

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Уральский государственный медицинский университет

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Учебно-методическое пособие

Электронное издание
сетевого распространения

Екатеринбург
УГМУ
2022

УДК 616.43
ББК 57.334.151я73

С о с т а в и т е л и :

канд. мед. наук, доц. И. О. Зайкова;
д-р мед. наук, проф. И. В. Вахлова

Р е ц е н з е н т ы :

д-р мед. наук, доц. кафедры детских болезней лечебно-профилактического факультета УГМУ Минздрава России *И. А. Плотникова*
проректор по научно-исследовательской работе и инновационной политике ТюмГМУ Минздрава России, завкафедрой детских болезней педиатрического факультета, главный детский эндокринолог Тюменской области д-р мед. наук, проф. *Е. Б. Храмова*

Эндокринология детей и подростков : учебно-методическое пособие / И. О. Зайкова, И. В. Вахлова ; Урал. гос. мед. ун-т, М-во здравоохранения РФ. – 2-е изд. – Екатеринбург : УГМУ, 2022. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-00168-038-3. – Текст. Изображение : электронные.

Учебно-методическое пособие подготовлено сотрудниками кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и представляет собой краткое руководство для самостоятельной работы и практических занятий студентов, осваивающих образовательные программы по специальности Педиатрия при изучении одного из важных разделов – эндокринологии детского возраста. Целесообразность издания подобного учебно-методического пособия обусловлена необходимостью повышения эффективности внеаудиторной работы студентов и совершенствования профессиональных компетенций по педиатрии и детской эндокринологии.

Учебно-методическое пособие предназначено для внеаудиторной подготовки студентов при освоении дисциплины «Детская эндокринология» основной образовательной программы по специальности Педиатрия (разработанной в соответствии с ФГОС ВО – специалитет по специальности 31.05.02 Педиатрия, Приказ № 965 Минобрнауки РФ от 12.08.2020).

УДК 616.43
ББК 57.334.151я73

*Учебно-методическое пособие рекомендовано
к переизданию ЦМС УГМУ, протокол №3 от 15.12.2021 г.*

Учебно-методическое пособие публикуется в авторской редакции.

ISBN 978-5-00168-038-3

© Зайкова И. О., Вахлова И. В., 2018

© Зайкова И. О., Вахлова И. В., с изменениями, 2022

Оглавление

	Стр.
Список используемых сокращений.....	4
Введение.....	5
Особенности обследования детей с эндокринной патологией.....	6 - 10
Тема 1. Заболевания щитовидной и паращитовидных желез.....	11 - 41
Тема 2. Сахарный диабет. Этиология, патогенез, классификация, клинические проявления, диагноз, дифференциальный диагноз.....	42 - 61
Диабетический кетоацидоз, эпидемиология, клиника, дифференциальная диагностика, интенсивная терапия.....	61 – 73
Поздние осложнения сахарного диабета.....	73 - 83
Тема 3. Ожирение. Эпидемиология, этиология, патогенез, классификация, диагностика, клинические проявления, осложнения. Сахарный диабет 2 типа.....	84 - 100
Тема 4. Заболевания коры надпочечников. Острый и хронический гипокортицизм, Врожденная дисфункция коры надпочечников. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение.....	100 - 116
Тема 5. Нарушения роста. Классификация форм задержки роста. Соматотропная недостаточность. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение.....	117 - 131
Тема 6. Нарушения полового развития. Задержка полового развития. Преждевременное половое развитие.	
Врожденные нарушения половой дифференцировки..	132 – 149
Приложения.....	150 - 200
Список использованной литературы.....	200 - 201

Список используемых сокращений

17-ОН-ПГ – 17-гидроксипрогестерон	НЭЖК — неэстерифицированные
MODY – юношеский диабет взрослого типа (maturity-onset diabetes of the young)	жирные кислоты
PEEP – (+) давление на конце выдоха	ОГТТ – оральный глюкозо-толерантный тест
SDS – коэффициент стандартного отклонения	ПА – преждевременное адренархе (половое оволосение, чаще лобковое)
АД – артериальное давление	ПКЯ – поликистоз яичников
АИТ – аутоиммунный тиреоидит	ПП – преждевременное пубархе (лобковое оволосение)
АКТГ – адренокортикотропный гормон	ППР – преждевременное половое развитие
АМГ – антимюллеровый гормон	ППЦНС – перинатальное поражение ЦНС
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент	ПРЛ – пролактин
АТ-рТТГ – антитела к рецептору ТТГ	ПТ – преждевременное телархе (увеличение молочных желез)
ВГ – врожденный гипотиреоз	ПТГ – паратгормон
ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников	с.Т4 – свободный тироксин
ГК - глюкокортикоиды	СД - сахарный диабет
ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон	СЖК – свободные жирные кислоты
ГР – гормон роста	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ДГЭА-с – дигидроэпиандростерона сульфат	СТГ – соматотропный гормон (гормон роста)
ДКА – диабетический кетоацидоз	Т - тестостерон
ДНЗ – диффузный нетоксический зоб	ТПО, ТРО – тиреопероксидаза
ДР – диабетическая ретинопатия	ТТГ – тиреотропный гормон
ДТЗ – диффузный токсический зоб	ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЗВУР – задержка внутриутробного развития	ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
ИРФ-1 – инсулиноподобный ростовой фактор 1	ХЕ – хлебная единица
КЗРП – конституциональная задержка роста и пубертата	ХНН — хроническая надпочечниковая недостаточность
КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон	ХПНН - хроническая первичная надпочечниковая недостаточность
ЛГ – лютеинизирующий гормон	ШКГ – шкала Глазго
ЛГРГ - лютропин-рилизинг-гормон	ЩЖ – щитовидная железа
МАУ – микроальбуминурия	Э2 – эстрадиол
МК — минералкортикоиды	ЯМРТ – ядерно-магнитная резонансная терапия
МРТ – магнитно-резонансная томография	
МРТДН – диабетическая нефропатия	
МСГ — меланоцитстимулирующий гормон	
НГН – нарушенная гликемия натошак	
НМФ – нарушение менструальной функции	
НН – надпочечниковая недостаточность	
НП – надпочечники	
НПР – нарушение полового развития	
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе	
НФП – нарушения формирования пола	

Введение

Эндокринология является одной из базовых клинических дисциплин, знание которой необходимы врачам всех специальностей. В последние годы отмечается неуклонный рост эндокринной патологии у детей. Раннее выявление болезней эндокринной системы входит в компетенцию врача-педиатра. С целью улучшения профессиональной подготовки студентов, обучающихся по специальности «Педиатрия», возникла необходимость в создании учебно-методического пособия с учетом современных данных по этиологии, патогенезу, клинико-лабораторной диагностике, лечению и диспансерному наблюдению детей с эндокринной патологией, представленных в Федеральных клинических рекомендациях по ведению детей с эндокринными заболеваниями, современных национальных и международных консенсусах и публикациях, в том числе ведущих эндокринологов Свердловской области. В пособии также приведены примеры развернутых планов для отдельных занятий, ситуационных задач и тестовых вопросов.

Основные учебные цели преподавания эндокринологии: приобретение студентами основных знаний по эндокринологии и применение полученных знаний в самостоятельной практической деятельности.

Задачи преподавания эндокринологии:

- обеспечение обучающихся необходимой информацией для овладения базовыми знаниями по детской эндокринологии;
- обучение студентов методам клинической диагностики, врачебной тактики, принципам терапии, оказанию неотложной помощи больным с заболеваниями эндокринной системы;
- совершенствование навыков общения с больными и их родственниками, с медицинским персоналом лечебных учреждений, в основе которых лежит
- реализация принципов медицинской деонтологии и этики.

Особенности обследования детей с эндокринной патологией

При обследовании пациента с болезнями эндокринной системы необходимо учитывать, что развитие большинства эндокринных заболеваний определяется взаимодействием определенных наследственных и средовых факторов, а нарушение функции эндокринной железы, как правило, сопровождается изменением со стороны большинства органов и систем.

При опросе жалоб необходимо обратить внимание на время изменения самочувствия и поведения ребенка, на время начала похудения или прибавки массы тела, на время появления жажды, полиурии и слабости, на сопутствующие заболевания, которые спровоцировали дальнейшее нарастание симптомов, и др. Дети обычно не предъявляют жалоб, поэтому их следует выявлять при активном опросе. Очень важно выяснить, не страдает ли ребенок жаждой, особенно ночью или в ранние утренние часы, что послужит указанием на сахарный или несахарный диабет, а частое и обильное мочеиспускание и энурез могут подтвердить возникшее подозрение.

Жалобы на слабость, быструю утомляемость, похудение, высокую потребность в соленой пище и прогрессирующая астенизация, гипотония, потемнение кожи могут свидетельствовать о надпочечниковой недостаточности. Жалобы родителей на быструю утомляемость ребенка, беспокойный сон, повышенную потливость, раздражительность, плаксивость, похудение при повышенном или нормальном аппетите могут свидетельствовать о развитии тиреотоксикоза.

При сборе анамнеза следует учесть, что развитие большинства эндокринных заболеваний определяется взаимодействием определенных наследственных и средовых факторов, поэтому выясняются возможные факторы риска настоящего заболевания: эндокринно-обменная и иммунная патология у родственников, в том числе, СД 1 и 2 типа, патология роста, отягощенного акушерского анамнеза матери, характер медикаментозного или

гормонального лечения матери, патология настоящей беременности и родов, в том числе, синдром ЗВУР и ППЦНС. Высокие показатели массы и роста при рождении (крупный плод) и симптомы эмбриопатии должны обратить на себя внимание врача в связи с подозрением на сахарный диабет (СД) у матери и риск ППЦНС у ребенка, а дети, рожденные с ЗВУР относятся к группе риска по эндокринной патологии, так как имеют низкие функциональные резервы коры надпочечников, аденогипофиза, половых желез и др.). При сборе сведений о периоде новорожденности (на 3-4 день) необходимо уточнить информацию о результатах неонатального скрининга, который проводится всем детям на 5 врожденных заболеваний, поздняя диагностика которых приводит к необратимым последствиям (муковисцидоз, фенилкетонурия, галактоземия, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром). Гипофункция щитовидной железы (ЩЖ) может обуславливать у новорожденного длительную желтуху, вялое сосание, запоры, сонливость, в последующем - задержку психомоторного и физического развития, позднее появление первых зубов, отставание развития и нарушение интеллекта.

Стридорозное дыхание у новорожденных и детей первых месяцев жизни может быть при тимомегалии.

Указание родителей на нарушение зубной эмали, истеричность и ломкость ногтей, парестезии и чувство онемения конечностей, приступы ларингоспазма или тонические судороги при сохраненном сознании у ребенка дает повод думать о нарушении функции паращитовидных желез.

Вопросы вскармливания и питания детей должны быть подробно выяснены в анамнезе, так как могут дать ценные указания для диагноза. Избыточное питание с использованием большого количества белка и углеводов, нерегулярное питание и поздний прием пищи способствуют ожирению и нарушению углеводного и жирового обмена. Пристрастие к соленой пище может дать повод заподозрить надпочечниковую недостаточность. У родителей и ребенка, больного сахарным диабетом, необходимо выяснить, что

предшествовало появлению симптомов СД, в каком состоянии впервые выявлен СД, особенности дальнейшего течения заболевания и качество самоконтроля СД (проверка дневника), проводимую профилактику и лечение осложнений, частоту и причины декомпенсаций, а также причину настоящей госпитализации.

У детей с нарушением физического и полового развития выясняется возрастная динамика роста и развития (физического, психо-моторного, интеллектуального, полового). Эта информация может указывать на необходимость исключения гипотиреоза или гипофизарного нанизма. Интенсивный рост может свидетельствовать об эндокринном заболевании, генетическом синдроме или о патологии гипоталамо-гипофизарной системы, а сочетание усиленного роста с укрупнением стоп, кистей и черт лица может свидетельствовать об опухоли ЦНС – соматотропиноме.

Выяснение сроков появления вторичных половых признаков убеждает в своевременности полового развития или указывает на его отклонения (задержка полового развития или преждевременное половое развитие), которые могут быть связаны как с нарушением функции гонад, так и с другими эндокринными заболеваниями – поражением гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников, щитовидной железы и др.

Таким образом, тщательно собранный анамнез может быть решающим моментом в постановке диагноза.

Объективное обследование. При многих эндокринных заболеваниях диагноз может быть установлен уже при осмотре пациента (нанизм, болезнь Грейвса, гипотиреоз, синдром Кушинга, ожирение, синдром Шерешевского-Тернера, синдром Клайнфельтера и др.).

При обследовании ребенка необходимо обратить внимание на его общее состояние и состояние сознания; на его физическое развитие и телосложение, на наличие и выраженность признаков дегидратации, интоксикации, кетоза или кетоацидоза, на состояние кожных покровов и слизистых оболочек (цвет,

сухость, наличие пигментного акантоза, стрий, гипертрихоза, гирсутизма, фолликулярного гиперкератоза, пиодермии, фурункулеза, стоматита, гингивита), на тип жировоголожения (при избыточной массе тела), на выраженность признаков соединительно-тканной недостаточности, на степень выраженности тугоподвижности суставов при длительном стаже СД). Физикальное обследование пациента включает визуально-пальпаторное и пальпаторное обследование щитовидной железы. Диагностическую ценность при эндокринных заболеваниях представляет состояние сердечно-сосудистой системы: частота и характер пульса, симметричность пульсации на сосудах нижних конечностей (при СД), АД, ЭКГ, ЭХО-КГ. Необходимо оценить у больного размеры печени и селезенки; оценить состояние периферической и ЦНС, выраженность глазных симптомов при гипертиреозе и органическом поражении ЦНС. Уровень полового развития оцениваем по 5-балльной шкале Таннера. В процессе курации необходимо оценить состояние больного за прошедшие сутки.

Лабораторно-инструментальное обследование.

Гормональное обследование. Для определения функционального состояния эндокринных желез используются методы определения **базального** уровня гормона (лучше свободной формы гормона утром натощак), **суточный ритм** гормона (например, кортизола), определение уровня гормона **в динамике нагрузочной пробы** (например, гормона роста, ЛГ, ФСГ, тестостерона), определение уровня **метаболита гормона** в моче (ванилил-миндальной кислоты - ВМК).

Нарушение функции периферических эндокринных желез бывает первичным, связанным с патологией самой железы, и вторичным, обусловленным патологией гипофиза. При первичной гипofункции периферической эндокринной железы (первичный гипотиреоз, первичный гипокортицизм, гипогонадизм) в крови снижается уровень гормона самой железы (тироксин, кортизол, тестостерон, эстрадиол) и повышается уровень

соответствующего тропного гормона гипофиза (ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ). При вторичной гипопункции гипофиз-зависимой эндокринной железы снижение ее гормона обусловлено снижением продукции соответствующего тропного гормона (вторичный гипокортицизм, гипогонадизм, гипотиреоз). При гиперфункции периферической железы, например, при болезни Грейвса, уровень ТТГ снижен за счет подавления высоким уровнем тироксина.

Инструментальные методы обследования. Наиболее часто используют УЗИ, рентгенографию кистей и лучезапястных суставов для определения костного возраста, МРТ, сцинтиграфию щитовидной железы и надпочечников, денситометрию костей. По показаниям проводится пункционная биопсия и цитологическая характеристика узловых образований щитовидной железы.

Кариотипирование и молекулярно-генетические методы используются для диагностики заболеваний, обусловленных хромосомными (синдромы Ш-Тернера, Клайнфельтера, Дауна) и генными мутациями (ВДКН, синдром Олбрайта, синдромы множественных эндокринных неоплазий, адренолейкодистрофия, синдром Кальмана, резистентность к тиреоидным гормонам).

На основании данных анамнеза, объективного обследования и оценки дополнительных методов исследования у курируемого больного студент должен сформулировать развернутый диагноз своему больному на 3-й день курации, составить план обследования и лечения, определить необходимость гормональной коррекции у конкретного больного, написать протокол неотложной терапии при кетоацидозе, при острой надпочечниковой недостаточности, при гипогликемии, назначить лечебное питание, выписать рецепт на лекарственные препараты, используемые у детей: тироксин, йодомарин, йодбаланс, преднизолон (таблетки и ампулы), гидрокортизон для в/м и в/в введения (солу-кортеф), кортеф, кортинеф, тирозол, обзидан, глюкофаж.

Тема 1. Заболевания щитовидной и паращитовидных желез

Занятие 1.1 Диффузный нетоксический зоб. Эндемический зоб: этиология, патогенез, лечение, профилактика. Гипотиреоз: этиопатогенез, классификация, клинические проявления, диагностика, лечение.

Занятие 1.2 Диффузный токсический зоб. Гипопаратиреоз. Этиология, патогенез, классификация, клинические проявления, диагностика, лечение, профилактика.

Обоснование изучения темы (мотивация). Заболевания щитовидной железы занимают ведущее место в структуре эндокринной патологии у детей и подростков в Российской Федерации. В подавляющем большинстве случаев (45%) регистрируется диффузный нетоксический зоб (ДНЗ), вызванный йодным дефицитом, который имеет место практически на всей территории страны, включая и Свердловскую область. Доказано негативное влияние йодной недостаточности в различные периоды жизни, начиная с внутриутробного периода. У детей и подростков йоддефицитных территорий выявляется снижение показателя IQ на 10 - 20%.

Другие заболевания ЩЖ у детей Свердловской области встречаются достаточно редко: диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса), рак ЩЖ, гипотиреоз в исходе АИТ (по 0,04 %), однако при поздней диагностике имеют тяжелый прогноз. С проблемой нарушений фосфорно-кальциевого обмена встречается каждый педиатр. Вышесказанное обязывает педиатров не только своевременно диагностировать патологию ЩЖ, проводить профилактические мероприятия, но и уметь оказать экстренную помощь на догоспитальном этапе при развитии гипокальциемического криза.

Цели изучения: научиться диагностировать заболевания щитовидной и паращитовидных желез, назначить обследование, лечение и профилактику.

Для формирования профессиональных компетенций **студент должен знать**

- международную классификацию зоба,
- этиологию и патогенез заболеваний ЩЖ,
- особенности клинических проявлений йоддефицитных заболеваний, гипотиреоза, гипертиреоза, гипопаратиреоза,
- лабораторные и инструментальные методы обследования ЩЖ и паращитовидных желез,
- методы профилактики и лечения эндемического зоба, гипотиреоза, ДТЗ,
- лекарственные препараты для профилактики и лечения заболеваний ЩЖ.

Студент должен уметь

- собрать анамнез и провести объективное исследование ребенка с заболеванием ЩЖ,
- выявить наличие характерных клинических синдромов (синдром зоба, синдром гипотиреоза или гипертиреоза) и определить ведущий синдром,
- составить план обследования,
- проанализировать и интерпретировать имеющиеся данные лабораторных и инструментальных методов обследования,
- обосновать и поставить диагноз, сформулировав его в соответствии с классификацией,
- составить план лечения и диспансерного наблюдения,
- назначить профилактику эндемического зоба,
- оказать неотложную помощь при тиреотоксическом и гипокальциемическом кризе на догоспитальном этапе.

Студент должен владеть

- современными методами оценки физического и полового развития ребенка,
- методикой визуальной оценки и пальпацией щитовидной железы,
- методами профилактики и лечения эндемического зоба,
- основными навыками первой врачебной помощи при urgentных состояниях (тиреотоксический криз, гипотиреоидная кома, гипокальциемический криз).

Вопросы для самоподготовки по теме занятия

1. Анатомия и физиология щитовидной и паращитовидных желез. Гормоны ЩЖ и их биологическое действие. Регуляция функции ЩЖ и методы ее исследования. Физиология фосфорно-кальциевого обмена. Регуляция активности паращитовидных желез. Эффекты паратгормона.
2. Диффузный нетоксический зоб: определение, этиология, патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз. Консенсус по профилактике эндемического зоба. Состояние зобной эндемии и организация йодной профилактики в Свердловской области.
3. Врожденный гипотиреоз: эпидемиология, этиология, патогенез, классификация, возрастные особенности клинических проявлений, диагностика, организация и результаты неонатального скрининга, дифференциальный диагноз, лечение, диспансерное наблюдение, прогноз, профилактика. Приобретенный гипотиреоз. Причины. Клинические проявления. Диагностика. Лечение.
4. Хронический аутоиммунный тиреоидит: эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, дифференциальный диагноз, лечение, диспансерное наблюдение, прогноз.
5. Диффузный токсический зоб: определение, этиология, патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз, течение и исходы, лечение, диспансерное наблюдение, прогноз, тиреотоксический криз (этиология, патогенез, клиника, диагностика, неотложная терапия, прогноз, профилактика).
6. Узловой зоб: этиология, патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз, показания к хирургическому лечению. Прогноз.
7. Гипопаратиреоз и гиперпаратиреоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз, лечение. Диагностика и неотложная терапия гипокальциемии.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ВНЕАУДИТОРНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

Основные сведения по теме болезней щитовидной железы у детей и подростков

Диффузный нетоксический зоб (ДНЗ) - понятие гетерогенное, включающее несколько тиреопатий с различным генезом. У детей выделяют три основных клинико-патогенетических варианта ДНЗ:

1. Эндемический диффузный (йоддефицитный) зоб;
2. Гипертрофическая форма аутоиммунного тиреоидита (АИТ);
3. Спорадический зоб (в генезе которого лежит генетический дефект биосинтеза тиреоидных гормонов).

Эндемический (йоддефицитный) зоб – диффузное увеличение ЩЖ, встречающееся в популяции более чем у 5% детей младшего и среднего школьного возраста. Обусловлен дефицитом поступления в организм йода и другими зобогенными факторами.

Роль **йода** в жизнедеятельности организма доказана и рассматривается как решающая в становлении высших психических функций в процессе эволюции человека. Йод является структурным компонентом гормонов ЩЖ – тиреоидных гормонов (ТГ), которые играют важную роль в жизнедеятельности человека любого возраста, но особенно в период внутриутробной и ранней постнатальной жизни: определяют процессы эмбриогенеза и формирования всех органов и систем, формирование и развитие мозга, активность течения всех метаболических процессов. Установлено, что нарушения, вызванные дефицитом йода на этапе внутриутробного развития и в раннем детском возрасте, являются необратимыми и практически не поддаются лечению и реабилитации. Вместе с тем, развитие ЙДЗ может быть предотвращено.

Этиопатогенез йоддефицитных заболеваний. Недостаточное поступление йода в организм приводит к снижению биосинтеза и секреции гормонов ЩЖ – тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) и к повышению ТТГ, что стимулирует

механизмы захвата йода щитовидной железой, ускорение конверсии Т4 и Т3 в крови и тканях, гипертрофию и гиперплазию ЩЖ. В результате ЩЖ увеличивается и формируется зоб. Формирование зоба является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание гомеостаза ТГ в организме. В дальнейшем, если сохраняется дефицит йода, компенсаторные возможности ЩЖ истощаются, активация и увеличение ТТГ не приводят к увеличению биосинтеза тироксина, формируется субклинический, а затем и явный гипотиреоз. Гипотироксинемия беременной, до начала функционирования собственной ЩЖ плода (первые 12 недель), негативно влияет на процессы эмбриогенеза и развитие ЦНС. В регионах с дефицитом йода существует зависимость между выраженностью гипотиреоза у матери на ранних сроках беременности и степенью поражения нервной системы у плода, поскольку ТГ влияют на дифференциацию и миелинизацию нейронов, их мультипликацию, миграцию и апоптоз.

Клинические проявления. Самым распространенным проявлением йодной недостаточности является зоб. Однако современные знания позволяют выделить целый ряд других проявлений в зависимости от возраста и степени йоддефицита (табл. 1).

Диагностика ЙДЗ. Оценка тяжести ЙДЗ проводится в соответствии с рекомендациями ВОЗ по параметрам:

- а. Клиническим - определение частоты зоба в популяции по данным пальпаторного и /или УЗИ - обследования ЩЖ;
- б. Биохимическим - *йодурия* (определение концентрации йода в разовых порциях мочи у детей препубертатного возраста с оценкой медианы йодурии); *уровень неонатального ТТГ*.

Визуально-пальпаторная оценка ЩЖ включает определение степени увеличения с одновременной оценкой особенностей поверхности, консистенции различных ее отделов, смещаемости при глотании, характера увеличения (диффузное, узловое), пульсации сосудов. С 1994 года в мире по

Спектр проявлений йододефицитных заболеваний (Hetzel В., 1993)

Период онтогенеза	Йододефицитная патология
Фетальный период	Спонтанные выкидыши Преждевременные роды Врожденные пороки развития Повышение перинатальной и детской смертности Неврологический кретинизм (умственная отсталость, гипотиреоз, глухонмота, спастическая диплегия)
Новорожденные	Неонатальный гипотиреоз Врожденный зоб
Дети и подростки	Зоб Гипотиреоз Нарушения умственного и физического развития (задержка роста) Задержка полового созревания
Взрослые	Зоб и его осложнения Гипотиреоз Нарушения репродуктивной функции Анемия беременных Акселерация атеросклероза
Любой возраст	Нарушения когнитивной функции Вторичное ИДС Повышена частота хронической соматической патологии Акселерация атеросклероза

рекомендации ВОЗ используется более упрощенная и доступная врачам всех специальностей классификация размеров ЩЖ, международный характер которой позволяет сравнивать данные из различных стран:

- **Степень 0** - зоба нет.
- **Степень 1** - зоб не виден, но пальпируется, при этом размеры его долей больше дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого.
- **Степень 2** - зоб пальпируется и виден на глаз.

Рекомендуется использовать данную классификацию для оценки размеров ЩЖ и в клинических целях, и для проведения эпидемиологических исследований.

Наиболее адекватное представление о размерах ЩЖ дает *проведение УЗИ ЩЖ* линейным датчиком 7,5 – 12 МГц – определяются объем, эхогенность и структура ЩЖ, что позволяет с высокой точностью выявлять узловые и кистозные образования, а также признаки АИТ (гиперэхогенные включения точечного и/или линейного характера на фоне общего снижения эхогенности и очагов. Объем каждой доли подсчитывается путем перемножения ширины (Ш), длины (Д) и толщины (Т) с коэффициентом поправки на эллипсоидность 0,479.

$$\text{Объем} = (\text{ШП} \times \text{ДП} \times \text{ТП}) + (\text{ШЛ} \times \text{ДЛ} \times \text{ТЛ}) \times 0,479$$

По международным нормативам при использовании УЗИ у взрослых лиц (старше 18 лет) зоб диагностируется, если объем железы у женщин превышает 18 мл, у мужчин - 25 мл. У детей наиболее целесообразно использование нормативов объема ЩЖ, рассчитанных относительно площади поверхности тела (табл. 2).

Таблица 2

Норматив объема щитовидной железы у детей (мл/м²)

(Верхний предел нормальных значений (97 перцентиль) для объема ЩЖ (в мл) в расчете на площадь поверхности тела у детей, проживающих в условиях нормального обеспечения йодом. (F. Delange et al. European Journal of Endocrinology, 1997, v. 136, pp. 180-187)

Площадь поверхности тела (м ²)	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
Мальчики	4,7	5,3	6,0	7,0	8,0	9,3	10,7	12,2	14,0	15,8
Девочки	4,8	5,9	7,1	8,3	9,5	10,7	11,9	13,1	14,3	15,6

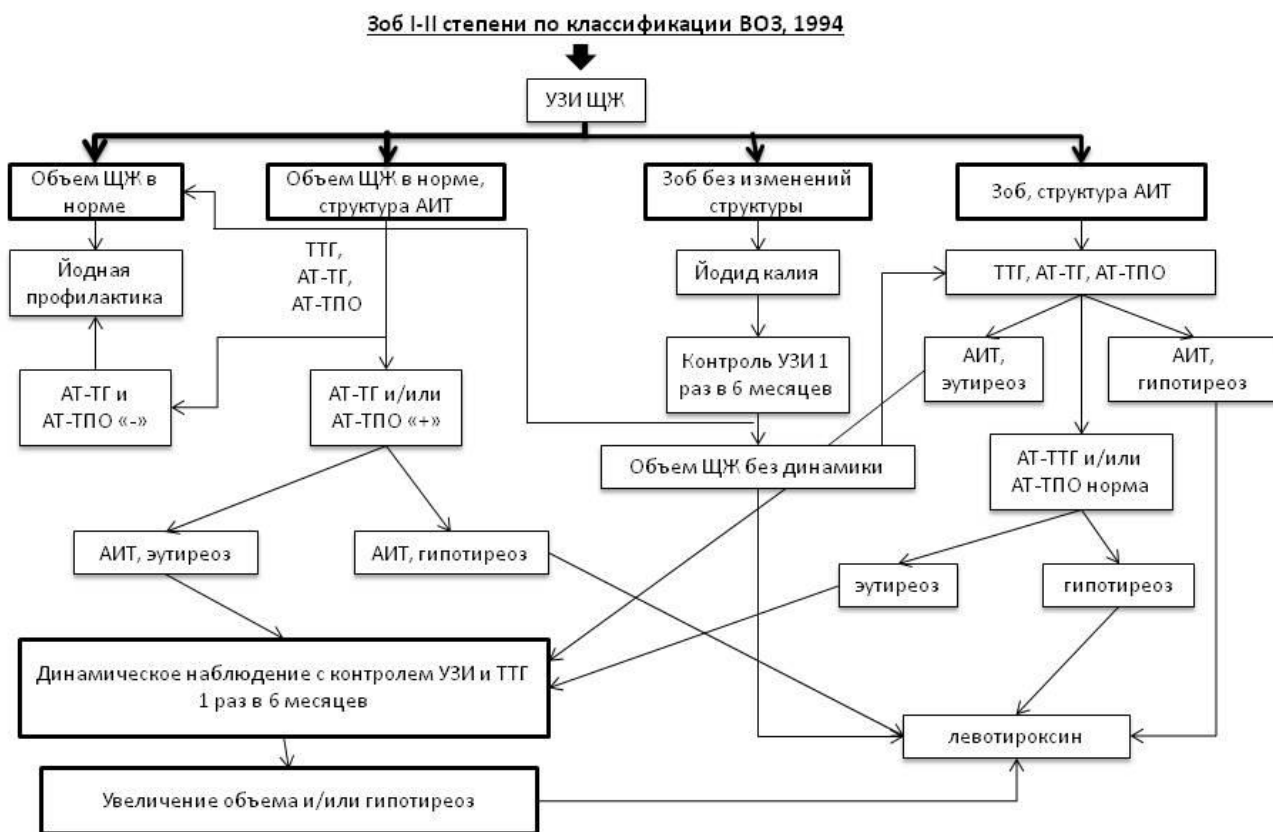
Площадь поверхности тела рассчитывается по номограмме или по формуле:

$$\text{ППТ} = \text{В}^{0,425} \times \text{Р}^{0,725} \times 71,84 \times 10^{-4}, \text{ где В - вес в кг, Р - рост в см.}$$

При наличии диффузного увеличения ЩЖ по данным пальпации и/или увеличения ее объема по отношению к площади поверхности тела, после

исключения аутоиммунного тиреоидита устанавливается
 диагноз "Эндемический зоб 1 или 2 степени" (рис.1).

Алгоритм дифференциальной диагностики и лечения диффузного нетоксического зоба у детей пубертатного возраста



Кияев А.В., 2002 г.

Рис.1. Алгоритм диагностики и лечения ДНЗ у детей пубертатного возраста

Степень выраженности йодного дефицита, определяемая по частоте зоба в популяции, представлена в табл.3.

Таблица 3

Эпидемиологические критерии оценки тяжести йодного дефицита, основанные на распространенности зоба в популяции (ВОЗ, 2001 г.)

Степень выраженности йодного дефицита	Дефицит йода отсутствует	Легкая	Средней тяжести	Тяжелая
Частота зоба	Менее 5%	5–19,9 %	20–29,9 %	Более 30%

В связи с высокой амплитудой колебаний индивидуальных концентраций йода в моче для оценки степени выраженности йодного дефицита используется медиана йодурии (табл. 4).

Таблица 4

Эпидемиологические критерии оценки тяжести йодного дефицита в зависимости от уровня йода в моче (популяционные исследования)

Медиана концентрации йода в моче, мкг/л	Выраженность йодного дефицита
Менее 20	Тяжелый дефицит йода
20 - 49	Дефицит йода средней тяжести
50 - 99	Легкий дефицит йода
100 - 200	Нормальный уровень потребления йода
201 - 299	Умеренно повышенное потребление йода
Более 300	Увеличенное потребление йода

Методами йодной профилактики являются:

- **Массовая** – профилактика в масштабе популяции путем йодирования продуктов питания, в первую очередь, поваренной соли.
- **Групповая** - прием йодсодержащих препаратов «группами риска» по развитию ЙДЗ: дети до 18 лет; женщины, планирующие беременность; беременные, кормящие. В приказе МЗ РФ № 50 от 19.01.07 о родовом сертификате рекомендован прием калия йодида на протяжении всей беременности и весь период лактации (2007 г.) по 200 – 250 мкг йода в день. Если беременная не принимала препараты йода до зачатия, следует назначить их сразу при постановке на учет в женской консультации, и принимать в течение всей беременности и лактации.

Для удовлетворения потребности организма в йоде у детей до 18 лет рекомендуются следующие нормы ежедневного приема (ВОЗ, 1996):

- для детей грудного возраста – 50 мкг
- для детей от 2 до 6 лет – 90 мкг
- для детей от 7 до 12 лет – 120 мкг
- для подростков – 150 – 200 мкг.
- **Индивидуальная** - профилактический прием дозированных препаратов, обеспечивающих физиологическую ежедневную потребность в йоде у отдельных лиц.

Врожденный гипотиреоз (ВГ) – одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний ЩЖ у детей, в основе которого лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, приводящая к задержке развития всех органов и систем. Частота ВГ в РФ колеблется от 1 случая на 2000 – 5000 новорожденных.

Этиопатогенез. Врожденный гипотиреоз представляет собой гетерогенную по этиологии группу заболеваний, обусловленных либо морфо-функциональной незрелостью ЩЖ или гипоталамо-гипофизарной системы, либо их повреждением во внутриутробном периоде. В подавляющем большинстве случаев (85-90%) имеет место первичный ВГ, обусловленный дисгенезией ЩЖ (эктопия, агенезия, гипоплазия). Вероятно, причиной дисгенезии ЩЖ могут быть и генетические факторы, и факторы внешней среды. С внедрением в практику методов молекулярно-генетического анализа во многом изменились взгляды на этиологию ВГ. В настоящее время удалось выявить ряд генов, мутации которых приводят к нарушениям эмбриогенеза ЩЖ. Например, идентифицировано три транскрипционных фактора, участвующих в закладке и дифференцировке ЩЖ – PAX-8 (paired domain homeobox), TTF-1, TTF-2 (thyroid transcription 1 и 2).

Причиной ВГ могут быть врожденные нарушения гормоногенеза в ЩЖ:

- нарушение органификации йода (вследствие дефектов пероксидазы или системы, генерирующей H_2O_2);
- нарушение дейодиназы йодтирозинов;
- нарушение синтеза или транспорта тиреоглобулина;
- отсутствие способности концентрировать йод.

Описаны мутации в генах тиреоидной пероксидазы и тиреоглобулина. Доказано, что отсутствие активности тиреоидной пероксидазы ведет к снижению захвата йодида тиреоцитами, нарушению процессов органификации йодидов и к снижению синтеза тиреоидных гормонов. Дефекты транспорта йодида при ВГ могут быть связаны с мутацией NIS-гена. В генезе одной из редких форм гипотиреоза, обусловленного резистентностью тканей к тиреоидным гормонам, лежит дефект гена, кодирующего рецептор к тиреоидным гормонам. Наследование этого признака возможно как по аутосомно-рецессивному, так и аутосомно-доминантному типу.

Среди редких форм ВГ регистрируется вторичный врожденный гипотиреоз, проявляющийся изолированным дефицитом синтеза ТТГ или гипопитуитаризмом. Причиной вторичного гипотиреоза может быть дефект Pit-1 гена, мутации в котором вызывают комбинированный дефицит СТГ, ПРЛ и ТТГ, или дефект Prgor-1 гена – транскрипционного фактора, вызывающего дефицит СТГ, ПРЛ, ТТГ, ГТГ.

В основе любой формы ВГ лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, недостаточность которых приводит к снижению анаболических процессов - нарушаются процессы роста, дифференцировки всех органов и систем организма, задерживается развитие ЦНС. Необратимость повреждения ЦНС при поздно начатом лечении тиреоидными гормонами связана с особенностями нейrogenеза у новорожденного и ребенка первых 6 месяцев жизни.

Клиника. В первые дни и недели после рождения характерные клинические признаки гипотиреоза практически отсутствуют. Вместе с тем, крайне важно в

первую декаду жизни ребенка поставить диагноз и назначить заместительную терапию. В раннем клиническом скрининге на врожденный гипотиреоз может быть использована шкала Апгар (табл. 5). При сумме баллов более 5 – случай подозрителен на врожденный гипотиреоз.

Таблица 5

**Шкала Апгар для диагностики врожденного гипотиреоза у
новорожденных**

Клинический признак	Баллы
Пупочная грыжа	2
Отечное лицо	2
Запоры	2
Женский пол	1
Бледность, гипотермия кожи	1
Увеличенный язык	1
Мышечная гипотония	1
Желтуха более 3-х недель	1
Шелушение и сухость кожи	1
Открытый задний родничок	1
Беременность более 40 недель	1
Масса тела при рождении более 3500 г	1

На 3-4-м месяце жизни, если не начато лечение, появляются такие симптомы как плохая прибавка в массе тела, гипотермия, бледность и сухость кожи с субиктеричным оттенком, мышечная гипотония, метеоризм, запоры.

С 5-6-месячного возраста при отсутствии лечения на первый план выступает нарастающая задержка психомоторного и физического развития ребенка, характерно позднее прорезывание зубов и позднее закрытие родничков. Пропорции тела приближаются к хондродистрофичным, характерна мышечная гипотония и расхождение прямых мышц живота.

Выражены изменения со стороны сердца: расширение границ сердца, глухость тонов, брадикардия, функциональный шум, уменьшение пульсового давления. Отстает развитие моторики и речевое развитие, дети вялые, поздно начинают сидеть и ходить. Диурез снижен, характерны запоры.

По степени тяжести первичный гипотиреоз подразделяют на:

- латентный (субклинический) – повышен уровень ТТГ при нормальном уровне сТ4;
- манифестный – повышен ТТГ при сниженном уровне сТ4 с наличием клинических проявлений;
- компенсированный;
- декомпенсированный;
- тяжелого течения (осложненный), при котором имеются тяжелые осложнения: кретинизм, сердечная недостаточность, выпот в серозные полости, вторичная аденома гипофиза. Осложненный гипотиреоз (как правило, поздно диагностированный) без своевременно назначенной заместительной гормональной терапии или отмене терапии может привести к развитию гипотиреоидной комы.

Диагностика. С целью ранней диагностики ВГ всем новорожденным проводится неонатальный скрининг путем определения уровня ТТГ в сухих пятнах крови. Дети с повышенным уровнем ТТГ (≥ 20 мкЕД/мл, в крови $> 9,0$ мкЕД/мл) требуют срочного уточнения диагноза.

Обследование и дальнейшее наблюдение детей осуществляется в 3 этапа:

- 1 этап - родильный дом;
- 2 этап – медико-генетическая лаборатория;
- 3 этап – детская поликлиника.

1 этап – родильный дом. У всех доношенных новорожденных на 4-5 день жизни (у недоношенных – на 7-14 день) берется кровь (чаще из пятки) и в виде капель (6-8) наносится на специальную фильтровальную бумагу. Все образцы крови отсылаются в медико-генетическую лабораторию.

2 этап - медико-генетическая лаборатория, где в сухих пятнах крови определяется уровень ТТГ. Норма уровня ТТГ (для иммунодиагностической системы «Дельфия») в сыворотке составляет $< 20,0$ мкЕД/мл (в крови $< 9,0$ мкЕД/мл). Все образцы с уровнем ТТГ в сыворотке крови выше $20,0$ мкЕД/мл (в крови выше $9,0$ мкЕД/мл) должны быть проверены повторно. Если уровень ТТГ в сыворотке составляет $40-100$ мкЕД/мл, то с большей долей вероятности можно заподозрить ВГ. В этих случаях повторно определяется не только ТТГ, но и свободный Т4 (сТ4). Если уровень ТТГ превышает 100 мкЕД/мл, вероятность ВГ очень велика и необходимо сразу же начинать лечение.

3 этап – детская поликлиника. При повторном выявлении высокого уровня ТТГ из медико-генетической лаборатории в поликлинику по месту жительства поступает уведомление о необходимости срочного забора крови на определение уровня ТТГ и сТ4 в сыворотке крови. На этом этапе за детьми с ВГ ведется динамическое наблюдение педиатра и эндокринолога. Контроль ТТГ и сТ4 в сыворотке крови проводится каждые 2 недели после начала заместительной терапии (до нормализации сТ4). Дальнейшие контрольные исследования на 1 году жизни проводятся каждые 2-3 месяца, после года – каждые 3-4 месяца.

При вторичном гипотиреозе уровень ТТГ обычно в норме, а уровень сТ4 снижен.

В динамике наблюдения в план обследования входит определение в сыворотке крови тиреоглобулина, уровень которого снижен при гипо- или аплазии ЩЖ. Уровень АТ-ТПО рекомендуется определять у новорожденных с гипотиреозом от матерей с АИТ. Проводится контроль ОАК для выявления анемии, биохимии крови для выявления дислипидемии (гиперхолестеринемии), гипербилирубинемии; ЭКГ; УЗИ ЩЖ, по показаниям - радиоизотопное сканирование ЩЖ (с 5 лет), оценка костного возраста.

Лечение. Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов должна быть начата сразу же после установления диагноза (не позднее

первого месяца жизни). Левотироксин натрия (коммерческие названия – L-тироксин, эутирокс) совершенно идентичен природному гормону человека тироксину. Доза препарата подбирается индивидуально. Вся суточная доза дается во время утреннего кормления или за 30 – 40 мин до завтрака.

Расчет дозы левотироксина:

- у доношенных новорожденных - 10,0–15,0 мкг/кг/сутки или 150–200 мкг/м²;
- у недоношенных новорожденных 8,0–10,0 мкг/кг/сут;
- у детей старше 1 года - 100– 50 мкг/м² (от 4 - 6 до 8 мкг/кг/сут).

Критерии адекватности терапии ВГ:

- нормальный уровень свТ4 (нормализуется через 1-2 недели после начала лечения);
- нормальный уровень ТТГ (нормализуется через 3-4 недели лечения);
- нормальные значения показателей физического развития;
- нормальные темпы нервно-психического развития;
- соответствие костного возраста паспортному.

Диспансерное наблюдение включает постоянное наблюдение у педиатра и специалистов разного профиля (эндокринолога, невролога, логопеда, сурдолога, психолога и др). Дети с ВГ в большинстве случаев имеют возможность достижения оптимального физического и умственного развития.

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) - системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору ТТГ и проявляющееся повышением продукции тиреоидных гормонов щитовидной железой с развитием синдрома тиреотоксикоза.

