202302111.
 64. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА, Спринчук НА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ, та ін. Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності залежно від розподілу частот алелей і генотипів поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора вітаміну D. Сучасна педіатрія. Україна. 2023;(1):16-22 (Bolshova OV, Ryznychuk MO, Kvacheniuk DA, Sprynchuk NA, Lukashuk IV, Pakhomova VG, et al. Evaluation of the risk of development of Growth hormone deficiency depending on the distribution of frequency of alleles and genotypes of the polymorphic locus rs1544410 BsmI of the vit D receptor gene. *Modern Pediatrics*. Ukraine. 2023;(1):16-22. Ukrainian). doi: 10.15574/SP.2023.129.16.
 65. Большова ОВ, Дерев'янюк ДІ, Дерев'янюк ГА, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Процес лікування затримки росту у дітей зі спонділо-епіфізарною дисплазією в період пубертації. Патент України № 7250. 2005 Чер 15 (Bolshova OV, Derevyanko DI, Derevyanko GA, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», assignee. The process of treatment of growth retardation in children with spondylo-epiphyseal dysplasia during puberty. Patent of Ukraine 7250. 2005 Jun 15. Ukrainian).
 66. Большова ОВ, Музь НМ. Оптиміальні дози препарату рекомбінантного гормону росту (rGH) з метою корекції росту у дітей допубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку (інформаційний лист №57-2020). Київ: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Укрмедпатентінформ МОЗ України; 2020. 4 с. (Bolshova OV, Muz NM. Optimal doses of recombinant growth hormone (rGH) for growth correction in prepubescent children with intrauterine growth retardation (information letter No. 57-2020). Kyiv: SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Ukrmedpatentinform of the Ministry of Health of Ukraine; 2020. 4 p. Ukrainian).
 67. Большова ОВ, Вишневецька ОА, Спринчук НА. Застосування гормону росту в дітей із соматотропною недостатністю та синдромом Шерешевського-Тернера. *Ліки України*. 2004;(12):95-9 (Bolshova OV, Vyshnevskaya OA, Sprynchuk NA. Use of growth hormone in children with somatotrophic deficiency and Shereshevsky-Turner syndrome. *Medicines of Ukraine*. 2004;(12):95-9. Ukrainian).
 68. Спринчук НА. Роль тесту на чутливість до соматотропіну в діагностиці синдрому біологічно неактивного гормону росту. *Ендокринологія*. 2010;15(2):287-90 (Sprynchuk NA. The role of the somatotropin sensitivity test in the diagnosis of biologically inactive growth hormone syndrome. *Endokrynologia*. 2010;15(2):287-90. Ukrainian).
 69. Khadilkar V, Radjuk KA, Bolshova E, Khadgawat R, El Kholly M, Desai M, et al. 24-month use of fonce-weekly GH, LB03002, in