Этиопатогенез. Заболевание впервые описали Роберт Джеймс Грейвс в 1835 году в Дублине (Ирландия), а в 1840 году – немецкий врач Карл Адольф фон Базедов в Мерзебурге (Германия) (“мерзебургская триада Базедова” – экзофтальм, тахикардия, зоб). В России заболевание встречается достаточно редко (примерно 0,1/100 000). Девочки заболевают в 6-8 раз чаще. Болезнь

Грейвса является многофакторным заболеванием, при котором генетически обусловленная иммунная реакция опосредуется средовыми факторами.

Генетические факторы. Заболевание нередко носит наследственный характер. У родственников детей с ДТЗ значительно с большей частотой выявляются антитиреоидные антитела. Роль генетической предрасположенности в патогенезе болезни Грейвса (БГ) по сравнению с факторами окружающей среды достигает 80%. К настоящему времени описано много потенциальных локусов предрасположенности к БГ. Многие исследования выявляли ассоциацию болезни Грейвса с HLA-DR3 для лиц европейской расы и различные ассоциации других аллелей HLA для других этнических групп. Вторым геном, полиморфизм которого ассоциирован с болезнью Грейвса, является CTLA-4, кодирующий ключевую регуляторную молекулу на поверхности Т-лимфоцитов, функцией которой является завершение иммунного ответа. Ген CTLA-4 имеет важное значение для иммунной толерантности. Но ассоциация его аллелей с БГ еще меньше, чем для HLA. Однако, ни один из известных локусов (HLA-DR3 и CTLA-4) не может объяснить патогенез поражения ЩЖ. Вероятно, речь идет о множественном наследовании, при котором каждый фактор вносит отдельный незначительный вклад, но его крайне трудно идентифицировать.

Факторы окружающей среды. Провоцирующими факторами БГ являются стресс, инфекции, травмы, курение, лекарственные средства, а также экологические факторы. С научной позиции большой интерес представляют ятрогенные причины, способствующие развитию болезни Грейвса. В частности, описано несколько случаев развития заболевания на фоне назначения иммуномодуляторов, таких как β -интерферон (β -IFN).

Антитела к рецептору ТТГ. Центральную роль в патогенезе ДТЗ играют нарушения в Т-клеточном звене иммунитета. Многие иммунологические аспекты БГ сходны с таковыми при классическом аутоиммунном тиреоидите (аутоиммунном гипотиреозе), и эти заболевания в ряде случаев встречаются в

одной и той же семье. При этом факторы, которые обуславливают развитие различных вариантов аутоиммунного заболевания ЩЖ у лиц со сходной генетической предрасположенностью, до настоящего времени остаются неизвестными. Сама по себе ЩЖ является местом, где осуществляется синтез аутоантител, но только на поздних стадиях заболевания. При этом не вполне понятно, какой цитокиновый профиль – Th1 или Th2 – может экспрессироваться в ЩЖ, что, возможно, обусловлено большой продолжительностью и разнообразием аутоиммунного ответа. Появляется все больше данных, что определяющим звеном патогенеза аутоиммунных заболеваний ЩЖ является снижение функции антигенспецифических Т-супрессоров. Активированные Т-хелперы, продуцируя цитокины, повреждают тиреоидную ткань, способствуя продукции В-лимфоцитами специфических аутоантител (тиреоблокирующих, как при АИТ, или тиреостимулирующих, как при ДТЗ). Сами клетки ЩЖ экспрессируют ряд провоспалительных молекул в ответ на действие цитокинов и сублетальных атак комплемента, которые могут происходить при БГ (антигены HLA класса II, молекулы адгезии и CD40). В результате сам тиреоцит может влиять на прогрессирование аутоиммунного процесса.

К настоящему времени стало практически очевидно, что последним этапом патогенеза болезни Грейвса является выработка тиреостимулирующих иммуноглобулинов (ТСИ). Основное значение в патогенезе БГ придается образованию стимулирующих антител к рецептору ТТГ (АТ–pТТГ). Эти антитела связываются с рецептором ТТГ, приводят его в активное состояние, запуская внутриклеточные системы (каскады цАМФ и фосфоинозитолов), которые стимулируют захват щитовидной железой йода, синтез и высвобождение тиреоидных гормонов, а также пролиферацию тироцитов. В результате развивается синдром *тиреотоксикоза*, доминирующий в клинической картине БГ. Однако полное понимание структурных и

функциональных взаимоотношений АТ-рТТГ с самим рецептором, как и патогенеза БГ в целом, еще не достигнуто.

Вероятнее всего, наличие различных вариантов антител к рТТГ, индивидуальные особенности реагирования тиреоцита с антителами и регуляции аутоиммунного процесса, определяют особенности клинического течения болезни Грейвса, в частности ее тяжести, степени увеличения ЩЖ и прогноза эффективности тиреостатической терапии.

Клинические проявления ДТЗ. Клиническая картина БГ определяется синдромом тиреотоксикоза с характерным нарушением функции всех органов и систем. Классическая триада симптомов: зоб, экзофтальм, тахикардия встречается у большинства пациентов.

Увеличение ЩЖ является наиболее характерным признаком ДТЗ. При этом нет полного параллелизма между размерами зоба и тяжестью тиреотоксикоза.

Характерно *прогрессирующее похудение* (часто на фоне повышенного аппетита) и быстрое развитие симптомов.

Отмечается *нарушение деятельности нервной системы*. Часто первыми проявлениями заболевания у ребенка являются изменения поведения. У детей появляется нервозность, плаксивость, эмоциональная неустойчивость, неусидчивость, нарушение сна, внутреннее беспокойство, быстрая утомляемость, общая и мышечная слабость, дрожание рук (иногда и всего тела), потливость. Среди двигательных нарушений наиболее характерными являются гиперкинезы по типу хореи. При осмотре ребенок не может спокойно сидеть на одном месте, выявляется мелкий тремор пальцев рук, языка и век.

Нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы является одним из ранних симптомов заболевания. Характерна постоянная тахикардия, акцентуация тонов, признаки гипертрофии левого желудочка

функционального характера, повышение систолического и снижение диастолического АД.

При ДТЗ страдает *функция надпочечников*, что проявляется общей слабостью, гиперпигментацией кожных покровов, снижением диастолического АД.

Отмечаются также изменения функции других систем организма и нарушение углеводного и липидного обмена.

Диагностика ДТЗ. Лабораторная диагностика: при подозрении на БГ необходимо определить уровень ТТГ в крови высокочувствительным методом и уровни свободных гормонов ЩЖ - Т4 и Т3. Патогномоничным для тиреотоксикоза является очень низкий уровень ТТГ и повышение обоих или одного из тиреоидных гормонов. Для подтверждения БГ в сыворотке крови определяется концентрация АТ- рТТГ (антител к рецептору ТТГ), повышенный уровень которых подтверждает наличие БГ.

Инструментальная диагностика включает проведение:

- ультразвукового исследования ЩЖ: при БГ выявляется диффузное увеличение объема, снижение эхогенности, усиление кровотока в ЩЖ.
- сцинтиграфии ЩЖ (проводится только по показаниям эндокринолога).

Принципы и цели лечения ДТЗ. Учитывая низкую заболеваемость, дети и подростки с ДТЗ должны быть сконцентрированы в региональных центрах детской эндокринологии, у специалистов, обладающих достаточным практическим опытом в наблюдении подобных больных.

В настоящее время существует три метода лечения ДТЗ:

- 1) консервативная терапия;
- 2) хирургическое лечение (тиреоидэктомия);
- 3) терапия радиоактивным йодом.

Однако, ни один из этих методов не являются патогенетическим, т.к. не влияют на продукцию и активность АТ-рТТГ. Все они направлены на ликвидацию тиреотоксикоза путем подавления выработки тиреоидных

гормонов, на достижение стойкой ремиссии или на поддержание эутиреоза в течение временного интервала, необходимого для проведения радикального лечения, когда это будет наиболее безопасно и /или будет лучше переноситься. Цель лечения БГ– достижение ремиссии, то есть стойкой нормализации уровня тиреоидных гормонов.

Консервативная терапия. Лечение детей с БГ начинают в условиях детского эндокринологического отделения. В качестве тиреостатической терапии используются препараты из группы тионамидов – тиамазол (МНН), тирозол, мерказолил (торговое название).

Средние суточные дозировки тиамазола составляют: до 1 года – 1,25 мг/сут; от 1 до 5 лет – 2,5–5 мг/сут; от 5 до 10 лет – 5-10 мг/сут; от 10 до 18 лет – 10-20-30 мг/сут. Суточная доза делится на 2 - 3 приема. Тиамазол выпускается в таблетках по 5 или 10 мг. После достижения стойкого эутиреоза (обычно через 6 недель от начала приема препарата) эндокринолог последовательно в течение 2-3-х недель снижает дозу на 30–50% от исходной. В дальнейшем осуществляется длительный прием «поддерживающей» дозы тиамазола, которая определяется индивидуально под контролем эндокринолога. Минимальная длительность лечения тиамазолом у детей составляет не менее 1-1,5 лет. В случае отсутствия рецидивов тиреотоксикоза в течение 1–1,5 лет терапии, дальнейшая тактика должна строиться на определении АТ-рТТГ (*нормальный уровень – отмена; повышенный – продолжение лечения еще 3-6 месяцев или решение вопроса о радикальном вмешательстве*). Однако нормальный уровень АТ-рТТГ в момент отмены терапии не гарантирует защиту от развития рецидива в будущем, в то время как повышенный уровень – несет высокий риск рецидива в течение первого года после отмены.

Хирургическое лечение болезни Грейвса. Показания к оперативному лечению:

1. отсутствие стойкой ремиссии;

2. непереносимость тиреостатических препаратов;
3. рецидивирующее течение тиреотоксикоза на фоне терапии;
4. большие размеры зоба (у подростков >30 мл);
5. отказ от терапии радиоактивным йодом при неэффективности

медикаментозной терапии.

Оперативное лечение детей и подростков с ДТЗ должно проводиться в специализированных медицинских учреждениях, обладающих необходимым практическим опытом и современными условиями для хирургических вмешательств на ЩЖ (отделения эндокринной хирургии), что позволит существенно снизить частоту послеоперационных осложнений. Рекомендуемый объем вмешательства (*тиреоидэктомия*) является гарантией пожизненной ремиссии заболевания. Выполнение операций меньшего объема в детском возрасте несет высокий риск развития рецидива тиреотоксикоза в будущем. В послеоперационном периоде обязательно определяется в крови уровень свободного кальция и паратгормона с последующим назначением препаратов кальция и витамина D. Заместительная терапия левотироксином назначается сразу после операции.

Диспансерное наблюдение осуществляет эндокринолог. После начала терапии наблюдение за детьми, принимающими тиамазол, осуществляется не реже 1 раза в месяц. В план обследования входит:

- клиническое обследование;
- определение уровней гормонов ЩЖ (сТ4 каждые 2-3 недели до достижения поддерживающей дозы, затем каждые 2-3 месяца), ТТГ (через 2 - 3 месяца от начала лечения, затем каждые 2 месяца);
- ОАК с определением лейкоцитарной формулы;
- биохимический анализ крови (ежемесячно);
- определение уровня АТ- рТТГ через 6 месяцев после начала терапии, затем 1 раз в 3 месяца.

В случае интеркуррентных заболеваний лабораторные исследования проводятся чаще, в зависимости от состояния ребенка.

При регулярном приеме антитиреоидных препаратов и при отсутствии осложнений и проблем с режимом приема и образом жизни пациента возможно наступление длительной ремиссии и восстановление нарушенного гомеостаза.

Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз – это синдром, который проявляется гипокальциемией и обусловлен нарушением синтеза, секреции или периферического действия паратгормона (ПТГ). Гипопаратиреоз относится к редким заболеваниям (у 0,3 – 0,4 % населения) и может возникнуть в любом возрасте, приводя к нарушению фосфорно-кальциевого обмена.

Этиопатогенез. Этиология синдрома гипопаратиреоза гетерогенна (табл.6). У детей и подростков наиболее частой причиной заболевания является одно из наследственных заболеваний, сопровождающихся нарушением эмбриогенеза или аутоиммунной деструкцией паращитовидных желез, а также дефектами рецепторов ПТГ в тканях-мишенях. Кроме того, встречается и послеоперационный гипопаратиреоз.

Аутоиммунный гипопаратиреоз чаще всего является компонентом наследственного заболевания – аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа (АПС-1), причина которого – мутация в гене AIRE (autoimmune regulator). Данное заболевание проявляется классической триадой: кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз и хроническая надпочечниковая недостаточность. В динамике заболевания также могут развиваться «малые» компоненты: алоpecia, витилиго, СД, аутоиммунный гепатит, гипотиреоз, В12– дефицитная анемия, интерстициальный нефрит, гипогонадизм и другие.

Таблица 6

Этиология гипопаратиреоза

(Е.М. Орлова, 2014)

Нозология	Клинические особенности	Ген, дефект	Тип наследования
Наследственные варианты			
<i>С низким уровнем паратгормона</i>			
Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПС-1)	Хронический кожно-слизистый кандидоз, надпочечниковая недостаточность, алопеция и др. аутоиммунные нарушения	<i>AIRE</i>	АР (аутосомно-рецессивный)
Синдром Ди Джорджи (VELOCARDIOFACIAL синдром, CATCH22-с-ом)	Аплазия тимуса и паращитовидных желез, пороки сердца, пороки лицевого скелета	Делеция 22q11, делеция 10p3	В основном спорадические случаи, редко АД
Семейный изолированный гипопаратиреоз	Нет других проявлений, кроме гипопаратиреоза	<i>PTH, GCM2</i> и др.	АД, АР
Синдром Бараката (HRD-синдром)	Нейросенсорная тугоухость, аномалии почек	<i>GATA3</i>	АД (аутосомно-доминантный)
Синдромы Кенни-Каффи, Саньяд-Сакати	Задержка умственного развития, низкорослость, микроцефалия, врожденные аномалии глаз	ТВСЕ	АР
Митохондриальная энцефалопатия (MELAS-с-м)	Лактат ацидоз, инсультоподобные состояния	Дефекты митохондриальной ДНК	-
Гипомагниемия	Нефрокальциноз с гиперкальциурией и гипермагниурией, патология глаз (колобома, миопия, нистагм)	Claudin 16, 19, TRPM6	АД, АР
Синдром Кернса-Сейра	Наружная офтальмоплегия,	Дефекты митохон-	Наследование по

	кардиомиопатия, птоз, сахарный диабет	материнской ДНК	материнской линии
<i>С нормальным или низким уровнем паратгормона</i>			
Аутосомно-доминантная гипокальциемия	гиперкальциурия	<i>CaSR</i>	АД
<i>С высоким уровнем паратгормона</i>			
Псевдогипопаратиреоз типа 1a (остеодистрофия Олбрайта)	Ожирение, лунообразное лицо, низкорослость, задержка умственного развития, брахидактилия (укорочение IV и V метакарпальных костей), подкожные кальцификаты	<i>GNAS</i>	АД
Псевдогипопаратиреоз типа 1b	-	Дефекты метелирования гена <i>GNAS</i>	АД
Остеопетроз (мраморная болезнь)	-	<i>TNFSF11, CA2, CLCN, CLCN7, OSTM1</i> и др.	АД, АР
Приобретенные варианты			
Послеоперационный гипопаратиреоз	Последствия тиреоидэктомии, паратиреоидэктомии	-	-

Клинические проявления. Гипопаратиреоз может протекать бессимптомно или иметь все признаки недостаточности паращитовидных желез. Одним из основных проявлений гипопаратиреоза является гипокальциемия, приводящая к нарушению нервно-мышечной передачи. Судорожный синдром – самое яркое и тяжелое проявление гипокальциемии, которое может ограничиваться спазмом отдельных мышц лица или конечностей («рука акушера», «конская стопа»), либо судороги могут быть генерализованными. Гипокальциемия может проявляться ларингоспазмом, болями и парестезиями в мышцах лица, стоп, голени, нарушением сердечного ритма (синдром удлиненного интервала QT). При осмотре могут определяться:

- Симптом Хвостека – сокращение мимических мышц при постукивании над верхнечелюстной дугой вдоль проекции лицевого нерва;
- Симптом Труссо – сдавление манжетой тонометра в области плеча (на 5 – 15 мм рт ст выше систолического) в течение 2-3 минут провоцирует карпопедальный спазм (сведение пальцев с ульнарной девиацией кисти).

У новорожденных гипокальциемия может проявляться обильными срыгиваниями, генерализованными судорогами, апноэ.

Это заболевание особенно характерно для синдрома Кернса–Сейра в сочетании с наружной офтальмоплегией, пигментной дегенерацией сетчатки, миопатией, кардиомиопатией. Синдром Ди Джорджи, обусловленный микроделециями хромосомы (22q22.3) встречается довольно часто (1:4000) у новорожденных. Для него характерны врожденные пороки развития: иммунодефицит вследствие гипо-/аплазии тимуса; пороки сердца, своеобразный фенотип (микрогнатия, низкопосаженные уши, расщелина верхнего неба); аплазия паращитовидных желез. У детей с длительной гипокальциемией выявляется гипоплазия зубной эмали, катаракта, кальцинаты в области базальных ганглиев, выявляемые при КТ головного мозга (синдром Фара).

Диагностика. Низкий уровень кальция в сочетании с высоким уровнем фосфора – это диагностический критерий гипопаратиреоза. Наиболее

информативно определение уровня ионизированного кальция (Ca^{++}). Дальнейшее обследование направлено на диагностику нозологической формы.

Лечение. Основным методом лечения гипопаратиреоза является назначение препаратов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) в индивидуально подобранной дозе по уровню ионизированного кальция в крови (Ca^{2+}), контролируемого 1 раз в 3 дня. Стартовая доза витамина D:

- при уровне $\text{Ca}^{2+} < 0,8$ ммоль/л - от 1,0 до 1,5 мкг/сутки (1 мкг = 40 МЕ);
- при уровне $\text{Ca}^{2+} = 0,8 - 1,0$ ммоль/л - 0,5 – 1 мкг/сутки.

Критерием адекватной дозы является уровень Ca^{2+} не выше средней границы нормы (1,2 ммоль/л) в течение 10 дней.

После подбора адекватной дозы контроль уровня кальция проводится постоянно с частотой 1 раз в 2 – 4 недели. Коррекция дозы проводится на основании результатов исследования уровня кальция.

Дополнительно больным назначают препараты кальция в дозе 500 - 3000 мг/сутки для обеспечения достаточного поступления кальция в организм. При выявлении гипомagneмии необходим также прием магния глицерофосфата в дозе 0,2 ммоль/кг 3 раза в день.

Экстренная неотложная помощь. Показания: генерализованные судороги, выраженные мышечные спазмы, нарушение сердечного ритма, ларингоспазм, асфиксия, потеря сознания. **Лечение:** глюконат кальция 10% 10,0 мл в/венно болюсно (у новорожденных – 1,0 мл/кг массы тела) медленно в течение 5 – 10 минут. Затем продолжать в/венное капельное введение в дозе 3-6 мл/кг/сутк до нормализации уровня кальция. После купирования симптомов гипокальциемии переводить на энтеральное введение кальция.

Деятельность студентов на практическом занятии

При курации пациента студенты должны:

- изучить жалобы ребенка и родителей на момент курации и выявить типичные жалобы для эндокринной патологии, в том числе ЩЖ;

- собрать анамнез заболевания (с учетом кратности госпитализаций и причины последней госпитализации) и анамнез жизни ребенка;
- провести полное клиническое обследование;
- оценить результаты лабораторно-инструментального обследования;
- обосновать диагноз основной и сопутствующий;
- назначить лечение: режим, лечебное питание, лекарственные препараты;
- определить возможный прогноз течения заболевания, тактику лечения, кратность диспансерного наблюдения специалистов.

Примеры построения диагноза:

Диагноз: Диффузный нетоксический (эндемический) зоб II степени.
Субклинический гипотиреоз?

Диагноз: Гипотиреоз врожденный первичный (агенезия щитовидной железы), декомпенсированный.

Диагноз: Диффузный нетоксический зоб II степени. Аутоиммунный тиреоидит.
Эутиреоз.

Диагноз: Диффузный токсический зоб II степени (Болезнь Грейвса).
Тиреотоксикоз тяжелой степени.

Диагноз: Аутоиммунный полиэндокринный синдром. Гипопаратиреоз, гипокортицизм, витилиго, онихомикоз.

Тестовые задания для самоконтроля

по теме 1 «Заболевания щитовидной и паращитовидных желез»

Во всех заданиях выберите один правильный ответ

1. Норма потребления йода беременной и кормящей матерью
 - a) 50 - 90 мкг
 - b) 100 - 120 мкг
 - c) 150 - 200 мкг
 - d) 200 – 250 мкг
2. Норма потребления йода у подростков
 - a) 200 мкг
 - b) 120 мкг

с) 90 мкг

д) 50 мкг

3. Основная причина врожденного гипотиреоза

а) Анемия у матери

б) Дисгенезия щитовидной железы

с) Образование антител к рецептору ТТГ

д) Патология ЦНС

4. УЗИ щитовидной железы позволяет

а) Дифференцировать АИТ и ДТЗ

б) Определить объем ЩЖ

с) Определить степень йодного дефицита

д) Диагностировать вирусный тиреоидит

5. Длительность лечения гипотиреоза

а) зависит от сроков нормализации ТТГ

б) зависит от сроков нормализации Т4

с) определяется возрастом ребенка

д) проводится пожизненно

Клинические задачи для самоконтроля

по теме 1 «Заболевания щитовидной и паращитовидных желез»

Задача 1. Девочка 12 лет обратилась с жалобами на повышенную утомляемость, отеки на лице, выпадение волос, сухость кожи, запоры. При обследовании выявлено снижение гемоглобина до 82 г/л, увеличение СОЭ до 25 мм/час. После консультации гематолога и эндокринолога назначено гормональное обследование и УЗИ щитовидной железы. При УЗИ выявляется диффузное снижение эхогенности ткани ЩЖ.

Уровни гормонов: ТТГ- 39 мМЕ/л, с.Т4 – 5,5 нмоль/л, также выявлено пятикратное увеличение титра а/тел к тиреоидной пероксидазе (АТПО).

Задание:

1. Выделите синдромы, скомпоновав их из имеющихся симптомов. Укажите ведущий синдром.
2. Оцените результаты проведенного обследования
3. Обоснуйте клинический диагноз и назначьте лечение

Задача 2. Юноша 16 лет поступил в кардиологическое отделение с жалобами на учащенное сердцебиение, похудение, раздражительность, плаксивость, утомляемость. Эти события начались около полугода и заставили обратиться к кардиологу. В ходе опроса установлено, что основной проблемой является утомляемость, потеря веса и приступы головокружения. В анамнезе жизни: родители здоровы, у тетки по линии отца - заболевание щитовидной железы, у мальчика - частые ангины, аппендэктомия в 14 лет. Физикальное обследование: юноша 170 см, пониженного питания, с большими глазами, не спокоен, отмечается дрожь в руках. Кожа теплая, влажная, обилие акнэ; при осмотре глаз – широкая глазная щель, выраженная инъекция склер. Щитовидная железа видна на глаз, пальпаторно – плотная. В легких – без особенностей. Сердце – легко пальпируется верхушечный толчок, видимый на глаз, тоны акцентуированы, систолический шум на сосудах, ЧСС – 98 в мин, А/Д – 140/45 мм рт. ст. Отмечается мелкий тремор вытянутых рук.

ОАК – без особенностей, в биохимическом анализе выявлено снижение уровня общего холестерина до 2,8 ммоль/л. На ЭКГ – синусовый ритм с частотой 90 – 110. Гормональный статус: ТТГ – 0,01 мМЕ/л, сТ4 – 40 нмоль/л, АТ рцТТГ выше нормы в три раза. УЗИ ЩЖ: объем 28 мл, структура неоднородная, кровоток усилен.

Задание:

1. Выделите синдромы, скомпоновав их из имеющихся симптомов. Укажите ведущий синдром.
2. При каких заболеваниях наблюдается диффузный зоб?
3. Поставьте предварительный диагноз
4. Оцените результаты проведенного обследования
4. Сформулируйте и обоснуйте клинический диагноз
5. Какие осложнения возможны у больного?
6. Ваша тактика

Задача 3. Мальчик 8 месяцев направлен на консультацию в связи с выраженной задержкой психомоторного развития. Семья переехала месяц назад из Средней Азии. Известно, что мальчик от II беременности, II родов (Старшая девочка 12 лет – здорова). После выписки из роддома отмечалась длительная желтуха, вялое сосание, запоры, медленная эпителизация пупочной ранки. Голову начал держать в 7 мес, не сидит. При осмотре: состояние средней тяжести, амимичное отечное лицо, бледно-желтая сухая кожа, мышечная гипотония, волосы редкие, сухие, ломкие. Большой родничок открыт, зубов нет. В легких без особенностей. Тоны сердца приглушены. Живот увеличен в объеме, расхождение прямых мышц живота. Печень выступает на 1,5 см ниже реберного края. Стул 1 раз в 3-4 дня. В ОАК: Нб 88 г/л, в биохимическом анализе крови: холестерин 12 г/л, общий билирубин 22,2 мкмоль/л.

Задание:

1. Ваш предположительный диагноз?
2. Оцените результаты проведенных исследований.
3. Какие дополнительные исследования необходимо провести?
4. Какая причина могла привести к развитию данной патологии?
5. Какой прогноз психомоторного развития ребенка?
6. Укажите методы ранней диагностики данного заболевания?
7. Каково лечение анемии при данном заболевании?
8. Какой из лабораторных показателей является наиболее информативным у детей с данной патологией?
9. Нуждается ли ребенок в гормональной терапии?
10. Уровень какого гормона используется для оценки адекватности заместительной терапии?
11. У врачей каких специальностей должен наблюдаться ребенок?

Задача 4. Девочка 10 месяцев, в экстренном порядке доставлена в отделение раннего возраста с жалобами матери на появление у ребенка судорог. Судороги

появились впервые при сильном плаче – сначала на лице, затем на конечностях, появился шумный вдох и ребенок быстро стал синеть. Доступ свежего воздуха принес облегчение на 3-4 мин. до приезда «Скорой».

Ребенок от молодых родителей 19 лет, они считают себя здоровыми. Девочка от I беременности, осложненной гестозом второй половины. Роды срочные. Масса при рождении 2900 г, длина 49 см. Прикладывание к груди через 12 часов, сосала активно. Период новорожденности – без особенностей, в возрасте 1 месяца переведена на искусственное вскармливание. В массе прибавляла удовлетворительно, голову держит с 2-х месяцев, сидит с 7 мес, В 2-месячном возрасте был диагностирован рахит, но лечение не проводилось. В 3 мес. перенесла ОРВИ, осложненную гнойным отитом, в 5 мес. – очаговую пневмонию, лечилась в стационаре. Материально-бытовые условия семьи неудовлетворительные. Ребенок очень мало бывает на свежем воздухе. За период настоящей госпитализации под влиянием лечения состояние улучшилось, судороги прекратились.

Задание:

1. Ваш предположительный диагноз?
2. Какие исследования необходимо провести?
3. Какая причина могла привести к развитию судорог и ларингоспазма?
4. Какой из лабораторных показателей является наиболее информативным у детей с данной патологией?
5. Чем купировать данный приступ?
6. Какие препараты назначаются в межприступный период?
7. У врачей каких специальностей должен наблюдаться ребенок?

Тема 2. Сахарный диабет.

Занятие 2.1 Сахарный диабет у детей, эпидемиология, этиология, патогенез, классификация, клинические проявления, диагноз, дифференциальный диагноз

Занятие 2.2 Поздние осложнения сахарного диабета, патогенез, клинические проявления, диагностика, профилактика, лечение

Занятие 2.3 Диабетический кетоацидоз, эпидемиология, клиника, дифференциальная диагностика, интенсивная терапия

Обоснование изучения сахарного диабета (мотивация). Сахарный диабет занимает ведущее место в патологии эндокринной системы у детей и подростков и остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения большинства стран. В последнее десятилетие ежегодная заболеваемость СД 1 типа у детей демонстрирует значимый рост как в России, так и во всем мире. По данным *международной диабетической федерации (IDF)* происходит её увеличение на 3% в год. Кроме этого, во всех европейских странах отмечается «феномен омоложения диабета» - увеличение доли детей, впервые заболевших СД 1 типа в более юном возрасте: 25-30% до 4-летнего возраста; до 80% - от 6 месяцев до 9 лет. Ежегодная заболеваемость СД 1 типа у детей (0-14 лет) в Свердловской области за последнее 15 лет увеличилась в 2 раза: с 12,2 случаев на 100 тыс. детей в 2006 г. до 24,4 в 2020 году и занимает одно из ведущих мест в РФ по этому показателю. В год выявляется более 250 детей с СД 1 типа, из них около 75% впервые заболевших детей находятся в возрасте до 9 лет. СД 1 типа характеризуется полной инсулиновой зависимостью, тяжелым течением, ранним формированием специфических осложнений, которые приводят к снижению качества и продолжительности жизни. К сожалению, более чем в 70% случаев СД диагностируется на стадии кетоацидоза, требующего проведения неотложных мероприятий. Основная причина поздней диагностики

этого заболевания - отсутствие «диабетической настороженности» у педиатров и врачей ОВП. Вышесказанное обязывает широкий круг врачей, в том числе и педиатров, знать клинко-лабораторные критерии диагноза, современные методы контроля и управления СД, возможные осложнения и исходы заболевания и уметь оказать неотложную помощь. Своевременная диагностика, самоконтроль, регулярное наблюдение, профилактика осложнений - это возможность улучшения качества жизни пациентов с СД.

Цели изучения: владеть алгоритмом постановки диагноза и оказания неотложной помощи детям с сахарным диабетом.

Для формирования профессиональных компетенций

студент должен знать:

- эпидемиологию СД,
- этиологию, патогенез СД,
- классификацию СД и других нарушений углеводного обмена,
- особенности клинической картины СД у детей и подростков,
- генез всех осложнений СД,
- клинические проявления острых и хронических осложнений СД,
- особенности диетотерапии СД,
- клинко-фармакологическую характеристику препаратов инсулина,
- принципы лечения СД 1 типа,
- методы и принципы мониторинга глюкозы у пациентов,
- протокол оказания неотложной и экстренной помощи больным СД.

Студент должен уметь:

- оценить жалобы больного;
- собрать анамнез;
- провести осмотр больного с оценкой физического и полового развития;
- поставить диагноз СД, диабетического КА, гипогликемического состояния;
- дать рекомендации по питанию;
- диагностировать хронические осложнения СД;

- оказать неотложную помощь больному в гипогликемической коме и при КА;

Студент должен владеть:

- экспресс-методами определения сахара в крови и ацетона в моче,
- алгоритмом оказания неотложной помощи при ДКА и гипогликемии,
- техникой введения инсулина.

Вопросы для самоподготовки

1. Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена (ISPAD, 2009).
2. Эпидемиология, этиология и патогенез СД 1 типа.
3. Начальные клинические проявления СД в зависимости от возраста ребенка.
4. Дифференциальный диагноз СД.
5. Лабораторная диагностика СД.
6. Лечение СД1 типа: диетотерапия, инсулинотерапия (характеристика инсулинов, режимы инсулинотерапии, инсулиновые помпы), самоконтроль.
7. Критерии компенсации СД.
8. Осложнения инсулинотерапии, поздние осложнения СД.
9. Диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома (причины, патогенез, клиника, лабораторные данные, интенсивная терапия, осложнения терапии, дальнейшее ведение больных).
10. Гипогликемия и гипогликемическая кома (определение, причины, клинические проявления по степени тяжести, дифференциальный диагноз, лечение).

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ВНЕАУДИТОРНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

Основные сведения о проблеме сахарного диабета у детей

Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена (ISPAD, 2009).

I. Сахарный диабет 1 типа

A. Аутоиммунный СД

В. Идиопатический СД

II. Сахарный диабет тип 2.

III. Другие специфические типы СД. В этот раздел включают ряд нозологически самостоятельных форм диабета (в основном это наследственные синдромы с моногенным типом наследования), объединенных в отдельные подтипы.

А. Генетические дефекты функции β -клеток:

1. Хромосома 12, *HNF1A (MODY3)*;
2. Хромосома 7, *GCK (MODY2)*;
3. Хромосома 20, *HNF4A (MODY1)*;
4. Хромосома 13, инсулиновый промоторный фактор – *IPF-1 (MODY4)*;
5. Хромосома 17, *HNF1B (MODY5)*;
6. Хромосома 2, *NEUROD1 (MODY6)*;
7. Мутация митохондриальной ДНК.
8. Хромосома 6, *KCNJ11 (Kir.2)*, *ABCC8 (Sur 1)*.
9. Некоторые другие, причина которых – моногенные дефекты синтеза

инсулина.

В. Генетические дефекты действия инсулина

1. Резистентность к инсулину типа А.
2. Лепречаунизм (синдром Донохью).
3. Синдром Рабсона – Менделхолла.
4. Липоатрофический диабет.

5. Некоторые формы СД, развивающиеся вследствие мутации гена рецептора инсулина. Клинически появляются нарушениями углеводного обмена от умеренной гипергликемии и гиперинсулинемии до явного СД. Синдром Донохью и синдром Рабсона – Менделхолла манифестируют в детском возрасте и проявляются резко выраженной резистентностью к инсулину.

С. Заболевания экзокринной части поджелудочной железы

1. Панкреатит.
2. Травма, панкреатэктомия.
3. Новообразования поджелудочной железы.
4. Кистозный фиброз (муковисцидоз).
5. Гемохроматоз.
6. Фибро-калькулезная панкреатопатия.

7. Некоторые другие нозологически различные заболевания, при которых наряду со значительными нарушениями экзокринной функции ПЖ наблюдается и недостаточность секреторной функции островковых клеток.

Д. Эндокринопатии

1. Акромегалия.
2. Синдром Кушинга.
3. Глюкагонома.
4. Феохромоцитомы.
5. Гипертиреоз.
6. Соматостатинома.
7. Альдостерома.

Е. Диабет, индуцированный некоторыми лекарственными препаратами или другими химическими веществами

1. Глюкокортикоиды.
2. Тиреоидные гормоны.
3. Диазоксид.
4. Агонисты β -адренорецепторов.
5. Тиазиды.
6. Альфа – интерферон.

Ф. Инфекции

1. Врожденная краснуха.
2. Цитомегаловирус.
3. Другие.

Г. Редкие формы СД

1. Аутоиммунный полигландулярный синдром I и II типов.

2. Другие заболевания, протекающие с образованием аутоантител к рецепторам инсулина – системная красная волчанка, пигментно-сосочковая дистрофия кожи (acanthosis nigricans). При этом может наблюдаться выраженная резистентность к инсулину.

Н. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с сахарным диабетом

1. Синдром Вольфрама.

2. Синдром Дауна.

3. Синдром Шерешевского-Тернера.

4. Синдром Клайнфельтера.

5. Синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля.

6. Синдром Прадера-Вилли.

7. Атаксия Фридрейха.

8. Хорея Хантингтона.

9. Порфирия.

10. Миотоническая дистрофия.

11. Синдром Вольфрама (DIDMOAD).

IV. Гестационный сахарный диабет (СД беременных) – любые состояния с нарушением углеводного обмена (в том числе нарушенная толерантность к глюкозе), диагностированные при беременности. Выделение гестационного СД в отдельный тип обусловлено повышенным риском перинатальной смертности и врожденных уродств при нарушениях углеводного обмена у беременных.

Возможность других типов СД у ребенка необходимо рассматривать при наличии:

- СД с аутосомно-доминантным наследованием в семье;
- экстрапанкреатических заболеваний (атрофия диска зрительного нерва, глухота, синдромальные состояния);

- мягкого течения диабета с невысокой потребностью в инсулине либо отсутствии таковой;
- сохранной секреции инсулина (С-пептида) после окончания фазы ремиссии;
- манифестации СД в первые 6 месяцев жизни.

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена определены ВОЗ в 2013 году (табл. 7).

Таблица 7

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 2013)

Показатель	Цельная капиллярная кровь, ммоль/л	Венозная плазма, ммоль/л
	норма	норма
Натощак и через 2 часа после ОГТТ	3,3 – 5,5 < 7,8	< 6,1 < 7,8
	Сахарный диабет	
Натощак или через 2 часа после ОГТТ или случайное определение	$\geq 6,1$ $\geq 11,1$ $\geq 11,1$	$\geq 7,0$ $\geq 11,1$ $\geq 11,1$ HbA1c $\geq 6,5$ %
	Нарушенная толерантность к глюкозе	
Натощак и через 2 часа после ОГТТ	< 6,1 $\geq 7,8$	< 7,0 $\geq 7,8$ и <11,1
	Нарушенная гликемия натощак	
Натощак и через 2 часа после ОГТТ	$\geq 5,6$ и < 6,1 < 7,8	$\geq 6,1$ и < 7,0 < 7,8

При оценке уровня глюкозы у детей следует ориентироваться на следующие показатели:

1. *Нормальные показатели уровня глюкозы в капиллярной крови:*
 - Нормальный уровень – меньше 5,6 ммоль/л
 - Новорожденные: 1,6 – 4,0 ммоль/л;
 - Доношенные грудные дети: 2,78 – 4,4 ммоль/л;
 - Дети раннего возраста и школьники: 3,3 – 5,0 ммоль;
2. *Нарушенная гликемия натощак (НГН) – 5,6 – 6,9 ммоль/л;*
3. *Предполагаемый диагноз СД – $\geq 7,0$ ммоль/л, требующий уточнения.*

Сахарный диабет 1 типа

Сахарный диабет 1 типа – это аутоиммунное заболевание, развивающееся у генетически предрасположенных к нему лиц, при котором хронически протекающий лимфоцитарный инсулит приводит к опосредованной Т-лимфоцитами деструкции β -клеток с последующим развитием абсолютной инсулиновой недостаточности со склонностью развития кетоацидоза.

Этиопатогенез. В настоящее время СД 1 типа относят к многофакторным, полигенным заболеваниям. Многофакторная модель наследования предполагает, что проявление болезни определяется взаимодействием средовых и генетических факторов. Однако специфическая роль каждого из известных факторов (генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды, иммунная система и β - клетки поджелудочной железы) в патогенезе СД 1 типа остается неясной. Подверженность аутоиммунному СД 1 типа определяется множественными генами: более 60 локусов риска выявлено в исследованиях с полногеномным поиском ассоциаций. Около 50% риска связаны с генотипом человеческого лейкоцитарного антигена (HLA-комплекс). Современные достижения иммуногенетики показали, что ведущая роль в развитии иммунного ответа, как в норме, так и в развитии аутоиммунных заболеваний, в том числе СД 1 типа, принадлежит конкретным антигенам HLA. Пока не ясно,

на каком уровне действуют антигены системы HLA. Тем не менее, основное значение в деструкции β -клеток придается факторам клеточного иммунитета. Возможно, действие этих молекул проявляется при установлении активной супрессии иммунного ответа против собственных антигенов во время созревания Т-лимфоцитов в тимусе. Вместе с тем, в период активного аутоиммунного процесса у 80-90% пациентов в крови появляются специфические аутоантитела, по уровню и концентрации которых в крови можно косвенно судить о степени выраженности аутоиммунного воспаления в ПЖ. К названным гуморальным маркерам аутоиммунного поражения β -клеток относятся антитела к глутамат-декарбоксилазе (GAD_{65}), к тирозин-фосфатазе (IA-2 и IA-2бета), антитела к островковым клеткам ПЖ (ICA). Считается, что на ранних стадиях диабета именно антитела к островковым клеткам запускают аутоиммунный деструктивный процесс, обозначая для иммунной системы «мишени» для уничтожения. По сравнению с ICA другие виды антител появляются значительно позже (первоначальный вялотекущий аутоиммунный процесс заканчивается быстрым и массивным разрушением β -клеток). Считают, что у пациентов с ICA без признаков диабета в конечном итоге все равно развивается СД 1 типа.

В последние годы иммуногенетиками было установлено, что HLA-генетическая предрасположенность к развитию СД 1 типа связана только с DRB1-генотипом, включающим 2 положительно ассоциированных гаплотипа (из трех различных вариантов DRB1-генотипа, ассоциированных с развитием СД 1 типа). Было выявлено, что HLA-DRB1*04 является маркером генетической предрасположенности к СД 1 типа. На основе молекулярно-генетического метода HLA-DRB1-генотипирования появилась возможность оценки индивидуальной и семейной генетической предрасположенности к СД 1 типа вне зависимости от этнической принадлежности обследуемого. Также этот метод позволяет более эффективно диагностировать заболевание на ранних его этапах, а также формировать группы высокого и низкого риска в семьях,

больных СД 1 типа. В последние годы изучается роль полиморфизма генов, участвующих в контроле иммунного ответа, но не входящих в систему HLA. Предполагается, что в списке не-HLA-иммуногенетических маркеров имеются гены, которые могут вносить самостоятельный вклад в установление иммуногенетической предрасположенности к СД 1 типа. Исследование вариантов некоторых изученных генов, участвующих в контроле иммунного ответа, показало, что в 14% случаев ген CTLA4 может быть самостоятельным генетическим маркером предрасположенности к СД 1 типа, а в 6 % случаев у обследуемых больных отсутствовали как HLA, так и CTLA4.

Существует и концепция о наличии пусковых механизмов, инициирующих аутоиммунные процессы в ПЖ. Патогенетический агент из окружающей среды инициирует развитие аутоиммунного инсулита (возможно, и в перинатальном периоде), деструкцию и лизис β -клеток ПЖ. Внешние факторы (белок коровьего молока, стрессы, инфекционные и/или химические), которые запускают процесс разрушения β -клеток ПЖ, в основном, не известны, но этот процесс обычно начинается за месяцы и годы до появления клинических симптомов. Вирусные инфекции определенного типа могут приводить к активации аутореактивных Т-клеток и к развитию СД 1 типа. Энтеровирусную инфекцию во многих популяциях связывают с возникновением как островкового аутоиммунитета, так и диабета 1-го типа. Вероятно, что особенности иммунного ответа у предрасположенных людей позволяют панкреатропным вирусам вызывать в поджелудочной железе изменения воспалительного, а затем и аутоиммунного характера. Развившийся лимфоцитарный инсулит приводит к деструкции β -клеток с последующим развитием инсулиновой недостаточности.

Сахарный диабет 1 типа манифестирует при разрушении аутоиммунным процессом 80-90 % β -клеток. Скорость и интенсивность этого процесса может существенно варьировать. Наиболее часто при типичном течении заболевания у детей и молодых людей этот процесс протекает достаточно быстро с

последующей бурной манифестацией заболевания, при которой от появления первых клинических симптомов до развития кетоацидоза (вплоть до кетоацидотической комы) может пройти всего несколько недель.

Абсолютная инсулиновая недостаточность при СД 1 типа приводит к прогрессирующему снижению массы тела и появлению кетоацидоза. Развитие последнего обусловлено усилением липолиза в жировой ткани и подавлением липогенеза в печени вследствие дефицита инсулина и повышенного синтеза контринсулярных гормонов (глюкагона, кортизола, катехоламинов, АКТГ, гормона роста). Повышенное образование свободных жирных кислот при этом сопровождается активацией кетогенеза и накоплением кислых кетоновых тел (β -оксибутирата, ацетоацетата и ацетона).

В случаях, когда клиническая картина типична для СД 1 типа, а антитела отсутствуют, диабет относят к типу 1В (идиопатический).

Клинические проявления СД 1 типа. Клиника СД 1 типа варьирует от неургентных проявлений до тяжелой дегидратации, диабетического кетоацидоза и коматозного состояния. Диабетический кетоацидоз без лечения приводит к смерти. Характерными классическими симптомами являются: **полиурия, полидипсия, похудение при повышенном или нормальном аппетите** и повышенный уровень глюкозы в крови. При этом характерны рецидивирующие кожные инфекции, стоматит, вульвит, баланит. Период обильного питья – это весьма поздний срок для диагностики – инсулина уже почти нет. Симптоматика нарушенного метаболизма развивается стремительно. **Диабетическая кома** развивается в течение нескольких дней у детей раннего возраста и через 1–2–4 недели у школьников.

Для экспресс-диагностики сахарного диабета при наличии у ребенка вышеперечисленных симптомов достаточно однократного определения повышенного уровня сахара крови $\geq 11,1$ ммоль/л.

Клинические особенности дебюта СД у детей раннего возраста:

- небольшой продромальный период;

- более острое начало с явлениями кетоза;
- трудно диагностировать – жажда и полиурия могут быть просмотрены;
- чаще диагностируется в состоянии комы и прекомы.

Два клинических варианта дебюта СД у детей раннего возраста:

- 1) внезапное развитие по типу токсико-септического состояния; резкое обезвоживание, рвота и интоксикация кетонами быстро приводят к развитию диабетической комы. *Смотри сахар крови!*
- 2) более медленное нарастание тяжести состояния: дистрофия, несмотря на хороший аппетит, жадное сосание; беспокойные дети успокаиваются после питья. Характерны опрелости, вульвиты, баланиты. Липкая моча. Сахар крови в любое время суток - $\geq 11,1$ ммоль/л.

Показана неотложная госпитализация в эндокринологическое отделение.

Критерии госпитализации. Обязательное наличие классических симптомов СД - полиурия, полидипсия, потеря массы тела + лабораторные данные: сахар крови > 11 ммоль/л, положительный тест на кетоны в моче.

Ургентные проявления СД. При отсутствии лечения у ребенка прогрессирует снижение массы тела, нарастает слабость, сонливость и дегидратация, в крови нарастает концентрация кетоновых тел, появляется запах ацетона и ацетонурия, тошнота, отказ от еды, рвота, боли в животе и мышцах, одышка, дыхание Куссмауля (редкое дыхание с глубоким шумным вдохом и усиленным выдохом) и расстройство сознания - дезориентация, сопор, кома.

Больные нуждаются в неотложной госпитализации бригадой СМП и немедленном оказании неотложной помощи на местах с последующим переводом в детское специализированное эндокринологическое отделение.

Диагностика.

Лабораторные показатели:

- *Гипергликемия* – главный лабораторный признак СД.

При наличии классических симптомов СД (полиурия, полидипсия, похудание при нормальном или повышенном аппетите) для экспресс-диагностики СД достаточно однократного определения сахара крови $\geq 11,1$ ммоль/л.

- *Глюкозурия* в норме отсутствует и появляется при гипергликемии ($\geq 9,99$ ммоль/л). При нормальном уровне глюкозы в крови глюкозурия может свидетельствовать о наличии почечного диабета, наследственных заболеваниях углеводного обмена, ранней стадии СД типа MODY3.

- *Кетонурия* при нормальном уровне гликемии может наблюдаться при углеводном голодании, особенно у детей раннего возраста на фоне инфекционного заболевания с гипертермией, при синдроме циклических ацетонемических рвот у детей раннего возраста.

- *Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c)* отражает состояние углеводного обмена в течение последних трех месяцев. Оценка уровня HbA1c используется для подтверждения диагноза СД и оценки степени компенсации углеводного обмена у больных СД (каждые три месяца). Нормальный уровень HbA1c составляет 4 - 6 %.

- *Аутоантитела к антигенам β -клеток* – иммунологические маркеры аутоиммунного инсулита (ICA, GADA, IAA, IA2).

- *С-пептид* – маркер остаточной инсулиносекреции: в норме базальный уровень С-пептида в крови составляет 0,43 – 2,61 нмоль/л (1,1 – 4,4 нг/мл). При СД 1 типа уровень С-пептида снижен или не определяется.

Лечение СД 1 типа у детей.

Цели лечения детей и подростков с СД 1 типа:

- достижение максимально близкого к нормальному состоянию уровня углеводного обмена;
- обеспечение нормальных темпов физического развития;
- улучшение соматического здоровья ребенка;
- достижение нормального психосоциального состояния и адаптации ребенка;

- развитие самостоятельности и мотивации к самоконтролю;
- профилактика специфических осложнений СД.

Введение инсулина является единственным на сегодняшний день патогенетическим методом его лечения. Лечение манифестировавшего СД всегда следует начинать в стационаре не только для лучшего подбора дозы инсулина, но и для обучения в школе самоконтроля и психологической адаптации ребенка и родителей.

Принципы лечения СД 1 типа у детей и подростков в условиях стационара.

- Инсулинотерапия.
- Диетотерапия.
- Обучение самоконтролю СД.
- Физические нагрузки.
- Психологическая поддержка.

Инсулинотерапия. Новое направление в лечении СД - создание аналогов человеческого инсулина с помощью генноинженерных технологий с новыми фармакокинетическими характеристиками. Современные генноинженерные инсулины и аналоги человеческого инсулина различаются по *длительности действия* (табл. 8):

- инсулины ультракороткого действия;
- инсулины короткого действия - «короткий» инсулин;
- инсулины среднего, длительного и сверхдлительного действия.

В России у детей и подростков применяются только препараты человеческого генно-инженерного инсулина и аналоги инсулина (табл. 8).

- Инсулины короткого действия (простой инсулин) вводятся подкожно за 20 – 30 мин до еды. Инсулин Актрапид может вводиться внутривенно, что используется при диабетическом кетоацидозе и хирургических операциях.
- Аналоги ультракороткого действия (Хумалог, НовоРапид и Апидра) вводятся непосредственно перед приемом пищи или сразу после еды.

Таблица 8

Фармакокинетическая характеристика инсулинов

Тип инсулина	Начало действия, час	Пик действия, час	Длительность действия, час
<i>Аналоги ультракороткого действия:</i> Инсулин Лизпро (Хумалог, РинЛиз); Аспарт (НовоРapid); Глулизин (Апидра).	0,15-0,35	1 - 3	3 - 5
<i>Сверхбыстродействующий</i> Аспарт (Фиасп).	4-20 мин	30 мин – 1 час	1 - 2 часа
<i>Короткого действия:</i> Актрапид НМ; Хумулин Регуляр; Росинсулин Р; Генсулин Р; Ринсулин Р.	0,5 – 1 час	2 - 4	5 - 8
<i>Средней длительности действия:</i> Изофан (Хумулин НПХ; Протофан НМ; Ринсулин НПХ; Росинсулин С)	2 час	6 - 10	12 - 16
<i>Длительного действия (Базальные аналоги инсулина):</i> Гларгин (Лантус, Туджео, РингЛар) Детемир (Левемир)	1 -2 час	не выражен	24 -29
<i>Сверхдлительного действия</i> Инсулин Деглюдек (Тресиба)	30 – 90 мин	отсутст- вует	не менее 42

- Сверхбыстродействующий инсулин Аспарт (Фиасп) может вводиться п/к в инъекциях и при непрерывной подкожной инфузии инсулина за 0–2 мин и даже через 20 мин после начала приема пищи без ухудшения гликемического профиля, приводя к улучшению качества жизни пациентов.

- Беспиковые аналоги инсулина продленного (длительного) действия: Лантус вводится чаще всего 1 раз в сутки, Левемир вводится в большинстве случаев 2 раза в сутки.
- Новый инсулин сверхдлительного действия **Деглюдек** (торговое название Тресипа) – аналог человеческого инсулина - имеет сверхдлительный плоский профиль действия (не менее 42 час, до 48 часов) и стабильный гипогликемический эффект. Вводится подкожно ежедневно, несмотря на длительность действия.

Дозирование инсулина. У каждого ребенка потребность в инсулине определяется индивидуально, как и соотношение инсулинов различной длительности действия. В первые 1-2 года заболевания потребность в инсулине в среднем составляет 0,5-0,6 ЕД/кг массы тела в сутки. Клинические исследования нового сверхбыстродействующего инсулина аспарт – Фиасп (зарегистрирован в России в октябре 2020 г.) показали, что потребность в инсулине Фиасп у впервые заболевших СД 1 типа может быть в 2-3 раза меньше и составлять 0,2 – 0,4 ЕД/кг/массы тела в сутки.

Начинают лечение с подкожного введения инсулина короткого действия. Первая доза зависит от возраста ребенка и степени гипергликемии и составляет от 0,5 до 1,0 единицы (ЕД) у детей первых лет жизни, у школьников 2-4 ЕД, у подростков - 4-6 ЕД. Повторное определение гликемии проводится каждые 2 - 3-6 часов в зависимости от степени гипергликемии, доза инсулина изменяется в зависимости от динамики уровня гликемии. Инъекции инсулина делаются перед основными приемами пищи, при выраженной гипергликемии инсулин вводится перед 2-м завтраком, полдником, 2-м ужином. При необходимости дополнительно делаются инъекции в 24 и 6 часов, а при выраженной декомпенсации углеводного обмена - и в 3 часа ночи (ночные дозы значительно меньше дневных из-за отсутствия приема пищи). Через 1-2 дня дробное введение короткого инсулина в ночные часы постепенно заменяется введением продленного инсулина перед ужином или на ночь с учетом суммарной дозы

короткого инсулина в ночные часы. У детей раннего возраста короткий инсулин быстрее и сильнее снижает сахар крови, чем у более старших детей и подростков, поэтому нередко в терапии детей раннего возраста преобладает продленный инсулин. При этом инсулины ультракороткого действия могут у них вводиться после еды, в зависимости от аппетита ребенка.

После достижения компенсации углеводного обмена доза инсулина, как правило, снижается из-за улучшения функциональной активности β -клеток и повышения чувствительности к инсулину. Так, у 20-50% детей в первые месяцы наблюдается частичная ремиссия, когда после достижения компенсации углеводного обмена потребность в инсулине снижается до минимальной - 0,1 - 0,2 ЕД/кг. Однако, инсулин в период ремиссии отменять нельзя.

Через 3 -5 лет от начала СД потребность в инсулине обычно повышается до 1 ЕД/кг массы тела в сутки. В пубертате она повышается до 1,2 - 1,5 ЕД/кг, а затем может снизиться до 1 ЕД/кг. В период декомпенсации потребность в инсулине может достигать 2,0 ЕД/кг массы. Однако, у каждого ребенка подбор дозы и соотношение инсулинов индивидуально.

Инсулин сверхдлительного действия Тресиба на старте терапии в случаях манифестации СД вводится детям младшего возраста примерно 0,2 ЕД/кг м.т., детям 5-10 лет - 0,3 ЕД/кг м.т., подросткам - 0,4 ЕД/кг м.т.

Чувствительность к инсулину – это показатель степени снижения гликемии при введении 1 ЕД инсулина короткого действия. У детей с массой менее 25 кг 1 ЕД короткого инсулина снижает сахар крови на 5-10 ммоль/л, а у детей с большей массой - на 3-7 ммоль/л. Однако, это индивидуально и изменчиво даже у одного и того же больного и в большей степени зависит от уровня гликемии в данный час и степени метаболической компенсации, а также суточной дозы инсулина. При поздней диагностике СД и выраженной декомпенсации углеводного обмена наблюдается снижение чувствительности к инсулину. Низкий уровень гликемии резко повышает чувствительность к

инсулину, что требует срочной коррекции следующей дозы в сторону снижения. Чем меньше амплитуда колебаний гликемии в течение суток - тем выше чувствительность к инсулину. То есть коррекция дозы проводится исходя из уровня гликемии в данный момент. Также используется и ретроспективный подбор - по гликемии в предшествующие сутки. Для подбора наиболее оптимальной инсулинотерапии применяется система постоянного мониторингирования глюкозы крови - CGMS (continuous glucose monitoring system).

Пубертатный период характеризуется снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и потребность в инсулине может возрасти до 1,5 ЕД /кг в сутки. При каждом инфекционном заболевании у детей с СД возрастает потребность в инсулине, что требует более тщательного контроля углеводного обмена с коррекцией дозы. Повышение дозы инсулина может составлять около 15 - 20% от обычной дозы.

Режимы инсулинотерапии.

Инсулинотерапия при манифестации СД 1 типа. Коррекция дозы проводится под контролем гликемии. При стабилизации гликемии ребенка переводят на базисно-болюсный, или интенсифицированный режим инсулинотерапии.

Режимы введения инсулина:

- базисно-болюсный (интенсифицированный) режим – режим множественных инъекций: перед основными приемами пищи вводятся аналоги ультракороткого/короткого действия и инсулины средней продолжительности действия (1-2 раза в сутки – утром, вечером);
- режим постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью помпы позволяет максимально приблизить уровень инсулина в крови к физиологическому.

Наибольшее распространение получила базис-болюсная схема, которая имитирует продленным инсулином базальную секрецию, а коротким - посталиментарную.

Средства для введения инсулина:

- Шприц – ручки с заполненными инсулином картриджами, позволяющими изменять дозу инсулина с шагом 0,5 – 1,0 ЕД;
- Одноразовые пластиковые инсулиновые шприцы с фиксированными иглами – градуировка шприцов должна соответствовать концентрации используемых инсулинов. Используются в стационаре для набора определенной дозы инсулина короткого действия (простого инсулина), вводимого внутривенно с помощью инфузомата при лечении диабетического кетоацидоза, также и в домашних условиях в случае неисправности других устройств для введения инсулина.

Инсулиновые помпы - новое достижение диабетологии и широко применяются во всем мире как средство непрерывного подкожного введения инсулина. Это мобильное электронное устройство весом менее 100 гр. В помпе используется только инсулин ультракороткого действия, который может вводиться в 2-х режимах: базальном и болюсном. Помпа способна обеспечивать введение базального инсулина с любой заданной скоростью. Болюсное введение инсулина также можно запрограммировать в соответствии с режимом и калоражем питания.

Критерии компенсации СД. В оценке степени компенсации СД, помимо клинических данных, используются, в первую очередь, лабораторные показатели: гликемия, гликированный гемоглобин или его фракция – HbA1. Концентрация гликированного гемоглобина должна быть максимально приближена к норме (до 7 %) настолько это возможно, но чтобы риск гипогликемий был сведен к нулю. Очень важен непрерывный мониторинг глюкозы (6-10 раз в сутки), отсутствие гипогликемий и % времени нахождения пациента в целевом диапазоне (**TIR**). Цель - не менее 70% времени пациент должен находиться в целевом диапазоне гликемии (3,9 – 10,0 ммоль/л) и, таким образом, поддержание HbA1 на уровне 6,7%.

Нормогликемия и аглюкозурия в детском возрасте в большинстве случаев достижимы только в начале заболевания в период ремиссии.

Рекомендуются следующие оптимальные показатели гликемии у детей и подростков с СД:

- перед приемами пищи – от 5,1 до 6,5 ммоль/л;
- постпрандиальная гликемия (через 2 часа после еды) – от 7,6 до 9,9 ммоль/л;
- перед сном от 6,0 до 7,5 ммоль/л;
- в ночное время, во время сна – от 5,6 до 7,6 ммоль/л.

У детей в возрасте до 6 лет, учитывая отрицательное влияние гипогликемий на развитие мозга, эти показатели должны быть на верхней границе нормы или несколько выше. Некоторые авторы рекомендуют несколько более высокие критерии компенсации: перед приемами пищи - менее 9 ммоль/л, после еды - 11 ммоль/л.

Самоконтроль СД подразумевает: ежедневное ведение дневника с показателями гликемии (6-10 раз в сутки), режима питания и физической активности ребенка; умение проводить самостоятельно родителями или подростком коррекцию инсулинотерапии в зависимости от меняющихся условий.

Диабетический кетоацидоз

Диабетический кетоацидоз (ДКА) – острое осложнение СД 1 типа, в основе которого лежит абсолютная недостаточность инсулина, приводящая к развитию грубых метаболических нарушений - метаболическому ацидозу, дегидратации, гипокалиемии. ДКА – основная причина смертности и инвалидизации детей, страдающих СД 1 типа. По данным мировой литературы, частота манифестации СД 1 типа в состоянии ДКА варьирует от 20 до 80%, а летальность может достигать 0,5%. Наиболее критичны эти цифры у детей, заболевших СД 1 типа в младшем возрасте (от 50 до 80%), поскольку начальные клинические проявления диабета (полиурия, полидипсия, потеря

массы тела на фоне повышенного аппетита) в этом возрасте протекают под масками других заболеваний. Основная причина летальности от ДКА – отёк головного мозга, который развивается, как правило, вследствие проведения неадекватной интенсивной терапии (ИТ).

Причинами развития ДКА являются:

1. Поздняя диагностика впервые выявленного СД 1 типа - позднее обращение родителей за медицинской помощью; отсутствие «диабетической» настороженности у педиатров, врачей ОВП на этапе диагностики; незнание симптомов и критериев диагностики СД 1 типа; отсутствие на местах экспресс-методов для определения сахара крови (глюкометры); отсроченное получение результатов определения сахара крови, лабораторные ошибки;
2. Отсутствие адекватной коррекции дозы инсулина больными СД 1 типа в стрессовых ситуациях (острые или хронические интеркуррентные заболевания, травмы, хирургические вмешательства);
3. Ошибки в управлении диабетом – нарушения сроков хранения, техники и режимов введения инсулина, неисправность глюкометров или шприц-ручек, несвоевременная замена расходных материалов при использовании инсулиновых помп, нарушения диеты, отсутствие или неадекватное проведение самоконтроля, суицидальные попытки, социальные проблемы.

Клинико-патогенетические аспекты развития ДКА. Сочетание абсолютного дефицита инсулина и высокого уровня контринсулярных гормонов (кортизола, глюкагона, адреналина, норадреналина, СТГ и других факторов (СЖК) ведет к снижению утилизации глюкозы периферическими органами и тканями (жировая и мышечная) и к повышению синтеза и секреции эндогенной глюкозы печенью (глюконеогенез, гликогенолиз), что приводит к развитию *хронической гипергликемии*. При нарастающей гипергликемии (выше 9-10 ммоль/л) и осмолярности плазмы развивается *глюкозурия и полиурия* – первый

клинический симптом СД. В ответ на полиурию компенсаторно развивается **полидипсия**. Далее развивается и прогрессирует дегидратация и потеря калия. На фоне дефицита инсулина снижается и поступления калия в клетки (гипокалигемия), что клинически может проявляться общей слабостью, аритмией, гипотонией кишечника (метеоризм, запоры). При отсутствии адекватного поступления глюкозы (основной энергетический субстрат) внутрь клеток развивается чувство голода и **повышение аппетита**, а также активируются процессы альтернативного получения энергии – распад жира (липолиз) и белков, что клинически проявляется **потерей веса**. Запускается процесс образования кетоновых тел (ацетон, ацетоуксусная кислота и β -оксимасляная кислота) с развитием кетонемии и кетонурии (**стадия кетоза**), при которых обязательные симптомы СД (**полиурия, полидипсия, потеря веса на фоне нормального или повышенного аппетита**), как правило, уходят на второй план.

На стадии кетоза снижается аппетит, появляется тошнота и признаки интоксикации. При несвоевременной диагностике на этой стадии, прогрессивное образование кетонов приводит к развитию **метаболического ацидоза**, клинические проявления которого обусловлены ацидозом различных оболочек (брюшины, плевры, менингеальных), ЦНС и дыхательного центра, скрываясь под «масками» различных состояний, требующих проведения дифференциальной диагностики.

Лабораторные критерии диагностики ДКА.

1. **Уровень глюкозы крови $\geq 11,1$ ммоль/л** (независимо от образца крови и времени его взятия) или ранее установленный диагноз СД 1 типа (уровень глюкозы у пациента со стажем СД 1 типа может быть ниже указанного, в связи постановкой инъекции инсулина либо недостаточным потреблением углеводов).
2. **КОС крови:** $\text{pH} < 7,3$ и $\text{BE} < -10$.
3. **Кетонемия и/или кетонурия.**

Классификация ДКА по степени тяжести:

1. ДКА-1 (легкой степени) при pH: 7,29-7,20
2. ДКА-2 (средней степени) при pH: 7,19-7,10
3. ДКА-3 (тяжелой степени) при pH: <7,10

Принципы интенсивной терапии не зависят от степени тяжести ДКА.

В случае выявления кетонурии/кетонемии у пациента с СД 1 типа при pH крови >7,3 (стадия кетоза) проведение интенсивной терапии не требуется. Назначаются инсулинотерапия по интенсифицированной схеме (подкожно) и инфузионная терапия при необходимости коррекции дегидратации.

Состояния, требующие дифференциальной диагностики с ДКА:

1. Клинические проявления-«маски» ДКА, обусловленные метаболическим ацидозом брюшины, плевры, менингеальных оболочек, ЦНС, дыхательного центра:

- а) «острый живот» - «+» симптомы раздражения брюшины, тошнота, рвота;
- б) пневмония с дыхательной недостаточностью; бронхо-обструктивный синдром; острый ларинготрахеит» (одышка, дыхание Куссмауля, боли при дыхании);
- в) «менингит» («+» симптомы натяжения, рвота, боли в голове);
- г) «острая кишечная инфекция», «острый гастроэнтерит» (тошнота, рвота, обезвоживание, нарушение сознания);
- д) все (!) неотложные состояния у детей младшего возраста (до 4 лет).

При всех вышеперечисленных состояниях необходимо *экстренное определение глюкозы крови экспресс-методом (или глюкометром)*! В случае выявления *гликемии $\geq 11,1$ ммоль/л*, устанавливается диагноз: Сахарный диабет, 1 тип, впервые выявленный в состоянии ДКА.

2. Синдром циклических ацетонемических рвот.

Одной из причин, с которыми нужно проводить дифференциальную диагностику ДКА у детей в возрасте 2-6 лет, является синдром циклических ацетонемических рвот, в основе которого лежит незрелость

печеночных ферментов, участвующих в процессах синтеза гликогена. Критерии диагностики: 1) наличие *кетонурии*, запаха ацетона в выдыхаемом воздухе; 2) острое развитие клинических проявлений метаболического кетоацидоза (КОС крови: $pH < 7,3$; $BE < -10$) на фоне интеркуррентных заболеваний и снижения потребления продуктов, содержащих углеводы (на 2-3 день от начала болезни); 3) отсутствие обязательных симптомов СД 1 типа (полиурии, полидипсии, потери массы тела на фоне повышенного аппетита) в предшествующие заболеванию дни, недели; 4) уровень сахара крови $< 11,1$ ммоль/л! Клинико-лабораторные проявления недиабетического кетоацидоза достаточно быстро купируются на фоне инфузии 5-10% растворов глюкозы.

3. Стрессовая гипергликемия (СГ) - это лабораторная находка, определяемая как повышение уровня сахара крови $\geq 7,8$ ммоль/л у пациентов, находящихся в *остро развившемся критическом состоянии* - нарушение сознания, шок любого генеза, ЧМТ и др., без наличия обязательных клинических признаков, характерных для манифестации диабета или СД в анамнезе. Повышение уровня глюкозы в крови на фоне стрессовых состояний обусловлено выбросом в кровь контринсулярных гормонов (адреналин, норадреналин, гормон роста, кортизол), которые расщепляют запасы гликогена в организме, способствуют повышению уровня эндогенной глюкозы в крови и препятствуют адекватному действию инсулина по утилизации глюкозы тканями (инсулинорезистентность).

При выявлении *гликемии* $\geq 11,1$ ммоль/л у ребенка, находящегося в критическом состоянии, в первую очередь, необходимо *исключить манифестацию СД 1 типа!* Показана срочная консультация детского эндокринолога. Фактически СГ является диагнозом исключения!

Критериями диагностики СГ являются:

- 1) гликемия $\geq 7,8$ ммоль/л;
- 2) любое остро развившееся критическое состояние;

- 3) отсутствие обязательных симптомов СД 1 типа (полиурии, полидипсии, потери массы тела на фоне повышенного аппетита) в предшествующие заболеванию дни, недели или отсутствие СД в анамнезе;
- 4) отсутствие кетонурии/кетонемии;
- 5) снижение и/или нормализация уровня гликемии на фоне инфузионной терапии без применения инсулина;
- 6) уровень гликированного гемоглобина HbA1c < 6,5% (в сомнительных случаях – по назначению эндокринолога).

При выявлении СГ необходимо обеспечить лабораторный контроль уровня гликемии с периодичностью 1 раз в 2 часа на фоне проведения интенсивной терапии конкретного критического состояния **без применения инсулина**. В случае *гипергликемии $\geq 11,1$ ммоль/л, сохраняющейся в течение 4-6 часов проведения интенсивной терапии*, необходимо проконсультировать больного с **детским эндокринологом** (на месте или по телефону) с целью решения вопроса *о коррекции стрессовой гипергликемии инсулином*. В случае принятия решения о назначении внутривенной инсулинотерапии для коррекции СГ (0,025-0,05 ЕД/кг/час), целесообразно придерживаться безопасного диапазона глюкозы крови - 5–8 ммоль/л.

Порядок госпитализации детей с ДКА.

1. Этап СМП. Во всех случаях обязательно (!) определение уровня глюкозы с помощью глюкометра. При выявлении гликемии $\geq 11,1$ ммоль/л, неотложная госпитализация в стационар по месту жительства.

Манипуляции: установка периферического венозного катетера.

Инфузионная терапия на этапе транспортировки необходима только при невозможности энтерального питания, или длительность транспортировки более 1 часа. Инфузионная среда: 0,9% раствор натрия хлорида (0,9% NaCl).

Скорость инфузии в зависимости от возраста: 1) 1-4 года - 50 мл/час; 2) 5-9 лет - 75 мл/час; 3) старше 10 лет - 100 мл/час.

2. Этап приемного отделения.

Определение глюкозы сыворотки крови (подтверждение гипергликемии) и КОС крови экспресс-методом: *при $pH > 7,3$* – госпитализация в соматическое отделение для начала инсулинотерапии; *при $pH < 7,3$* – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Интенсивную терапию предпочтительнее проводить в отделениях, имеющих достаточный опыт лечения ДКА у детей и технические возможности для мониторинга жизненно важных функций, *обязательным условием является определение КОС*. В том случае, если географические ограничения требуют госпитализации и начала лечения ребенка по месту жительства, необходимо организовать телефонную связь с врачом, обладающим экспертными знаниями в области ДКА.

3. Этап ОРИТ.

Обследование и манипуляции при поступлении:

1) уровень глюкозы в любом образце крови (в цельной капиллярной или венозной крови экспресс-методом; в плазме венозной крови – пробирка с фторидом натрия; при невозможности определения в лаборатории – с помощью глюкометра);

2) кислотно-основное состояние крови (КОС) и газы крови - pH , pCO_2 , BE , лактат – наиболее значимы для оценки тяжести ДКА;

3) уровень кетонов в моче и/или в крови (необходимо помнить, что применяемые тест-полоски с качественной реакцией на кетоновые тела в моче реагируют в основном на содержание ацетона, в меньшей степени на ацетоуксусную кислоту, и не реагируют на наличие бета-оксимаслянной кислоты, которая играет ключевую роль в развитии метаболического кетоацидоза, таким образом, качественная реакция на кетоны мочи может не коррелировать с тяжестью ацидоза);

4) биохимический анализ крови: глюкоза, калий, натрий, кальций, общий белок, трансаминазы, билирубин, креатинин, мочевины, альфа-амилаза (возможно транзиторное умеренное повышение трансаминаз, амилазы;

повышение креатинина – может указывать на транзиторную «преренальную» почечную недостаточность, вызванную гиповолемией);

5) общий анализ крови (для ДКА характерен умеренный лейкоцитоз (до 15×10^9) без сдвига формулы, может быть повышение всех показателей за счет сгущения крови);

6) общий анализ мочи;

7) ЭКГ;

8) обзорная рентгенография грудной клетки – по показаниям;

9) УЗИ внутренних органов – по показаниям;

10) установка периферического венозного катетера, при невозможности – центрального венозного катетера.

11) решение вопроса о необходимости начала проведения *кислородотерапии и респираторной поддержки*.

Мониторинг основных лабораторных показателей:

1) гликемии - с помощью глюкометра у постели больного; предпочтительнее использовать многопользовательскую портативную систему для контроля уровня глюкозы в крови в госпитальных условиях: каждые 2 часа до ликвидации метаболического ацидоза и/или кетонурии (единственный параметр, по которому корректируется скорость введения инсулина);

2) КОС крови: контроль через 6 часов терапии, а затем каждые 3 часа до нормализации pH; возможен более частый контроль с учетом тяжести, а также в случае применения гидрокарбоната натрия;

3) кетонурия - в каждой порции мочи, а после исчезновения - в 2-х последующих порциях;

4) биохимия крови - калий, натрий, (остальные показатели – по показаниям) контролируются каждые 6 часов терапии до окончания инфузии и нормализации показателей; контроль уровня глюкозы венозной крови на фоне инфузионной терапии неинформативен;

Мониторинг *основных показателей жизнедеятельности* (ЧСС, ЧДД, АД, ЭКГ, температура тела, почасовой диурез и др.) проводится каждые 3 часа на фоне проведения интенсивной терапии.

Интенсивная терапия ДКА.

Задачи интенсивной терапии ДКА:

- 1) купирование метаболического ацидоза;
- 2) регидратация;
- 3) коррекция электролитных нарушений (гипокалиемии);
- 4) профилактика развития осложнений (полиорганной недостаточности).

Краткое обоснование интенсивной терапии ДКА. Единственным пусковым фактором сложного каскада биохимических и гормональных сдвигов при развитии ДКА при СД 1 типа является *абсолютный дефицит инсулина*. Кетоацидоз, дегидратация, гипокалиемия - всего лишь метаболические последствия длительной инсулиновой недостаточности и выраженного энергетического голодания. В этой связи, основной целью терапии ДКА является плавное, адекватное насыщение организма инсулином с параллельным поддержанием оптимальной для «его работы» концентрацией глюкозы в крови, которая является основным энергетическим субстратом. Только при парентеральном введении растворов глюкозы достигается достаточная концентрация внутриклеточной глюкозы, которая ведет к торможению выработки контринсулярных гормонов – глюкагона - основного триггера кетогенеза, глюкокортикоидов, гормона роста, норадреналина, адреналина и др., играющих основную роль в процессах образования эндогенной глюкозы и кетогенеза.

Интенсивная терапия ДКА предполагает проведение:

- 1) *инсулинотерапии*: используется только инсулин короткого действия ("Актрапид"). Инсулин разводится в физиологическом растворе (в 20 или 50 мл), вводится внутривенно, микроструйно через дозатор лекарственных

веществ. В растворы глюкозы инсулин не добавляется. Запрещается внутривенное струйное введение инсулина!

- Оптимальная скорость снижения гликемии: 1-2 ммоль/л в час. Более выраженное снижение уровня гликемии создает предпосылки для развития отека мозга!
- Оптимальный (безопасный) уровень гликемии на фоне лечения ДКА: 10-15 ммоль/л. Нормализация уровня гликемии (4-8 ммоль/л) не является целью интенсивной терапии ДКА!
- Стартовая доза (скорость): 0,1 ЕД/кг/час.

Коррекция дозы инсулина проводится на основании динамики уровня гликемии за 2-часовой интервал между измерениями:

- а) при повышении или снижении гликемии *менее чем на 5 ммоль/л*, скорость не меняется;
- б) при повышении гликемии *более чем на 5 ммоль/л* - увеличить скорость *до 0,15 ЕД/кг/час*;
- в) при снижении гликемии *более чем на 5 ммоль/л* на фоне инфузии 5% раствора глюкозы-сменить раствор на более концентрированный (10% глюкоза), а при аналогичном снижении гликемии на фоне 10% раствора глюкозы, уменьшить скорость введения инсулина до 0,075-0,05 ЕД/кг/час;
- г) не допускается полное прекращение внутривенной инфузии инсулина до ликвидации метаболического ацидоза (*минимальная доза: 0,025 ЕД/кг/час*);
- д) при нормализации рН и/или исчезновении кетонов в моче, пациент переводится на подкожные инъекции инсулина (по стандартным схемам), а внутривенное введение инсулина прекращается через 30-40 минут после первой подкожной инъекции.

2) инфузионной терапии: проводится до нормализации рН и/или исчезновения кетонурии. Нецелесообразно рассчитывать суточный объем инфузионной терапии, поскольку купирование кетоацидоза происходит в разные сроки в зависимости от его тяжести.

Основной параметр: скорость инфузии в зависимости от возраста: до 1 года - 30 мл/час; 1-4 года - 50 мл/час; 5-9 лет - 75 мл/час; старше 10 лет - 100 мл/час. Указанную скорость необходимо поддерживать на протяжении всей терапии, за исключением редких случаев гиповолемического шока при поступлении - скорость введения: 5-10 мл/кг/час.

Стартовый раствор вводится в течение первых 2 часов инфузии с вышеуказанной скоростью:

- при гликемии >20 ммоль/л – 0,9% раствор NaCl;
- при гликемии <20 ммоль/л – 5% раствор глюкозы без препаратов калия.

Таким образом, возрастной объем инфузии за 2 часа составляет: до 1 года - 70 мл; 1-4 года - 100 мл; 5-9 лет - 150 мл; старше 10 лет - 200 мл.

Основные инфузионные растворы: 1) 5% раствор глюкозы 200 мл + 4% раствора хлорида калия 20 мл; 2) 10% раствор глюкозы 200 мл + 4% раствора хлорида калия 20 мл (можно варьировать количество 4% раствора хлорида калия от 10 до 30 мл на 200 мл глюкозы в зависимости от уровня калия). Введение растворов, содержащих калий, оправдано при условии **полученного** (задокументированного) **диуреза** и уровне **калия** $<5,3$ ммоль/л. Дотация препаратов калия в первые часы инфузии необходима в связи с его быстрым переходом внутрь клетки на фоне достаточной концентрации инсулина и последующим развитием гипокалиемии.

Вопрос о смене базисных растворов решается **каждые 2 часа** терапии после контроля уровня глюкозы в зависимости от динамики гликемии (см. выше).

Коррекция уровня натрия: проводится в редких случаях развития гиперосмолярности (внеренальные потери), сопровождающихся развитием гипернатриемии, требуется коррекция только 5% раствором глюкозы (гипотонический раствор). Подавляющая часть пациентов с ДКА имеет нормальный или повышенный уровень сывороточного натрия, что обусловлено компенсаторным гиперальдостеронизмом с усилением реабсорбции натрия в ответ на гиповолемию. По мере восполнения ОЦК и купирования

осмотического диуреза, уровень альдостерона нормализуется, стабилизируется трансмембранный Na-K обмен и дополнительного введения натрия обычно не требуется.

Введение гидрокарбоната натрия противопоказано в подавляющем большинстве случаев! В виде исключения, вопрос о его назначении можно рассмотреть в случае тяжелого метаболического (кетоны+лактат) или смешанного ацидоза **только при $pH < 7,0$!** В случае принятия положительного решения, целесообразно придерживаться следующего расчета и способа введения: однократно, внутривенно микроструйно через ДЛВ, 4% раствор гидрокарбоната натрия, 1 мл/кг/час.

3) симптоматической терапии: по показаниям, лечение сопутствующих заболеваний;

4) респираторной поддержки: по возможности следует избегать интубации трахеи! Решение о начале проведения респираторной поддержки в каждом конкретном случае принимается индивидуально!

Единственным абсолютным показанием для интубации трахеи и перевода ребенка на ИВЛ при поступлении является нарушение сознания (< 8 баллов по ШКГ)!

Дополнительными критериями для принятия решения о переводе ребенка на ИВЛ на фоне проведения интенсивной терапии должны служить:

а) клинические признаки развития отека головного мозга (общемозговая симптоматика, прогрессирование признаков нарушения сознания (динамическая оценка по ШКГ), развитие судорожного синдрома);

б) ухудшение ментального статуса (оценка по ШКГ) в сочетании со следующими лабораторными изменениями: признаки декомпенсированного метаболического ацидоза и/или снижение уровня напряжения кислорода в артериальной крови;

в) отсутствие положительной динамики неврологического статуса (оценка по ШКГ) при улучшении лабораторных показателей (повышение рН, стабилизация уровня гликемии);

г) появление респираторных нарушений и/или патологического типа дыхания (Куссмауля, Чейн-Стокса).

Респираторная поддержка должна проводиться в режиме нормовентиляции с соблюдением принципов протективной ИВЛ. Не допускается чрезмерное увеличение РЕЕР, которое может привести к усугублению отека головного мозга, а также особое внимание следует уделять уровню pCO_2 (его снижению), с целью недопущения развития/усугубления отека головного мозга.

Транспортировка детей с ДКА при неотложной госпитализации (приложение 6). Не допускается транспортировка детей с ДКА:

1) при наличии признаков *отека головного мозга* с риском возможного вклинения ствола головного мозга в большое затылочное отверстие;

2) при отсутствии возможности проведения интенсивной терапии (точного дозированного введения инсулина, проведения инфузионной терапии, аппаратного мониторинга жизненно-важных функций организма) и *контроля глюкозы крови в ходе транспортировки ребенка*.

Поздние осложнения СД у детей

К основным поздним осложнениям СД у детей относятся: **микроангиопатия** - это нефропатия и ретинопатия; **макроангиопатия** - атеросклеротическое поражение крупных артерий, **нейропатия** (синдром диабетической стопы). Длительная декомпенсация диабета у детей ведет к развитию остеопенического синдрома, остеоартропатии и ограниченной подвижности суставов (хайропатия), задержке физического и полового развития.

Диабетическая нефропатия (ДНФ) занимает лидирующее место среди причин, приводящих к инвалидизации и смертности (спустя 15-20 лет). ДНФ определяется как альбуминурия (более 300 мг/сут альбумина или протеинурия более 0,5 -1,0 г белка/сут) и/или снижение фильтрационной функции почек у лиц с СД при отсутствии мочевых инфекций или других заболеваний почек. Микроальбуминурия (МАУ) определяется как экскреция альбумина 30-300 мг/сут или 20-200 мкг/мин (И.И. Дедов и соавт., 2008). От 7 до 20% подростков, страдающих СД 1 типа имеют ДНФ, риск развития которой выше в пубертате.

Патоморфология ДНФ. Морфологической основой ДНФ является диабетический гломерулосклероз – поражение сосудов клубочков и канальцев с вовлечением артериол. Динамика патоморфологического процесса выглядит следующим образом: клеточная пролиферация эндотелия и утолщение базальных мембран (БМ) → аккумуляция гликопротеинового материала в межкапиллярных пространствах → узелковый гломерулосклероз → диффузный гломерулосклероз → экссудативные изменения → интерстициальный фиброз → тотальный гломерулосклероз → ХПН.

Патогенетические факторы развития ДНФ:

- **Метаболические факторы** (гипергликемия и продукты гликирования, сорбитол, NO, дефицит Klotho - трансмембранный белок – Ко-рецептор FGF23, препятствующий кальцификации микрососудов);

- **Генетические факторы:** есть данные о связи ДНФ с полиморфизмом гена АПФ; о роли в ее развитии O-GlcNAцилирования (O-linked N-acetyl-β-D-glucosamine) α-актина4, α-тубулина, миозина; о роли посттранскрипционного ингибирования экспрессии гена microRNAs (22 нуклеотида, 1 цепь) - ранними маркерами сосудистых осложнений СД считаются miR-192 и miR-200 - (miR-192 - накопление коллагена в интерстиции и miR-200 – изменение фенотипа подоцитов);

- **Гемодинамические факторы** (внутриклубочковая артериальная гипертензия из-за нарушения тонуса артериол – расширение приносящей и сужение

выносящей) под влиянием ангиотензина-2, эндотелина и других гуморальных факторов, а также вследствие нарушения электролитных свойств базальной мембраны клубочков. Вследствие внутриклубочковой гипертензии происходит повреждение базальных мембран и фильтрационных пор, через которые начинает проникать альбумин. Утолщение базальных мембран вызывает изменение их электролитных свойств, что ведет к альбуминурии.

Классификация ДНФ (по Mogensen, 1983)

- I. Стадия гиперфункции почек.
- II. Начальные структурные изменения почек.
- III. Начинающаяся нефропатия (микроальбуминемия—основа диагноза).
- IV. Выраженная нефропатия.
- V. Стадия ХПН.

Клинические проявления ДНФ на ранней стадии характеризуются артериальной гипертензией, а поздняя стадия проявляется нефротическим синдромом и ХПН.

Диагностика ДНФ. У больного СД (при отсутствии протеинурии) исследуют утреннюю мочу на микроальбуминурию (МАУ). Показания для скрининга: стаж СД 5 лет и более, а у подростков – при длительности СД 1 год и более. Наличие МАУ (трижды на протяжении 6 месяцев) свидетельствует о доклинической стадии ДН. При отрицательных результатах мочу на МАУ исследуют ежегодно. У больных с интермиттирующей МАУ анализ мочи повторяется 1 раз в 3 месяца. В динамике наблюдения необходимо также определять уровень креатинина в крови (2 раза в год) и оценивать скорость клубочковой фильтрации.

Профилактика ДНФ заключается в оптимизации метаболического контроля, коррекции внутривисцеральной гемодинамики (ингибиторы АПФ в малых дозах по индивидуальной схеме) и в назначении ангиопротекторов, в частности сулодексида (Вэссэл-Дуэ-Ф) по два курса в год.

Лечение ДНФ на стадии протеинурии заключается в постоянном применении ингибиторов АПФ в дозе, зависимой от диастолического давления - 5-10 мг/сут при диастолическом давлении ≤ 85 мм рт.ст. Назначаются также антагонисты эндотелина (снижение протеинурии), ингибитор ренина – алискирен (по показаниям); блокаторы протеинкиназы С, пентоксифиллин; низкобелковая диета при ХПН – из расчета: белок 0,8 – 0,9 г/кг/сутки. При отсутствии эффекта от проводимой терапии и нарастании признаков недостаточности принимается решение о перевледе ребенка на гемодиализ.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является одним из наиболее распространенных осложнений СД (от 5 до 90%). В детской диабетологии нет унифицированной классификации ДПН. Наиболее ранние, доклинические признаки поражения периферических нервов в виде замедления моторной и сенсорной нервной проводимости выявляются при ЭМГ-исследовании у большинства детей со стажем СД 5 – 10 лет, а у подростков – раньше.