Лекції

- prepubertal children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan;99(1):126-32. doi: 10.1210/jc.2013-2502.
70. Malievskiy O, Aryaev M, Zelinska N, Bolshova E, Senatorova G, Oroszlán G, et al. 24-Month efficacy and safety of once weekly and every other week administration of GX-H9, hybrid FC-fused long-acting human growth hormone: a phase 2 study in children with growth hormone deficiency. *JESOCI.* 2020 Apr;4(Suppl 1):A1091.
 71. Säwendahl L, Battelino T, Brod M, Højby Rasmussen M, Horikawa R, Juul RV, et al. Once-weekly somapacitan vs daily GH in children with GH deficiency: results from a randomized phase 2 trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Apr 1;105(4):e1847-61. doi: 10.1210/clinem/dgz310.
 72. Csákváry V, Ammer N, Bagci EB, Bolshova OV, Damholt BB, Katanic D, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of macimorelin in children with suspected growth hormone deficiency: an open-label, group comparison, dose-escalation trial. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(7-8):239-50. doi: 10.1159/000519232.
 73. Вишнеvsька ОА, Большова ОВ, Самсон ОЯ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб прогнозування ефективності лікування препаратами гормону росту дітей з соматотропною недостатністю. Патент України № 35094. 2008 Сер 26 (Vyshnevskaya OA, Bolshova OV, Samson OYa, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», assignee. The method of predicting the effectiveness of treatment with growth hormone drugs in children with somatotrophic deficiency. Patent of Ukraine 35094. 2008 Aug 26. Ukrainian).
 74. Большова-Зубковська ОВ, Спринчук НА, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» патентовласник. Спосіб лікування адреногенітального синдрому у дітей та підлітків з недостатнім збільшенням росту. Патент України № 70748. 2004 Жов 15 (Bol'shova-Zubkov's'ka OV, Sprynchuk NA, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»; assignee. Method of treatment of adrenogenital syndrome in children and adolescents with insufficient growth. Patent of Ukraine 70748. 2004 Oct 15. Ukrainian).
 75. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб комбінованого лікування низькорослості у осіб пренубертатного віку з затримкою внутрішньоутробного розвитку. Патент України № 143159. 2020 Лип 10 (Bolshova OV, Muz' NM, Kvachenyuk DA, Ryznychuk MO, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»; assignee. Method of combined treatment of stunting in prepubescent persons with intrauterine growth retardation. Patent of Ukraine No. 143159. 2020 Jul 10. Ukrainian).
 76. Большова ОВ, Лукашук ІВ. Соматотропна недостатність: прогнозування ефективності терапії рекомбінантним гормоном росту (огляд літератури та власні дані). Проблеми ендокринної патології. 2011;(3):72-82 (Bolshova OV, Lukashuk IV. Somatotrophic deficiency: predicting the efficacy of recombinant growth hormone therapy (literature review and own data). *Problems of Endocrine Pathology.* 2011; (3):72-82. Ukrainian).
 77. Музь ВА, Большова ОВ, Самсон ОЯ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб виявлення факторів ризику дистрофічних змін серцево-судинної системи при вродженому гіпотиреозі у дітей та підлітків. Патент України № 33880. 2008 Лип 10 (Muz VA, Bolshova OV, Samson OYa, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»; assignee. The method of identifying risk factors for dystrophic changes in the cardiovascular system in congenital hypothyroidism in children and adolescents. Patent of Ukraine 33880. 2008 Jul 10. Ukrainian).
 78. Большова ОВ, Спринчук НА. Зміни серцево-судинної системи у разі ендокринних захворювань у дітей. В кн.: Мошчак ПС, Марушко ЮВ, редактори. Кардіологія дитячого і підліткового віку (науково-практичний посібник). Київ: Вища школа; 2006. с. 327-40 (Bolshova OV, Sprynchuk NA. Changes in the cardiovascular system in case of endocrine diseases in children. In: Moshchych PS, Marushko YuV, editors. *Cardiology of childhood and adolescence (scientific and practical manual).* Kyiv: Vyshcha shkola; 2006. p. 327-40. Ukrainian).
 79. Спринчук НА, Большова ОВ. Вплив лікування рекомбінантним гормоном росту на стан гіпофізарно-тиреоїдної та гіпофізарно-надниркової систем у дітей з синдромом біологічно неактивного гормону росту. *Science Rise: Medical Science.* 2019;(2):19-22 (Sprynchuk NA, Bolshova OV. The effect of treatment with recombinant growth hormone on the state of the pituitary-thyroid and pituitary-adrenal systems in children with biologically inactive growth hormone syndrome. *Science Rise: Medical Science.* 2019;(2):19-22. Ukrainian). doi: 10.15587/2519-4798.2019.161763.
 80. Музь НМ, Большова ОВ. Функція щитовидної залози у доношених дітей із внутрішньоутробною затримкою росту на тлі терапії рекомбінантним гормоном росту. *Science Rise: Medical Science.* 2017;(11):48-51 (Muz NM, Bolshova OV. Thyroid function in full-term children with intrauterine growth retardation on the background of recombinant growth hormone therapy. *Science Rise: Medical Science.* 2017;(11):48-51. Ukrainian).
 81. Romanenko AYе, Tronko ND, Markov VV, Oleynik VA, Benikova YeA, Bolshova YeV, et al. The size and function of the thyroid gland in children and adolescents who were in contact with ionizing radiation as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *Problems of Radiation Medicine.* Issue 1. Kyiv: Zdorov'ya; 1988. p. 3-10. Russian.
 82. Большова ОВ, Дерев'янюк ДІ, Боярська ОЯ. Формування груп ризику серед дітей, що зазнали впливу іонізуючої радіації. В кн.: 3 Конгрес СФУЛП, 1990 Сер 3-16, Київ-Львів, Україна. С. 29 (Bolshova EV, Derevyanko DI, Boyarska OYa. Formation of risk groups among children exposed to ionizing radiation. In: 3rd Congress of WFUMS. 1990 Aug 3-16, Kyiv-Lviv, Ukraine. p. 29. Ukrainian).
 83. Tronko ND, Bogdanova TI, Bolshova YEY, Kravchenko VI, Rybakov SY, Oleynik VA, et al. Incidence and clinical and morphological characteristics of thyroid cancer in children and adolescents in Ukraine after the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *WHO Expert Meeting on Thyroid Cancer,* 1993 Oct 18-21, Kyiv-Geneva. 17 p. Russian.
 84. Bolsova EV. Clinical presentation of observation on thyroid cancer in children aged up to 14. In: *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and European Society for Paediatric Endocrinology. Fourth Joint Meeting.* June 3-7, 1993, San Francisco, California. Abstracts. *Pediatr Res.* 1993 May;33(5 Suppl):S1-92. p. 595.
 85. Tronko ND, Bol'shova YeV, Bogdanova TI, et al. Medical consequences of the Chernobyl accident: thyroid diseases in children. In: *Thyroid studies in Ukraine.* WHO: Geneva, 1996. p. 312-22. Russian.
 86. Tronko ND, Bogdanova TI, Bolshova YeV, Oleinik VA, Epstein YeV, Zak KP, et al. Priorities in scientific research of thyroid pathology in children of Ukraine affected by the Chernobyl accident. In: *Nagasaki Sh (ed.). Nagasaki Symposium on Chernobyl: Update and Future: Excerpta Medica, Intern. Congress Series 1074, Elsevier, North-Holland,* 1994. p. 217-26.
 87. Tronko MD, Bogdanova TI, Komissarenko IV, Epstein EV, Oliynyk V, Kovalenko A, et al. Thyroid cancer in children and adolescents in Ukraine (Analysis of the situation in 1994). In: *Jamashita Sh. (ed). Nagasaki symposium: Radiation and Human Health: Excerpta Medica, Intern. Congress Series 1103; Elsevier, North-Holland.* 1996. p. 3-14.
 88. Neta G, Hatch M, Kitahara CM, Ostroumova E, Bolshova EV, Tereshchenko VP, et al. In utero exposure to iodine-131 from Chernobyl fallout and anthropometric characteristics in adolescence. *Radiat Res.* 2014 Mar;181(3):293-301. doi: 10.1667/RR13304.1.
 89. Hatch M, Little MP, Brenner AV, Cahoon EK, Tereshchenko V, Chaikovska L, et al. Neonatal outcomes following exposure in utero to fallout from Chernobyl. *Eur J Epidemiol.* 2017 Dec;32(12):1075-88. doi: 10.1007/s10654-017-0299-y.
 90. Hatch M, Brenner AV, Cahoon EK, Drozdovitch V, Little MP, Bogdanova T, et al. Thyroid cancer and benign nodules after exposure in utero to fallout from Chernobyl. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jan 1;104(1):41-8. doi: 10.1210/jc.2018-00847.
 91. Тронько МД, Большова ОВ, Соколова ЛК. Цукровий діабет 1-го типу: етіологія, патогенез, клініка, діагностика та лікування. *Практикуючий лікар.* 2021;(3):26-35 (Tronko MD, Bolshova OV, Sokolova LK. Type 1 diabetes mellitus: etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment. *The Praktitioner.* 2021;(3):26-35. Ukrainian).