Клинические проявления. Нарушение вибрационной чувствительности – самое раннее проявление ДПН, синдром «беспокойных ног» - сочетание ночных парестезий (болей в ногах) и повышенной чувствительности, на поздних стадиях – выпадение чувствительности по типу «чулок» и «перчаток», трофические нарушения, дегенеративные изменения кожи, костей, суставов и развитие «синдрома диабетической стопы».

Диагностика основывается на клинических и электрофизиологических исследованиях:

- при осмотре ног - выявление трофических нарушений, инфекционных поражений, нарушенного роста ногтей;
- оценка сухожильных рефлексов (коленного и ахиллова);
- оценка тактильной, болевой, температурной, вибрационной (с помощью камертона) чувствительности;
- ЭМГ для определения уровня поражения;

- ЭКГ, диагностика недостаточности симпатической иннервации сердца, диагностика нарушений парасимпатической регуляции сердечной деятельности.

Лечение направлено на достижение удовлетворительной компенсации углеводного обмена, так как начальные проявления дистальной полинейропатии в большей степени обратимы. В качестве патогенетической терапии с целью борьбы с «окислительным стрессом» используют естественные антиоксиданты, к которым относится α -липоевая кислота (способствует увеличению скорости эндоневрального кровотока) и витамины группы В. К препаратам α -липоевой кислоты относятся тиоктацид, который назначается в виде таблеток тиоктацида-БВ (быстрого высвобождения), имеющего улучшенную биодоступность и быстрое достижение терапевтической концентрации. Детям назначается по 600 мг/сут в течение двух месяцев или постоянно при тяжелой полинейропатии.

Диабетическая ретинопатия (ДР) – микроангиопатия сосудов сетчатки глаза, характеризующаяся развитием микроаневризм, кровоизлияний, экссудативных изменений и пролиферацией новообразованных сосудов, приводящая к частичной или полной потере зрения. Хроническая гипергликемия и прогрессирующая гипоксия – основной этиологический фактор ДР.

Основные звенья патогенеза ДР:

- микроангиопатия, сужение просвета сосудов сетчатки, гипоперфузия; дегенерация сосудов с образованием микроаневризм; пролиферация сосудов, отложение липидов и солей Са в сетчатке;
- микроинфаркты с экссудацией, приводящие к образованию мягких «ватных пятен»; отложение липидов с формированием плотных экссудатов;

- разрастание в сетчатке пролиферирующих сосудов с образованием шунтов и аневризм, приводящих к дилатации вен и усугублению гипоперфузии сетчатки;
- ишемия и образование инфильтратов и рубцов; отслоение сетчатки и образование витреоретинальных тракций;
- геморрагические микроинфаркты, разрыв аневризм, кровоизлияния в стекловидное тело;
- пролиферация сосудов радужной оболочки, приводящая к вторичной глаукоме;
- макулопатия с отеком сетчатки.

Клинические проявления. Выделяют три стадии ДР: непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную.

Диагностика ДР основывается на полном офтальмологическом обследовании, включающим фотографирование сетчатки (на фундус-камере) два раза в год.

Принципы профилактики и лечения ДР: оптимальная компенсация СД; при отсутствии противопоказаний - ангиопротекторы (Вэссэл-ДУЭ-Ф) – два курса/год и лазерная фотокоагуляция.

Диспансерное наблюдение детей и подростков с СД1 типа. В амбулаторных условиях дети и подростки наблюдаются детским эндокринологом и педиатром по месту жительства. В первые 3-6 месяцев после манифестации СД требуется более частый контакт с детским эндокринологом (1-3 раза ежемесячно), в дальнейшем – 1 раз в 3 месяца, особенно для детей раннего возраста. В первые 6 месяцев ребенок освобождается от профилактических прививок.

Основными задачами эндокринолога и педиатра на амбулаторном этапе являются:

- оценка физического развития – рост, вес, индекс массы тела;
- осмотр мест инъекций инсулина;
- контроль АД, размеров печени, контроль состояния ЩЖ, оценка динамики полового развития;

- оценка качества гликемического контроля – уровень HbA1c, показатели гликемии по Дневнику пациента, адекватность подсчета количества углеводов в рационе, учет физических нагрузок, коррекция дозы инсулина;
- скрининг специфических осложнений СД;
- у детей старше 11 лет с длительностью заболевания более 2 лет – направление к специалистам - окулисту, неврологу и др. по показаниям.

Деятельность студентов на практическом занятии

При курации пациента студенты должны:

- изучить жалобы ребенка и родителей на момент курации, выявить наличие жалоб, «типичных» для сахарного диабета, и жалоб, характеризующих вероятность специфических осложнений;
 - собрать анамнез заболевания с учетом кратности госпитализаций и причины последней госпитализации и анамнез жизни;
 - провести полное клиническое обследование;
 - составить план обследования;
 - дать оценку результатам лабораторно-инструментального обследования;
 - установить диагноз основной и сопутствующий;
 - назначить лечение:
- 1) указать режим (режим постельный, после выхода из кетоацидоза и клинического улучшения - общий режим);
 - 2) назначить питание (стол 9, расчет питания по хлебным единицам с учетом возраста и энергетической ценности);
 - 3) рассчитать дозы и режим инсулинотерапии и кратность его введения;
 - 4) определить тактику лечения с учетом выявленных сопутствующих заболеваний;
 - 5) составить план диспансерного наблюдения специалистов;
 - 6) определить возможный прогноз течения болезни.

Пример формулировки диагноза:

Диагноз: Сахарный диабет 1 типа, впервые выявленный в состоянии кетоацидоза II степени тяжести.

Тестовые задания для самоконтроля по теме 2 «Сахарный диабет»

Во всех заданиях выберите один правильный ответ

- 1.Патогенетической основой сахарного диабета 1 типа является:
 - a) Аутоиммунный инсулит
 - b) Относительный дефицит инсулина
 - c) Инсулинорезистентность
 - d) Переедание
 - e) панкреатит
- 2.Недостаточность инсулина сопровождается:
 - a) Активацией липолиза
 - b) Снижением липолиза
 - c) Усилением липогенеза
 - d) Снижением лактата в крови
 - e) Появление синдрома цитолиза
- 3.Для сахарного диабета 1 типа характерно:
 - a) Легкое течение
 - b) Средне тяжелое и тяжелое течение
 - c) Снижение инсулинопотребности в пубертате
 - d) Нормальная секреция инсулина
 - e) Повышение уровня щелочной фосфатазы
- 4.Для выведения из гипогликемической комы используется:
 - a) 5 % раствор глюкозы
 - b) 10 % раствор глюкозы
 - c) 0,9 % NaCl
 - d) 40 % раствор глюкозы
 - e) 10% раствор альбумина
- 5.Главный признак диабетической нефропатии:
 - a) Гипергликемия
 - b) Глюкозурия
 - c) Микроальбуминурия
 - d) Кетонурия
 - e) оксалурия

6. Гликемия капиллярной крови определяется, как «диабетическая» при уровне:

- а) 3,0 ммоль/л
- б) 5,0 ммоль/л
- с) 5,5 ммоль/л
- д) 5,8 ммоль/л
- е) 6,1 ммоль

Клинические задачи для самоконтроля по теме 1

«Сахарный диабет»

Задача №1. Девочка 12 лет на приеме у педиатра с жалобами на кожный зуд, сухость во рту, слабость и похудание за последние 2 недели. Какой анализ необходимо сделать срочно? Каков предварительный диагноз?

Задача №2. У ребенка 2-летнего возраста на фоне ОРВИ отмечается отсутствие аппетита, потеря массы тела, выраженная жажда, частые мочеиспускания. Каков вероятный диагноз? Какова Ваша тактика.

Задача №3. Девочка Н., 5 лет, в неотложном порядке доставлена в стационар в тяжелом состоянии. Из анамнеза известно, что в течение двух последних недель после перенесенного ОРЗ, отмечалась слабость, девочка похудела, стала много пить и часто мочиться. В течение нескольких дней резко снизился аппетит, появилась тошнота, нарастала слабость, сонливость, жажда. В течение последних суток появилась боли в животе, рвота, головная боль и одышка.

При объективном обследовании: состояние тяжёлое, сознание нарушено—оглушенность, температура тела снижена. Дыхание глубокое, шумное, запах ацетона в выдыхаемом воздухе. Кожные покровы сухие, на щеках - румянец, губы потрескавшиеся. Тонус глазных яблок снижен. Язык сухой, «малиновый». Подкожно-жировой слой, тургор тканей, мышечный тонус, сухожильные рефлексы снижены. ЧСС- 140 в 1 мин., АД 70/40 мм. рт. ст. и Живот при пальпации напряжен. Мочеиспускание обильное. Стула не было 2 дня.

ОАК: WBC- $8,5 \times 10^9$ /л, RBC- $4,1 \times 10^{12}$ /л, HGB-135 г/л, HCT-38,2%, MCV- $79,0 \text{ мкм}^3$, MCH- 29,0 пг, MCHC- 340 г/л, RDW-14,0%, PLT- 400×10^9 /л, э - 1%, п/я – 4%, с/я- 50%, л- 35%, м- 10%, СОЭ – 12 мм/час.

ОАМ: цвет - желтый, слабо мутная, уд. плотность – 1035, реакция кислая, белок – отр., лк.- 8-10 в п/зр., сахар – 6%, ацетон +++.

Биохимическое исследование крови: общий белок – 66 г/л, калий – 5,0 ммоль/л, натрий – 110 ммоль/л, мочевины - 8,0 ммоль/л, креатинин 98,0 мкмоль/л, холестерин – 6,8 ммоль/л.

Ph метаб.- 6,9; pO_2 – 92 мм рт. ст.; pCO_2 – 33,9 мм рт. ст., BE – 28,0.

Задание:

1. Поставить и обосновать диагноз.
2. Какие дополнительные исследования необходимы для уточнения диагноза?
3. Каковы патогенетические механизмы развития данного состояния?
4. Основные принципы проведения инфузионной терапии у детей с данной патологией.
5. Какие лабораторные исследования и как часто контролируются в процессе инфузионной терапии?
6. Возможные осложнения при проведении инфузионной терапии?
7. Прогноз заболевания.

Задача №4. Девочка 3 лет, доставлена в реанимационное отделение областной больницы из центральной районной больницы. В ЦРБ была госпитализирована с высокой температурой, явлениями ОРВИ и рвотой. Со слов матери девочка много пила, часто и обильно мочилась, отказывалась от еды. Стула не было. За 2 дня пребывания в стационаре состояние ребенка ухудшилось: нарастала слабость, появились боли в животе и повторная рвота. Несмотря на дезинтоксикационную терапию (5% раствор глюкозы, 0,9% NaCl), тяжесть состояния нарастала. Ребенок был срочно доставлен в реанимационное отделение областной больницы. *Объективно:* при поступлении состояние

тяжелое, сопор, выраженный эксикоз. Дыхание шумное. Кожные покровы сухие, тургор тканей и тонус глазных яблок снижены, черты лица заострены, гиперемия щек. Пульс учащен до 140 ударов в минуту. Язык обложен белым налетом. Запах ацетона в выдыхаемом воздухе. Живот при пальпации напряжен. В области наружных гениталий опрелости и вульвит.

ОАК: WBC- $8,0 \times 10^9$ /л, RBC- $4,4 \times 10^{12}$ /л, HGB-130 г/л, HCT-43%, MCV-79,0 мкм³, MCH- 29,0 пг, MCHC- 340 г/л, RDW-14,0%, PLT- $180,0 \times 10^9$ /л, э – 1%, п/я – 4%, с/я – 50%, л – 35%, м – 10%, СОЭ – 10 мм/час.

Биохимический анализ крови: натрий в плазме 110 ммоль/л, калий – 5,0 ммоль/л, общий белок - 60 г/л, мочевины – 9,8 ммоль/л, холестерин – 6,0 ммоль/л.

ОАМ: белок – 0,99 г/л, лейкоциты – 10-15 в поле зрения, эритроциты – 3-5 в поле зрения, единичные зернистые цилиндры, глюкозурия.

Реакция на ацетон в моче: резко положительная.

КОС крови: Ph мет. – 7,15; BE – 26,0; осмолярность плазмы 340,0 мосм/л.

Задание:

1. Поставить и обосновать предварительный диагноз.
2. Какие дополнительные исследования необходимы для уточнения диагноза?
3. Назначить лечение.
4. Обосновать необходимый объем обследования и кратность определения параметров в динамике лечения.
5. Возможные осложнения и прогноз заболевания.
6. Охарактеризуйте медико-социальную значимость проблемы сахарного диабета у детей и подростков.

Тема 3. Ожирение у детей. Эпидемиология, этиология, патогенез, классификация, критерии диагностики, клинические проявления, осложнения. Сахарный диабет 2 типа

Обоснование изучения темы ожирения (мотивация). Ожирение является самым распространенным обменным заболеванием у детей и подростков. Темпы роста ожирения за последние 35 - 40 лет выросли в 10 раз (по данным Международной ассоциации по изучению ожирения, 2017 г.). Эпидемиологическая ситуация в России сопоставима с другими европейскими регионами. У 70 - 80% детей ожирение прогрессирует и уже в подростковом возрасте возможно формирование нарушений метаболизма с высоким риском манифестации сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и патологии репродуктивной системы. В процессе изучения проблемы студентам необходимо освоить современные методы диагностики ожирения и его осложнений, овладеть методами первичной и вторичной профилактики ожирения. Именно педиатрам первичного звена целесообразно сосредоточиться на предупреждении ожирения и профилактике его осложнений. Знание и понимание этой проблемы поможет педиатру сформировать у пациентов и их родственников правильное отношение к рекомендациям врача, направленным на изменение образа жизни и питания ребенка и его семьи.

Цели изучения: научиться диагностировать ожирение и его осложнения, назначать обследование, профилактику и лечение.

Для формирования профессиональных компетенций **студент должен знать**

- эпидемиологию ожирения,
- этиологию, патогенез, классификацию ожирения,
- клинику наиболее частых форм ожирения,
- диагностику ожирения,
- этиопатогенез СД 2 типа, клинические проявления, критерии диагностики,

- принципы лечения СД 2 типа,
- понятие метаболического синдрома.

Студент должен уметь

- провести объективное исследование больного ожирением, рассчитать ИМТ и SDS ИМТ для оценки степени ожирения,
- назначить необходимые исследования и оценить их результаты,
- обосновать диагноз,
- рассчитать физиологическую потребность в питании,
- выбрать правильную лечебную тактику.

Студент должен владеть

- комплексом методов стандартного эндокринологического обследования (антропометрия, визуально-пальпаторная оценка ЩЖ, наружных гениталий, грудных желез);
- экспресс-методами определения сахара крови;
- алгоритмом диагностики нарушений углеводного и жирового обмена;
- основными принципами лечения ожирения и его осложнений.

Вопросы для самоподготовки

1. Регуляция жирового обмена и аппетита в норме.
2. Ожирение: эпидемиология, этиология, патогенез, классификация, клиника различных форм, критерии диагноза, дифференциальный диагноз.
3. Осложнения ожирения и их лабораторно-инструментальная диагностика.
4. Особенности клиники и лечения СД 2 типа у детей.
5. Лечение ожирения у детей и подростков, критерии эффективности терапии.
6. Диспансерное наблюдение на педиатрическом участке и прогноз заболевания.
7. Профилактика избыточной массы тела и ожирения.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ВНЕАУДИТОРНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

Основные сведения о проблеме ожирения и СД 2 типа у детей и подростков

Ожирение — это хроническое многофакторное заболевание, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, которое при прогрессирующем течении осложняется нарушением функции различных органов и систем.

Эпидемиология ожирения. Избыточная масса тела и ожирение — это наиболее распространенные эндокринные нарушения у детей и подростков, частота которых среди детей школьного возраста в настоящее время достигает 25-30%. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более миллиарда человек на планете имеют лишний вес, в 2014 году зарегистрировано более 500 млн. больных ожирением. При этом 30 млн. детей и подростков Европейского региона имеют избыточную массу тела и 15 млн. — ожирение («Health in the European Union. Trends and analysis» ВОЗ, 2009). Одной из самых негативных тенденций можно назвать увеличение числа избыточной массы тела у детей младшего возраста.

В 2007 году Европейское региональное бюро ВОЗ разработало инициативу по эпиднадзору за детским ожирением (Childhood Obesity Surveillance Initiative – COSI), целью которой является определение причин развития избыточной массы тела, а также разработка и внедрение норм питания и физической активности у детей школьного возраста. COSI является одним из крупнейших популяционных исследований избыточной массы тела и ожирения среди детей школьного возраста, охватившее 38 стран Европейского региона ВОЗ с включением более чем 300 тысяч детей.

В рамках реализации программы ВОЗ (COSI) в РФ проведено исследование в г. Москве (2017-2018 гг), включавшее 2166 детей 7-летнего возраста, которое выявило наличие избыточной массы тела у 27% мальчиков и 22% девочек, а

ожирение - у 10% и 6% детей соответственно. Результаты обследования 3000 детей 7-летнего возраста в 70 школах г. Екатеринбурга выявило наличие избыточной массы тела у 27% детей, в том числе у 9,9 % - ожирение, чаще у мальчиков. В Свердловской области 14 780 детей 7 лет имеют избыточный вес, включая ожирение (Ануфриева Е.В., 2020 г.)

Этиопатогенез ожирения. Ожирение развивается в результате сложного взаимодействия нескольких групп факторов: наследственных, эндокринных, биологических, психологических, культурологических, социально-экономических и проявляется дисрегуляцией энергетического баланса. Регуляция жирового обмена осуществляется гипоталамусом с участием эфферентных и афферентных систем и жировой ткани. В гипоталамусе полисенсорные нейроны реагируют на изменение важнейших гомеостатических констант внутренней среды организма: на изменение концентрации глюкозы в крови, ионов водорода, осмотического давления, температуры тела. В ядрах гипоталамуса формируются управляющие сигналы, которые через *эфферентные системы* приспособливают ход метаболизма к потребностям организма. Это симпатический и парасимпатический отделы ВНС и эндокринная система (гормоны гипоталамуса, гипофиза и других эндокринных желез, оказывающие влияние на рост, деление, дифференцировку и развитие клеток). Гормоны принимают участие в поддержании в крови необходимого уровня глюкозы, СЖК, минеральных веществ.

В вентромедиальном гипоталамусе, в паравентрикулярных ядрах и латеральной зоне гипоталамуса вырабатываются нейропептиды и биологически активные вещества, повышающие и подавляющие аппетит. Сигналом для высвобождения целого ряда трансммиттеров (серотонин, норадреналин) и активных пептидов (β -эндорфин, нейропептид Y и др.) служит постпрандиальная гипергликемия. *Нейропептид Y – доказанный на сегодняшний день регулятор аппетита.* Через вентромедиальный гипоталамус осуществляются процессы трансдукции

орексигенных сигналов. Также вентромедиальный гипоталамус осуществляет рецепцию многих сигнальных молекул, регулирующих аппетит.

В латеральном гипоталамусе образуются орексины – вещества, подавляющие аппетит: агути-связанный белок, галанин, опиоиды (β -эндорфин), орексины А и В, меланиноконцентрирующий гормон (МКГ), а также: CART(cocaine and amphetamine regulated transcript), допамин, кортикотропин-релизинг гормон (КРГ), меланоцитстимулирующий гормон (МСГ), серотонин. *Выделение серотонина является ключевым в формировании чувства насыщения.*

Афферентная информация поступает в ЦНС и при участии других нейрохимических систем. Клетки ЖКТ в ответ на растяжение желудка вырабатывают холецистокинин, эндостатин, бомбезин, создавая чувство насыщения. К периферическим факторам, повышающим аппетит, относятся грелин, кортизол, гипогликемия, к подавляющим аппетит – лептин, амилин, глюкагон. С открытием гормона жировой ткани лептина в 1994 году Кеннеди доказал, что между депо жира и ЦНС существует сигнальная взаимосвязь. Лептин, вырабатываемый жировыми клетками, осуществляет механизм обратной связи между гипоталамусом и жировой тканью. Он стимулирует выделение гипоталамусом нейропептида Y и, таким образом, снижается аппетит и повышается расход энергии. Открытие лептина вызвало интерес исследователей и к другим веществам, образующимся в жировых клетках и действующим в качестве сигнальных молекул.

Жировая ткань. Белая жировая ткань – это не только энергетическое депо организма, но и эндокринный и паракринный орган, способный влиять на другие органы и системы, секретируя в кровь гормоны и гормоноподобные вещества – адипокины, в том числе гормон лептин, цитокины, факторы свертывания (ингибитор активации плазминогена) и вазопротекции, β -окисления жирных кислот и другие. В адипоците постоянно происходят не только процессы липолиза, липогенеза и β -окисления жирных кислот, но и ароматизация андрогенов в эстрогены. У больных ожирением отмечается

усиление процессов липолиза и уровень НЭЖК выше, чем у здоровых. Это может быть следствием эффекта массы «гиперплазированной и гипертрофированной жировой ткани». Названные свойства жировой ткани отличаются в зависимости от морфологии самих адипоцитов и их локализации. Висцеральный жир (мезентериальные адипоциты) гораздо более активен в эндокринологическом плане, чем подкожный. Повышенный уровень НЭЖК стимулирует глюконеогенез, уменьшает утилизацию глюкозы мышцами, процессы фосфорилирования и гликолиза, что, вероятно, обуславливает инсулинорезистентность у лиц с повышенным уровнем НЭЖК. Кроме того, повышенная концентрация НЭЖК тесно связана с гипертриглицеридемией и гиперинсулинемией, являющихся важными компонентами метаболического синдрома. Инсулин является главным липогенетическим гормоном, который оказывает анаболическое действие и влияет на синтез триглицеридов в жировой ткани. Он повышает усвоение глюкозы адипоцитами, связывает на рецепторах мембран аденилатциклазу, активирует фосфодиэстеразу, дезактивирует триглицеридлипазу, изменяет концентрацию внутриклеточного кальция.

При избыточной массе тела происходит не только пролиферация и гипертрофия адипоцитов, но и их инфильтрация макрофагами с последующим развитием воспалительных реакций, вследствие чего изменяется метаболическая активность жировой ткани. Именно поэтому ряд ученых считают патологическое ожирение хроническим системным воспалительным процессом. Установлено, что снижение продукции адипокинов ведет не только к развитию ожирения, но и к инсулинорезистентности, СД 2 типа, артериальной гипертензии. Открыто более 20 генов – кандидатов, кодирующих структуру и активность адипокинов, адренорецепторов, рецепторов липопротеидлипазы, транспортеров глюкозы в адипоцитах, транспортных белков для гормонов. Но, несмотря на многочисленные исследования, данные об адипокинах остаются достаточно противоречивыми.

В возникновении ожирения у детей большую роль играет наследственная предрасположенность, разбалансированное питание, гиподинамия и нейро-эндокринные нарушения. В последние годы появилось много данных, свидетельствующих о ранних истоках ожирения, которые закладываются в период внутриутробного развития и в раннем возрасте. К факторам внутриутробного программирования ожирения относят неадекватное пищевое поведение беременной (недоедание или высокожировой рацион), ожирение, СД до и/или во время беременности, гестационный СД, стресс, анемию, гипоксию плода, недоношенность, задержку внутриутробного развития, крупный плод, оперативные роды. В раннем возрасте четким показателем избыточного питания является быстрая скорость роста ребенка. Предполагают, что высокий уровень потребления белка ребенком раннего возраста стимулирует продукцию инсулина и ИФР1, обладающих адипогенным действием. Доказано, что раннее введение прикорма (до 4-х месяцев) приводит к избыточному весу и ожирению в дошкольном возрасте. У детей более старшего возраста риск развития ожирения связывают с высокой калорийностью рациона за счет кондитерских изделий, сладких напитков, молочного белка, фастфудов и низкой двигательной активностью.

Установлено, что самое интенсивное деление жировых клеток отмечается на первом году жизни и в раннем детстве, поэтому сверхкалорийное питание беременной и перекармливание ребенка ведет не только к увеличению объема, но и числа адипоцитов, оставаясь на всю жизнь. Поэтому «детское» ожирение прогностически хуже, так как характерна и гипертрофия и гиперплазия жировой ткани.

Стандарты определения ожирения у детей. Диагностические критерии у взрослых и детей основаны на расчете индекса массы тела (ИМТ). У детей ИМТ постоянно меняется: при рождении равен 13 кг/м^2 , в возрасте 1 года достигает 17 кг/м^2 , далее к 6-летнему возрасту постепенно снижается до $15,5 \text{ кг/м}^2$. Критерии избыточной массы тела и ожирения у детей определяются по

данным центильных таблиц или стандартных отклонений ИМТ (SDS). С учетом рекомендаций ВОЗ ожирение у детей и подростков следует определять, как +2,0 SDS ИМТ, а избыточную массу тела от +1,0 до +2,0 SDS ИМТ (приложение 3).

Классификация ожирения (Петеркова В.А., Васюкова О.В., 2013 г.)

1. По этиологии:

- Простое (конституционально – экзогенное)
- Гипоталамическое
- Ожирение при нейроэндокринных заболеваниях
- Ожирение ятрогенное
- Моногенное ожирение
- Синдромальное ожирение

2. По наличию осложнений и коморбидных состояний:

- Нарушения углеводного обмена
- Неалкогольная жировая болезнь печени
- Дислипидемия
- Артериальная гипертензия
- Сахарный диабет 2 типа
- Задержка полового развития
- Ускоренное половое развитие
- Гинекомастия
- Синдром гиперандрогении
- Синдром апноэ
- Нарушения опорно-двигательной системы
- Желчно-каменная болезнь

3. По степени ожирения:

- I степень SDS ИМТ = 2,0 – 2,5 SD
- II степень SDS ИМТ = 2,6 – 3,0
- III степень SDS ИМТ = 3,1 – 3,9
- IV степень (морбидное ожирение) SDS ИМТ $\geq 4,0$.

Клиника. Наиболее часто ожирение манифестирует на первом году жизни, затем в 5-6 лет и в период полового созревания. При конституционально-экзогенном ожирении (КЭО) дети имеют более высокие темпы роста. При умеренной степени ожирения практически не имеют жалоб и отклонений со стороны органов и систем. В периоде полового созревания у части больных, обычно у девочек, отмечается прогрессирование ожирения и развитие вторичного гипоталамического синдрома: быстро нарастает масса тела, появляются розовые стрии на коже бедер, груди, живота, гиперпигментация на шее и в естественных складках кожи, фолликулярный гиперкератоз, признаки гиперандрогении, транзиторная, а в последующем постоянная артериальная гипертензия. Больные жалуются на головные боли, повышенную утомляемость, одышку при физической нагрузке, нарушения менструального цикла; у мальчиков возможна задержка полового созревания.

Гипоталамическое ожирение может развиваться в любом возрасте через несколько месяцев после черепно-мозговой травмы, наркоза, инфекции ЦНС, вследствие опухоли гипоталамических отделов мозга. Больные жалуются на головные боли, слабость, сонливость, боли в области сердца, одышку при физической нагрузке и даже в покое. Типичным симптомом гипоталамического ожирения является булимия. АД повышено, часто асимметрично, возможно нарушение терморегуляции.

У детей с ожирением поражаются практически все органы и системы. Рост заболеваемости ожирением сопровождается увеличением количества детей с нарушениями липидного и углеводного обмена и СД 2 типа.

Лабораторная диагностика включает:

- биохимический анализ крови, включающий липидограмму, определение активности печеночных ферментов;
- тест на толерантность к глюкозе;
- гормональные исследования – всем пациентам определение уровня ТТГ, другие гормоны - по показаниям;

- инструментальное обследование – УЗИ органов брюшной полости всем, другие исследования - по показаниям;
- Молекулярно-генетические исследования - по показаниям.

Лечение ожирения проводится в амбулаторно-поликлинических условиях.

Основу терапии ожирения составляет комплекс мероприятий, включающих коррекцию пищевого поведения у детей и подростков с ожирением или избыточной массой тела, а также членов их семьи (стол №8 по Певзнеру) и физическая активность. В случае неэффективности модификации образа жизни возможно использование фармакологических средств, список которых у детей и подростков на сегодняшний день ограничен. Бариатрическая хирургия является еще одним методом лечения морбидного осложненного ожирения у подростков. Целью лечения ожирения у детей и подростков является: в краткосрочном периоде - удержание значения SDS ИМТ (в течение 6-12 месяцев наблюдения), в долгосрочном периоде - уменьшение величины SDS ИМТ, достижение “избыточной массы тела” и “нормальной массы тела”, нормальное физическое и соматическое развитие, развитие самостоятельности и мотивации к самоконтролю пищевого поведения, профилактика ассоциированных с ожирением коморбидных состояний. Современное направление в диетологии детского ожирения - нормокалорийный рацион по возрасту с достаточным количеством белков, углеводов, витаминов и микроэлементов и необходимым минимумом жиров, составленный с учетом вкусовых предпочтений ребенка. Расчет питания – на долженствующую массу тела.

Необходимые условия эффективного лечения: ограничение сладких напитков-запрет не только газированных сладких напитков (потребление не более 1 порции не чаще чем 1 раз в неделю), но и соков, компотов, морсов. Как минимум - 4-х разовое питание, обязательный завтрак, запрет сладких молочных продуктов, контроль размера/количества порций. Для наглядности желательного размера порций в настоящее время широко применяются

“тарелки питания”. Если ребенок хочет съесть вторую порцию обеда/ужина – разрешить ее через 20 минут от первой при условии регулярного (как минимум 4-х разового приема пищи в день). Обогащение рациона овощами (для детей младшего возраста–300 гр., подростков - 400 гр в день), пищевыми волокнами и цельнозерновыми продуктами, ограничение частого применения картофеля (как единственного овоща). Учить детей есть медленно, без компьютерного/телевизионного/мобильного сопровождения.

Согласно глобальным рекомендациям ВОЗ, адекватная физическая активность для детей и подростков в возрасте 6-17 лет подразумевает ежедневные занятия продолжительностью не менее 60 минут в день (можно по 30 минут 2 раза в день). Для детей в возрасте 1-4 лет рекомендуются различные виды двигательной активности любой интенсивности в общей сложности не менее 180 минут в день для профилактики избыточной массы тела и ожирения.

Медикаментозная терапия ожирения у подростков ограничена. Препараты, разрешенные для лечения ожирения у детей старше 12 лет в мире и Российской Федерации – это лираглутид и орлистат, назначаемые детским эндокринологом в качестве дополнения к здоровому питанию и физической активности при неэффективности мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни. Применение метформина в педиатрической практике разрешено в возрастной группе старше 10 лет с установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа по назначению врача эндокринолога.

Роль врача-педиатра.

Для профилактики ожирения рекомендуется активное выявление избыточной массы тела у детей в возрасте от 2 до 9 лет и проведение обучения в школе для пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Дети с ожирением наблюдаются врачом-педиатром в первые 3 месяца ежемесячно, затем - 1 раз в 3-6 месяцев: контроль SDS ИМТ и консультация эндокринолога. При задержке развития показана консультация врача-генетика.

При диспансерном наблюдении подростков с ожирением показана консультация врача-детского эндокринолога. Обязательным является скрининг коморбидных состояний. Дети с осложненным ожирением наблюдаются у детского эндокринолога 1 раз в 3—6 месяцев. При сохранении осложнений объем обследований и наблюдений определяется узкими специалистами индивидуально.

При нормализации массы тела дети наблюдаются у врача-педиатра в декретированные сроки для здоровых детей (I группа здоровья).

Сахарный диабет 2 типа

Сахарный диабет 2 типа – заболевание, в основе которого лежит инсулинорезистентность периферических тканей (мышечной, жировой, печени) и сопутствующая ей гипергликемия и гиперинсулинемия. Важнейшими факторами риска развития СД 2 являются *ожирение и гиподинамия*. Уже на этапе нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) подключаются патогенетические механизмы формирования остальных компонентов метаболического синдрома и нарушенная толерантность к углеводам переходит в СД 2 типа. Клиническая манифестация СД 2 типа характеризуется не только снижением эндогенных запасов инсулина в процессе преодоления длительно существующей инсулинорезистентности (ИР), но и развитием различных макрососудистых осложнений. Прогноз осложнений при СД 2 типа хуже, чем при СД 1 типа: 36% подростков имеют непролиферативную ретинопатию при установлении диагноза, при длительности СД более 5 лет частота МАУ достигает 25-40 %. В подростковом возрасте увеличивается частота MODY-диабета.

Диагноз СД 2 типа устанавливается на основании исследования секреции инсулина, наличия или отсутствия аутоантител и эффективности терапии

бигуанидами. Дифференциальный диагноз СД важен для правильного выбора лечения (инсулин – для СД 1 типа, бигуаниды – для СД 2 типа, препараты сульфанилмочевины – для MODI, для неонатального СД с мутациями Kir 6,2 и Sur1). Для всех этих форм характерны разный прогноз для развития специфических осложнений, разные требования к компенсации и скринингу осложнений, разные оценки риска для родственников, разные методы прогнозирования и профилактики.

Принципы лечения СД 2 типа: обучение; контроль гликемии; лечебное питание; физическая активность; медикаментозная терапия. Целью лечения является устранение инсулинорезистентности, что предполагает использование препаратов группы бигуанидов. Глюкофаж (Glucophage) – единственный из антидиабетических препаратов, который прошел клинические испытания и утвержден к применению у детей старше 10 лет и подростков, страдающих СД 2 типа. Может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с инсулином. Глюкофаж (действующее вещество - метформин) - антигипергликемический препарат из группы бигуанидов, не обладающий гипогликемизирующим эффектом. Действие его направленно именно на уменьшение инсулинорезистентности, повышение чувствительности клеток периферических тканей к инсулину. Назначается эндокринологом. *Форма выпуска:* таблетки, покрытые оболочкой 500 мг, 850 мг, 1000мг. Начальная доза у детей составляет 500 мг 2-3 раза/сутки после еды. Коррекция дозы осуществляется эндокринологом под контролем гликемии (через 10-15 дней). Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема.

Противопоказания и необходимость отмены глюкофажа: кетоз, кетоацидоз, лактатацидоз, нарушение функции почек, хирургические операции, травмы, рентген-обследование, острые заболевания, при которых есть риск диабетического кетоацидоза, дегидратации, нарушения функции почек.

Деятельность студентов на практических занятиях

При самостоятельной курации пациента студенты должны:

- правильно собрать анамнез жизни и заболевания,
- провести полное клиническое обследование,
- назначить необходимые исследования и оценить их результаты,
- обосновать клинический диагноз,
- выбрать правильную лечебную тактику,
- определить возможный прогноз течения болезни.

Примеры построения диагноза:

Диагноз: Конституционально-экзогенное ожирение II степени. Дислипидемия. Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ).

Диагноз: Сахарный диабет 2 типа.

Диагноз: Краниофарингиома, состояние после удаления. Гипоталамическое морбидное ожирение. Гипопитуитаризм.

Диагноз: Синдром Прадера-Вилли. Ожирение III степени. Задержка умственного развития. Дислипидемия.

Тестовые задания для самоконтроля по теме 3

«Ожирение у детей»

Во всех заданиях выберите один правильный ответ

1. Для «детского» ожирения характерны
 - a) гипертрофия бурой жировой ткани
 - b) гипертрофия адипоцитов
 - c) гиперплазия и гипертрофия адипоцитов
 - d) гиперплазия адипоцитов
 - e) высокий уровень тироксина в крови
2. Инсулин в жировой ткани
 - a) усиливает липогенез
 - b) подавляет липогенез
 - c) не влияет на липогенез
 - d) активирует термогенез
 - e) ослабляет термогенез

3. Клиническим маркером инсулинорезистентности является
- а) пигментный акантоз
 - б) фолликулярный гиперкератоз
 - с) угревая обильная сыпь
 - д) стрии
 - е) нарушение терморегуляции
4. В развитии конституционально-экзогенного ожирения ведущую роль играет
- а) ППЦНС
 - б) генетическая предрасположенность
 - с) алиментарные факторы
 - д) нейроинфекция
 - е) стресс
5. Прогрессированию ожирения у подростков способствует
- а) анемия
 - б) гиподинамия
 - с) регулярный 4-5-кратный прием пищи
 - д) обильный завтрак в школе
 - е) частые ОРИ

Клинические задачи для самоконтроля по теме 3

«Ожирение у детей»

Задача №1. Мальчик 14 лет поступил в отделение с жалобами на быструю утомляемость, головные боли, повышенный аппетит, жажду.

Из анамнеза известно, что родители и родная сестра мальчика полные, у бабушки по линии матери – СД 2 типа, у бабушки по линии отца – ишемическая болезнь сердца, гипертония. В семье много употребляют сладкого, жирного, выпечки. Ребёнок от 2 беременности, протекавшей с нефропатией и угрозой прерывания. Роды 2, затяжные. Родился с массой тела 4000 гр., длиной 50 см. В раннем возрасте часто болел ОРВИ. В 5 лет - сотрясение головного мозга.

Объективно: рост 156 см, масса тела 78 кг. Кожный покров с участками гиперпигментации на шее и в аксиллярной области. Подкожно - жировой слой

развит избыточно с преимущественным отложением на лице, груди, животе, бёдрах. Дыхание везикулярное. Тоны сердца приглушены, ЧСС 86 в 1 мин., ЧД 19 в 1 мин., АД 120/70 мм. рт. ст. При пальпации живота - болезненность в правом подреберье, печень (+) 1 см из-под края реберной дуги. Наружные гениталии по мужскому типу. Вторичные половые признаки отсутствуют.

ОАК: RBC - $3,9 \times 10^{12}$ / л, Hb – 130 г/л, MCV-79,0мкм³, MCH- 29,0 пг, MCHC- 340 г/л, RDW-14,0%, PLT - 250×10^9 / л, WBC- $7,0 \times 10^9$ /л, п/я - 1%, с/я – 52%, э - 5%, л - 37%, м - 5%, СОЭ 4 мм/час.

ОАМ: цвет – желтый, прозрачная, уд. плотность – 1025, реакция кислая; белок отриц., сахар – нет, ацетон – отрицателен.

Биохимический анализ крови: гликемия натощак– 6,9 ммоль/л, общий белок – 65,0г/л, холестерин - 7,6 ммоль/л.

Результаты ГТТ: гликемия натощак – 7,0 ммоль/л, через 2 часа – 11,3 ммоль/л.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 60-80 в 1 мин, нарушения реполяризации миокарда.

УЗИ желудочно-кишечного тракта: размеры печени увеличены, подчёркнут рисунок внутривнутрипечёночных желчных протоков, стенки желчного пузыря – утолщены, в просвете определяется жидкое содержимое.

ИФА гормонов: ТТГ – 3,0 МЕ/л (нормативные значения 0,2 – 2,9 МЕ/л), св.Т4 – 11,0 нмоль/л (нормативные значения 15,0 – 25,0 нмоль/л).

Задание:

- 1) Оцените физическое развитие и рассчитайте ИМТ.
- 2) Оцените результаты лабораторно-инструментального обследования.
- 3) Какие дополнительные исследования необходимо провести для уточнения диагноза?
- 4) Поставьте диагноз.
- 5) Назовите возможные осложнения данного заболевания.
- 6) Назначьте лечение и оцените прогноз.

Задача №2. Девочка 14 лет обратилась с жалобами на частые головные боли, выраженную прибавку веса за последний год (на 8 кг), повышенный аппетит, одышку, быструю утомляемость, нарушение менструального цикла.

Объективно: Рост 170 см, масса тела 90 кг. На коже груди, живота и подколенных ямок - обилие белесоватых и ярко-розовых стрий; пигментный акантоз в области шеи и подмышечных впадин. Абдоминальный тип ожирения. Артериальное давление 145/85 мм рт.ст., ЧСС 80 в мин. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Вторичные половые признаки: Ма 4 РЗ Ме10. Нерегулярный менструальный цикл.

Результаты орального ГТТ: 5,9 - 9,0 ммоль/л. Базальный уровень ИРИ – 32 МЕ/л (норма: до 17,0 ммоль/л). Содержание кортизола в крови – 510 ммоль/л (норма: 300 – 500 ммоль/л).

Задание:

- 1) Оцените физическое развитие и рассчитайте ИМТ.
- 2) Оцените результаты лабораторно-инструментального обследования.
- 3) Поставьте диагноз.
- 4) Назначьте лечение.
- 5) Назовите возможные осложнения и прогноз данного заболевания.

Тема 4. Заболевания коры надпочечников.

Занятие 4.1. Острый и хронический гипокортицизм. Этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение.

Занятие 4.2. Врожденная дисфункция коры надпочечников. Этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение.

Обоснование изучения темы (мотивация). Надпочечниковая недостаточность представляет собой одно из самых серьезных по своим проявлениям и осложнениям заболеваний эндокринной системы. Это объясняется огромной

значимостью гормонов коры надпочечников в регуляции метаболизма, поддержания постоянства гомеостаза, в обеспечении адаптационных механизмов организма. Особую опасность для жизни ребенка представляет собой острая надпочечниковая недостаточность, которая может развиваться в течение очень короткого промежутка времени и предполагает неблагоприятный прогноз для жизни пациента, поэтому врачу важно знать явные и скрытые симптомы заболеваний коры надпочечников, обеспечить своевременную диагностику заболевания и правильное лечение при угрозе развития острой недостаточности коры надпочечников.

Цели изучения: научиться диагностировать заболевания надпочечников и оказывать неотложную помощь при угрозе развития острой надпочечниковой недостаточности.

Для формирования профессиональных компетенций **студент должен знать**

- физиологическую роль гормонов надпочечников,
- этиологию и патогенез заболеваний коры надпочечников,
- клинические проявления заболеваний коры надпочечников,
- генез и клинику острой надпочечниковой недостаточности,
- характеристику лабораторных показателей при заболеваниях коры надпочечников,
- принципы лечения,
- прогноз заболеваний коры надпочечников,
- алгоритм оказания неотложной помощи при угрозе развития острой надпочечниковой недостаточности.

Студент должен уметь

- собрать информацию о больном, провести объективное обследование по органам и системам и оценить тяжесть состояния курируемого больного;
- назначить необходимые исследования, подтверждающие нарушение функции коры надпочечников и обосновать диагноз;

- выбрать правильную лечебную тактику больному с врожденной дисфункцией коры надпочечников, с хроническим гипокортицизмом, при синдроме гиперкортицизма, при надпочечниковой недостаточности.

Студент должен владеть

- комплексом методов стандартного эндокринологического обследования;
- методами оценки функции коры надпочечников;
- алгоритмом оказания первой врачебной помощи при развитии острой надпочечниковой недостаточности.

Вопросы для самоподготовки

1. Определение и этиология синдрома гипокортицизма.
2. Этиология и патогенез ХНН и ВДКН.
3. Клиника и диагностика хронической первичной НН и ВДКН.
4. Неонатальный скрининг ВДКН и показания для молекулярно-генетического исследования крови.
5. Принципы лечения ХНН и ВДКН.
6. Лечение острого адреналового криза на догоспитальном этапе.
7. коррекции заместительной терапии при интеркуррентных заболеваниях.
8. Диспансерное наблюдение детей с ВДКН и ХНН.
9. Прогноз течения заболеваний коры надпочечников.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ВНЕАУДИТОРНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

Основные сведения о проблеме патологии надпочечников у детей

Надпочечниковая недостаточность (гипокортицизм) - тяжелое эндокринное заболевание, обусловленное недостаточной продукцией и секрецией кортизола в коре надпочечников. В большинстве случаев дефицит кортизола сочетается с дефицитом минералокортикоидов (альдостерона). В клинической практике в зависимости от скорости развития клинических

симптомов заболевания выделяют **острую и хроническую** надпочечниковую недостаточность (ХНН).