92. Афанасьєва ВВ, Грузов МА, Маліновська ТМ, Большова-Зубковська ОВ, Зак КП, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патенто власник. Спосіб виявлення підвиду цукрового діабету 1 типу зі спадковим зниженням природних клітин-кілерів у дітей. Патент України 53524. 2003 Січ 15 (Afanasyeva VV, Hruzov MA, Malinovska TM, Bolshova-Zubkovska OV, Zak KP, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»; assignee. Method of detection of a subspecies of type 1 diabetes with hereditary decrease in natural killer cells in children. Patent of Ukraine 53524. 2003 Jan 15. Ukrainian).
93. Zak KP, Malinovskaya TN, Tronko ND. Immunity in children with diabetes mellitus. Kyiv: Kniha muzy; 2002. 112 p. (Russian).
94. Зубкова СТ, Музь ВА. Стан мозкового та периферичного кровообігу у дітей, хворих на цукровий діабет. Педіатрія, акушерство і гінекологія. 1999;(3):27-9 (Zubkova ST, Muz VA. State of cerebral and peripheral blood circulation in children with diabetes. Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 1999;(3):27-9. Ukrainian).
95. Большова ОВ, Самсон ОЯ, Лукашук ІВ, Спринчук НА, Маліновська ТМ, Музь НМ, та ін. Переваги безперервного моніторингу глікемії для оптимізації глікемічного контролю цукрового діабету 1 типу у дітей та підлітків. Проблеми ендокринної патології. 2022;(1):15-9 (Bolshova OV, Samson OYa, Lukashuk IV, Sprynchuk NA, Malinovska TM, Muz NM, et al. Benefits of continuous glycemic monitoring in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Problems of Endocrine Pathology. 2022;(1):15-9. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2022.1.02.
96. Большова ОВ, Лукашук ІВ, Лукашук ВД. Панкреатична екзокринна недостатність та її корекція у дітей з цукровим діабетом 1 типу в поєднанні з целіацією. Лікарська справа. 2015 Січ-Бер(1-2):167-9 (Bolshova YeV, Lukashuk IV, Lukashuk VD. Pancreatic exocrine insufficiency and its correction in children with type 1 diabetes in combination with celiac disease. Likars'ka Sprava. 2015 Jan-Mar;(1-2):167-9. Ukrainian).
97. Большова ОВ, Пахомова ВГ, Спринчук НА. Клінічний випадок цукрового діабету 1 типу в поєднанні з целіацією в дитячому віці. Ендокринологія. 2013;18(4):78-84 (Bolshova OV, Pakhomova VH, Sprynchuk NA. Clinical case of type 1 diabetes mellitus joint with celiac disease in childhood. Endokrynologia. 2013;18(4):78-84. Ukrainian).
98. Міністерство охорони здоров'я України. Тимчасові стандарти обсягів діагностичних досліджень, лікувальних заходів та критерії якості лікування дітей. Наказ № 226 від 27.07.1998 р. (Ministry of Health of Ukraine. Temporary standards of diagnostic research, therapeutic measures and criteria for the quality of treatment of children. Order No. 226 dated 27.07.1998. Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0226282-98#Text>. [Accessed 10th April 2023].
99. Міністерство охорони здоров'я України. Тимчасові нормативи надання медичної допомоги дитячому населенню в умовах амбулаторно-поліклінічних закладів. Наказ № 502 від 28.12.2002 р. (Ministry of Health of Ukraine. Temporary standards for providing medical care to the child population in outpatient polyclinic facilities. Order No. 502 dated 28.12.2002. Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0502282-02#Text>. [Accessed 10th April 2023].
100. Міністерство охорони здоров'я України. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціалістю «Дитяча ендокринологія». Наказ № 254 від 27.04.2006 р. (Ministry of Health of Ukraine. Protocols for providing medical care to children in the specialty «Pediatric Endocrinology». Order No. 254 dated 27.04.2006. Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0254282-06#Text>. [Accessed 10th April 2023].
101. Большова ОВ. Захворювання залоз внутрішньої секреції у дитячому та підлітковому віці. В кн.: Мошчич ПС, редактор. Медицина дитинства. Київ: Здоров'я; 1999. с. 381-453 (Bolshova OV. Diseases of endocrine glands in childhood and adolescence. In: Moshchych PS, editor. Medicine of childhood. Kyiv: Zdorovya; 1999. p. 381-453. Ukrainian).
102. Большова ОВ, Тронько МД. Захворювання залоз внутрішньої секреції. В кн.: Сідельников ВМ, Бережний ВВ, редактори. Дитячі хвороби. Київ: Здоров'я; 1999. с. 581-648 (Bolshova OV, Tronko MD. Diseases of endocrine glands. In: Sidelnikov VM, Berezhnyy VV, editors. Children's diseases. Kyiv: Zdorovya; 1999. p. 581-648. Ukrainian).