По уровню поражения выделяют **первичную** надпочечниковую недостаточность (НН), связанную с патологией самого надпочечника, **вторичную** – обусловленную сниженной секрецией гипофизом АКТГ, **третичную**, вызванную нарушением секреции кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) или других факторов, стимулирующих выработку АКТГ.

Симптомы НН неспецифичны и могут скрываться под маской различных заболеваний: слабость, повышенная утомляемость, плохой аппетит, потеря веса, тошнота, рвота, боли в животе, жидкий стул. НН может проявляться гипогликемиями. При отсутствии заместительной терапии НН является смертельно опасным заболеванием.

Хроническая первичная надпочечниковая недостаточность

Этиопатогенез. Хроническая первичная надпочечниковая недостаточность является этиологически гетерогенным заболеванием. У детей причиной ХПНН могут быть: дисгенез НП, нарушения стероидогенеза (ВДКН), аутоиммунная деструкция НП, кровоизлияние, адреналэктомия, туберкулез, X-сцепленная адренолейкодистрофия, метастазы, митохондриальные болезни. Наиболее частой причиной ХПНН у детей является одно из наследственных заболеваний. В таблицах 9, 10 перечислены основные наследственные синдромы, проявляющиеся первичной НН, и их генетические дефекты.

Таблица 9

Наследственные варианты первичной ХНН

(Орлова Е.М., Карева М.А., 2008 г.)

Нозология	Ген
<i>Наследственные варианты</i>	
Врожденная дисфункция коры надпочечников (7 вариантов)	<i>STAR, CYP11A1, HSD3B2, CYP17, CYP21, CYP11B1, POR</i>

Аутоиммунная изолированная надпочечниковая недостаточность	Полигенное наследование (предрасполагающие аллели системы HLA– HLA-DQ, HLA-DR)
Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа	<i>AIRE</i>
Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа	Полигенное наследование
Х-сцепленная адренолейкодистрофия	<i>ALD</i>
Семейный изолированный глюкокортикоидный дефицит	<i>MC2R, MRAP, MCM4, NNT, STAR, ALADIN</i>
Врожденная Х-сцепленная гипоплазия надпочечников	Ген DAX, делеция Х-хромосомы
Синдром Олгроува (синдром трех А)	<i>ALADIN</i>
Синдром Смита-Лемли-Опица	<i>DHCR7</i>
IMAGe-синдром	? (на сегодняшний день неизвестен)
Синдром Кернса-Сейра	Дефекты митохондриальной ДНК
<i>Приобретенные варианты</i>	
Двусторонняя адреналэктомия	Не имеют генетической природы
Кровоизлияния в надпочечники	
Метастатическое или иное опухолевое поражение НП (лимфома и др.)	
Инфекционное поражение НП (септикопиемия, туберкулез)	

Этиология первичной ХНН
(Орлова Е.М., Карева М.А., 2016 г.)

Причина НН	Другие клинические проявления	Средний возраст манифестации НН	Ген, дефект которого вызывает заболевание
Врожденная дисфункция коры надпочечников*	Ложный женский гермафродитизм у девочек, преждевременное половое развитие у мальчиков	Первый месяц жизни	CYP-21; CYP11A1; StAR HSD3B2; POR
Аутоимунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПС 1-го типа)	Хронический кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз и др.	После 5 лет	AIRE
Х-сцепленная адренолейкодистрофия (Х-АЛД)**	Прогрессирующее поражение НС (снижение слуха, зрения, двигательные и поведенческие нарушения)	После 3 лет	ABCD1
Врожденная гипоплазия надпочечников**	Гипогонадотропный гипогонадизм	Первый месяц жизни	DAX-1, SF-1***
Синдром Алгроува	Ахалазия кардии пищевода, алакримия	После 5 лет	AAAS
Семейная глюкокортикоидная недостаточность 1-го и 2-го типов	Нет	Первый месяц жизни	MC2R; MRAP***
Синдром Кернса – Сейра	Наружная офтальмоплегия, пигментный ретинит, миопатия	После 5 лет	Патология митохондриальной ДНК
Синдром Смита – Лемли – Опица	Микроцефалия, гипоспадия и крипторхизм, задержка психического развития	Первый год жизни	DHCR7

Примечания: * - на сегодняшний день известно 6 вариантов ВДКН, каждый из которых связан с дефектом одного из ферментов стероидогенеза надпочечниках; ** - заболевание проявляется только у мальчиков; *** - известно два генетических варианта.

В период новорожденности и в раннем возрасте первое место среди причин гипокортицизма занимают ВДКН у детей обоего пола и врожденная гипоплазия надпочечников у мальчиков. В более старшей возрастной группе, как и у взрослых, наиболее распространены аутоиммунный полигландулярный синдром и адренолейкодистрофия.

При первичной НН клетки коры надпочечников не секретируют кортизол и нередко - альдостерон и андрогены. Кортизол активно участвует в углеводном обмене, являясь антагонистом инсулина. Недостаточность перечисленных гормонов приводит к выраженным нарушениям метаболизма, в том числе водно-электролитного (рис. 2). схематично представлен патогенез первичной НН.



Рис. 2. Патогенез первичной НН (И.И. Дедов, В.А. Петеркова, 2006)

Для дефицита кортизола характерно:

- гипогликемия, так как снижаются синтез гликогена в печени и глюконеогенез, повышается чувствительность периферических тканей к инсулину;
- гипотензия из-за снижения чувствительности сосудистой стенки к ангиотензину и норадреналину;
- гиподинамия и астения;
- гипонатриемия.

Дефицит альдостерона приводит к выраженным сердечно–сосудистым нарушениям:

- снижается ОЦК, падает АД из-за снижения реабсорбции Na в почках, развивается недостаточность кровообращения и шок;
- гиперкалиемия проявляется аритмией, миопатией, миокардиодистрофией, судорогами;
- снижение реабсорбции Na в кишечнике вызывает боли в животе и диспепсию.

Дефицит надпочечниковых андрогенов вызывает усиление катаболических процессов, повышение уровня азотемии. У подростков отмечается задержанное adrenarche.

При первичной НН по механизму отрицательной обратной связи в крови повышается содержание КРГ, АКТГ, МСГ. Последний вызывает повышение синтеза меланина, что клинически проявляется гиперпигментацией кожи и слизистых оболочек.

Вторичная и третичная надпочечниковая недостаточность

В патогенетическом плане центральные формы гипокортицизма обусловлены дефицитом КРГ и/или АКТГ. Причины центральных форм НН – это врожденный дефицит АКТГ, врожденный пангипопитуитаризм, деструкция гипоталамо-гипофизарной области (опухоли ЦНС, ЧМТ, облучение, ятрогенная

супрессия гипоталамо-гипофизарной - надпочечниковой системы экзогенными глюкокортикоидами).

При центральных формах НН отсутствуют симптомы потери соли, т.е. минералкортикоидная недостаточность (так как регуляция синтеза альдостерона находится под контролем ренин – ангиотензиновой системы) и гиперпигментация.

Клинические симптомы надпочечниковой недостаточности. Симптомы ХНН развиваются медленно и проявляются только после разрушения 80-90% объема ткани надпочечников. Прогрессирующий дефицит кортизола и альдостерона приводит к нарушениям углеводного, жирового, белкового и водно-солевого обменов. Развивается гипонатриемическая дегидратация с гиперкалиемией, гипохлоремией, гипогликемией, кетозом. Уменьшается ОЦК, развивается метаболический ацидоз, снижается сердечный выброс и АД (вплоть до коллапса), снижается клубочковая фильтрация (вплоть до анурии). Одним из основных симптомов НН является выраженная общая и мышечная слабость, прогрессирующая во времени. К характерным симптомам ХНН также относятся:

- снижение аппетита и массы тела;
- гипогликемии;
- гипотония;
- гиперпигментация кожи и слизистых;
- боли в мышцах и суставах;
- плохая переносимость ОРЗ и прививок: рвота, диарея, гипертермия, судороги;
- повторная рвота, не приносящая облегчения, диспепсия.

При вторичной НН клинические проявления не отличаются от таковых при первичной ХНН, за исключением отсутствия гиперпигментации и симптомов гипоальдостеронизма. Вместе с тем, наряду с недостатком секреции АКТГ и

кортизола, практически всегда имеют место признаки недостаточности других тропных гормонов гипофиза, а именно гонадотропинов, ТТГ, СТГ.

При декомпенсации ХНН в результате неадекватной заместительной терапии, стресса, оперативного вмешательства, острой инфекции возможно развитие острой НН.

Клинические проявления острой надпочечниковой недостаточности. При отсутствии указаний в анамнезе на заболевание НП диагностика острой НН бывает затруднительна. Характерно внезапное и стремительное развитие симптомов: симптомы сердечно-сосудистой недостаточности (гипотензия или шок, учащенный малый пульс, одышка, цианоз), снижение температуры тела или лихорадка, усиление пигментации у больных с ХНН, симптомы «острого живота», тошнота и рвота, психоневрологические проявления (заторможенность, парестезии, судороги, менингизм, затемнение сознания, бредовые реакции). Нарастает гипер K^+ емия, гипо Na^+ емия, снижается Hb. При несвоевременной или неадекватной терапии возможен летальный исход.

Диагностика. Диагноз ХНН устанавливается на основании жалоб, анамнеза, клинической картины заболевания и исследования функции коры НП. Характерны следующие лабораторные признаки ХНН:

- снижение содержания кортизола в сыворотке крови, взятой в 6-8 утра;
- повышение концентрации АКТГ в 1,5 и более раз при первичной НН и снижение (или норма) – при вторичной НН;
- снижение уровня глюкозы в крови;
- снижение уровня натрия в сыворотке крови;
- повышение уровня калия в сыворотке крови;
- повышение ренина при признаках МК-недостаточности и дефиците ГК.

В объем обследования также входит оценка суточного ритма секреции кортизола, проба с аналогами АКТГ, МРТ головного мозга и/или забрюшинного пространства, генетическая верификация.

1. Кортизол более 500 нмоль/л в любое время исследования исключает НН.

2. При значительно повышенном уровне АКТГ (>150 пг/мл) и уровне кортизола $<500,0$ нмоль/л диагноз первичной НН можно считать установленным.

Если пациент получает глюкокортикоиды, результаты определения базального уровня кортизола и АКТГ недостоверны. В таком случае проводятся стимуляционные пробы. Лабораторная диагностика в условиях неотложного состояния ограничена. Основными лабораторными маркерами являются: ацидоз, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипогликемия, повышение гематокрита, мочевины.

Диагностика и дифференциальная диагностика НН проводится в условиях эндокринологического отделения.

Лечение ХНН. Препаратом выбора при лечении ХНН у детей является гидрокортизон. Для заместительной терапии применяют таблетированный гидрокортизон (**Кортеф**) в дозе от 8 до 10 мг/на м²/сутки в три приема (в 7-14-22 часа), реже – преднизолон 2-3 мг/м²/сутки в 2 приема. Для парентерального введения используется Солу-кортеф (сухое вещество для инъекций во флаконе, содержащем 100 мг гидрокортизона натрия сукцината с растворителем 2,0 мл в ампуле). Для восполнения дефицита минералкортикоидов применяют таблетированный аналог альдостерона **Кортинеф** в индивидуально подобранной дозе 0,05-0,2 мг в сутки.

При отсутствии препаратов гидрокортизона возможна его замена эквивалентными дозами препаратов: 20 мг гидрокортизона эквивалентно 5 мг преднизолона или 0,75 мг дексаметазона.

В случае интеркуррентных заболеваний пациентам с ХНН необходимо увеличивать дозу ГКС в 2–3 раза равномерно в течение суток. При невозможности перорального приема препаратов необходимо в/м или в/в введение гидрокортизона в увеличенной дозе. Доза МК может не меняться.

Тактика при малоинвазивных процедурах (экзамены, стрессы, прием у стоматолога): за 2 часа до процедуры дозу гидрокортизона однократно увеличивают в 2 раза.

При «малых вмешательствах» (экстракция зубов, колоноскопия и другие диагностические процедуры): накануне вмешательства назначают базовую дозу гидрокортизона (Кортеф) и Кортинефа. Утром перед вмешательством назначают Солу-кортеф: при весе ребенка до 15 кг – 12,5 мг/м²; при весе более 15 кг – 25 мг/м² (то есть примерно 25 мг) , либо двойную дозу кортинефа. После вмешательства при возможности энтерального питания дают таблетированные препараты – Кортеф в удвоенной дозе; Кортинеф – в прежней дозе. Следить за уровнями калия, натрия, глюкозы в плазме. На следующий день возвращаются к базовой дозе препарата.

Терапия адреналового криза у пациентов с НН.

До госпитализации вводится в/м гидрокортизон 25 -50 мг (из расчета от 2 до 4 мг/кг массы тела). Бригадой СМП госпитализируется в стационар - в эндокринологическое отделение или по месту жительства в педиатрическое отделение.

В стационаре:

- Гидрокортизон (Солу-кортеф) 100 мг/м² **болюсно**;
- 0,9% NaCl и 5-10 % глюкоза в первые сутки $\geq 2,0$ л/м² поверхности тела (в 1-й час до 400 -500 мл/м²) под контролем гемодинамики, электролитов и уровня глюкозы в крови;
- Гидрокортизон (Солу-кортеф) 100 – 200 мг/м²/сут в/в **капельно** в течение 1-2 суток под контролем уровня калия, натрия, глюкозы в крови, ЧСС и АД каждые 2 часа;
- При нормализации состояния и уровней калия и натрия - переход на в/м введение гидрокортизона - каждые 4-6-8 часов в зависимости от состояния больного: по 25-50-75 мг на инъекцию, - с постепенным снижением дозы и переходом на пероральные препараты.

В первые сутки лечения доза гидрокортизона может составлять от 300 – 600 мг до 750 -1000 мг в зависимости от возраста и состояния больного.

При отсутствии гидрокортизона вводится 25-30 мг преднизолона в/в струйно и в/в капельно в той же дозе на 0,9% растворе NaCl. Каждые 4 часа преднизолон добавляется в раствор. После улучшения состояния преднизолон назначают внутрь и сочетают с приемом кортинефа.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН, адреногенитальный синдром, врожденная надпочечниковая гиперплазия) - это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект ферментных систем, участвующих в биосинтезе кортизола (F). Самый частый дефект–дефицит 21-гидроксилазы (P450c21). Распространенность классических форм ВДКН составляет примерно 1:14000 новорожденных.

Этиология. Дефект 21-гидроксилазы обусловлен многочисленными мутациями гена CYP21, кодирующего этот фермент. Ген расположен на коротком плече 6-й хромосомы рядом с главным комплексом гистосовместимости (HLA). CYP21 – хорошо изученный ген, описаны десятки мутаций, приводящих к дефекту P450c21. Делеция гена приводит к полной утрате активности фермента и к развитию **сольтеряющей** формы, при сохранении 1-2% активности фермента - к **вирильной** форме (АГС); сохранение 30 -50% активности фермента - к **неклассической** форме в пре – и пубертатном возрасте.

Патогенез. Фермент 21-гидроксилаза – P-450-зависимый фермент – участвует в процессе биосинтеза кортизола и альдостерона. Его активность при ВДКН снижена. Снижение биосинтеза кортизола приводит к повышению АКТГ и развитию гиперплазии коры надпочечников, накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза: 17-ОН-прогестерона и андрогенов, биосинтез которых не зависит от 21-гидроксилазы.

Развитие минералкортикоидной недостаточности различной степени выявляется у 75% детей с дефицитом 21-гидроксилазы. Снижение уровня альдостерона приводит к снижению реабсорбции натрия в почках, к падению его концентрации в крови и к гиперкалиемии. Результатом дефицита МК является гипоNa⁺емия, гиперK⁺емия, потеря жидкости, ацидоз. В ответ на снижение выработки МК (альдостерона) возрастает рениновая активность плазмы, повышается уровень ангиотензина II.

Клиника. Клинически различают 3 формы заболевания: *сольтеряющую, простую вирильную и неклассическую*. Клиническую форму заболевания обуславливает степень недостаточности кортизола и альдостерона.

Пренатальная вирилизация. Классический вариант дефицита 21-гидроксилазы приводит к выраженному избытку андрогенов внутриутробно, что приводит к вирилизации наружных гениталий. Предполагается, что активная вирилизация плода начинается с 20-й недели беременности, когда формируется влияние АКТГ на эмбриональный надпочечник и начинает синтезироваться кортизол. У плода женского пола (46, XX) наружные гениталии будут формироваться под влиянием избытка надпочечниковых андрогенов и к моменту рождения наружные гениталии девочки будут иметь бисексуальное строение: гипертрофию клитора и различной степени выраженности сращение мошоночного шва. Варианты различной степени вирилизации наружных гениталий ранжируются на 5 степеней (Prader):

- 1-я степень – гипертрофия клитора и нормальный вход во влагалище;
- 2-я степень – гипертрофия клитора и частичное сращение больших половых губ (высокая задняя спайка);
- 3-я степень вирилизации – клитор гипертрофирован и сформирована его головка, сращение половых губ формирует урогенитальный синус – единое мочеполовое отверстие у основания клитора;
- 4-5 степень – гипертрофированный клитор напоминает нормальный половой член, но имеется его искривление (фиксация к промежности),

урогенитальный синус открывается на стволе или головке полового члена (пениальная уретра).

У мальчиков при рождении наружные гениталии соответствуют полу ребенка, может отмечаться небольшое увеличение полового члена.

Постнатальная вирилизация. После рождения симптомы андрогенизации нарастают у детей обоего пола. У девочки увеличиваются размеры клитора, отмечается его напряжение. У мальчиков увеличивается половой член, появляются эрекции. К 1,5 -2 годам у детей обоего пола появляется половое оволосение, затем - угри, гипертрофируется мускулатура, грубеет голос, линейный рост ускорен, но зоны роста закрываются рано – к 7 – 10 годам. Истинный пубертат у нелеченных больных наступает поздно. У девочек яичники уменьшены в размерах с явлениями поликистоза. Характерно нарушение менструальной функции. У мальчиков функция гонад более сохранна. Однако, при поздно начатом лечении у детей обоего пола возможна преждевременная активация гипоталамо-гипофизарной системы и преждевременное половое развитие.

Синдром потери соли. Полная потеря активности 21-гидроксилазы приводит к снижению биосинтеза и кортизола, и альдостерона и развитию сольтеряющей формы, представляющей серьезную угрозу жизни ребенка. Через несколько дней после рождения (9 -10 день) развивается гиперкалиемия и гипонатриемия, частая рвота, выраженная потеря жидкости и массы тела. При отсутствии терапии может наступить смерть ребенка.

Неклассическая форма дефицита 21-гидроксилазы достигает в общей популяции до 0,3%. У этих детей отсутствуют симптомы постнатальной вирилизации. У детей обоего пола наиболее частым симптомом заболевания является раннее появление лобкового и аксиллярного оволосения (адренархе). Отмечается ускорение темпов роста и костного созревания, но конечный рост не превышает генетически ожидаемый и даже меньше (при поздней

диагностике). У девочек пубертатного возраста и у женщин характерен гирсутизм, НМФ и ПКЯ, что приводит к бесплодию.

Диагностика

- Неонатальный скрининг и консультация эндокринолога детей с положительным скринингом, то есть с повышенным уровнем 17ОН-ПГ. При повторном тестировании одновременно определяют уровень электролитов и ренина, повышение которого является маркером дефицита минералкортикоидов.
- При неклассической форме дефицита 21-гидроксилазы выявляются повышенный уровень 17ОН-ПГ, базального и стимулированного АКТГ; проводят молекулярно-генетический анализ гена CYP21.
- Генетическое тестирование применяется в качестве второго этапа в сомнительных случаях и при семейном генетическом консультировании.

Лечение. В лечении ВДКН используется:

1. Заместительная терапия аналогами кортизола и альдостерона. ***Схемы терапии зависят от возраста:***
 - Новорожденные и грудные дети:
 - гидрокортизон таблетированный (Кортеф) 12-20 мг/м²/сутки;
 - кортинеф 0,05 – 0,2 мг/сутки.
 - Дети препубертатного возраста:
 - гидрокортизон таблетированный (Кортеф) 10-15 мг/м²/сутки;
 - кортинеф 0,05 – 0,15 мг/сутки.
 - Дети пубертатного возраста:
 - гидрокортизон таблетированный (Кортеф) 12-20 мг/м²/сутки;
 - кортинеф 0,05 – 0,2 мг/сутки.
2. Хирургическое лечение проводится в 1 год и по показаниям (у девочек с высокой степенью андрогенизации) выполняется 2-й этап лечения при достижении хорошего уровня эстрогенизации.

Лечение при острых состояниях. Решается вопрос, когда и как увеличивать дозу гормонов?

- Инфекционные заболевания с гипертермией: при возможности перорального приема дозу кортефа увеличить в 2-3 раза.
- Гастроэнтериты с обезвоживанием: при невозможности перорального приема вводить гидрокортизон в/м или в/в - новорожденным и дошкольникам - 25 мг; школьникам – 50 мг; взрослым – 100 мг.
- Хирургические вмешательства: вводить гидрокортизон в/м или внутривенно новорожденным и дошкольникам - 25 мг; школьникам – 50 мг; взрослым – 100 мг.

При развитии адреналового криза тактика оказания помощи такая же, как и при развитии адреналового криза при НН. Требуется парентеральное введение глюкокортикоидов. До госпитализации - гидрокортизон 25 -50 мг в/м (от 2 до 4 мг/кг массы тела). Бригадой СМП госпитализируется в стационар (в эндокринологическое отделение или по месту жительства).

В стационаре гормоны вводятся по схеме:

- Гидрокортизон (Солу-кортеф) 100 мг/м² **болюсно**;
- 0,9% NaCl и 5-10 % глюкоза в первые сутки $\geq 2,0$ л/м² поверхности тела (в 1-й час до 400 -500 мл/м²) под контролем гемодинамики, электролитов и уровня глюкозы в крови;
- Гидрокортизон (Солу-кортеф) 100–200 мг/м²/сут **в/в капельно** в течение 1-2 суток под контролем уровня калия, натрия, глюкозы в крови, ЧСС и АД каждые 2 часа.

При нормализации состояния и уровней калия и натрия - переход на в/м введение гидрокортизона (каждые 4-6-8 часов в зависимости от состояния больного: по 25-50–75 мг на инъекцию) с постепенным снижением дозы и переходом на пероральные препараты. Кортеф назначают при дозе гидрокортизона менее 50 мг/сутки.

В первые сутки лечения доза гидрокортизона может составлять от 300 – 600 мг до 750 -1000 мг в зависимости от возраста и состояния больного.

При отсутствии гидрокортизона вводится 25-30 мг преднизолона в/в струйно и в/в капельно на 0,9% растворе NaCl в той же дозе. Каждые 4 часа преднизолон добавлять в раствор. После улучшения состояния – преднизолон назначают внутрь и сочетают с приемом кортинефа.

Деятельность студентов на практическом занятии

При курации пациента студенты должны:

- на основании анамнеза и объективных данных выявить у больного симптомы нарушения функции коры надпочечников;
- провести полное клиническое обследование, оценить результаты лабораторно-инструментального обследования, обосновать диагноз и определить тактику лечения.

Примеры построения диагноза:

Диагноз: Врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма.

Диагноз: Врожденная дисфункция коры надпочечников, неклассическая форма.

Диагноз: Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность.

Диагноз: Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа.

Тестовые задания для самоконтроля по теме 4

«Заболевания коры надпочечников»

Во всех заданиях укажите один правильный ответ

1. Какие гормоны синтезируются корой надпочечников
 - a) кортизол
 - b) адреналин
 - c) норадреналин
 - d) АКТГ
2. Выработка каких гормонов коры надпочечников регулируется гипоталамо-гипофизарной системой
 - a) кортизол

- b) норадреналин
 - c) дофамин
 - d) альдостерон
 - e) адреналин
3. Назовите гормональный маркер ВДКН при оценке неонатального скрининга
- a) тестостерон
 - b) 17-ОН-прогестерон
 - c) прогестерон
 - d) ДГЭА-с
 - e) дигидротестостерон
4. Какие изменения в ионограмме подтверждают наличие минералкортикоидной недостаточности
- a) повышен калий и магний
 - b) повышен калий и натрий
 - c) повышен кальций и снижен калий
 - d) повышен калий и снижен натрий
 - e) снижен калий и натрий
5. С нарушением выработки каких гормонов связана феохромоцитома
- a) эстрогенов
 - b) андрогенов
 - c) катехоламинов
 - d) инсулина
 - e) мелатонина

Клинические задачи для самоконтроля по теме 4

«Заболевания коры надпочечников»

Задача №1. В реанимационное отделение инфекционной больницы переведен двухлетний ребенок с диагнозом: Менингококковая инфекция, тяжелое течение. Объективно: состояние ребенка крайне тяжелое, сопор, на туловище имеется обильная полиморфная сыпь геморрагического характера, АД - 70/30 мм. рт. ст., брадикардия, гипонатриемия, гиперкалиемия, снижение клубочковой фильтрации, метаболический ацидоз ДВС- синдром.

Задание:

1. Назовите осложнения менингококковой инфекции у данного ребенка.
2. Какие дополнительные исследования необходимо провести?
3. Назначьте экстренную терапию.
4. Поставьте диагноз и назовите причины и механизмы развития указанных признаков?

Задача № 2. Мальчик 10 лет с диагностированной хронической надпочечниковой недостаточностью (в 8-летнем возрасте) жалуется на мышечную слабость, болезненные «покалывания» и судороги в мышцах рук и ног, ломкость ногтей. При обследовании обнаружены положительные симптомы Хвостека и Труссо, удлинение интервала QT на ЭКГ. В биохимии крови выявлены следующие изменения: гликемия 3,0 ммоль/л, К – 5,0 ммоль/л, Na – 130,0 ммоль/л, Са общий – 1,9 ммоль/л (норма 2,1–2,6); Са⁺⁺ - 0,85 ммоль/л (норма 1,1-1,3); Р – 2,0 ммоль/л (норма 0,8-1,6). Уровень щелочной фосфатазы в крови не изменен.

Задание:

1. Оцените результаты проведенных исследований
2. Ваш предположительный диагноз?
3. Какие дополнительные исследования необходимо провести?
4. Какая причина могла привести к развитию данной патологии?

Задача № 3. Новорожденный мальчик в возрасте 10 дней доставлен бригадой скорой помощи в хирургическое отделение детской больницы с диагнозом: Пилоростеноз. Со слов матери, на 7 день после выписки из роддома у мальчика появились срыгивания и беспокойство, а через 3 дня - ежедневно рвота, приступообразные боли в животе, плохой аппетит. При осмотре состояние тяжелое, ребенок вялый, обезвожен, «мраморный рисунок» кожи, гиперпигментация сосков и мошонки. Рвота фонтаном. Перистальтика в процессе осмотра живота хорошо видна. При лабораторном обследовании в б/х

анализе крови: общий белок 60 г/л; билирубин общий 13,7 мкмоль/л, глюкоза 1,8 ммоль/л; калий 5,8 ммоль/л, натрий 129 ммоль/л, креатинин – 46 мкмоль/л.

Задание:

1. Оцените результаты проведенных исследований
2. Ваш предположительный диагноз?
3. Какова ваша тактика?
4. Оцените прогноз заболевания.

Задача № 4. В приемный покой детской больницы доставлен мальчик в возрасте 1 месяца в тяжелом состоянии. Мать предъявляет жалобы на срыгивания и рвоты, которые появились вскоре после выписки из роддома и участились в последние дни. Масса при рождении 3500 г, длина – 52 см. При осмотре ребенок истощен, масса тела – 3100 г, выражены симптомы эксикоза. Кожа сухая, бледная. Соски грудных желез пигментированы. Тоны сердца приглушены, ЧСС – 160 в 1 минуту. Со стороны других внутренних органов без особенностей. Стул при осмотре полужидкий, без патологических примесей. Менингеальные симптомы отрицательные.

Задание:

1. Какие заболевания в раннем возрасте могут обусловить развитие подобной клинической картины?
2. Составьте план обследования больного.
3. Составьте алгоритм оказания неотложной помощи.

Тема 5. Нарушения роста. Классификация форм задержки роста. Соматотропная недостаточность, этиология, клинические особенности, диагностика, лечение

Обоснование изучения патологии роста (мотивация). Задержка роста является одной из частых причин обращаемости к врачу - педиатру и эндокринологу. По данным популяционных исследований 3% детского населения Российской Федерации страдают низкорослостью. Причины задержки роста гетерогенны, в связи с чем необходимо проведение своевременного комплексного обследования для дифференциальной диагностики клинических вариантов, от правильного определения которых зависит дальнейшая тактика ведения пациента и его прогноз. Современные возможности гормональной диагностики и молекулярной генетики позволяют установить этиологию у подавляющего числа детей с задержкой роста, а с внедрением в клиническую практику рекомбинантных препаратов гормона роста появилась реальная возможность полноценной медицинской и социальной реабилитации больных с дефицитом гормона роста. Вместе с тем, нередко имеет место позднее обращение детей к эндокринологу вследствие отсутствия настороженности у педиатров к проблеме задержки роста. Все вышесказанное обязывает врачей-педиатров знать критерии отбора детей с отставанием роста для консультации у эндокринолога и принципы назначения препаратов гормона роста детям с отставанием роста.

Цели изучения: освоить современные методы антропометрических исследований и овладеть алгоритмом диагностики и лечения наиболее важных форм нарушений роста.

Для формирования профессиональных компетенций **студент должен знать:**

- регуляцию процессов роста (внутриутробно и постнатально),
- темпы роста ребенка,

- классификацию причин задержки роста,
- понятие и причины высокорослости,
- этиологию и патогенез соматотропной недостаточности (СТН),
- методы диагностики СТН и пангипопитуитаризма,
- показания для лечения препаратами гормона роста,
- прогноз при СТН и пангипопитуитаризме.

Студент должен уметь:

- собрать анамнез и провести объективное обследование по всем органам и системам ребенка с задержкой физического развития (ЗФР),
- рассчитать SDS роста и костного возраста,
- составить план обследования,
- проанализировать и интерпретировать имеющиеся данные лабораторных и инструментальных методов обследования,
- обосновать и поставить диагноз, сформулировав его в соответствии с классификацией,
- назначить лечебное питание с учетом общих факторов и причин ЗФР,
- составить план лечения и диспансерного наблюдения ребенка с ЗФР.

Студент должен владеть:

- комплексом методов стандартного клинического эндокринологического обследования (антропометрия, визуально-пальпаторная оценка щитовидной железы, наружных гениталий, грудных желез);
- алгоритмом диагностики СТН и пангипопитуитаризма.

Вопросы для самоподготовки

1. Задержка физического развития и низкорослость: определение, причины.
2. Гипофизарный нанизм: этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика.
3. Дифференциальный диагноз различных форм низкорослости (конституциональная задержка роста, семейная низкорослость, гипопитуитаризм, синдром Шерешевского-Тернера, гипохондроплазия).

4. Лечение вариантов задержки роста и низкорослости.
5. Диспансерное наблюдение детей с задержкой и отставанием роста.
6. Высокорослость: определение, причины, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз различных форм высококорослости (семейная высококорослость, преждевременное половое развитие, синдром Марфана, синдром Клайнфельтера).

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ВНЕАУДИТОРНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

Основные сведения о физиологии и патологии роста

Роль гормонов в регуляции роста. Нормальный процесс роста и развития ребенка обеспечивается совместным влиянием практически всех анаболических гормонов, однако на каждом этапе жизни ребенка какой-либо из анаболических гормонов проявляет особенно высокую активность. В период внутриутробного развития значительный ростовой эффект оказывают тиреоидные гормоны (ТГ), СТГ, или гормон роста и плацентарный лактоген. ТГ влияют на дифференцировку и созревание тканей, в том числе костной, стимулируют синтез и секрецию гормона роста (ГР), ускоряя линейный рост плода и новорожденного. Ранний возраст отличается высоким уровнем ТГ, которые обеспечивают окончательное созревание органов и систем и, прежде всего, ЦНС и ГР. После 3-4-х лет жизни и до наступления пубертата преобладают процессы линейного роста. Подобный эффект обеспечивается в основном анаболическим действием гормона роста. На этом этапе жизни темпы роста составляют 5-6 см в год.

Гормон роста обладает выраженным анаболическим действием. ГР стимулирует продукцию глюкозы печенью посредством 2-х процессов: глюконеогенеза и гликогенолиза. Однако, до сих пор окончательно не выяснено, на какой из вышеперечисленных процессов он действует в большей степени. ГР играет значительную роль в липидном обмене в печени: влияет на

накопление триглицеридов (ТГ) и их секрецию. В жировой ткани ГР стимулирует липолиз, способствуя накоплению липидов в мышцах.

ГР относится к важнейшим компонентам гормональной системы регуляции метаболизма костной ткани и фосфорно-кальциевого обмена, как и тиреокальцитонин. ГР оказывает влияние на продольный рост кости, скелетное созревание и накопление костной массы. Анаболический эффект ГР проявляется и в увеличении мышечной массы ребенка, способствуя усилению его физической активности. Ростстимулирующий эффект СТГ опосредуется инсулиноподобными факторами роста (ИФР), которые образуются под влиянием СТГ в печени и других тканях. Ростовые факторы ИФР-I и ИФР-II играют важную роль в развитии плода, а в постнатальном периоде ИФР-I участвует в регуляции роста, контролируя по принципу обратной связи синтез соматолиберина и соматостатина и секрецию СТГ. При дефиците ГР уровни ИФР-I в сыворотке крови снижены. Поступление ГР в кровяное русло осуществляется эпизодически, в пульсовом режиме, с возрастом пульсирующая секреция изменяется и после 40 лет секреция ГР постепенно снижается. Рилизинг гормона роста (ГР-РГ) стимулирует высвобождение ГР из гипофиза и пролиферацию соматотрофов. Пульсирующая секреция ГР является результатом одновременного снижения освобождения соматостатина гипоталамусом и повышения активности ГР-РГ.

Мощным анаболическим эффектом обладают половые гормоны, ускоряя как линейный рост, так и дифференцировку костей скелета. На фоне пубертатного периода повышается уровень половых гормонов и ГР, что способствует ускоренному росту подростка (до 10-15 см в год). В то же время половые гормоны ускоряют процессы дифференцирования костей скелета, в результате чего происходит слияние эпифизарных щелей и прекращается рост человека. Во многом окончательный рост взрослого человека определяется сроками начала и продолжительностью пубертатного периода. Сроки начала и характер течения пубертата генетически детерминированы.

В процессах роста важную роль играет инсулин, обеспечивающий усиленный синтез белка и метаболизм в целом. В тоже время глюкокортикоиды способны тормозить секрецию ГР и оказывать катаболический эффект, активируя процессы глюконеогенеза.

Многочисленные неэндокринные и эндокринные причины задержки роста у детей представлены в классификация Э.П. Касаткиной (2004 год).

Все эндокринно-независимые формы задержки роста протекают без существенных изменений со стороны эндокринной системы. Наиболее частой функциональной формой задержки роста у подростков является конституциональная задержка роста и пубертата.

Соматотропная недостаточность

Соматотропная недостаточность (гипопитуитаризм) – это эндокринное заболевание, обусловленное полным или частичным подавлением секреции одного или более гормонов аденогипофиза. Наиболее часто встречается дефицит СТГ, который может быть изолированным или сочетаться с дефицитом других тропных гормонов. Частота распространенности дефицита СТГ у детей колеблется от 1:4000 до 1:10 000 новорожденных.

Различают **врожденный и приобретенный дефицит гормона роста (ГР)**. Врожденный изолированный дефицит ГР обусловлен патологией **гена ГР** или **гена рецептора РГ-ГР**. Основой множественного дефицита гормонов аденогипофиза чаще являются мутации Pit-1гена (имеет место дефицит ГР, ПРЛ, ТТГ) или Prop-1гена (характерен дефицит ГР, ПРЛ, ТТГ, АКТГ, ГТГ-гонадотропных гормонов).

Наиболее частой причиной приобретенного дефицита ГР являются опухоли ЦНС (в детском возрасте наиболее часто встречается краниофарингеома), облучение головы и шеи, инфекционные заболевания мозга, гистиоцитоз, токсоплазмоз, родовые травмы или ЧМТ. Этиология дефицита гормона роста представлена в классификации List, Ranke M.B., 1999 г.

Классификация форм задержки роста у детей и подростков

(Э.П. Касаткина, 2004 г.)

1. Эндокринно-независимые варианты:

1.1. Соматогеннообусловленные. Врожденные и приобретенные хронические заболевания, сопровождающиеся:

1.1.1 Гипоксией.

1.1.2. Анемией.

1.1.3. Нарушением питания и процессов всасывания.

1.1.4. Нарушением функции почек.

1.1.5. Нарушением функции печени.

1.2. Патология костной системы.

1.3. Генетические и хромосомные заболевания.

1.3.1. Примордиальный нанизм.

1.3.2. Синдром Шерешевского-Тернера.

2. Конституциональные особенности физического развития:

2.1. Синдром позднего пубертата.

2.2. Семейная низкорослость.

3. Эндокринно-зависимые варианты:

3.1. Соматотропная недостаточность:

3.1.1. Пангипопитуитаризм:

3.1.1.1. Идиопатический вариант.

3.1.1.2. Органический вариант.

3.1.2. Изолированный дефицит гормона роста:

3.1.2.1. Выраженный дефицит.

3.1.2.2. Частичный дефицит.

3.1.2.3. Селективный дефицит (нейросекреторная дисфункция наблюдается у большинства детей с семейной низкорослостью).

3.1.2.4. Психосоциальный нанизм.

3.1.3. Синдром Ларона.

3.2. Дефицит тиреоидных гормонов:

3.2.1. Классический вариант гипотиреоза.

3.2.2. Легкий вариант гипотиреоза (доминирует клиника задержки роста).

3.3. Нарушение уровня половых гормонов:

3.3.1. Гипогонадизм.

3.3.2. Задержка полового развития.

3.3.3. Преждевременное половое развитие (в анамнезе).

3.4. Избыток глюкокортикоидов.

Этиология дефицита гормона роста
(KIGS Aetiology Classification List, Ranke M.B., 1999)

1. Идиопатический дефицит гормона роста

- 1.1. Идиопатический дефицит гормона роста (классическая форма)
- 1.2. Нейросекреторная дисфункция (НСД)

2. Дефицит гормона роста известного происхождения (органический)

2.1. Врожденная форма

2.1.1. Генетические причины дефицита гормона роста

- 2.1.1.1 Патология гена GH-1 (тип IA, доминантный/рецессивный)
- 2.1.1.2. Патология гена GH-1 (другая)
- 2.1.1.3. Патология гена GHRH
- 2.1.1.9. Патология других генов

2.1.2. Патология развития центральной нервной системы

- 2.1.2.1. Септо-оптическая дисплазия
- 2.1.2.2. Пустое турецкое седло (включая аплазию гипофиза)
- 2.1.2.3. Синдром солитарного верхнечелюстного резца
- 2.1.2.4. Расщелина неба
- 2.1.2.5. Арахноидальная киста
- 2.1.2.6. Врожденная гидроцефалия
- 2.1.2.7. Гипоплазия аденогипофиза, аплазия гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза
- 2.1.2.9. Другие

2.1.3. Комплексный синдром врожденного дефицита гормона роста

- 2.1.3.1. Панцитопения Фанкони
- 2.1.3.2. Синдром Ригера
- 2.1.3.3. Синдром эктодермальной дисплазии
- 2.1.3.9. Другие

2.1.4. Пренатальная инфекция

- 2.1.4.1. Краснуха
- 2.1.4.9. Другие

2.1.5. Синдром бионеактивного гормона роста

- 2.1.5.1. Kowarski тип
- 2.1.5.9. Другие

2.1.6. Функциональный дефицит гормона роста

- 2.1.6.1. Патология рецептора к гормону роста (тип Ларон)

- 2.1.6.2. Дефект рецептора к ГР/пострецепторный дефект
- 2.1.6.3. Резистентность к ИРФ
- 2.1.6.9. Другие

2.2. *Приобретенный дефицит гормона роста*

- 2.2.1. Опухоли гипоталамической/гипофизарной области
 - 2.2.1.1. Краниофарингеома
 - 2.2.1.2. Герминома (дисгерминома, пинеалома)
 - 2.2.1.3. Гамартома
 - 2.2.1.9. Другие
- 2.2.2. Опухоли мозга, не связанные с гипоталамо-гипофизарной областью
 - 2.2.2.1. Астроцитомы
 - 2.2.2.2. Эпиндиомы
 - 2.2.2.3. Глиомы
 - 2.2.2.4. Медуллобластома
 - 2.2.2.5. Носоглоточная опухоль
 - 2.2.2.9. Другие
- 2.2.3. ***Лечение по поводу опухолей вне головного мозга***
 - 2.2.3.1. Лейкемия
 - 2.2.3.1.1. Лимфобластный лейкоз
 - 2.2.3.1.2. Миелобластный лейкоз
 - 2.2.3.1.3. Апластическая лейкемия
 - 2.2.3.1.9. Другие
 - 2.2.3.2. Лимфома
 - 2.2.3.2.1. Лимфома Ходжкина
 - 2.2.3.2.1. Неходжкинская лимфома
 - 2.2.3.2.9. Другие
 - 2.2.3.3. Солидная опухоль
- 2.2.4. Другие причины приобретенного дефицита гормона роста
 - 2.2.4.1. Травма головы
 - 2.2.4.2. Инфекция центральной нервной системы
 - 2.2.4.3. Гидроцефалия
 - 2.2.4.4. Гранулематозные болезни
 - 2.2.4.5. Гистиоцитоз
 - 2.2.4.6. Аномалия сосудов
 - 2.2.4.9. Другие

В наиболее распространенной форме соматотропная недостаточность проявляется синдромом нанизма. **Нанизм** – клинический синдром, характеризующийся резким отставанием в росте и ФР, связанный с абсолютным или относительным дефицитом ГР. К людям карликового роста относят мужчин, имеющих рост ниже 130 см, и женщин – ниже 120 см.

У большинства больных возникает патология регуляции и секреции других гипофизарных гормонов, как правило, имеются нарушения секреции ФСГ, ЛГ, ТТГ, что сопровождается различными сочетаниями эндокринных и обменных нарушений (пангипопитуитарный нанизм).

Большинство форм соматотропной недостаточности являются генетическими, при этом чаще имеется первичная патология гипоталамического характера, а недостаточность гормонов передней доли гипофиза – это вторичное явление. Выделены генетические формы нанизма с изолированным дефектом ГР при делеции гена ГР и с биологической неактивностью ГР в связи с мутацией этого гена. Нанизм, обусловленный периферической тканевой нечувствительностью к ГР, связан с дефицитом соматомединов или дефектом рецепторов к ГР.