103. Большова-Зубковська ОВ. Захворювання ендокринних залоз у дитячому віці. В кн.: Єфімов АС, редактор. Ендокринологія: підручник для лікарів-інтернів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації. Київ: Вища школа; 2004. с. 414-48 (Bolshova-Zubkovska OV. Diseases of endocrine glands in childhood. In: Yefimov AS, editor. Endocrinology: a textbook for interns of higher medical educational institutions of the IV level of accreditation. Kyiv: Vyshcha shkola; 2004. p. 414-48. Ukrainian).
104. Большова ОВ, Майданник ВГ, Довгодько ВВ. Соматотропна недостатність. В кн.: Боднар ПМ, редактор. Ендокринологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації. Вінниця: Нова Книга; 2010. с. 77-87 (Bolshova OV, Maydannik VH, Dovhodko VV. Somatotrophic insufficiency. In: Bodnar PM, editor. Endocrinology: a textbook for students of higher medical educational institutions of the IV level of accreditation. Vinnytsya: Nova knyha; 2010. p. 77-87. Ukrainian).
105. Большова ОВ. Соматотропна недостатність. В кн.: Комісаренко ЮІ, Михальчишин ГП, редактори. Ендокринологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації. 5-е вид., оновлене та доповнене. Вінниця: Нова книга; 2020. С. 68-71. (Bolshova OV. Somatotrophic insufficiency. In: Komisarenko YuI, Mykhalychshyn HP, editors. Endocrinology: a textbook for students of higher medical educational institutions of the IV level of accreditation. 5th ed., updated and supplemented. Vinnytsya: Nova knyha; 2020. p. 68-71. Ukrainian).
106. Большова ОВ. Нецукровий діабет. В кн.: Комісаренко ЮІ, Михальчишин ГП, редактори. Ендокринологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації. 5-е вид., оновлене та доповнене. Вінниця: Нова книга; 2020. С. 68-71. (Bolshova OV. Diabetes insipidus. In: Komisarenko YuI, Mykhalychshyn HP, editors. Endocrinology: a textbook for students of higher medical educational institutions of the IV level of accreditation. 5th ed., updated and supplemented. Vinnytsya: Nova knyha; 2020. p. 68-71. Ukrainian).
107. Большова ОВ, Майданник ВГ. Цукровий діабет. В кн.: Комісаренко ЮІ, Михальчишин ГП, редактори. Ендокринологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації. 5-е вид., оновлене та доповнене. Вінниця: Нова книга; 2020. с. 342-59. (Bolshova OV, Maydannik VH. Diabetes mellitus. In: Komisarenko YuI, Mykhalychshyn HP, editors. Endocrinology: a textbook for students of higher medical educational institutions of the IV level of accreditation. 5th ed., updated and supplemented. Vinnytsya: Nova knyha; 2020. p. 342-59. Ukrainian).
108. Тронько МД, Большова ОВ, редактори. Клінічна ендокринологія дитячого та підліткового віку. Науково-методичний посібник для лікарів. Київ: Бібліотека «Здоров'я України»; 2016. 704 с. (Tronko MD, Bolshova OV, editors. Clinical endocrinology of childhood and adolescence. Naukovo-metodychny posibnyk dlya likariv. Kyiv: Biblioteka Zdorov'ya Ukrainy; 2016. 704 p. Ukrainian).
109. Тронько МД, Большова ОВ, редактори. Рациональна діагностика та лікування ендокринних захворювань у дітей та підлітків. Довідник лікаря «Дитячий ендокринолог». Київ: Здоров'я. 2008. 380 с. (Tronko MD, Bolshova OV, editors. Rational diagnostics and treatment of endocrine diseases in children and adolescents. Doctor's guide «Child endocrinologist». Kyiv: Zdorovya; 2008. 380 p. Ukrainian).
110. Tronko MD, Bolshova OV, editors. Handbook of an endocrinologist. Kyiv: Doctor-Media. 2012. 450 p. Russian.
111. Тронько НД, Большова ОВ, редактори. Довідник з клінічної ендокринології. Бібліотечка практикуючого лікаря. Київ: Медкнига. 2020. 368 с. (Tronko MD, Bolshova OV, editors. Handbook of clinical endocrinology. Biblioteka praktykuyuchoho likarya. Kyiv: Medknyha. 2020. 368 p. Ukrainian).
112. Тронько МД, Большова ОВ, Ткач СМ, редактори. Мала енциклопедія ендокринолога. Бібліотечка практикуючого лікаря. Київ: Медкнига. 2022. 424 с. (Tronko MD, Bolshova OV, Tkach SM, editors. Small encyclopedia of an endocrinologist. Bibliotekha praktykuyuchoho likarya. Kyiv: Medknyha. 2022. 424 p. Ukrainian).
113. Тронько МД, Большова ОВ, Ховака ВВ. Фармакотерапія ендокринних захворювань. Книга 1. Цукровий діабет та його ускладнення. Київ: «Видавничий дім Медкнига». 2023. 163 с. (Tron-