Изменения метаболизма характеризуются гипогликемическим синдромом вследствие сниженного синтеза глюкозы в печени. Нарушение липидного обмена проявляется избыточным весом и дислипидемией. Характерны остеопения, истончение костей, задержка дифференцировки и окостенения скелета. Внутренние органы гипопластичны, мышцы развиты слабо.

Клинические особенности гипопитуитаризма

- выраженная низкорослость (рост ниже 3-го перцентиля или менее 2,0 SDS от средней популяционной для соответствующего хронологического возраста),
- постнатальное отставание в росте,
- прогрессирующее замедление темпов роста, скорость роста у детей с СТН составляет не более 4 см/год, SDS роста = - 2,0 - 2,5 SD и менее, при этом имеет место отставание костного возраста на 2 и более лет.

При наличии этих данных у конкретного пациента, ему необходимо исключить дефицит ГР.

Если заболевание вызвано генетическими дефектами, отставание в росте наблюдается уже с первых месяцев жизни, при повреждении гипоталамо-гипофизарной области во время родов отставание проявляется позднее - с 3-4 лет, а в случае приобретенных причин – обычно с 5-7 лет.

Клинически для детей с гипопитуитаризмом характерно:

- пропорциональность телосложения
- мелкие черты лица («кукольное лицо»)
- гипогликемии в раннем возрасте
- задержка спонтанного пубертата или гипогонадизм
- как правило, нормальное интеллектуальное развитие.

Дети с СТН, не получавшие лечение гормоном роста, имеют крайне низкий конечный рост, отставая от сверстников от - 4,0 до – 8,0 SDS.

Диагностика соматотропной недостаточности

Гормональная диагностика. В связи с неинформативностью показателя ГР в крови натощак (норма - 0,0 - 10,0 нг/мл), для диагностики СТН используются пробы на стимуляцию СТГ. Они основаны на способности различных фармпрепаратов (клонидина, инсулина, глюкагона и др.) стимулировать секрецию и выброс ГР соматотрофами аденогипофиза. Пробы проводятся только в специализированном отделении под наблюдением врача.

Проба с инсулином: инсулин вводится в/в из расчета 0,1 ед /кг массы тела. Заборы крови на исследование ГР проводятся на 0, 15, 30, 45, 60, 90 и 120 минуте (постоянный мониторинг гликемии). Проба считается выполненной при снижении гликемии до уровня <2,2 ммоль/л.

Проба с клофелином: клофелин дается внутрь в дозе 0,15 мг/ м². Заборы крови на исследование ГР берутся на 0, 30, 60, 90, 120 минутах. Ведется постоянный мониторинг АД.

Оценка результатов гормональных нагрузочных проб. Уровень СТГ на пробе > 10 нг/мл свидетельствует об отсутствии дефицита ГР. При уровнях СТГ на пробе до 7 нг/мл диагностируется абсолютный дефицит ГР, при уровнях СТГ на пробе от 7 до 10 нг/мл - частичный дефицит ГР. Вместе с результатами стимуляционных проб в диагностике СТН используется показатель уровня ИФР-1 (однако его нормальный уровень не исключает диагноз дефицита СТГ). Оцениваются также уровни ТТГ, сТ4, ПРЛ, кортизола и половых гормонов при отсутствии признаков пубертата у мальчиков при костном возрасте в 13 лет, у девочек – в 12 лет. При синдроме несахарного диабета проводится проба по Зимницкому и по показаниям - проба с сухоедением. В алгоритм обследования входят также определение костного возраста, МРТ гипоталамо-гипофизарной области и по показаниям - молекулярно-генетический анализ.

Лечение соматотропной недостаточности. Лекарственные препараты гормона роста представляют собой рекомбинантный ГР (хумотропин, растан, генотропин, нордитропин), который назначается детям с доказанной СТН в дозе 0,033 мг/кг массы тела в сутки. В пубертате – доза препаратов ГР может быть выше – до 0,05 мг/кг массы тела/сутки. Препарат вводится подкожно, ежедневно на ночь, однократно.

Критерии прекращения терапии ГР: достижение социально приемлемого роста: мальчики - 165 см; девочки - 155 см; закрытие зон роста (костный возраст - 16 лет); низкие темпы роста на фоне лечения – менее 2 см в год.

Лечение множественного дефицита гормонов аденогипофиза включает назначение

- препаратов гормона роста;
- тиреоидных препаратов под контролем сТ4;
- глюкокортикоидов при доказанной вторичной НН;
- половых гормонов (при костном возрасте 13-14 лет и положительной пробе с аналогами ЛГ-релизинг-гормона);

- заместительной терапии десмопрессином при синдроме несахарного диабета.

Гормональный контроль следует проводить 1 раз в 3 месяца, контроль костного возраста и МРТ головного мозга – 1 раз в год.

Деятельность студентов на практическом занятии

На практическом занятии студенты должны

- 1) освоить современные методы антропометрических исследований: провести антропометрию и осмотр детей с задержкой роста различного генеза. Во время курации необходимо уточнить параметры роста у близких родственников и темпы роста отца и матери. В анамнезе жизни обратить внимание на течение беременности и родов у матери, на показатели длины и массы тела новорожденного, на ежегодные темпы роста, регистрировались или нет гипогликемии и в каком возрасте, на соматический анамнез ребенка;
- 2) при обследовании должны обратить внимание на пропорциональность телосложения ребенка, на его умственное развитие, на степень отставания в росте, показатели ИМТ, половое развитие;
- 3) оценить результаты лабораторно-инструментального обследования и нагрузочных гормональных проб,
- 4) обосновать диагноз;
- 5) назначить лечение и обосновать комплексную терапию ребенку с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза (сбалансированное питание, заместительная доз гормонов ЩЖ (L-тироксин, эутирокс), препараты гормона роста (растан), глюкокортикоиды (кортеф), минирин (при дефиците вазопрессина (несахарный диабет), половые гормоны.
- 6) составить план диспансерного наблюдения педиатра и специалистов; тактику лечения с учетом выявленных сопутствующих заболеваний;
- 7) определить возможный прогноз течения болезни.

Примеры построения диагноза:

Диагноз: Соматотропная недостаточность.

Диагноз: Пангипопитуитаризм.

Диагноз: Конституциональная задержка роста и пубертата.

Диагноз: Задержка роста. Приобретенный гипотиреоз.

Диагноз: Ахондроплазия.

Диагноз: Синдром Шерешевского - Тернера.

Тестовые задания для самоконтроля по теме 5 «Нарушения роста»

Во всех заданиях укажите один правильный ответ

1. В патогенезе клинических проявлений гипофизарного нанизма (СТН) имеет ведущее значение дефицит

- a) аденокортикотропного гормона
- b) кортизола
- c) гормона роста
- d) тироксина
- e) гонадотропинов

2. Клинические проявления гипофизарного нанизма

- a) микрофаллос
- b) задержка роста и костного возраста
- c) задержка роста
- d) крипторхизм
- e) всё перечисленное

3. В патогенезе нарушений углеводного обмена при гипофизарном нанизме имеет значение

- a) инсулинопения
- b) усиление липосинтеза
- c) снижение липолиза
- d) дефицит гликогенолитического эффекта гормона роста
- e) усиление глюконеогенеза

4. Гипофизарный нанизм необходимо дифференцировать с

- a) семейной низкорослостью
- b) конституциональной задержкой роста
- c) хромосомными болезнями
- d) соматогенной задержкой роста
- e) со всеми перечисленными

5. Патогенетическое лечение гипотизарного нанизма означает назначение:

- a) тиреоидных гормонов
- b) гормона роста
- c) эстрогенов
- d) глюкокортикоидов
- e) минирина

Клинические задачи для самоконтроля по теме 5 «Нарушения роста»

Задача №1. Девочка 6 лет на приеме у педиатра с жалобами на отставание роста от сверстников. Из анамнеза известно, что ребенок от 2-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре, с нефропатией и анемией, первых родов с длительным безводным периодом. Родилась с массой 2900 г, длиной 49 см. Раннее развитие без особенностей. Длина тела в 12 месяцев – 70 см. За последний год выросла на 3 см. Рост матери – 167 см, рост отца – 180 см. Девочка госпитализирована в эндокринологическое отделение детской больницы для обследования с диагнозом: Задержка физического развития. При обследовании: рост 99 см, вес 18 кг. Отмечается снижение тургора тканей, перераспределение подкожно-жировой клетчатки с избыточным отложением в области груди и живота, изменение структуры волос (сухие, тонкие).

Общий анализ крови: НЬ 120 г/л, эритроциты $4,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $3,5 \times 10^9$ /л, п/ядерные 1%, с/ядерные 52%, эозинофилы 1%, лимфоциты 41%, моноциты 5%, СОЭ 4 мм/час.

Общий анализ мочи: цвет желтый, прозрачность – хорошая, удельный вес 1021, реакция – кислая, белок - нет, сахар - нет, ацетон - отрицателен.

Биохимический анализ крови: общий белок 74 г/л; билирубин общий 15,5 мкмоль/л; холестерин 4,0 ммоль/л; глюкоза 3,0 ммоль/л; натрий 136,0 ммоль/л; калий 4,2 ммоль/л.

Гормональный профиль: ТТГ – 4,0 мМЕ/л (норма 0,4-4,0); сТ4 14,0 пмоль/л (норма 11-23). Проба с клофелином: СТГ натощак 0,22 нг/мл, СТГ после стимуляции 3,5 нг/мл (норма ≥ 10 нг/мл). Костный возраст – на 3 года.

Задание:

1. Оцените физическое развитие ребенка и поставьте предварительный диагноз.
3. Что необходимо выполнить для уточнения диагноза?
4. Что могло явиться причиной развития данной патологии?
5. Снижение или отсутствие какого гормона отмечается при этом заболевании?
6. Какие нарушения углеводного обмена характерны для этих детей?
7. Какие нагрузочные пробы проводятся для подтверждения диагноза?
8. Как изменяется костный возраст?
9. Какими гормональными препаратами проводится заместительная терапия?
10. Какая диета рекомендуется детям с данной патологией?
11. Какова длительность ЗГТ при этом заболевании?

Задача №2. Мать обратилась в поликлинику с ребенком 8 лет с жалобами на отставание его в физическом развитии, которое стало проявляться в 4-летнем возрасте. Ребенок родился с массой 3500 г, длиной тела – 50 см. В раннем возрасте болел редко и развивался удовлетворительно. С 3-х лет – частые простудные заболевания, дважды пневмония. Специалист-отоларинголог диагностировал хронический тонзиллит. При осмотре: мальчик пропорционально сложен, низкого роста – 102 см, масса тела 22 кг. Гениталии развиты соответственно возрасту. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Интеллект не нарушен.

Задание:

1. Оцените физическое развитие ребенка.
2. Какие сведения из семейного анамнеза будут Вас интересовать?
3. О каких заболеваниях следует подумать в данном случае?
4. Какие диагностические мероприятия следует провести?
5. Что могло явиться причиной развития данной патологии?
5. Расскажите о дифференцированном подходе к лечению больного в зависимости от результатов обследования.

Тема 6. Нарушения полового развития. Задержка полового развития. Преждевременное половое развитие. Врожденные нарушения половой дифференцировки

Обоснование изучения темы (мотивация). Проблема нарушений половой дифференцировки и полового созревания является одной из острых проблем не только эндокринологов, но и педиатров, неонатологов, хирургов, урологов, гинекологов, генетиков, психологов и других специалистов. Поздняя диагностика заболеваний половой сферы у детей может привести к необратимым психологическим и медицинским проблемам вплоть до резко выраженной социальной дезадаптации ребенка, его изоляции от сверстников. Достижения науки последних лет позволили значительно улучшить диагностику и терапию заболеваний половой системы у детей. Выбор паспортного или социального пола при интерсексуальных состояниях решается в первые месяцы жизни и основывается не только на данных кариотипа, но и на оценке возможной лечебной коррекции как наружных гениталий, так и полового развития. Основные синдромы патологии полового развития представлены двумя формами: преждевременным половым развитием (ППР) и задержкой полового созревания (ЗПС). При многих вариантах нарушений полового развития (НПР) наблюдается высокий риск бесплодия. Все сказанное обязывает широкий круг врачей знать клинические формы нарушения половой дифференцировки и полового развития.

Цели изучения освоить методы оценки уровня полового развития пациента в зависимости от пола и возраста и научиться диагностировать нарушения полового развития.

Для формирования профессиональных компетенций **студент должен знать**

- физиологию полового развития,
- регуляцию половой функции у детей на различных этапах развития,

- стадии полового созревания,
- этиологические и патогенетические факторы задержки полового созревания (ЗПС) и преждевременного полового развития (ППР),
- клинические проявления, методы диагностики и лечения ЗПС и ППР.

Студент должен уметь

- собрать анамнез жизни и заболевания пациента с НПР,
- провести осмотр и физикальное обследование детей и подростков с оценкой уровня физического и полового развития,
- составить план обследования курируемого пациента,
- обосновать клинический диагноз и тактику ведения больного с НПР.

Студент должен владеть

- комплексом методов стандартного эндокринологического обследования (антропометрия, визуально - пальпаторная оценка щитовидной железы, наружных гениталий, грудных желез);
- методами оценки показателей линейного роста и костного возраста;
- методами оценки уровня полового развития по Tanner в зависимости от возраста и пола пациента;
- основными навыками ранней диагностики синдрома ЗПС и ППР в зависимости от пола и возраста пациента.

Вопросы для самоподготовки

1. Врожденные формы нарушения половой дифференцировки: определение, причины, клиника, диагностика основных форм нарушения развития яичек и яичников.
2. Хромосомные нарушения формирования пола: синдром Клайнфельтера, синдром Шерешевского-Тернера и его варианты. Клиника, диагностика, лечение, прогноз.
3. Задержка полового развития и гипогонадизм: определение, этиология, патогенез, клинические проявления, гормональный статус и прогноз.

4. Преждевременное половое развитие: определение, причины, классификация, особенности клинических проявлений и гормонального статуса при истинной и ложной формах ППР, диагностика, дифференциальный диагноз, принципы лечения, прогноз.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ВНЕАУДИТОРНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

Основные сведения о физиологии и патологии полового развития

Этиопатогенез. Патология полового развития ребенка включает в себя различные формы нарушений половой дифференцировки и патологию полового созревания. Развитие той или иной формы половой патологии возможно на разных этапах развития плода и детского организма. Нарушение формирования пола – это врожденное состояние, связанное с клинико-биохимическим проявлением несоответствия между генетическим, гонадным и фенотипическим полом ребенка, обусловленное хромосомным, гонадным или соматическим нарушением формирования пола. А патология полового созревания обусловлена преждевременным половым развитием и задержкой (или отсутствием) полового развития. При рассмотрении сложных механизмов развития патологии репродуктивной системы следует опираться на знания этапов полового развития в норме.

Различают следующие периоды развития репродуктивной системы:

- Внутриутробный период;
- Мини-пубертат (первые 6 -12 мес после рождения, у девочек – до 15 месяцев);
- Период детства (1 год – 8 лет);
- Пубертат (8лет-15 лет).

Во внутриутробный период идет формирование внутренних и наружных половых органов, происходит дифференцировка ЦНС и формируются

начальные этапы созревания герминативных клеток. В период раннего эмбриогенеза процесс гонадной и генитальной дифференцировки регулируется многочисленными генетическими, гормональными, биохимическими и молекулярными механизмами. *Генетический пол* детерминирован набором половых хромосом – XX и XY, которые содержат необходимые гены, включающие процесс трансформации первичной бипотенциальной гонады в тестикул или яичник. Наличие этих ключевых генов обеспечивает развитие полноценного тестикула или яичника. Формирование *фенотипического пола*, отражающего строение внутренних и наружных гениталий, в мужском и женском организме различны. У человека женский тип формирования внутренних и наружных гениталий не требует активного гормонального вмешательства (так называемая автономная тенденция к феминизации), однако процесс нормального формирования яичника зависит от экспрессии генов X-хромосом и аутосом. Формирование и дифференцировка уrogenитального тракта по мужскому типу - активный процесс, требующий активного взаимодействия генетических и гормональных факторов. Полное формирование фенотипического пола завершается в период полового созревания.

Совокупность гормональных воздействий в пре- и постнатальном периоде, особенности гормонального влияния в пубертатный период, влияние социума и окружающей среды формируют *психологический пол* ребенка.

Процесс дифференцировки пола в период эмбриогенеза разграничен на 3 основных этапа:

1 этап: этап **генетического пола** 1-7 неделя. Предшественники внутренних половых органов у плода любого пола формируются к 4 неделе эмбриогенеза и представляют собой 2 пары протоков: Вольфовы протоки - предшественники внутренних половых органов мальчика; Мюллеровы протоки - предшественники внутренних половых органов девочки.

Патология на этом этапе развития: мутации аутосомных генов, экспрессирующихся в урогенитальном кольце, приводят к гонадному дисгенезу у плода любого генетического пола в сочетании с патологией почек, надпочечников и других органов.

2 этап эмбриональной дифференцировки пола – формирование из первичной гонады тестикула или яичника (7-10 неделя). Этот критический период обусловлен влиянием генов, экспрессирующихся на половых хромосомах. К 7-8 неделе экспрессия SRY-гена (локализованного на коротком плече Y-хромосомы) служит сигналом для дифференцировки клеток Сертоли. Клетки Лейдига дифференцируются чуть позже (8-10 неделя), но быстро повышают секрецию тестостерона.

Патология на этом этапе развития: отсутствие гена SRY или его мутация у субъекта с мужским кариотипом приводит к агенезии или дисгенезии тестикулярной ткани, неполноценному формированию основных секреторных элементов яичка (клеток Лейдига и клеток Сертоли). Наличие гена SRY у субъекта с нормальным женским кариотипом (транслокация SRY-гена от отцовской Y-хромосомы на X-хромосому) приводит к нарушению развития яичников и формированию тестикулярной ткани (46, XX-мужчины – тестикулярное нарушение формирования пола). Частота распространенности этой патологии около 1:20 000 мальчиков. Наружные гениталии у этих больных сформированы по мужскому типу, но возможна гипоспадия и микропенис. В пубертатном возрасте имеет место дефицит тестостерона и повышение гонадотропинов. Характерен высокий рост и гинекомастия. Взрослые мужчины бесплодны.

3 этап половой дифференцировки – формирование внутренних и наружных гениталий плода (9-14 неделя). У плода мужского пола этот этап полностью зависит от функциональной активности тестикул. Клетки Сертоли с 9 по 10 неделю секретируют белок – антимюллеров гормон (АМГ), который приводит к регрессу мюллеровых протоков. Клетки Лейдига, стимулированные

плацентарным хориогонином (ХГ), а затем и собственным ЛГ, секретируют нарастающее количество тестостерона, концентрация которого у плода к 14 неделе развития достигает пубертатных значений. Под влиянием тестостерона вольфовы протоки дифференцируются в семенные пузырьки, семявыносящие протоки и придаток яичка. Активный метаболит тестостерона – дигидротестостерон (ДГТ) активно трансформирует предшественники наружных гениталий: половой бугорок – в половой член, половые складки – в мошонку, формируя мужской тип половых органов.

В норме у плода женского пола отсутствие АМГ приводит к персистенции мюллеровых протоков, из которых формируется матка, верхняя часть влагалища и фаллопиевы трубы, Вольфовы протоки регрессируют. Отсутствие ДГТ приводит к формированию женских наружных гениталий: половой бугорок сохраняется как клитор, половые складки – как половые губы.

Патология на этом этапе развития: дефект секреции АМГ у мальчиков приводит к формированию у них матки и фаллопиевых труб (проявляется бесплодием); дефект биосинтеза тестостерона и ДГТ – к фемининному или бисексуальному строению наружных гениталий при нормальном развитии тестикул. У девочек экстрагонадная секреция андрогенов (ВДКН) приводит к андрогенизации наружных гениталий при нормально сформированных яичниках. Повышенная экспрессия АМГ вызывает агенезию матки и влагалища – синдром Рокитанского.

Итак, **патология внутриутробного периода – это нарушение формирования пола** (неправильное строение наружных гениталий), крипторхизм и синдромальная патология). В 2006 году на Международной конференции эндокринологов принят консенсус по пересмотру терминологии и классификации гермафродитизма. Вместо «гермафродитизм» предложен термин «нарушение формирования пола» и предлагаются следующие формы, представленные в следующей классификации:

Классификация заболеваний, связанных с нарушением формирования пола

Хромосомные НФП:

- 45 X0 (синдром Шерешевского-Тернера и его варианты);
- 47, XXУ (синдром Клайнфельтера и его варианты);
- 45, X/46, XY;
- 46, XX/46, XY (смешанная овотестикулярная форма НФП).

НФП 46 XY:

Нарушения развития яичек:

- чистая дисгенезия яичек
- смешанная дисгенезия яичек

Регрессия гонад (синдром рудиментарных яичек)

Нарушения биосинтеза и дейсивия андрогенов:

- дефект 17 β -HSD
- дефект 5 α -редуктазы
- дефект StAR
- синдром резистентности к андрогенам — полная и неполная формы
- дефект рецептора к ЛГ
- дефект антимюллерового гормона (АМГ) или рецептора к АМГ.

НФП 46 XX:

Нарушения развития яичников:

- дисгенезия гонад
- тестикулярное НФП
- овотестикулярное НФП

Избыток андрогенов:

- дефект 21-гидроксилазы
- дефект 11 β -гидроксилазы
- дефект POR
- фетоплацентарное НФП (дефицит ароматазы)
- материнское НФП (лютеома, прием лекарственных препаратов).

К моменту рождения половая принадлежность ребенка четко определена. Гонады, внутренние и наружные гениталии девочки и мальчика полностью соответствуют половой принадлежности.

Общие принципы диагностики и лечения нарушений половой дифференцировки

Согласно принятому консенсусу, ведение пациентов с НФП должно отвечать следующим критериям:

- паспортный пол новорожденного должен быть установлен только после консультации со специалистом в данной области и проведения необходимого дополнительного обследования;
- обследование и наблюдение пациентов должно проходить в центрах, имеющих специалистов в разных областях (уролог, эндокринолог, хирург, психолог и т.д.);
- соблюдение полной конфиденциальности и соблюдение уважения и защиты прав пациента и его семьи. Рекомендуется обязательное разъяснение проблемы нарушения формирования пола родителям с привлечением их к принятию решения о выборе пола ребенка. Беседы с родителями ребенка имеют большое значение: необходимо объяснить его полноценность в будущем как личности и возможности адекватной адаптации в обществе.

Алгоритм обследования детей с нарушением формирования пола

Дифференциальную диагностику НФП необходимо начинать незамедлительно при обнаружении следующих изменений в строении наружных половых органов, независимо от возраста ребенка:

- женские наружные половые органы с гипертрофией клитора в сочетании с частичным срастанием больших половых губ или пальпируемых объемных образований в паховой области либо в половых губах;
- наружные мужские половые органы с двусторонним крипторхизмом в сочетании с микропенисом, изолированной мошоночной гипоспадией или любая форма гипоспадии в сочетании с двусторонним крипторхизмом;
- смешанное или неопределенное строение наружных половых органов
- семейные случаи тестикулярной феминизации;

– несоответствие между внешним строением наружных половых органов и кариотипом.

На первых этапах обследования принципиально важен правильный сбор анамнеза жизни и заболевания ребенка, включая установление родственных связей в семье и наличия подобной патологии у родственников, так как ряд форм НФП имеют наследственный характер передачи заболевания. Важно помнить о возможном влиянии лекарственных препаратов, принимаемых матерью во время беременности. Несмотря на то, что большинство форм НФП диагностируются в неонатальном периоде, подозрение на НФП иногда может возникнуть и в период полового созревания ребенка, в связи с отсутствием формирования вторичных половых признаков, первичной аменореей, вирилизацией у девочек и развитием молочных желез или появлением циклических менструальноподобных выделений у мальчиков.

В первую очередь проводится определение кариотипа, УЗИ малого таза и паховых областей, определение электролитов, тестостерона, 17ОН-ПГ, гонадотропинов, АМГ. В зависимости от результатов исследования первой линии подбирают диагностические тесты: проба с хорионическим гонадотропином, проба с синакеном, дополнительные компьютерная томография или магнитно-резонансная томография малого таза, надпочечников, паховых областей, биопсия половых желез. При рождении ребенка с НФП диагностический поиск должен быть начат незамедлительно с определения кариотипа, так как дальнейшие этапы обследования и лечения основаны именно на генетическом поле ребенка. Определение половой принадлежности новорожденного с неправильным строением наружных половых органов для внесения в свидетельство о рождении (определение паспортного пола) будет зависеть от целого ряда факторов: основного диагноза, внешнего строения половых органов, возможностей проведения адекватной хирургической коррекции наружных половых органов, учета необходимости проведения пожизненной терапии, а также религиозных и культурных

традиций семьи. Хирургическая коррекция наружных половых органов является важной частью правильной адаптации ребенка в выбранном паспортном поле. Необходимость ее проведения и объем вмешательства должен решаться индивидуально.

Сроки появления и развитие вторичных половых признаков в норме

Период детства (6 мес – 9 лет) характеризуется торможением активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. На этом этапе измерение половых гормонов без показаний не целесообразно.

Пубертат – появление признаков свидетельствующих об активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы:

у девочек – с 8 лет: увеличение молочных желез (Ma) - телархе в 8-13 лет; появление лобкового оволосения (P) - пубархе и аксиллярного оволосения (адренархе) - 8-14 лет; появление menarche - 10-16 лет; ростовой скачок - 10-16 лет; в среднем, продолжительность составляет 2-2,5 года;

у мальчиков – с 9 лет: увеличение яичек - 9-13,5 лет – объем > 4 мл (2,5 см продольный диаметр), появление лобкового оволосения - 9-14 лет; ростовой скачок - 10,5-16 лет; увеличение полового члена - 11-14,5 лет.

У девочек: Стадии пубертата ранжируются по 5-бальной шкале Tanner (1970 г.), где 1 балл – стадия препубертата, 4 - 5 баллов соответствует половозрелому статусу (приложение 5).

Патология периода детства. Преждевременное половое развитие

Преждевременное половое развитие означает появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет – увеличение молочных желез, лобковое оволосение; у мальчиков - до 9 лет – увеличение наружных половых органов, лобковое оволосение. Для подтверждения ППР проводятся:

1) антропометрия - для ППР характерно превышение роста более 2,0 SD относительно целевого роста на данный возраст, увеличение скорости роста более 2,0 SD за предшествующие 6 -12 месяцев;

2) определение костного возраста: при ППР опережение паспортного на 2 и более лет;

3) УЗИ органов малого таза у девочек - размер матки более 3,4 см, формирование угла между шейкой и телом матки, появление эндометрия, увеличение объема яичников более 1–3 мл указывают на ППР;

4) гормональное обследование: в диагностике гонадотропинзависимого ППР наибольшей информативностью обладает уровень ЛГ (при использовании высокочувствительных методов). Выявление повышенного уровня стероидов (эстрадиола для девочек, тестостерона для мальчиков) позволяет подтвердить диагноз ППР уже при выраженной прогрессии полового развития и не является информативным на ранних стадиях.

Стимуляционная проба с Гн-РГ позволяет дифференцировать гонадотропинзависимые формы ППР от гонадотропин – независимых и от изолированного телархе у девочек. Повышение уровня ЛГ до более 10,0 МЕ/л свидетельствует в пользу гонадотропинзависимого ППР, отсутствие повышения - в пользу гонадотропин - независимого ППР, превышение уровня ФСГ над уровнем ЛГ свидетельствует в пользу изолированного телархе.

У мальчиков с ППР обязательно определяется уровень 17ОН-ПГ (для исключения ВДКН), β -ХГЧ (для исключения герминативно-клеточных опухолей), ДГЭА и ДГЭА-с (для исключения андрогенпродуцирующих опухолей надпочечников). У девочек с гетеросексуальным вариантом ППР обязательно определяется уровень 17ОН-ПГ, ДГЭА, ДГЭА-с, андростендион и тестостерон для исключения андрогенпродуцирующих опухолей яичников или надпочечников.

5) УЗИ органов малого таза и мошонки, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, МРТ головного мозга, органов малого таза, КТ надпочечников.

6) молекулярно-генетическое обследование для подтверждения моногенных форм ППР.

Лечение. Терапевтическая тактика определяется этиологическим вариантом ППР. Цель лечения – препятствие дальнейшему развитию вторичных половых признаков, прогрессированию костного созревания, профилактика низкорослости, улучшение психологической и социальной адаптации пациентов.

Для раннего выявления и своевременного назначения лечения ППР всем детям проводить антропометрию, подсчет скорости роста за предшествующие 6-12 месяцев, клиническую оценку полового развития по шкале Таннера.

Детям с ППР рекомендуется проводить регулярное обследование с оценкой параметров эффективности на фоне назначенного лечения

Патология пубертатного периода.

Задержка полового созревания и гипогонадизм

Задержка полового созревания и гипогонадизм характеризуются транзиторным (при ЗПС) или перманентным (при гипогонадизме) снижением секреции половых гормонов гонадами и/или нарушением периферического метаболизма (активности) половых гормонов. Функциональная (транзиторная) задержка полового созревания может быть при тяжелых соматических заболеваниях, при недостаточном питании и неадекватных энерготратах, при конституциональной задержке пубертата.

Гипогонадизм классифицируется на врожденные и приобретенные формы, на гипогонадотропный, то есть вторичный (при дефиците ЛГ-РГ и /или гонадотропинов) и гипергонадотропный - при первичном поражении гонад (вследствие травмы, перекрута яичка или яичника, облучения, инфекции,

аутоиммунного процесса). Гипогонадизм служит основным проявлением любой из форм нарушения формирования пола.

Врожденные формы гипогонадизма: это синдром Кальмана (дефекты гена KAL1), синдром Клайнфельтера (46XXY, 47XXXУ и др.), синдром Шерешевского – Тернера (45XO), пангипопитуитаризм (дефекты генов *PROP1*, *HESX1*), мутации генов ЛГ-РГ, генов рецепторов ЛГ-РГ и другие. Частота синдрома Клайнфельтера составляет 1:500 – 1:1000 новорожденных мальчиков. Для мальчиков с кариотипом 47XXУ, 47XXУ/46ХУ, характерен гипогонадизм, гинекомастия, бесплодие, часто задержка умственного развития. Частота синдрома Шерешевского-Тернера составляет 1:2000 - 1:2500 новорожденных, чаще встречается моносомия - кариотип 45X0. Характерной особенностью является низкорослость, характерные фенотипические особенности, пороки развития внутренних органов, гипергонадотропный гипогонадизм.

Причинами **приобретенных форм гипогонадизма** могут быть опухоли, их удаление, облучение, травмы, инфекции, химиотерапия, лучевая терапия, лекарственные препараты, гиперпролактинемия.

Клиническая диагностика ЗПС и гипогонадизма - отсутствие признаков полового развития или выраженная задержка их развития от паспортного возраста. Наиболее патогномичным симптомом функциональной ЗПС является задержка роста. Костный возраст также отстает и характерно снижение костной плотности. Пропорции тела у детей с конституциональной ЗПС не нарушены. При длительной ЗПС и гипогонадизме формируются евнухоидные пропорции тела.

Диагностика. Всем детям с ЗПС делают кариотипирование, при гипогонадизме - молекулярно – генетическое обследование.

Определение костного возраста является достаточно информативным диагностическим критерием.

ЯМРТ гипоталамо – гипофизарной области позволяет выявлять врожденные аномалии и опухоли.

Ультразвуковое исследование органов малого таза и органов мошонки должно обязательно проводиться всем детям с ЗПС.

Гормональная диагностика. При ЗПС и гипогонадотропном гипогонадизме базальные уровни гонадотропных (ЛГ, ФСГ) и половых гормонов (тестостерона, эстрадиола) имеют допубертатные значения, почти нулевые. Поэтому при достижении у пациента костного возраста 13 лет и выше проводится проба с аналогом гонадотропин–релизинг –гормона бусерелином. При ЗПС через 1- 4 часа после введения бусерелина в нос отмечается подъем ЛГ до 10,0 мМЕ/л и выше. При гипогонадотропном гипогонадизме уровень ЛГ не достигает 10,0 мМЕ/л.

Гипергонадотропный гипогонадизм характеризуется высокими цифрами гонадотропинов или одного из них и препубертатными значениями половых гормонов.

Общие принципы лечения ЗПС и гипогонадизма

У детей с ЗПС требуется лечение основного заболевания, правильное питание и по показаниям - гормональная терапия для индукции пубертата, стимуляции скорости роста, активации минерализации костной ткани. При гипогонадизме назначается постоянная заместительная гормональная терапия. Девочкам с синдромом Шерешевского–Тернера в препубертате проводится терапия препаратами гормона роста и заместительная гормональная терапия (ЗГТ) под наблюдением эндокринолога и гинеколога.

Решение вопроса о выборе времени начала индукции полового развития является индивидуальным, учитывая зрелость пациента (так как необходимо регулярно и длительное время принимать препараты). Назначение ЗГТ позволяет имитировать начало полового созревания, стимулируя развитие вторичных половых признаков, обеспечивает пубертатный скачок роста и оптимальный набор костной массы. Для достижения адекватной маскулинизации в случае выбора мужского паспортного пола в настоящее время существуют различные формы андрогенов: внутримышечные

пролонгированные эфиры тестостерона, гели или пероральные препараты. В случае парциальной нечувствительности к андрогенам требуются супрафизиологические дозы андрогенов. Девочки с сохраненной маткой нуждаются в эстрогенах для формирования вторичных половых признаков и стимуляции начала менструальноподобных выделений. Прогестины обычно добавляют после появления первых менструальноподобных выделений. В отсутствие матки необходимость в назначении прогестинотропных препаратов отсутствует.

Диспансерное наблюдение осуществляет эндокринолог, андролог, гинеколог до передачи подростка во взрослую сеть.

Деятельность студентов на практическом занятии

При курации пациента студенты должны:

- 1) изучить жалобы ребенка и родителей на момент курации;
- 2) собрать анамнез заболевания с учетом параметров роста и темпов развития отца и матери; в анамнезе жизни обратить внимание на течение беременности и родов, показатели длины и массы тела, на темпы роста, на соматический и неврологический анамнез ребенка, на негативные социальные факторы;
- 3) провести полное клиническое обследование и обратить внимание на умственное развитие, на пропорциональность телосложения, на степень отставания роста и полового развития, на наличие признаков врожденных аномалий, гинекомастии, аносмии, гиперпигментации ареол, кожных складок и гениталий;
- 4) дать оценку результатам лабораторно-инструментального обследования и нагрузочных гормональных проб;
- 5) совместно с лечащим врачом обосновать диагноз и указать основные принципы лечения ребенку с конституциональной задержкой роста и пубертата:
 - сбалансированное питание,
 - минимизация влияния неблагоприятных факторов окружающей среды,

- санация очагов инфекции и лечение сопутствующих заболеваний,
- выполнение рекомендаций эндокринолога и других специалистов.

6) составить план диспансерного наблюдения педиатра и специалистов;

7) определить возможный прогноз течения болезни.

Пример построения диагноза

Диагноз: Пангипопитуитаризм.

Диагноз: Конституциональная задержка роста и пубертата.

Диагноз: Задержка полового созревания.

Диагноз: Гипогонадотропный гипогонадизм.

Диагноз: Синдром Шерешевского – Тернера.

Диагноз: Синдром Клайнфельтера.

Тестовые задания для самоконтроля по теме 6 «Нарушения полового развития»

Во всех заданиях укажите один правильный ответ

1. Для синдрома Шерешевского - Тернера характерно

- a) низкорослость, костные аномалии и лимфостаз
- b) нормальный рост и отставание костного возраста
- c) высокорослость и соответствие костного возраста паспортному
- d) высокорослость и выраженное отставание костного возраста от паспортного

2. Наиболее патогномичным симптомом функциональной задержки пубертата у мальчиков является

- a) высокий рост
- b) задержка роста
- c) диспропорциональность телосложения
- d) крипторхизм

3. При установлении диагноза гипогонадизма в 16-летнем возрасте следует

- a) отложить лечение

- b) проводить лечение препаратами тестостерона постоянно
 - c) не проводить лечения
 - d) проводить лечение препаратами гормона роста
4. В процессе формирования синдрома гиперандрогении у девочек ведущее значение имеет
- a) преждевременное телархе
 - b) гипотиреоз
 - c) инсулинорезистентность
 - d) дисгенезия гонад
5. Особенности развития детей с синдромом Шерешевского - Тернера
- a) увеличение весо-ростовых показателей при рождении
 - b) снижение весо-ростовых показателей при рождении
 - c) увеличение молочных желез при рождении
 - d) гипогонадотропный гипогонадизм
6. Для синдрома Клайнфельтера характерно
- a) кариотип 45х_о/46 х_у
 - b) гиалиноз сперматогенного эпителия
 - c) гиперплазия клеток Лейдига
 - d) гиперплазия клеток Сертоли
7. Юноши с синдромом Клайнфельтера
- a) высокорослы с евнухоидными пропорциями тела
 - b) имеют низкие темпы роста
 - c) имеют увеличенный объем тестикул
 - d) имеют нормальные темпы роста

Клинические задачи для самоконтроля по теме 6

«Нарушения полового развития»

Задача №1. Родители 3-х летнего мальчика обратились с жалобами на ускоренный рост и появление полового оволосения. Родился от I нормальной беременности. Масса тела при рождении 3600 г, длина тела 52 см.

Послеродовой период и раннее развитие нормальные. С 2-х лет стал быстро расти, опережая в росте своих сверстников. Тогда же появилось оволосение в подмышечных впадинах и на лобке. При осмотре: физическое развитие соответствует 5 годам, укорочение проксимальных отделов конечностей, оволосение на лобке и подмышечных впадинах. Наружные половые органы сформированы правильно, половой член длиной 5 см, яички в мошонке, их объём не более 1 мл.

Задание:

1. Ваш предположительный диагноз:

- a) опухоль гонады
- b) преждевременное половое развитие церебрального генеза
- c) неосложненная форма адреногенитального синдрома
- d) норма

Задача №2. Мальчик 15 лет обратился к участковому педиатру по поводу отставания роста от сверстников, повышенную утомляемость после уроков. Родители среднего роста: мать 160 см, отец - 177 см. В перинатальном и общем анамнезе отмечается: хроническая гипоксия плода, родился с массой тела 3200 г, длиной 51 см, выписан из роддома на 5 сутки. Грудное вскармливание до 3-х месяцев. В 12 месяцев: рост 73 см; масса тела 10 кг. Болел часто простудными заболеваниями, в 5 лет перенес сотрясение головного мозга. На протяжении всего детского возраста имел невысокий рост по сравнению со сверстниками. За последние 2-3 года темпы роста по 5 -7 см/год. Скачок роста отсутствовал. При осмотре: рост 149,5 см, ИМТ 16 кг/м², правильного телосложения (ширина плеч больше ширины таза), пониженного питания; со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу, длина яичек не достигает 2,5 см, P1 Aх1. Костный возраст соответствует 12 годам.

Задание: ваш предположительный диагноз, возможности обследования и тактика.

Приложения

Приложение 1

Клинические случаи из практики эндокринологического отделения ОДКБ №1

Случай 1. Девочка В. 7 лет поступила в гастроэнтерологическое отделение детской больницы. Жалобы при поступлении: боли в животе ноющего характера, запоры, повышенную утомляемость, сухость кожи, низкие темпы роста.

Анамнез заболевания: боли в животе беспокоят в течение года, участились за последние 6 месяцев и проходят после дефекации (стул 1 раз в 3-4 дня). За последний год стало заметно отставание в росте от сверстников, появилась сухость кожи и зябкость. С вышеуказанными жалобами обратились к педиатру и впервые девочка была госпитализирована.

Анамнез жизни. Родилась от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания с ранних сроков. Наследственность отягощена по ССЗ. Рост матери – 160 см, рост отца – 175 см. Роды срочные, масса при рождении 2700 гр., длина тела 49 см. Неонатальный скрининг – отрицательный. На естественном вскармливании находилась до 6 мес. Часто болеющий респираторными заболеваниями ребенок. Привита по возрасту. Препараты йода и витамина Д – не принимает.

Объективно: Общее состояние средней тяжести за счет синдрома интоксикации и абдоминального болевого синдрома. Рост 108 см (SDS роста = -2,10 SD); вес – 17 кг, ИМТ 14, 3 кг/м². Постоянных зубов – 4. P1 Ma1 Me0. Щитовидная железа I степени плотноватой консистенции.

Кожа бледно-желтая, сухая, шелушащаяся на конечностях, симптом «грязных коленей и локтей». Губы сухие, язык густо обложен бело-серым налетом, саливация снижена, заеды в углах рта. Мышечный тонус значительно снижен. Дыхание везикулярное. Частота дыхания 17 в мин. Тоны сердца приглушены,

ритм правильный, ЧСС – 70 в минуту. А/Д = 80/55 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастральной области, в проекции сигмовидной кишки, в т. Кера. Положительный симптом Мерфи. Мочеиспускания редкие – 4 раза /сутки.

Результаты обследования.

В общем анализе крови: Эр $3,48 \cdot 10^{12}/л$; Нб-104 г/л; умеренная эозинофилия 5%; СОЭ 23 мм/час.

В биохимии крови – общий холестерин 8,8 ммоль/л, ЛПНП – 5,3 г/л.

ТТГ = 23,0 мЕд/мл; сТ4 – 7, 2 пмоль/л; титр АТ/ТПО > 600 у.е.

Общий анализ мочи – уд. Плотность 1030, мочевого осадок без особенностей.

Копрограмма: мышечные волокна +; непереваримая клетчатка ++; грибы +.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: диффузные изменения ткани печени и поджелудочной железы.

УЗИ органов малого таза и консультация гинеколога: киста правого яичника.

УЗИ щитовидной железы: объем 8,6 см³. Контуры ровные, четкие, структура гетерогенная, эхогенность снижена. Заключение: УЗИ признаки Аутоиммунного тиреоидита

ЭКГ: электрическая ось сердца расположена нормально. Миграция водителя ритма из синусового узла в правое предсердие на фоне резко выраженной аритмии. ЧСС 88-56. В положении стоя аритмия исчезла - синусовый ритм.

Ректосигмоидоскопия: фолликулярный проктосигмоидит.

Рентгенография кистей и лучезапястных суставов: костный возраст на 4-5 лет.

Клинический диагноз: Диффузный нетоксический зоб I степени. Хронический аутоиммунный тиреоидит. Первичный гипотиреоз.

Задержка физического развития. Хронический вторичный колит. ВСД по ваготоническому типу. Нарушение ритма сердца (миграция водителя ритма).

Киста правого яичника.

Лечение: заместительная гормональная терапия: Левотироксин постоянно под контролем самочувствия и уровня ТТГ, с 25 мкг, затем 37, 5 мкг, постепенно

повышая дозу до нормализации уровня ТТГ в крови. Контроль ТТГ – 1 раз в месяц до достижения нормального уровня ТТГ, а затем – 1 раз в 3 месяца. Одновременно назначаются препараты йода в возрастной дозе – 100 мкг/сутки. Диспансерное наблюдение эндокринолога.

Лечение сопутствующих заболеваний у педиатра, гастроэнтеролога, кардиолога

Случай 2. Девочка В. 16 лет находилась в эндокринологическом отделении ОДКБ №1 с 25.09.20 г. по 13.10. 2020 г.

Поступила с жалобами на: слабость, повышенную утомляемость, потливость, ощущение сердцебиения, дрожание рук, иногда всего тела, увеличение размеров шеи, эмоциональную лабильность, головные боли, периодически на повышение артериального давления.

Анамнез заболевания: Первые симптомы появились с мая 2020 года. С 15.09 по 21.09 проходила обследование и лечение в ДГБ № 11 с диагнозом. Синдром вегетативной дисфункции синусового узла: синусовая тахикардия. Назначено лечение: анаприлин 10 мг. Вечером на фоне приема анаприлина состояние девочки резко ухудшилось. Вызвали СМП и ее госпитализировали в ОДКБ в кардиоревматологическое отделение. После консультации эндокринолога девочку перевели в эндокринологическое отделение.

При поступлении общее состояние тяжелое за счет выраженности симптомов тиреотоксикоза. Эмоционально лабильна, суетлива, зоб II степени, щитовидная железа плотно-эластической консистенции. Экзофтальм, симптомы Грефе, Кохера, Штельвага, Мебиуса. Кожа смуглая, горячая на ощупь, выражена потливость, подкожно-жировой слой выражен удовлетворительно. Гиперпигментация век. АД 140/60, ЧСС 112 уд в мин. При пальпации границ сердца выявлено увеличение левой границы сердца на 2,0 см, тоны сердца акцентуированы, систолический шум во всех точках. В дыхательной системе – без особенностей. Аппетит повышен. Печень не увеличена. Стул 2-3 раза в день. Мочеиспускания увеличены. Неустойчивость в позе Ромберга, тремор

вытянутых рук. Вторичные половые признаки соответствуют возрасту. Последние мenses 12 июля. Уровень гормонов составил: ТТГ 0,0 мЕд/л; сТ4 144,6 пмоль/л; титр АТ-ТПО 63,3 МЕ/мл (норма 0-60,0).

Диагноз предварительный: Синдром тиреотоксикоза. Дифференциальный диагноз между ДТЗ и АИТ.

Результаты проведенного обследования:

Общий анализ крови 20.09.20: Эр- $4,63 \cdot 10^{12}/л$; Нв-114 г/л; Л - $5,5 \cdot 10^9/л$; PLT- $279 \cdot 10^9/л$; с 29,1%; л-55,5%; м-11,6%; э -3,6%.

Общий анализ крови 09.10.20 г.: Эр- $5,38 \cdot 10^{12}/л$; Нв-134 г/л; Л- $6,21 \cdot 10^9/л$; PLT- $334 \cdot 10^9/л$, с-41%; л - 44%; м-8,2%; э-6,4%.

Биохимия крови: общий белок - 67,0 г/л; АСТ-20,0 МЕ/л; АЛТ-21,0 МЕ/л; общий билирубин- 10,6 мкмоль/л; креатинин - 22,0 мкмоль/л. АТ рТТГ - 36,18 МЕ/л. ТТГ (9.10.20 г.) - 0,01 мЕд/л; сТ4 - 20,06 пмоль/л; СКФ-75,0 мл/мин.

СГТТ: глюкоза натощак 5,0 ммоль/л; ч/з 2 часа - 4,5 ммоль/л.

Общий анализ мочи: уд. плотность - 1011; мочевого осадок в норме.

Проба Зимницкого - гиперфльтрация по клиренсу эндогенного креатинина.

порция	1	2	3	4	5	6	7	8	всего
кол-во	240		340	340	300	300		300	1820
уд. вес	1008		1010	1010	1012	1015		1015	
белок	0,04		0,08	0,08	0,04	0,08		0,13	

УЗИ щитовидной железы: Vобщ -34.7 мл, паренхима неоднородная, эхогенность снижена, ультразвуковые признаки ДТЗ.

Сцинтиграфия щитовидной железы: равномерное распределение РФП в ткани увеличенной щитовидной железы без достоверных очаговых признаков.

ЭКГ (26.09.20 г.): Увеличение вольтажа зубцов Р, R, Т. Синусовая тахикардия. Экстрасистолия.

Диагноз: Диффузный токсический зоб II степени, тиреотоксикоз манифестный (Болезнь Грейвса), тяжелое течение, субкомпенсация при выписке.

Получала лечение:

Стол 5а, режим полупостельный.

Тиамазол: 10 мг 3 раза в сутки;

Атенолол по 25 мг 3 раза в сутки с постепенным снижением до 12,5 мг/сутки под контролем АД и ЧСС.

Атаракс по 1 таблетке на ночь 1 месяц

За время наблюдения отмечается положительная динамика в виде уменьшения симптомов тиреотоксикоза, нормализация АД, снижение ЧСС, улучшение лабораторных показателей.

Рекомендовано:

Диспансерное наблюдение эндокринолога в ОЦДЭ (8 марта 1) 1 раз в месяц.

Контроль уровня гормонов (ТТГ, сТ4) через 7 дней после выписки и далее – по назначению эндокринолога. Контроль уровня АТ к рТТГ – через 2 месяца.

Тиамазол (мерказолин, тирозол) 30 мг/сут (однократно или 10 мг 3 раза в сутки), атенолол 37.5мг/сутки: утром 25мг, вечером 12,5 мг, уменьшение дозы на 12.5 мг 1 раз в 3 дня, с 15.10 - 25мг\сутки: 12,5 мг утром 12,5 мг вечером, с 18.10.20 г. - 12,5 мг утром, с 21.10 отмена препарата,

Атаракс по 1 таблетке на ночь в течение 1 месяца.

При нормализации анализов (нормальный уровень сТ4) - уменьшение дозы Тирозола по 5 мг 1 раз в 3 недели и подключение Левотироксина (эутирокс, l-тироксин) в дозе 75 -50 мкг/сутки за 1 час до завтрака, с последующим увеличением дозы на 25 мкг/сутки 1 раз в 3 недели.

Контроль АД, ЧСС 2 раза в день утром и вечером.

Случай 3. Девочка В., 9 лет находилась в эндокринологическом отделении ОДКБ с 14 по 19 апреля 2021г. **Жалобы** на вздутие живота, задержку стула по 4-5 дней, ночью встает мочиться до 3-х раз.

Из анамнеза заболевания: Девочка направлена эндокринологом впервые в связи с появлением гипергликемии в конце февраля - начале марта 2021 г.

Ребенок наблюдается у психиатра по причине задержки умственного развития, в терапии получает перициазин. На фоне лечения была выявлена гипергликемия до 12,0 ммоль/л и повышение гликированного гемоглобина (7,9%). Консультирована в областном центре детской эндокринологии, взята кровь на АТ к GAD, выявлено повышение титра IA 2. Уровень С пептида был в норме.

Поступила в эндокринологическое отделение для обследования и решения вопроса о необходимости начала инсулинотерапии.

Проведено обследование. Рост 146 см. Масса тела 45 кг

Общий анализ крови: Эр $5,04 \cdot 10^{12}/л$; Нв 141 г/л; Л $5,58 \cdot 10^9/л$; нейтрофилы 34,9 %; лимфоциты 51,6%; моноциты 10,8 %; эозинофилы 2,2 %; базофилы 0,5 %. СОЭ 6 мм/час.

Общий анализ мочи: d = 1027; Белка – нет; кетонурии нет; лейкоциты и эритроциты отсутствуют.

Биохимия крови: белок 78,0 г/л, билирубин 15,0 мкмоль/л, АСТ- 25,0 МЕ/л; АЛТ – 21,0 МЕ/л; холестерин 3,89 ммоль/л; креатинин 44,0 мкмоль/л; мочевины 4,8 ммоль/л, глюкоза - 5,9 ммоль/л. **инсулин** 7,05 мкМЕ/мл; **С-пептид** - 321 пмоль/л (норма 260-1730);

ТТГ - 2,03 мМЕ/мл; **Анти-ТПО** - 1,01 МЕ/мл.

НbA1c - 7, 9 %, в динамике - 7, 2 %.

Гликемический профиль (ммоль/л)

Дата	8 -00 час.	13-00 час.	18-00 час.	21-00 час.	23-00 час.
14.04		4,6	3,6	3,5	6,1
15.04	3,9	3,1	4,6	6,4	
16.04	5,1	4,3	5,0	4,9	
17.04	5,5	4,8	6,0	5,4	6,2
18.04	5,7	4,4	4,5	4,8	5,3

ЭКГ: Выраженная синусовая аритмия с ЧСС 62-125 уд в мин (на фоне моторной активности).

УЗИ органов брюшной полости и почек: умеренная гепатомегалия.

УЗИ щитовидной железы: патологии не выявлено.

Консультации специалистов:

Невролог: Когнитивные и поведенческие нарушения. Синдром статико - координаторных нарушений. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция.

Гастроэнтеролог: Первичная лактазная недостаточность (генотип СС). Функциональный запор.

Клинический диагноз: Сахарный диабет 1 типа, впервые выявленный на доклинической стадии.

Сопутствующие заболевания: Первична лактазная недостаточность (генотип СС). Функциональный запор. Когнитивные и поведенческие нарушения. Синдром статико-координаторных нарушений. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция.

Получала лечение:

Диета № 9 (14-15 ХЕ), инсулинотерапия

Прошли учебу в школе диабета.

Выписывается с улучшением, в компенсированном состоянии.

Рекомендовано: диспансерное наблюдение эндокринолога 1 раз в месяц;

диета № 9 (14-15 ХЕ), целевой сахар крови 6-7 ммоль/л;

регулярный самоконтроль, занятия физкультурой;

контроль гликированного гемоглобина HbA1c 1 раз в 3 месяца;

мед. отвод от проф. прививок на 6 месяцев, затем в состоянии компенсации плановая вакцинация.

Случай 4. Мальчик П. 12,5 лет находился в ГАУЗ СО ОДКБ с 3 мая по 13 мая 2021 года: в ОАР №2 с 3 по 5 мая 2021, а затем в эндокринологическом отделении с 5 по 13 мая 2021 г.

Поступил в экстренно порядке с жалобами на боли в животе, многократную рвоту, одышку и гипергликемию до 30,0 ммоль/л.

Анамнез заболевания:

Ребенок болеет сахарным диабетом 1 типа с 2010 года. Стаж заболевания 11 лет.

Получает инсулины: Левемир и Хумалог.

Утром 3 мая после пробуждения мальчик пожаловался на боли в животе и тошноту, затем в течение дня появилась многократная рвота до 7-8 раз, сильная жажда (выпил около 5 л воды). При контроле гликемии был подъем до 30,0 ммоль/л. Мать ребенка вызвала СМП.

Бригадой СМП мальчик доставлен в ОДКБ. Состояние тяжелое. Сопор. Одышка. Шумное дыхание Куссмауля. Запах ацетона изо рта. Дегидратация II степени. Общая бледность. Диабетический рубец щек, язык красный, губы сухие потрескавшиеся, заеды в углах рта. Мышечная гипотония, гипорефлексия. А/Д 80/40. ЧСС 110 в мин. Дыхание жесткое. Тоны сердца приглушены, тахикардия. Живот напряжен, пальпации не доступен. Печень не пальпируется. Мочеиспускание редкое (было 2 раза). В приемном покое взята кровь для определения КОС. Результаты: Ph мет. 6,90; АВ - 28,9; SBE-25,0; pO_2 60,2; pCO_2 23,0; глюкоза 26,0 ммоль/л.

С диагнозом Диабетический кетоацидоз III степени госпитализирован в ОАР2.

После купирования ДКА 05.05.21 ребенок с положительной динамикой в стабильном состоянии переведен в эндокринологическое отделение с целью продолжения обследования и коррекции терапии.

Результаты обследования:

Общий анализ крови от 03.05.21: Эр $5,35 \cdot 10^9$ /л; Нв 154 г/л; Л $32,02 \cdot 10^9$ /л; нейтрофилы 71,4 %; лимфоциты 18,8%; моноциты 9,5 %; тромбоциты $303 \cdot 10^9$ /л.

Общий анализ крови от 05.05.21: Эр $4,27 \cdot 10^9$ /л; Нв 115 г/л; Л $8,57 \cdot 10^9$ /л; нейтрофилы 18,7%; лимфоциты 66,3%; моноциты 9,1 %; тромбоциты $305 \cdot 10^9$ /л.

Биохимия крови от 04.05.21: общий белок 69,0 г/л; альбумины 44,9 г/л; билирубин 6,0 мкмоль/л; АЛТ 16 МЕ/л; АСТ 20 МЕ/л; креатинин 64 мкмоль/л; мочевины 5,46 ммоль/л, СРБ 16,17 мг/л.

Биохимия крови от 05.05.21: общий белок 62,0 г/л; альбумины 41,2 г/л; глюкоза 5,45 ммоль/л; общий билирубин 5,5 мкмоль/л; АЛТ 17,0 МЕ/л; АСТ 33 МЕ/л; ГГТП 9,0 МЕ/л; ЩФ 277,2 МЕ/л; α -амилаза 43,0 МЕ/л; креатинин 20,0 мкмоль/л; мочевины 5,25 ммоль/л; СРБ 0,08 мг/л; холестерин 4,13 ммоль/л; ТГ 0,47 ммоль/л; железо 8,59 мкмоль/л; калий 4,52 ммоль/л; натрий 138,0 ммоль/л; хлориды 106 ммоль/л. **НЬ А1с** от 6.05.21 - 12,2 %

КОС 03.05.21: pH 7,376; ABE -28,9; SBE -25,0; pO_2 60,2; pCO_2 23,0; глюкоза 26,0 ммоль/л.

КОС 05.05.21: pH 7,370; ABE -6,1; SBE -6,8; pO_2 99,0; pCO_2 31,0; глюкоза 6,5 ммоль/л.

Общий анализ мочи от 03.05.21: уд. плотность 1020; pH 5,0; Белок 0,3 г/л; глюкоза 55,5 ммоль/л; кетоны 15 ммоль/л; лейкоциты - отр, эритроциты 50 ед/мкл.

ЭКГ от 03.05.2021: синусовая тахикардия с ЧСС 128-133 уд/мин.

НЬ А1с от 6.05.21 - 12,2 %

МАУ от 07.05.21 - 0,5 мг/моль креатинина (норма до 3.4)

СКФ по формуле Шварца от 04.05.21 г. - 113,95 мл/мин.

УЗИ органов брюшной полости и почек от 07.05.2021: Гепатомегалия

ЭМГ Моторная аксональная невропатия малоберцовых нервов D>S.

Консультации специалистов: Рост 150 см. Вес 43 кг.

Невролог: Диабетическая полинейропатия нижних конечностей.

Офтальмолог: V OD= 1,5>1,6; V OS= 1,3; глазное дно без патологии.
Заключение: Смешанный астигматизм I степени обоих глаз.

Клинический диагноз: Сахарный диабет, 1 типа, средней степени тяжести, состояние после ДКА III степени, компенсация при выписке. Диабетическая полинейропатия нижних конечностей.

Показатели гликемии (ммоль/л) и доза получаемого инсулина (ЕД)

Дата	8ч.	13ч	18ч	21ч	3ч	6ч	вид инсулина	До завтрак а.	До обеда	До ужина	На ночь 22-00
5 мая	-	-	14,9	14,4	8,4	8,2	Левемир Ед/сут	5,0			15,0
							Новорапид Ед/ХЕ	1,5	1,5	1,5	
7 мая	8,3	3,3	6,1	4,2	-	3,3	Левемир Ед/сут	4,0			13,0
							Новорапид Ед/ХЕ	1,7	1,7	1,7	
9 мая	10,2	5,0	3,6	4,1	2,8	2,9	Левемир Ед/ХЕ	4,0			13,0
							Новорапид Ед/ХЕ	1,4	1,7	1,7	
11 мая	3,8	6,0	7,1	9,4	4,7	-	Левемир Ед/сут	3,0			11,0
							Новорапид Ед/ХЕ	1,3	1,5	1,5	
12 мая	5,3	5,3	13,0	9,7	-	3,7	Левемир Ед/сут	3,0			11,0
							Новорапид Ед/ХЕ	1,1	1,3	1,6	

Получал лечение: стол № 9 (16-18 ХЕ), инсулинотерапия по схеме.

Рекомендовано:

Диспансерное наблюдение у эндокринолога в ОЦДЭ (ул. 8 марта,) и невролога.

Диета № 9 (16-18 ХЕ).

Регулярный самоконтроль, занятия физкультурой.

Инсулинотерапия, п/к

В 8 час. Детемир (левемир) 3,0 ЕД.

Инсулин лизпро, аспарт, глулизин - коэффициент. на завтрак 1,1 ЕД/ХЕ

В 12ч. инсулин лизпро, аспарт, глулизин – коэффициент на обед 1,3 ЕД/ХЕ

В 18 час. Инсулин лизпро, аспарт, глулизин - коэффициент на ужин 1,6 ЕД/ХЕ

В 22 часа - Детемир (левемир) 10,0 ЕД.

Потребность в ультракоротком инсулине - 4 картриджа в месяц. Левемира - 2 шприц-ручки/мес.

Коэффициент чувствительности 4,0 ммоль/л. Целевой сахар 6,0-7,0 ммоль/л.

Индивидуальная йодная профилактика (Йодомарин 100 мкг/день)

Контроль Hb A1c 1 раз в 3 месяца; контроль МАУ, ЭМГ - 1 раз в год.

В состоянии компенсации плановая вакцинация

Рекомендации невролога:

- Наблюдение невролога по месту жительства,
- Наблюдение эндокринологом
- ЭНМГ с конечностей — через 12 месяцев
- режим сна-бодрствования
- ЛФК, гимнастика
- Прогулки на свежем воздухе
- Консультация психолога
- Лечение под контролем невролога/педиатра по месту жительства: препараты α -липоевой кислоты (тиоктовая кислота) 300 мг утром 1 месяц, затем - магний 48 мг + пиридоксина гидрохлорид 5,0 мг (например, Магне В6) по 2 таблетки 2 раза в день 1,5 месяца.
- Повторная консультация невролога по месту жительства в плановом порядке через 6 месяцев

Рекомендации офтальмолога: диспансерное наблюдение офтальмолога по месту жительства - зрительный режим; гулять на свежем воздухе не менее 2 часов в день; явка на узкий зрачок для подбора очков

Случай 5. Девочка К. 8,5 лет находилась в эндокринологическом отделении ОДКБ с «24» мая 2021 по «31» мая 2021 года. Поступила с жалобами на нестабильный уровень гликемии. **Анамнез заболевания:** Девочка болеет сахарным диабетом I типа с 2020 года, манифестация в кетозе. Стаж

заболевания 1 год. Заболевание протекает относительно стабильно, неотложных госпитализаций за время наблюдения не было, гипогликемии отмечает редко. Диету соблюдает регулярно. Предыдущая госпитализация в эндокринологическое отделение была в 2020 году при манифестации сахарного диабета.

Получает инсулинотерапию: Тресиба 6,0 ЕД/сутки и Хумалог: завтрак - 0,5 ЕД /на 1 ХЕ; обед - 0,6 ЕД/на 1 ХЕ; ужин - 0,7 ЕД/ на 1 ХЕ. Коэффициент чувствительности (КЧ) - 4,0-5,0 ммоль/л. Целевой уровень гликемии - 7,0 ммоль/л. Самоконтроль проводит регулярно. Амплитуда колебаний уровня гликемии в течение последнего месяца 4,5-16,0 ммоль/л.

Ранее выявленные осложнения сахарного диабета отсутствуют.

Сопутствующие заболевания: Аутоиммунный тиреоидит (амбулаторно получала Эутирокс 75 мкг 1 раз/сутки).

Поступила в эндокринологическое отделение планово с целью обследования и коррекции инсулинотерапии. Рост 112 см. Масса тела 29 кг. ИМТ16,6 кг/м².

При поступлении самочувствие девочки удовлетворительное, общее состояние средней тяжести вследствие декомпенсации СД. Девочка правильного телосложения. Физическое развитие соответствует возрасту. Кожа чистая, сухая на конечностях. Щитовидная железа 0-I плотноватая и поверхность неровная. Нарушений со стороны внутренних органов не выявлено. Есть проблемы со стулом- склонность к запорам.

Общий анализ крови от 25.05.21: Эритроциты $4,94 \times 10^9$ /л; Нв 137 г/л; Лейкоциты $4,25 \times 10^9$ /л; формула: нейтрофилы 36,3%; лимфоциты 55,5%; моноциты 6,1%, эозинофилы 2,1%, тромбоциты 241×10^9 /л.

Биохимия крови от 25.05.21 г.: общий белок 68 г/л, общий билирубин 30,2 мкмоль/л, прямой билирубин 4,6 мкмоль/л; холестерин 4,86 ммоль/л; АСТ 27 МЕ/л; АЛТ 15 МЕ/л; креатинин 40,0 мкмоль/л; мочевины 5,12 ммоль/л; ТТГ 23,070 мЕд/л (норма 0,3-4,0); HbA1c - 9,0 %.

Анализ мочи на микроальбумин: 0,7 мг/моль креатинина (норма до 3.4)

СКФ по формуле Шварца - 120,0 мл/мин

Общий анализ мочи: удельная плотность 1023; pH 5,0; Белок – не обнаружен, глюкоза и кетоны отсутствуют; мочевого осадок в норме.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: патологии не выявлено.

УЗИ щитовидной железы: расположение щитовидной железы типичное, форма правильная, структура неоднородная, эхогенность неоднородно повышена. Капсула железы прослеживается на всем протяжении. Сосудистый рисунок паренхимы железы в режиме цветной доплерографии усилен. Заключение: Диффузные изменения щитовидной железы.

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 74-90 уд/мин. Неспецифическое нарушение внутрижелудочковой проводимости.

Консультации специалистов:

Невролог: Диагноз: Астено-невротический синдром. Синдром диффузной мышечной гипотонии

Офтальмолог: VOD=1,1; VOS=1,1; глазное дно: без патологии.

Заключение: Гиперметропия I степени обоих глаз.

Гликемия (ммоль/л) - доза инсулина (ЕД)

Дата	8ч.	13ч	18ч	21ч	3ч	6ч	вид инсулина	перед завтр.	перед обедом	перед ужином	на ночь 22-00
24. 05	-	10,4	13,2	11,6	6,0	-	Тресиба ед/сут				6,0
							Хумалог ед/Хе	0,5	0,6	0,7	
26 .05	6,1	11,9	15,9	13,2	14,7	7,3	Тресиба ед/сут				6,0
							Хумалог ед/Хе	0,9	1,0	0,7	
28. 05	7,9	7,6	8,3	12,1	9,1	-	Тресиба ед/сут				6,0
							Хумалог ед/Хе	0,9	1,0	0,8	
30. 05	8,3	13,7	6,8	7,1	11,9	7,8	Тресиба ед/сут				6,0
							Хумалог ед/Хе	0,9	1,0	0,8	

Клинический диагноз: Сахарный диабет 1 типа, средней степени тяжести, декомпенсации при поступлении, компенсация при выписке.

Осложнения основного заболевания: нет

Сопутствующие заболевания: Аутоиммунный тиреоидит, зоб I степени, декомпенсация. Гипотиреоз. Гиперметропия I степени обоих глаз. Астено-невротический синдром. Синдром диффузной мышечной гипотонии

Получала лечение: стол 9 (16-18 ХЕ), инсулинотерапия по схеме.

Рекомендовано:

Диспансерное наблюдение у эндокринолога в ОЦДЭ (ул. 8 марта,1), окулиста, невролога

Стол № 9 (16-18 ХЕ/сутки)

Регулярный самоконтроль, в том числе физкультура.

Инсулинотерапия, п/к:

8 ч. инсулин лизпро, аспарт, глулизин - коэффициент на завтрак 0,9 ЕД/ХЕ

12ч. инсулин лизпро, аспарт, глулизин - коэффициент на обед 1,0 ЕД/ХЕ

18ч. инсулин лизпро, аспарт, глулизин - коэффициент на ужин 0,8 ЕД/ХЕ

потребность 3 картриджа в месяц

В 22часа п/к Деглюдек (Тресиба) 6,0 ЕД

Коэффициент чувствительности - 4,0 ммоль/л; целевой сахар - 7,0 ммоль/л

Под контролем эндокринолога: Эутирокс (L-тироксин) 75 мкг/1 раз в сутки утром натощак (за час до еды) постоянно с возможной коррекцией дозы.

Контроль ТТГ, Т4 - через 2 месяца

Контроль Hb A1c 1 раз в 3 месяца, контроль МАУ, ЭМГ 1 раза в год.

В состоянии компенсации - плановая вакцинация.

Рекомендации невролога: наблюдение невролога по месту жительства, ЭНМГ с конечностей — через 3-6 месяцев в плановом порядке, режим сна-бодрствования, ЛФК, гимнастика, прогулки на свежем воздухе, левокарнитин (карнитон 500 мг по ½ табл. утром 1,5 месяца). Повторная консультация невролога ОДКБ в плановом порядке через 3 месяца.

Рекомендации офтальмолога: диспансерное наблюдение офтальмолога по месту жительства;

зрительный режим, прогулки на свежем воздухе не менее 2 часов в день, повторный осмотр через 6 месяцев.

Учитывая нарушения жизнедеятельности и социальной адаптации у ребенка с сахарным диабетом 1 типа, необходимость постоянной заместительной инсулинотерапии, а также лабильность гликемии, склонность к гипогликемиям, необходимо рассмотреть вопрос о продлении группы инвалидности.

На основании наличия у ребенка нарушения здоровья со стойким расстройством функций организма, приводящим к ограничению жизнедеятельности и необходимости социальной поддержки, включая реабилитацию, и в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 20.02.2006 года №95 «О порядке и условиях признания лица инвалидом» рекомендовано направить ребенка на медико-социальную экспертизу по месту жительства.

Обеспечение тест-полосками для определения сахара крови должно проводиться согласно Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 750н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при инсулинзависимом сахарном диабете" (рекомендованное число измерений сахара крови в год составляет – 1460, или 4 раза в сутки; предпочтительнее использовать портативные анализаторы глюкозы (глюкометры), калиброванные по плазме венозной крови и соответствующие требованиям ГОСТ ISO 15197-2013).

Случай 6. Мальчик Д., 10 лет находился в эндокринологическом отделении с 17.09. 20г. по 23.09. 20 г. Поступил с жалобами на нестабильную гликемию, задержку роста.

Анамнез заболевания: Сахарным диабетом страдает с 2010 года. Стаж диабета 10 лет. Манифестация в кетоацидозе. Заболевание протекает стабильно. За

время наблюдения неотложных госпитализаций не было. В 2011 г. установлена инсулиновая помпа. Гипогликемии с частотой до 4-5 раз в неделю. Самоконтроль проводят регулярно, до 5-6 раз в день - установлен круглосуточный мониторинг Free Style Libre. Амплитуда колебаний уровня гликемии в течение последнего месяца 4,3 – 14,0 ммоль/л. Диету соблюдает не всегда.

Неоднократно обследован в НИИ Детской эндокринологии г. Москвы. Последняя госпитализация в апреле 2020 года. Выявлена задержка физического развития (SDS роста -2,17, костный возраст - на 7 лет, темпы роста 2 см в год). В отделении наследственных эндокринопатий выставлены показания к проведению стимуляционных проб для исключения дефицита СТГ.

Проведено обследование: Рост 123см, вес 25 кг.

Общий анализ крови: Эр $4,57 \cdot 10^{12}/л$; Нв 115 г/л; Л $4,7 \cdot 10^9/л$; PLT $280 \cdot 10^9/л$; нейтрофилы-36 %; лимфоциты 46%; СОЭ 4 мм/час.

Биохимия крови: общий белок 73 г/л; холестерин 6,13 ммоль/л; АСТ 62,0 МЕ/л; АЛТ 49,0 МЕ/л; общий билирубин 8,5 мкмоль/л; креатинин 33,0 мкмоль/л. Hb A1c - 8,4% ; ТТГ 4,28 мЕд/мл; сТ4 - 14,07 пмоль/л.

Гликемия (ммоль/л) и доза вводимого инсулина (ЕД)

Дата	8 час.	13 час	18 час	21 час	03 час	06 час	Вид инсулина	До завтр.	До обеда	до ужина	на ночь
17.09.	-	6,5	15,3	5,5	8,7	-	Базал, ЕД				4,8
							Болусы, ЕД/ХЕ	1,3	1	1	
20.09.	7,4	8,7	5,7	9,0	15	5,0	Базал, ЕД				4,8
							Болусы, ЕД/ХЕ	1,3	1	1	
27.09.	4,4	5,4	4,5	7,3	10,5	7,5	Базал, ЕД				4,9
							Болусы, ЕД/ХЕ	1,1	1	1	
28.09.	10	7,4	3,2	8,3	4,0	8,9	Базал, ЕД				5,0
							Болусы, ЕД/ХЕ	1	1	1	

Общий анализ мочи: уд. вес 1030; Белок - нет, глюкоза 56 ммоль/л, L- 0-1-0.

МАУ: 0,7 мг/ммоль (норма до 3,4)

УЗИ органов брюшной полости и почек: без патологии.

ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС 80-88 уд/мин. Полная блокада правой ножки пучка Гиса.

Электромиография: проводимость периферических моторных и сенсорных волокон нервов нижних конечностей в норме.

Показатели уровня СТГ в крови (нг/мл) в динамике стимуляционной пробы с клофелином:

Гормон	1	2	3	4	5
СТГ (нг/ мл)	0,43	2,31	4,79	9,97	5,98

Учитывая выявленный дефицит гормон роста при проведении пробы с клофелином (выброс СТГ менее 10,0 нг/мл), проведена вторая проба - с инсулином.

Показатели уровня СТГ в крови (нг/мл) в динамике стимуляционной пробы с инсулином

Время	10:20	10:35	10:50	11:05	11:20	11:50	12:20
Глюкоза в крови (ммоль/л)	8,0	6,4	4,4	2,8	3,0	9,7	9,8
	Введение Актрапида 2,5 ЕД в 2,0 мл NaCl 0,9% в/в струйно				В 11:07 гликемия 2,3 ммоль/л, помпа «stop», глюкоза 40% 10,0 и сладкий чай	Помпа включена. Забор крови для определен ия кортизола	Забор крови для определ ения кортизол а. Окончан ие пробы.

Уровень	1 (исход)	2	3	4	5	6	7
СТГ (нг/ мл)	0,63	0,3	1,3	4,1	7,14	1,52	0,5
Кортизол					306,0	367,0	нмоль/л

Диагноз основной: Соматотропная недостаточность.

Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 1 тип, средней степени тяжести, состояние декомпенсации при поступлении, компенсация при выписке. Стеатогепатит минимальной активности. Гиперхолестеринемия.

Получал лечение:

Диета № 9 (14-15 ХЕ), инсулинотерапия по схеме.

Прошли учебу в школе диабета.

Выписывается с улучшением, в компенсированном состоянии.

Рекомендовано:

Диспансерное наблюдение эндокринолога 1 раз в месяц в детском областном эндокринологическом центре, окулиста, невролога; после готовности результатов пробы с инсулином, будет решаться вопрос о назначении препарата гормоном роста.

Диета № 9 (14-15 ХЕ).

Регулярный самоконтроль, занятия физкультурой.

Индивидуальная йодная профилактика (Йодомарин 100 мкг 1 раз в день после завтрака постоянно)

Урсодезоксихолиевая кислота 250 мг *1 раз в день на ночь курсом на 2 месяца

Контроль биохимии крови (общий холестерин, АСТ, АЛТ) через 2 месяца

Контроль HbA1c 1 раз в 3 месяца.

В состоянии компенсации - плановая вакцинация

Наблюдение невролога, окулиста – 1 раз в 6 месяцев.

Схема и дозы инсулина (помпа). Рекомендуемые дозы болюсного инсулина (доза на еду или для коррекции гипергликемии)

Блоки времени (часы)	Целевой сахар (ммоль/л)	Коэффициент на еду (ЕД/на 1 ХЕ)	Коэффициент чувствительности (ммоль/л)
0-6	7,5	0,5	12
6-12	5,5	1	6
12-20:30	5,5	1	6
20:30-0	7,5	1	12

Всего базального инсулина 5 ЕД (подается непрерывно с настраиваемым базальным уровнем, чтобы добиться равномерной концентрации инсулина в крови).

Время (часы)	Доза ЕД/час	Время (часы)	Доза ЕД/час
0-1	0,25	12-13	0,2
1-2	0,25	13-14	0,2
2-3	0,25	14-15	0,2
3-4	0,2	15-16	0,2
4-5	0,2	16-17	0,2
5-6	0,2	17-18	0,2
6-7	0,2	18-19	0,2
7-8	0,2	19-20	0,2
8-9	0,2	20-21	0,2
9-10	0,2	21-22	0,2
10-11	0,2	22-23	0,2
11-12	0,2	23-00	0,25

Случай 7. Юноша 16 лет поступил по экстренным показаниям в реанимационное отделение Свердловской областной детской клинической больницы №1 (ОДКБ №1) 25 января 2019 года в крайне тяжелом состоянии с манифестом сахарного диабета в кетоацидозе.

Анамнез заболевания. Заболел остро. С 15 по 19 января 2019 г. на фоне предполагаемой острой вирусной инфекции появились жажда, полиурия, выраженная слабость, снижение массы тела. За медицинской помощью не обращались. Состояние ребенка ухудшалось и 21 января появились сонливость и отказ от еды. И только 23 января, обнаружив у ребенка невнятность речи, нарушение сознания и выраженную отечность лица, родители вызвали бригаду СМП. Мальчик был госпитализирован в РАО ДГБ г. Н-Тагила по месту проживания, где находился с 23 по 25 января с диагнозом: Сахарный диабет 1 типа впервые выявленный. Кетоацидоз тяжелой степени.

Проводилась инсулинотерапия 0,1 ЕД/кг массы тела в час микроструйно и инфузия глюкозо-солевых растворов со скоростью 100,0 мл/час.

При обследовании выявлялись признаки тяжелых метаболических и водно-электролитных нарушений: гипергликемия до 40,0 ммоль/л; Ph крови – 6,97; повышение активности АЛТ до 127,0 МЕ; уровня мочевины до 12,4 ммоль/л и креатинина от 177,0 до 344,0 мкмоль/л на фоне нарастания СРБ от 6,0 до 66,0 мг/л, лейкоцитоза ($27,7 \cdot 10^9$), нейтрофилеза.

Состояние ребенка на фоне проводимой терапии – с отрицательной динамикой. Отмечено: заторможенность, сонливость, резкое снижение диуреза, нарастание в крови концентрации мочевины и креатинина, гипотония с необходимостью вазопрессорной поддержки. И 24 января ребенок был доставлен реанимационной бригадой в РАО ОДКБ.

При поступлении в РАО состояние крайне тяжелое, обусловленное нарушением сознания (сопор), метаболическим ацидозом, дисбалансом параметров водно-электролитного обмена, синдромом полиорганной недостаточности (церебральная недостаточность, сердечно-сосудистая, ОПН, ожирением II степени и течением основного заболевания. Гемодинамика была стабильной только на фоне вазопрессорной поддержки.

В анализе крови: умеренный лейкоцитоз $14,0 \cdot 10^9$; гипергликемия 40,0 ммоль/л; низкая Ph крови (7,10); ВЕ (– 21,9 ммоль/л); кетонурия – 1,5 ммоль/л; гипопроотеинемия (59,0 г/л); умеренное увеличение АЛТ до 49,0 МЕ и щелочной фосфатазы (143,0 МЕ), значимое повышение уровней мочевины (17,1 ммоль/л); креатинина (448,0 ммоль/л), СРБ (120,7 мг/л) и Д-димера до 6,55 мкг/мл (норма – до 0,5 мг/л). Прокальцитонин (ПКТ) тест также был высоким (6,68 нг/мл). На R-грамме органов грудной клетки – без патологии. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства обнаружены диффузные изменения паренхимы печени (жировой гепатоз) и поджелудочной железы, свободная жидкость в брюшной полости. При УЗДГ сосудов почек выявлено снижение скоростных показателей

кровотока и показателей периферического сопротивления (ППС) на уровне паренхимы обеих почек (возможно, включение механизма артериовенозного шунтирования крови); повышение ППС на уровне устья ворот справа.

В лечении: продолжение инфузии растворов и инсулина, инотропная поддержка адреналином 0,2 мкг/кг в мин.; антибактериальная терапия (сультасин, меронем). Однако, в динамике с 25 по 27 января у ребенка прогрессивно нарастали показатели уровня креатинина (до 510,0 мкмоль/л) и мочевины (до 22,4 ммоль/л), СРБ (до 224,2 мг/л), АСТ (до 55 МЕ), α – амилазы (до 510,0 МЕ) и Д-димера до 6,91 мкг/мл. Консультирован неоднократно нефрологом, диагноз: Острое почечное повреждение (преренальная ОПН) в рамках синдрома полиорганной недостаточности. Обоснована необходимость проведения гемодиализа (проведено 5 сеансов).

В РАО наблюдался эндокринологом с целью коррекции инсулинотерапии. Консультирован неврологом, диагностирована острая токсико-метаболическая энцефалопатия тяжелой степени.

На 14 сутки от начала заболевания, учитывая улучшение общего состояния ребенка, восстановление диуреза, нормализацию показателей КОС, уровней креатинина и мочевины, пациент был переведен в эндокринологическое отделение ОДКБ №1 с целью уточнения диагноза и продолжения терапии.

В отделении эндокринологии отмечались неоднократно носовые кровотечения на фоне повышения А/Д до 150/90 мм. рт. ст. и боли в эпигастральной области.

Анамнез жизни. Наследственность отягощена по ожирению, сердечно-сосудистой патологии, по бронхиальной астме (у матери). Ребенок от 2 беременности, 2 родов. Ранний токсикоз беременности, протекавшей на фоне ожирения. Роды срочные, самостоятельные, масса тела 3100 гр., длина 49 см, индекс Кетле – 63,3 %. До года наблюдался у невролога по поводу резидуальной симптоматики внутриутробной гипоксии. Перенесенные заболевания – ОРВИ, ветряная оспа (2004 г.). С 5-летнего возраста состоит на

диспансерном учете у пульмонолога и аллерголога-иммунолога с диагнозом: Бронхиальная астма, легкое течение. Получал периодически базисную ингаляционную терапию. С осени 2019 г. отмечаются эпизоды повышенного А/Д до 140/100 мм. рт. ст. и носовые кровотечения. Ситуационно применял эналаприл по 5-10 мг.

Данные осмотра и физикального обследования. Рост 172 см, масса тела 96 кг, ИМТ 32,8 кг/м² (SDS ИМТ+2,96). Конституция гиперстеническая. На коже груди, живота, бедер и подколенных ямок – стрии бледные и ярко-розовые, фолликулярный гиперкератоз в области плеч, пигментный акантоз на шее, в аксиллярной и паховой области. Подкожно-жировой слой развит равномерно и избыточно, тип ожирения – абдоминальный. Щитовидная железа не увеличена. А/Д 140/90 мм. рт. ст., ЧСС 88 уд/мин. Пальпируется печень на 2,0 см ниже реберного края и край селезенки. Таннер-4, объем гонад d=l=14 мл.

Гормональное обследование: ТТГ – 1,24 МЕ/л; кортизол в сыворотке крови 1692,64 нмоль/л, С-пептид–5,72 нг/мл (норма 1,1–4,4 нг/мл). Иммунологические маркеры СД1 типа не обнаружены, что характерно для СД 2 типа, как и выраженное снижение инсулинопотребности к моменту выписки подростка из стационара.

Консультирован отоларингологом, диагноз: Рецидивирующие носовые кровотечения. Консультирован пульмонологом: на основании анамнеза диагностирована бронхиальная астма легкой степени в стадии ремиссии.

После ФГДС повторно консультирован гастроэнтерологом, диагноз: Стеатогепатит, низкой степени биохимической активности. Стеатоз поджелудочной железы. ГЭРБ: эрозивный эзофагит. Дуодено - гастральный рефлюкс.

Консультирован гематологом, по назначению которого ребенок получал инъекции клексана (1,0 мл 1 раз в день подкожно) до нормализации показателей коагулограммы.

Данные коагулограммы при поступлении и в динамике послужили поводом для проведения УЗИДГ сосудов конечностей и МРТ головного мозга - признаков тромбоза не обнаружено.

Холтер-мониторирование ЭКГ и А/Д: диагностирована Артериальная гипертензия.

Клинический диагноз: Ожирение конституционально-экзогенное II степени. Сахарный диабет 2 типа, впервые выявленный в состоянии кетоацидоза тяжелой степени.

Острое почечное повреждение (преренальная ОПН) в рамках синдрома полиорганной недостаточности. Острая токсико-метаболическая энцефалопатия тяжелой степени. Острый панкреатит, отечная форма. Стеатогепатит низкой степени биохимической активности. Стеатоз поджелудочной железы. ГЭРБ. Эрозивный эзофагит. Дуодено-гастральный рефлюкс. Артериальная гипертензия. Врожденная тромбофилия.

Для исключения моногенной формы СД направлены материалы на молекулярно-генетический анализ в ВЭНЦ.

Ребенок выписан под наблюдение педиатра, эндокринолога и других специалистов с рекомендациями продолжения терапии: стол - 9; режим – общий; инсулин по схеме под контролем гликемии с постепенным снижением дозы; сулодексид (ВЭССЭЛ-ДУЭ-Ф) по 1 капсуле 2 раза в сутки под контролем коагулограммы; выполнение рекомендаций гастроэнтеролога, пульмонолога, кардиолога. Повторный осмотр - через 2 месяца с результатами динамического наблюдения.

Приведенный клинический пример демонстрирует тяжелый нетипичный для больного ожирением манифест сахарного диабета 2 типа и указывает на возможность развития СД 2 типа у подростков с ожирением в кетозе и кетоацидозе.

Случай 8. Мальчик А. 15 лет пришел на прием к педиатру с жалобами на частые головные боли, особенно на смену погоды и после уроков, быструю усталость на занятиях по физкультуре, одышку при физической нагрузке, повышенный аппетит и прибавку в весе на 7-8 кг за последний год.

Из анамнеза известно, что мальчик с дошкольного возраста имеет избыточный вес и, несмотря на рекомендации врачей, продолжал набирать в весе.

Семейный анамнез: мать – 40 лет, страдает желчно - каменной болезнью и имеет избыточный вес, у отца 49 лет – избыточный вес, гипертония, ИБС. У бабушки по линии матери – гипертония и сахарный диабет 2 типа, у бабушки по линии отца – ожирение, сахарный диабет 2 типа.

Мальчик родился от второй беременности, первых родов. Во время беременности – анемия, угроза прерывания, нефропатия. Родился в 38 недель с массой тела 2900 грамм, длиной 54 см. В раннем возрасте часто болел простудными заболеваниями. Привит по возрасту.