Лекції

ko MD, Bolshova OV, Khovaka VV. Pharmacotherapy of endocrine diseases. Book 1. Diabetes and its complications. Kyiv: «Vydavnychy dim Medknyha». 2023. 163 p. Ukrainian).

Список скорочень

Апо – аполіпропротеїн
Відділ – Відділ дитячої ендокринної патології
віт D – вітамін D
ГР – гормон росту
ДГ – дисфункція гіпоталамуса
ДГР – дефіцит гормону росту
Інститут – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку
ЛГ-РГ – лютеїнізуючий гормон-рилізінг гормон
ІПЧР-1 – інсуліноподібний чинник росту-1
ІПЧР-ЗБ-3 – зв'язуючий білок інсуліно-подібного чинника росту-3
МС – метаболічний синдром
МТ – маса тіла
РВ – ростова відповідь
рГР – рекомбінантний гормон росту
СБНГР – синдром біологічно неактивного гормону росту
СН – соматотропна недостатність
СР – статевий розвиток
SD – стандартне відхилення
С-РБ – С-реактивний білок
ЦД – цукровий діабет
ЦД1 – цукровий діабет 1-го типу
Ghr – грелін (ghrelin)
VDR – рецептор вітаміна D (vitamin D receptor)

The main scientific achievements of the Department of Pediatric Endocrine Pathology of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» as a basis for the development of modern Ukrainian pediatric endocrinology

O.V. Bolshova, N.A. Sprynchuk, T.M. Malinowska, I.V. Lukashuk, D.A. Kvachenyuk, V.H. Pakhomova, O.A. Vyshnevskaya, O.Ya. Samson
 State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Department of Pediatric Endocrine Pathology (DPEP) of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», formed almost 50 years ago, today is the leading institution of pediatric endocrinology in Ukraine. The initiative to create a department of pediatric endocrinology in Ukraine was provided by Acad. V.P. Komisarenko and supported by prof. Benikova O.A., who formed the basic principles of Ukrainian clinical pediatric endocrinology. The main direction of scientific researches was studying the pathology of growth and sexual development of children and adolescents, which still remains a priority scientific direction of the DPEP work; however, the emergence of new modern biochemical, hormonal, molecular

genetic, instrumental methods of research, experimental studies have led to a fundamentally different level of diagnosis, differential diagnosis, treatment of endocrine pathology in children and adolescence. Since the end of 1989, DPEP was headed by candidate of medical sciences O.V. Bolshova, under whose leadership this direction was further developed. Thus, for the first time in Ukraine, the Registry of patients with short stature caused by growth hormone deficiency (GHD) was created, which made it possible to conduct a thorough study of the etiopathogenesis of GHD in childhood and adolescence, allows obtaining correct data on the number of GHD patients, determining the need for rGH; for the first time in Ukraine, a comprehensive clinical and hormonal study of the state of physical and sexual development was carried out, the mechanisms of stature formation, the features of the functioning of the GH/IGF-1/IGF-BP-3 system in children and adolescents against the background of various endocrine diseases, and the dynamics of changes in these indicators were studied in the process of treatment. For the first time, a comprehensive study of the physical and hormonal condition was performed, the features of ghrelin secretion in children with growth disorders were studied, modern diagnostic algorithms and optimal treatment regimens for prepubertal children with complete and partial GHD, intrauterine growth retardation, idiopathic and familial constitutional short stature, syndrome of biologically inactive growth hormone, were proposed. Effective combined therapy regimens with the use of rGH, zinc preparations and Vit D have been proposed. For the first time, a regimen of therapy with rGH and LH-RH analogues has been proposed. Recent studies are mainly devoted to hormonal and molecular genetic studies of the state of the GH/IGF-1/IGF-BP-3system/vitD/vitD receptor gene polymorphism and the development of modern diagnosis and treatment methods based on the results obtained. In addition, much attention is paid to the study of the features of the etiopathogenesis, clinic and treatment of diabetes mellitus in childhood and adolescence. The results of studies of the state of the thyroid gland in children and adolescents after exposure to ionizing radiation as a result of Chernobyl nuclear power plant are reflected in collective scientific international publications and monographs. Thanks our developments and many years of experience, the DPEP team introduced a large number of new methods of diagnosing and treating various diseases of the endocrine glands in childhood and adolescence into the practice of Ukrainian healthcare. The priority, relevance, and practical significance of these developments are confirmed by patents, monographs, textbooks, manuals, and publications in domestic and international journals.

Keywords: State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Department of Pediatric Endocrine Pathology, history, achievements, prospects.

Для цитування: Большова ОВ, Спринчук НА, Малиновська ТМ, Лукашук ІВ, Кваченюк ДА, Пахомова ВГ, Вишневіська ОА, Самсон ОЯ. Основні наукові досягнення відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» як основа розвитку сучасної української

дитячої ендокринології. Ендокринологія. 2023;28(3):288-305. DOI: 10.31793/1680-14.66.2023.28-3.288.

Адреса для листування: Болшова Олена Василівна; evbolshova@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Болшова Олена Василівна, д-р мед. наук, проф., завідувачка відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-1999-6031; Спринчук Наталія Андріївна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділення дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-6729-6323; Малиновська Тетяна Миколаївна, канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Лукашук Ірина Вікторівна, канд. мед. наук, науковий співробітник відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0001-5850-7988; Кваченюк Дмитро Андрійович, лікар-ендокринолог відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-4670-2716; Пахомова Вікторія Геннадіївна, канд. мед. наук, лікар-ендокринолог відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-0044-4069; Вишнеvsька Ольга Анатоліївна, канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-8668-8381; Самсон Оксана Ярославівна, канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-9317-2367.

Особистий внесок: Болшова О.В. – концепція роботи, аналіз літератури, аналіз отриманих результатів, написання статті; Спринчук Н.А. – аналіз літератури, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів; Малиновська Т.М. – клінічне обстеження пацієнтів; Лукашук І.В. – клінічне обстеження пацієнтів; Кваченюк Д.А. – аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, оформлення статті, клінічне обстеження пацієнтів; Пахомова В.Г. – клінічне обстеження пацієнтів; Вишнеvsька О.А. – клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів; Самсон О.Я. – клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів, переклад резюме.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 18.05.2023 р.; перероблена 17.08.2023 р.; прийнята до друку 15.09.2023 р.; надрукована 30.09.2023 р.

For citation: Bolshova OV, Sprynchuk NA, Malinovska TM, Lukashuk IV, Kvachenyuk DA, Pakhomova VH, Vyshnevskya OA, Samson OYa. The main scientific achievements of the Department of Pediatric Endocrine

Pathology of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» as a basis for the development of modern Ukrainian pediatric endocrinology. Endokrynologia. 2023;28(3):288-305. DOI: 10.31793/1680-14.66.2023.28-3.288.

Correspondence address: Bolshova Olena Vasylivna; evbolshova@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Bolshova Olena Vasylivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-1999-6031; Sprynchuk Nataliya Andriyivna, Dr. Sci. (Medicine), Chief of Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID:0000-0002-6729-6323; Malinovska Tetyana Mykolayivna, Cand. Sci. (Medicine), Leading Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Lukashuk Iryna Viktorivna, Cand. Sci. (Medicine), Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0001-5850-7988; Kvachenyuk Dmytro Andriyovych, Endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-4670-2716; Pakhomova Viktoriya Hennadiyivna, Cand. Sci. (Medicine), Endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-0044-4069; Vyshnevskya Olha Anatoliyivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-8668-8381; Samson Oksana Yaroslavivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-9317-2367.

Personal contribution: Bolshova O.V. – concept of the work, analysis of literary sources, analysis of the obtained results, writing the article consultation when editing an article; Sprynchuk N.A. – analysis of the literature, clinical examination of patients, analysis of the obtained results; Malinovska T.M. – clinical examination of patients; Lukashuk I.V. – clinical examination of patients; Kvachenyuk D.A. – literature analysis, statistical processing of the obtained results, clinical examination of patients, design of the article; Pakhomova V.G. – clinical examination of patients; Vishnevskya O.A. – clinical examination of patients, analysis of the obtained results; Samson O.Ya. – clinical examination of patients, analysis of obtained results, translation of abstract.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declare no conflict of interest or financial obligations.

Article: received May 18, 2023; revised August 17, 2023; accepted September 15, 2023; published September 30, 2023.