При осмотре: состояние средней тяжести, самочувствие удовлетворительное. Рост 157 см (SDS = – 1,3 SD), масса тела - 79 кг, ИМТ=32 кг/м² (SDS +2,90 SD). На коже груди, плеч и бедер стрии розового и красного цвета. Гиперпигментация в области шеи и подмышечных впадин. Абдоминальный тип жировотложения. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС – 80 в минуту. А/Д 140/80 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не увеличены. Наружные гениталии по мужскому типу. Р1Ах1 G 3мл. Стул через день.

Обследование. Клинический анализ крови и общий анализ мочи – без особенностей. Биохимический анализ крови: Глюкоза 6,3 ммоль/л; о. белок 70,0 г/л; АСТ 24 МЕ/л; АЛТ 28 МЕ/л; общий Билирубин 6,6 мкмоль/л; Холестерин общий 5,9 ммоль/л; ТГ – 2,2 ммоль/л; креатинин 99,0 ммоль/л.

СГТТ: глюкоза натощак – 5,9 ммоль/л, через 2 часа после приема 75 грамм глюкозы – 8,2 ммоль/л;

Гормоны сыворотки крови: ТТГ – 3,01 мЕд/мл, сТ4- 11,96 пмоль/л; ЛГ – 0,0 МЕ/л; ФСГ 0,3 МЕ/л.

Р-графия кистей: костный возраст – на 12 лет.

Проба с Бусерелином, которая определяют уровень ЛГ базальный и через 1 и 4 часа после введения аналогов ЛГ- РГ (бусерелина), выявила пубертатный ответ $ЛГ \geq 10$ ед/л, что говорит о функциональной задержке пубертата у данного ребенка.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: диффузные изменения ткани печени и поджелудочной железы.

ЭКГ: Синусовая тахикардия с ЧСС 100 в мин. Диффузные нарушения процессов реполяризации.

Диагноз: Ожирение конституционально-экзогенное 2 степени. Нарушение толерантности к глюкозе. Задержка полового развития.

Диагноз конституционально-экзогенной формы ожирения 2 степени установлен на основании наследственно-конституциональной предрасположенности к ожирению и СД 2 типа, данных анамнеза (мальчик с детства имеет избыточный вес и прогрессирующий набор веса) и результатов клинического обследования (ИМТ составил 34 кг/м², масса тела превышает должную на 50%, тип жировоголожения - абдоминальный, трофические нарушения кожи (стрии) и гиперпигментация кожных складок. Вторичные половые признаки отсутствуют. С целью выявления осложнений ожирения пациенту **рекомендовано:** для оценки степени риска ССЗ сдать анализ крови на липидный спектр; провести Холтер – мониторирование ЭКГ и А/Д; ЭХО-ЭКГ.

Направить на консультации специалистов: кардиолога, эндокринолога для выяснения причины ЗПР и ожирения; гастроэнтеролога для исключения стеатоза печени и поджелудочной железы.

После консультации и амбулаторного обследования у эндокринолога юноше назначен 9 стол, постоянный прием препаратов йода. С целью инициации пубертата после проведения пробы с бусерелином назначен короткий курс

лечения препаратами тестостерона - сустенон-250 по 50 мг в/м 1 раз в 28 дней 3-5 в/м инъекций.

Диспансерное наблюдение осуществляет врач-педиатр. Консультации эндокринолога после обследования и лечения - 1 раз в 3 месяца. Соблюдение самоконтроля своего состояния, который включает: помощь семьи, изменение образа жизни, в том числе рациона питания, ежедневные физические нагрузки, ежедневный контроль веса, А/Д.

Случай 9. Мальчик С., русский, от 6-й беременности, 3-х родов. Данная беременность протекала в первой половине с умеренным токсикозом, угрозой прерывания на ранних сроках, во второй половине – с угрозой преждевременных родов. В последнем триместре беременности мать ребенка лечилась стационарно в перинатальном центре РБ № 1 - НЦМ в связи с угрозой преждевременных родов. Антенатально, со слов матери, по УЗИ пол ребенка был определен как женский. Роды в Мирнинской ЦРБ в срок, самостоятельные. Родился мальчик, масса тела при рождении 4180 г, длина тела 56 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Окружность головы 36 см, окружность груди 36 см. Закричал сразу. К груди приложен в родзале, грудь взял, сосание активное. Пуповинный остаток отпал на 4-е сутки, ранка зажила без осложнений. Выписаны на 7-е сутки с массой тела 3765 г. Грудное вскармливание до 3-х недель. Профилактические прививки: против гепатита В-1 в первые сутки после родов, БЦЖ на 4-е сутки – в роддоме. Проба на неонатальный скрининг была взята на 5-е сутки в роддоме, результатов не было в связи с отсутствием реактивов в медико-генетической лаборатории. Аллергологический анамнез спокоен. Наследственность не отягощена. В семье трое детей, двое старших здоровы.

Со 2-го дня жизни периодически рвота фонтаном, запоры. С 3-недельного возраста мать заметила, что ребенок не набирает массу тела и ввела докорм гипоаллергенной молочной смесью «NAN» по 30 мл. После введения докорма

ребенок стал срыгивать после каждого кормления, плохо сосал, появились запоры. Смесь «NAN» была заменена на «Семилак», улучшения не было. Далее были опробованы еще две смеси, ребенок продолжал срыгивать. В возрасте 29 дней ребенок стал вялым, плохо сосал грудь, много спал. Появились частая рвота фонтаном, жидкий стул 2 раза в сутки, повысилась температура тела до 37,3 °С. Участковым педиатром был направлен на госпитализацию в детское отделение городской больницы с диагнозом: ОРВИ.

В отделении состояние больного расценено как средней степени тяжести. Масса тела 3800 г. На осмотр реагирует плачем, крик громкий. Кожные покровы, видимые слизистые чистые, бледно-розовой окраски. Зев умеренно гиперемирован. В легких пуэрильное дыхание, хрипов нет, ЧДД 36 в минуту. Тоны сердца ритмичные, звучные, ЧСС 130 в минуту. Живот умеренно вздут, доступен пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный, желтого цвета. Диурез снижен. Выставлен диагноз: перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, синдром угнетения, гипотрофия 2-й степени, ОРВИ, острый фарингит.

В первый день госпитализации повысилась температура тела до 37,8 °С, в дальнейшем повышение температуры не отмечалось. Кормление из бутылочки по 40 мл через каждые 2 часа, не срыгивал. Стул ежедневно, кашицеобразный желтого цвета. Через 2 дня при повышении объема разового кормления до 60 мл стал обильно срыгивать, 2 раза рвота фонтаном, стал вялым. Выставлен диагноз врожденный пилоростеноз, проведена обзорная рентгенография органов брюшной полости с контрастированием. Проведена телемедицинская консультация детскими хирургами педиатрического центра (ПДЦ) РБ № 1 - НЦМ, врожденный пилоростеноз был исключен.

Фото. Наружные гениталии девочки с ВДКН. Клитор пенисообразный. Большие половые губы образуют складчатую «мошонку» (5-я степень вирилизации по Прадеру).



Было проведено обследование:

гемограмма (лейкоциты $7,3 \cdot 10^9/\text{л}$, Нв 157 г/л, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные 20%, лимфоциты 69%, эозинофилы 9%, моноциты 1%, СОЭ 3 мм/ч), общий анализ мочи (кетоновые тела ++), биохимический анализ крови (повышение уровня билирубина $43,7 \text{ мкмоль/л}$, за счет непрямой фракции $35,5 \text{ мкмоль/л}$), ЭКГ, ЭХО-КГ (обнаружено открытое овальное окно), УЗИ органов брюшной полости, почек,

нейросонография (повышение эхогенности передних перивентрикулярных отделов боковых желудочков), рентгенография органов грудной клетки (усиление легочного рисунка).

Было проведено лечение: инфузионная терапия, свечи Виферон, Цефотаксим, Кортексин, Циклоферон. Состояние не улучшалось, ребенок был переведен на зондовое кормление по 20 мл через каждые 2 часа, массу тела не набирал. В детском отделении мальчик находился 8 дней. Перед выпиской масса тела составила 3765 г. На дальнейшее обследование и лечение был направлен в ПДЦ РБ № 1 - НЦМ с основным диагнозом: белково-энергетическая недостаточность, гипотрофия 2-й степени; пилороспазм; восстановительный период перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза, синдром угнетения. Сопутствующий диагноз: врожденный порок развития

мочеполовой системы: гипоспадия, двухсторонний крипторхизм; ОРВИ, острый фарингит.

В возрасте 1 месяца 6 дней ребенок поступил в отделение детской эндокринологии и гастроэнтерологии (ОДЭГ) ПДЦ РБ № 1 - НЦМ. Жалобы при поступлении на плохой аппетит, рвоту почти после каждого кормления, не набирает массу тела. Состояние ребенка тяжелое. Сознание ясное. Масса тела 3950 г., длина тела 56 см, SDS роста 0,92, SDS ИМТ -1,61, площадь поверхности тела 0,26 м². Двигательная активность умеренно снижена. Телосложение – нормостеническое. Аппетит снижен. Сон спокойный. Кожные покровы чистые, бледно-розовой окраски. Повышение температуры тела до 37,7 °С. Видимые слизистые чистые, зев спокоен. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Грудная клетка симметрична. Перкуторно над легкими ясный легочной звук. Дыхание пуэрильное, хрипов нет, ЧДД 34 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Патологических шумов нет. ЧСС-128 ударов в минуту. Живот не увеличен, при пальпации мягкий. Печень +1 см из-под края реберной дуги, край эластичный. Селезенка не пальпируется. Стул ежедневный, кашицеобразный до 1-2 раза в сутки, желтого цвета. Мочеиспускание не нарушено. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу, яички в мошонке отсутствуют.

Назначено зондовое микроструйное кормление смесью «Пренан», но у ребенка сохранялась частая рвота. Был установлен центральный венозный катетер для проведения инфузионной, антибактериальной терапии.

На 4-й день нахождения в стационаре ребенок был осмотрен детским эндокринологом, заподозрена ВДКН, вирильная форма (вирилизация наружных половых органов по Прадеру 5-й степени) (рисунок). Рекомендованы гормональный профиль, УЗИ органов малого таза, консультации специалистов: генетика, уролога, гинеколога.

Данные обследования: в гемограмме лейкоцитоз ($19,1 \cdot 10^9/\text{л}$), нормохромная анемия легкой степени (гемоглобин 94 г/л), умеренная эозинофилия,

тромбоцитоз. Электролитные нарушения: повышение уровня калия (6,9 ммоль/л), гипонатриемия (126,0 ммоль/л), гипокальциемия (0,75 ммоль/л), гипохлоремия (93 ммоль/л). Гормональный профиль: повышенный уровень 17-ОНП (64,35 нмоль/л) (норма для доношенных детей – до 30 нмоль/л), стрессовая гиперкортизолемиа (1352,70 нмоль/л), гиперпролактинемия (614.28 мМе/мл), гипотестостеронемия (0,46 нмоль/л), повышение уровня ренина (296,1 пг/мл при норме 4,4-46,1) и альдостерона (875,71 пг/мл при норме 25-315), нормальный уровень ЛГ, ФСГ, АКТГ, ТТГ, свободного Т4. На УЗИ органов малого таза обнаружены матка с придатками, в правом яичнике визуализировался доминантный фолликул. Кариотип – 46, XX. Ребенку провели консультации специалисты: детский хирург, акушер-гинеколог, травматолог-ортопед, генетик. Выставлен диагноз основной: врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром), сольтеряющая форма, уrogenитальный синус; сопутствующий диагноз: функциональные расстройства кишечника с запорами; осложнения основного диагноза: белковая недостаточность, эксикоз.

Данной пациентке в возрасте 1 месяца 11 дней **начата заместительная гормональная терапия гидрокортизоном (кортеф)** из расчета 20 мг/м²:

(07 ч – 2,5 мг, 15 ч – 1,25 мг, 22 ч – 1,25 мг) и флудрокортизоном (кортинефф) (08 ч – 0,05 мг, 18 ч – 0,025 мг). На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика, улучшился аппетит, исчезла рвота, ребенок стал прибавлять в весе. Накануне выписки у ребенка масса тела 4676 г., за 29 койко-дней, проведенных в отделении прибавил 716 гр.

Ребенок выписан в возрасте 2 месяца 5 дней из отделения по месту жительства с рекомендациями продолжить постоянную заместительную терапию глюко- и минералокортикоидами. При интеркуррентных заболеваниях с повышением температуры тела, травмах, вакцинациях, стрессовых ситуациях рекомендовано повышение дозы кортефа в 2 раза на период провоцирующего фактора, с целью предупреждения криза острой надпочечниковой недостаточности, с

последующим снижением доз до исходных. Матери ребенка дана выписка из протокола врачебной комиссии для предъявления в органы ЗАГС для смены документа, удостоверяющего личность ребенка, с мужского пола на женский. В будущем планируется направить ребенка на специализацию в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ с целью проведения молекулярно-генетического исследования и хирургического лечения, феминизирующей операции.

Заключение. В связи отсутствием результата неонатального скрининга и настороженности педиатров по поводу данного заболевания в описанном клиническом наблюдении имеет место поздняя постановка диагноза ВДКН солирующей формы с неправильным определением пола ребенка. Основа лечения ВДКН – заместительная глюко- и минералокортикоидная терапия, позволяющая предупредить острый адреналовый криз, оптимизировать физическое развитие ребенка, обеспечить нормальное половое созревание и потенциальную фертильность с последующей хирургической коррекцией.

Библиографическая ссылка: Аргунова Е.Ф., Иванова О.Н., Никифорова М.Е., Колмакова А.Ю. Клинический случай врожденной дисфункции коры надпочечников//Современные проблемы науки и образования. 2019. № 4. С. 149

Случай 10. Девочка А. поступила в Республиканский детский эндокринологический центр (г. Минск) на 7-е сутки жизни в связи с амбисексуальным строением наружных половых органов. Из анамнеза: ребенок от 2-ой беременности, 2-х срочных родов. Масса тела при рождении 3290 г., рост 53 см. При осмотре наружных половых органов отмечены единое уrogenитальное отверстие, гипертрофия клитора. При кариотипировании установлен нормальный женский кариотип 46XX. В биохимическом анализе крови выявлены гиперкалиемия (К 6,55 ммоль/л), гипонатриемия (Na 131,4 ммоль/л). По результатам гормонального обследования отмечено повышение

уровней 17-гидроксипрогестерона (17-ОНПГ) (811,0 нг/мл) и дигидроэпиандростерона (989,8 мкмоль/л).

Ребенку был поставлен диагноз: врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), сольтеряющая форма и назначена терапия гидрокортизоном и флудрокортизоном. На фоне лечения общее состояние компенсировано, отмечена положительная динамика показателей электролитов крови, массы тела. При сборе семейного анамнеза мама пациентки указала **на особенности старшего сына.** На момент рождения сестры ему было 2 года 8 мес. Родители отмечали высокие темпы роста мальчика с рождения, появление угревой сыпи после 2 лет. При осмотре рост 106 см (SDS +3,5 SD). На коже лица, верхней части спины обильная угревая сыпь. Кожа мошонки пигментирована, гонады объемом 2 см³. Костный возраст 6 лет 10 мес., прогнозируемый рост 159 см при генетическом 177 см. У мальчика установлено повышение уровня

17-О ОНПГ (299,8 нг/мл) и тестостерона (12,6 нмоль/л). Уровни электролитов в крови были в норме. Ребенку был выставлен диагноз: Врожденная дисфункция коры надпочечников вирильная форма. Ложное преждевременное половое развитие и назначена терапия гидрокортизоном. У сибсов проведено молекулярно-генетическое обследование. У обоих пациентов установлено компаундное гетерозиготное носительство делеции 30 кб гена CYP21A2 и мутации I2G (IVS2-13A/C).

Библиографическая ссылка: Волкова Н.В., Солнцева А.В. Клинический случай разных форм врожденной дисфункции коры надпочечников у сибсов. //Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2017,62,4, с 228.

Случай 11. Девочка А. 6 лет находилась в ОДКБ в эндокринологическом отделении с 22.12.2020 по 30.12.20 года.

Жалобы на эпизоды подъема АД до 160/100 мм рт. ст., резкая прибавка в весе и перераспределение подкожной клетчатки по верхнему типу с начала октября 2020 г, появление лобкового оволосения, гипертрихоз,

Жалобы в ноябре: галлюцинации, постоянно видит друзей из садика, воспитателя и т.д., периодически не отвечает на вопросы, создается ощущение, что ребенок не слышит, головная боль, которая периодически сопровождается повторяющейся рвотой, не приносящей облегчение.

Из анамнеза жизни: Ребёнок от 1 беременности, протекавшей на фоне угрозы невынашивания, срочных оперативных родов. При рождении масса 3460 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписана домой в удовлетворительном состоянии на 5 сутки с диагнозом: Здорова.

Из анамнеза заболевания: В январе 2020 г впервые резко увеличился вес, мама связала с нарушением диеты, на фоне нормализации диеты вес нормализовался. В октябре 2020 резко увеличился вес ребенка, одновременно появилось лобковое оволосение. 10.11.20 в 1. час ночи - рвота, головной боли не отмечалось. Через некоторое время повторная рвота, появилось ощущение мелькания мушек перед глазами, затем ребенок уснул. В 3.40 - впервые в жизни судороги с потерей сознания, общим расслаблением, заведением глазных яблок вправо, клоническими судорогами мышц половины лица, левой руки, хриплым дыханием, прикусом языка, однократная рвота (перед приступом). Вызвана СМП. Введено 5 мг реланиума. Судороги купированы. Оставлена дома. Повторный эпизод судорог после 4.00. Вновь вызов СМП. Введено еще 5 мг реланиума. Судороги купированы. Ребенок госпитализирован в неврологическое отделение. Отмечалось повышение температуры до 37,1°C и однократная рвота. В отделении в 7.40, 8.10, 8.38 – 3 эпизода клонических судорог с поворотом головы и глаз вправо, с потерей сознания. В 9.00 переведена в РАО по тяжести состояния. Повторно в/в введен реланиум 10 мг,

судороги купировались, не рецидивировали. Во время нахождения в отделении отмечались эпизоды подъема АД 160\100 мм рт. ст. Гипотензивная терапия не проводилась.

С 12.11.20 галлюцинации участились и девочка в неотложном порядке была переведена в неврологическое отделение. Находилась в неврологии с 12.11 по 19.11, переведена в эндокринологическое отделение.

При поступлении в неврологию состояние тяжелое по неврологическому статусу. На осмотр реагирует частично, на вопросы не отвечает, в пространстве не ориентирована.

Правильного телосложения, повышенного питания, лунообразное лицо - «матронизм», перераспределение ПЖК: тонкие конечности, по сравнению с туловищем, гипертрихоз на спине, конечностях, гиперпигментация естественных складок, пупка, **стрий НЕТ**. Аппетит повышен. Зев спокоен. Дыхание ровное без участия вспомогательной мускулатуры. Аускультативно — дыхание везикулярное, проводится по всем легочным полям, ЧД 25 в мин. Сердечные тоны ясные, ритм правильный, ЧСС 108 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул, диурез в норме. Половая формула: $Ma2, Pb2-3 A \times 1, Me 0$.

Неврологический статус: продуктивному контакту не доступна, на вопросы не отвечает, менингеальной симптоматики не выявлено. Голова правильной формы, венозная сеть не выражена. ЧМН: Глазные щели равны. Зрачки $D > S$. Фотореакции: OS - прямая резко снижена, содружественная резко снижена, OD – прямая резко снижена, содружественная резко снижена. Взор не фиксирует. Косоглазия нет. Глазодвижения ограничены, конвергенция $D = S$. Лицо симметрично в покое, при мимической нагрузке $D = S$. Нистагм: нет. Трофика жевательных мышц не нарушена $D = S$. Точки Валле безболезненны. Мягкое небо подвижно $D = S$. Фонация не нарушена. Глотание сохранено. Язык по средней линии. Рефлексы орального автоматизма вызываются, спонтанные.

Двигательная сфера: Поза вынужденная, лежит на спине, активна в рамках постели. Сила в руках 5 баллов, в ногах 5 баллов. Тонус: руки — достаточный D=S; ноги — достаточный D=S. Сухожильные рефлексы с рук живые D=S, с ног снижены D=S. Брюшные рефлексы живые D=S. Патологические рефлексы не вызываются. Клонусы отрицательные.

Координация: ПНП мимопопадание, интенционный тремор D=S, КПП не выполняет D=S. Тремора нет.

Сенсорная сфера: патологии не выявлено. Симптомы натяжения отрицательны.

Вегетативно-трофическая сфера: мраморность, гипогидроз ладоней и стоп.

Тазовые функции: сохранены

В динамике неврологическая симптоматика полностью купирована.

За время пребывания в неврологическом отделении галлюцинации у ребенка нивелировались, приступов в отделении не повторялось, ребенок активен, доступен контакту, головные боли не беспокоили. Проведена ЭЭГ, по данным которой исключен эпилептический характер приступов. При поступлении проведено МРТ головного мозга, по данным которого новообразование не выявлено, выявлена картина характерная для задней обратимой энцефалопатии. Проведена инфузионная терапия с целью купирования симптомов энцефалопатии. Учитывая высокий уровень АД при поступлении и по данным выписки, с целью оценки состояния сердечно сосудистой системы проведена Эхо КГ, суточное мониторирование ЭКГ и СМАД. После назначений кардиолога, достигнута стабилизация артериального давления, в плане - повторная консультация кардиолога.

Переведена в отделение эндокринологии, где находилась с 19.11 по 14.12.20 г.

За время нахождения в эндокринологии состояние стабилизировалось, проведено обследование, подтверждающее основной диагноз.

Ночной дексаметазоновый тест: 15.11.2020 г. 1 мг в 23-00;

16.11.2020 г. в 8-00 кортизол 353,0 нмоль/л; ДГЭА-с - 0.5 мкмоль/л; 17-ОН-ПГ- 2.3 нмоль/л.

АКТГ (ИФА) 20.11.20 г. – 0,861 пмоль/л (норма 1,6-13,9).

Кортизол (23.11.2020 ИФА) в 3-00 - 709, 3 нмоль/л; 8-00 – 692,7 нмоль/л.

Кортизол исход: (13.11.20 г. ИФА в 14-00) 394, 0 нмоль/л (47,8 – 297,0).

Двухступенчатый тест Лидлла (вес=30 кг):

26.11.2020 **09-31 кортизол – 981,5 нмоль/л.** 26-27.11.20 г. - дексаметазон по 0,25 мг каждые 6 часов (30 мкг/кг/сутки = 0,9 мг);

28.11.2020 **09-30 кортизол – 831,6 нмоль/л** 28-29.11.20 г. - дексаметазон по 1,0 мг каждые 6 часов (120 мкг/кг/сутки = 3,6 мг)

30.11.2020 **08-55 кортизол – 895,4 нмоль/л**

ДГЭА-с исход (26.11.20 г. в 9. 30) 1,4 мкмоль/л (норма 0.1-4).

ТТГ -1.19 мЕд/мл (0.35 - 4.94); сТ4 - 20.16 пмоль/л (9.00 - 19.05)

ФСГ - 1.25 мМЕ/мл (0.42 - 5.45)

ЛГ - 0.03 мМЕ/мл (0.00 - 0.33)

ПРЛ - 691.01 мМЕ/л (88.10 - 484.00)

Эстрадиол - 37.00 пмоль/л (0.00 - 37.00)

Тестостерон - 0.83 нмоль/л (0.04 - 2.15)

Кортизол – 428,10 нмоль/л.

СКТ органов грудной клетки – 18.11.2020 г. – без патологии

СКТ органов брюшной клетки 18.11.2020 г. на портальной фазе сканирования в основании медиальной ножки левого надпочечника определяется образование округлой формы с четким ровным контуром, максимальный размер 3.6 мм, плотность 203НУ. В артериальной и отсроченной фазах сканирования образование не определяется.

Заключение: образование медиальной ножки левого надпочечника малых размеров

Ссылка на КТ <https://cloud.mail.ru/public/4tRe/3LptHViZD>.

МРТ головного мозга 13.11.20 г. МР - картина задней обратимой энцефалопатии (PRES). Данных за tumor головного мозга не выявлено

УЗИ надпочечников (23.11.20 г.): размер правого 10*8 мм, левого 9.5*7.5 мм,

треугольной формы, в типичном месте, структурно надпочечники не изменены.

Ранее проводимое обследование:

Рентгенография органов грудной клетки от 10.11.20 г. Очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.

УЗИ органов брюшной полости от 10.11.20 г. - Умеренная гепатомегалия.

УЗИ щитовидной железы от 10.11.20 г. Диффузные изменения паренхимы щитовидной железы.

МРТ головного мозга от 11.11.20г. - МР-данные могут соответствовать PRES-синдрому, динамические артефакты.

МРТ органов брюшной полости от 11.11.20: Небольшое количество выпота в паранефральной клетчатке справа.

Окулист 11.11.20 г. - Ангиопатия сетчатки.

Во время обследования выявлена транзиторная коагулопатия: гипофибриногенемия, гематологом рекомендована (по показаниям) заместительная терапия криопреципитатом.

Проведена ТМК в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с целью определения дальнейшей тактики обследования (молекулярно-генетическое исследование) и лечения, рекомендована односторонняя адреналэктомия.

Поступает для подготовки к оперативному лечению.

Объективно:

Рост 114 см, вес 30 кг, ИМТ = 23,08 кг/м², SDS ИМТ + 2,85, SDS роста = - 0,71, S 0.94 м².

АД 100/70-117/80 мм. рт. ст.

Правильного телосложения, повышенного питания, лунообразное лицо - «матронизм», перераспределение ПЖК: тонкие конечности, по сравнению с туловищем, гипертрихоз на спине, конечностях., гиперпигментация естественных складок, пупка, **стрий НЕТ**. Аппетит избыточный. Зев спокоен. Дыхание ровное без участия вспомогательной мускулатуры. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится по всем легочным полям, ЧД 18 в мин.

Сердечные тоны ясные, ритмичные, ЧСС 94 уд/мин. АД 119/73 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, увеличен в размерах. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул, диурез в норме. Половая формула: Ma2 Pb2-3 Ax1Me abs.

24.12.20 г. операция: лапароскопическая адреналэктомия слева.

После создания карбоксиперитонеума в брюшной полости введена оптика лапароскопа 10 мм над пупочным кольцом и 2 манипулятора (1 по левому боковому флангу в подвздошной области 5 мм, 1- по среднеключичной линии в левом подреберье 5мм). Спаечного процесса нет. Проведена мобилизация селезеночного угла ободочной кишки. Выделен верхний полюс левой почки.

Надпочечник листовидной формы размерами 4,5*3*1 см, желтого цвета, бугристый. Надпочечник выделен из окружающих тканей при помощи моно- и биполярной коагуляции, диссекции аппаратом Liga Sure. Выделена центральная вена, коагулирована, пересечена. Надпочечник выделен из окружающих тканей при помощи электрокоагуляции, помещен в эвакуационный мешок, удален через троакарный доступ пупочной области, направлен на гистологическое исследование. Контроль гемостаза. Интраоперационная потеря 50 мл. Ликвидация карбоксиперитонеума. Послойные швы на рану. Ас. Повязка.

Послеоперационный период неосложненный. Сняты швы на 6 сутки (30.12.20).

Заключение лаборатории молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии. Прислано в формалине: Надпочечник неправильной овальной формы размерами 4,0 x 2,5x0,5 см, желто- коричневого цвета, с мелко- бугристой поверхностью (узелки до 2 мм в диаметре), на разрезе - пестрый. Фрагменты жировой клетчатки. Исследовано 8 фрагментов Окрашка гематоксилин-эозином.

Гистологическое исследование: В исследованном материале - надпочечник. Кора надпочечника утолщена, за счет ретикулярной и фасцикулярной зон. Определяются множественные нечетко отграниченные округлые участки с более высокой клеточностью, образованные клетками меньшего размера по

сравнению с нормальными кортикальными клетками, с плотной эозинофильной цитоплазмой и пузырьковидным ядром с комковатым хроматином без отчетливого ядрышка. Атипичии, митозов не выявлено. Также имеются узелки из крупных клеток с пенистой цитоплазмой, содержащей большое количество липидов. Пигмент не обнаружен, определяется очаговая лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Жировая клетчатка без существенных морфологических изменений.

Заключение: Микронодулярная гиперплазия коры надпочечника.

Клинический диагноз. Основной: E.24.0 Синдром Кушинга (АКТГ-независимый эндогенный гиперкортицизм). Изолированная микроузелковая гиперплазия левого надпочечника. Состояние после левосторонней адреналэктомии (24.12.20).

Осложнения основного заболевания: Синдром артериальной гипертензии.

Сопутствующая патология: Нарушение сердечного ритма: синусовая тахикардия. Нарушение сердечной проводимости, интермиттирующий феномен WPW. Острые симптоматические фокальные моторные судороги. Задняя обратимая энцефалопатия (PRES).

Получала лечение:

Диета № 8, каптоприл 12,5 мг × 2р/сутки; спиронолактон 12,5 мг /сутки.

22-23.12.20 г, плановое обезболивание: парацетамол + ибупрофен

24.12.-26.12.20 г. Солу- кортеф в/м.

Кортеф с 25.12. по 27.12.20 г. Отмена кортефа с 28.12.20 г.

Рекомендовано:

Диспансерное наблюдение эндокринолога по м/жительства. Явка 05.01.20 г. в областном центре детской эндокринологии, ул. 8 Марта 1.

Контроль уровня кортизола после 11.01.20 г. (по м/жительства !!!)

Контроль АД, ЧСС × 3 раза в сутки

узнать результат молекулярно-генетического исследования (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; отправка материала 14.12.20).

Случай 12. Мальчик Р. 11 лет 10 мес. находился в ОДКБ с 21 мая 2021 г. по 8 июня 2021 г. (В РАО с 21 по 24 мая, затем с 5 мая по 8 июня - в отделении эндокринологии).

Ребенок переведен из РАО г. Каменск-Уральского, где находился с 20.05.21 г.

Жалобы: головная боль, постоянная слабость, тошнота, потеря веса, сонливость, рвота, бледность и наступившее оглушение. Со слов матери, заболел остро 6 мая, был подъем температуры, кашель, сильная слабость. По месту жительства назначено лечение ОРВИ, а 12 мая резко ухудшилось состояние: нарастала слабость, исчез аппетит, была многократная рвота и судороги, и мальчика госпитализировали в педиатрическое отделение по месту жительства, 17 мая его перевели в неврологическое отделение с диагнозом: Мигрень. Идиопатическая эпилепсия с генерализованными приступами. 20 мая - ухудшение состояния: слабость, вялость, оглушение, переведен в РАО. При поступлении состояние крайне тяжелое за счет церебральной недостаточности и клиники шока. Кожа серая с мраморным рисунком, температура 35,2 градуса.

Лабораторные данные (из выписки РАО г. Каменск-Уральского):

Дата	Ph	BE	Na +	K+	Ca++	Глюкоза ммоль/л
20.05	7,4	- 9,0	<100,0	6,5	0,4	6,8
21,05	7,45	- 6,5	104	5,5	0,49	7,6
21,05	7,45	- 4,8	106	5,2	0,52	5,8

Проводилось лечение: ИВЛ (прекращена через 6 часов), противошоковая, инфузионная терапия с целью регидратации и ликвидации электролитных нарушений.

Поступил в ОАР №2 ОДКБ 21 мая в 16 час 10 мин.

Показатели КОС и электролитов в крови

Дата	Ph	BE	Na +	K+	Ca++	Глюкоза (ммоль/л)	Кортизол
21.05. в 17.25	7,48	-3,4	112	3,2	0,78	4,2 (ммоль/л)	0 нмоль/л
21.05 в 21.59	7,48	- 2.4	114	3,4	0,81	5,7	
24.05 в 06.13	7,39	-2,3	127	3,7	0,96	4,8	

Учитывая клинику, электролитные нарушения и уровень кортизола, начата неотложная гормональная терапия - **Солу-кортеф** по 80 мг в/в №3, глюконат кальция по 20,0 мл в/в струйно. За время нахождения в РАО ребенок постоянно получал ИТ: гормоны, физ. раствор 100,0 мл/час + глюконат Кальция 100,0 мл /сутки (в/в микроструйно). 24 мая переведен в эндокринологическое отделение и переведен на таблетированные глюкокортикоиды: Кортисон 20 мг/сутки (10 мг + 5 мг + 5 мг), альфакальцидол 1мкг/сут. (0,5 мкг × 2р/сутки), кальций Д3 Никомед 1000 мг (500 мг × 2р/сутки).

Дополнительно из анамнеза: с 2-х лет - молочница, затем упорный онихомикоз, часто болел. В 2020 году установлен диагноз эпилепсия – было 2 приступа тонических судорог (вытягивает, как струна), получал противосудорожную терапию (вальпроевая кислота 300мг + 450 мг). Уровень кальция в крови никогда не определяли.

Биохимия крови 21.05.21: общий белок - 51,0 г/л; АСТ - 12 МЕ/л; АЛТ - 24 МЕ/л; билирубин 7,7 мкмоль/л; креатинин 54 мкмоль/л.

Гормоны 24 мая: ТТГ- 3.7 мЕд/л; сТ4 – 19, 96 пмоль/л; титр А/ТПО - 28,0 (норма 0-60); ПТГ 0,0 пг/мл; кортизол 0 нмоль/л; АКТГ 46,0 пг/мл (после введения Солу-кортефа и дачи кортефа).

Общий анализ крови от 26.05.21: Эр $3,95 \times 10^{12}/л$; Нв 110,0 г/л; Л $10,8 \times 10^9/л$; формула: с 45,7%; л/фоциты 41,8%; моноциты 10,2%; эозинофилы 1,8%; эозинофилы - 6%.

ЭКГ: Синусовая тахикардия с ЧСС 101 уд/мин. НБПНПГ

Диагноз: Аутоимунный полиэндокринный синдром 1 типа: гипопаратиреоз, гипокортицизм, впервые выявленный, субкомпенсация при выписке. Не исключается первичный иммунодефицит. Аллергический риноконъюнктивит. Ангиопатия сетчатки.

Результаты обследования в динамике:

Дата и время	Ph	BE	Na +	K+	Ca++	Глюкоза ммоль/л
25.05. 07.20	7,47	3,5	129	3,7	0,83	6,4
26,05 07,36	7,43	1,7	129	4,8	0,97	5,2
27,05 06.13	7,4	-0,6	131	4,4	1,0	7,4

28,05 06.13	7,4	-0,2	129	5,7	0,99	5,3
-------------	-----	------	-----	-----	------	-----

31,05 06.13	7,41	-1,7	128	4,6	0,86	7,0
-------------	------	------	-----	-----	------	-----

На дозе α -кальцидола 1,25 мкг/сутки

01.06 в 06.13	7,41	-1,1	130	5,1	0,91	5,0
---------------	------	------	-----	-----	------	-----

03.06 в 9.28	7,39	4,2	130	4,8	0,89	3,9
07.06 в 06.13	7,4	-1,0	129	4,9	0,98	5,4

В динамике:

Общий анализ крови от 26.05.21: Эр $3,95 \times 10^{12}/л$; Нв 110,0 г/л; Л $10,8 \times 10^9/л$; формула: с 45,7%; л/фоциты 41,8%; моноциты 10,2%; эозинофилы 1,8%; эозинофилы - 5%.

ОАК 7.06.21: Эр $4,82 \times 10^{12}/л$; Нв—133,0 г/л; Лейкоциты - $7,2 \times 10^9/л$; формула: с 27,5%; лимфоциты 59,9%; моноциты 10,6 %; эозинофилы 0,7%.

Общий анализ мочи от 7.06.21: уд. вес 1010; Б – нет; лейкоциты 0-1 в п/зр.

Биохимия крови от 7.06.21: общий белок 83 г/л; глюкоза - 4,56 ммоль/л; общий Са 2,33ммоль/л; **фосфор** - 3.29 ммоль/л (1.2-1.86), К - 4,36 ммоль/л; Na – 128 ммоль/л.

Общее состояние на фоне проводимой терапии - с положительной динамикой. Мальчик стал активным, появился хороший аппетит. Сохраняется симптом Хвостека с 2-х сторон,

Физическое развитие: рост 140см (SDS роста = -1, 1 SD), вес 40 кг, ИМТ = 20,4 кг/м².

Щитовидная железа 0 степени, Кожа чистая. Гиперпигментация кожи в области локтей и колен. В лёгких дыхание везикулярное, равномерно проводится по всем лёгочным полям, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Стул оформленный, регулярный. Диурез адекватный. Препубертат: P1 Aх 1 G 3,0.

Консультации специалистов:

Окулист: V OD=0.7; V OS = 0.8 глазное дно: вены расширены, сосуды извиты, артерии: вены 1.5:3.0. Заключение: Аллергический конъюнктивит? Ангиопатия сетчатки. Рекомендована плановая консультация аллерголога.

Невролог. Диагноз: Гипокальциемическая тетания. Отменена противосудорожная терапия, рекомендован контроль ЭЭГ через 3 месяца в ОДП и консультация невролога.

Иммунолог: АПС 1 типа. Не исключается первичный иммунодефицит.

Рекомендации: исключить все иммуномодуляторы, при герп – инфекции - валацикловир по 1 таблетке 2 раза в сутки 10 дней, при грибковом поражении - флуконазол 150 мг 1 раз в сутки длительно. Явка к иммунологу после получения результатов молекулярно-генетического анализа.

Диагноз: Аутоимунный полиэндокринный синдром 1 типа: гипопаратиреоз, гипокортицизм, впервые выявленный, субкомпенсация при выписке. Не исключается первичный иммунодефицит.

Сопутствующие заболевания: Аллергический риноконъюнктивит? Ангиопатия сетчатки.

Отправлена кровь в ЭНЦ на молекулярно-генетическое обследование (8.06.21).

Получал лечение:

Стол №5;

Кортеф 20 мг/сутки (10мг +5мг+5 мг) - 16мг на S поверхности тела (м2);

Альфакальцидол 1,25 мкг/сут (0,5 + 0,25 + 0,5), Кальций Д3 Никомед 1000 мг (500×2р/сутки).

Рекомендовано:

Диспансерное наблюдение эндокринолога, явка через месяц областной центрдетской эндокринологии и по месту жительства у окулиста, невролога, иммунолога.

Продолжить терапию:

Кортеф 20 мг/сутки (10 мг +5 мг+5 мг);

Альфакальцидол 1,25 мкг/сут (0.5+ 0.25+0.5),

Кальций Д3 Никомед 1000 мг (500 ×2 р/сутки) постоянно !!!

Контроль через месяц: кальций ионизированный (по месту жительства)!!!

Контроль состояния, АД, ЭКГ, темпов роста.

При появлении жалоб на слабость, рвоту, пониженное АД - срочно обратиться за медицинской помощью, в лечении - в/м Солу-кортеф (2 мг на кг м.т.- 80 мг × 3-4 раза в сутки). Узнать результат молекулярно-генетического обследования.

Оформление инвалидности по месту жительства

Приложение 2

Референсные значения ТТГ в крови, мМЕ/л

(European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Amsterdam, The Netherlands, June, 2007)

Доношенные новорожденные	1,3 – 19,0
3 дня	1,1 – 17,0
10 недель	0,6 – 10,0
12 – 14 месяцев	0,4 – 7,0
5 лет	0,4 – 6,0
14 лет	0,4 – 5,0
Взрослые	0,4 – 4,0
Беременные женщины	0,4 – 2,5

Темпы роста у детей

Возраст	Годовая прибавка роста	
0 - 12 месяцев	25- 30 см	
1 - 3 года	8 – 10 см	
3 -7 лет	6 – 8 см	
7 - 9 лет	5 – 7 см	
9 - 11 лет	4 – 7 см	
11 - 13 лет	5 - 6 см	
13 - 14 лет	Мальчики: 7 см,	Девочки: 4 см
14 - 15 лет	Мальчики: 5 – 6 см	Девочки: 2 – 3 см
15 - 16 лет	Мальчики: 4 – 7 см	Девочки: 0,8 – 1 см
16 - 17 лет	Мальчики: 4 – 5 см	Девочки: 0,3 – 0,6 см

Инструкция по установке программы «Anthro»

Программа «Anthro» предназначена для оценки физического развития детей в возрасте 2—5 лет.

Программа доступна для бесплатного пользования.

1. Зайдите на сайт Всемирной организации здравоохранения: <http://who.int/ru>.
2. В строке «Поиск» укажите «Anthro».
3. Щелкните левой клавишей мышки по строке «ВОЗ | Программное средство ВОЗ «Anthro».
4. Щелкните левой клавишей мышки по строке «Программа ВОЗ для персональных компьютеров».
5. Щелкните левой клавишей мышки по строке «Сохранить как».
6. Сохраните файл «WHO_Anthro_setup» на компьютере и добавьте к нему расширение «.exe» (WHO_Anthro_setup.exe).
7. Щелкните левой клавишей мышки по данному файлу и далее следуйте указаниям компьютера.

Программа рассчитывает центили и SDS роста, массы тела и индекса массы тела для данного возраста и пола.

Для оценки антропометрических показателей используйте «Anthropometric calculator», а для мониторинга пациента — «Individual Assessment».

Инструкция по установке программы «AnthroPlus»

Программа «AnthroPlus» предназначена для оценки физического развития детей в возрасте 5—18 лет.

Программа доступна для бесплатного пользования.

1. Зайдите на сайт Всемирной организации здравоохранения: <http://who.int/ru>.
2. В строке «Поиск» укажите «AnthroPlus» (без пробела).
3. Щелкните левой клавишей мышки по строке «WHO | Application tools».
4. Щелкните левой клавишей мышки по строке «AnthroPlus software».
5. Щелкните левой клавишей мышки по строке «Запустить».

Сайт ВОЗ: нормативные значения роста и веса детей в виде таблиц и кривых: для возраста 0 – 5 лет (<http://who.int/childgrowth/standards/ru>) и для возраста 5 – 19 лет (http://who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en).

Таблица определения костного возраста

(Жуковский М. А., Бухман А. И., 1983)

Точки окостенения и синостозы	Мальчики	Девочки
Головчатая и крючковатая кости	3—4 мес	2—3 мес
Дистальный эпифиз лучевой кости	10—12 мес	8—10 мес
Эпифизы проксимальных фаланг и пястных костей	15—18 мес	10—12 мес
Эпифизы средних и дистальных фаланг	20—24 мес	12—15 мес
Трехгранная кость	3—3,5 года	2—2,5 года
Полулунная кость	3,5—4 года	2,5—3 года
Многоугольная и ладьевидная кости	5,5—6 лет	4—4,5 года
Дистальный эпифиз локтевой кости	7—7,5 года	6—6,5 года
Шиловидный отросток локтевой кости	9,5—10 лет	7,5—8 лет
Гороховидная кость	11—12 лет	8,5—9 лет
Сесамовидные кости в I пястно- фаланговом суставе	13,5—14 лет	11—11,5 года
Синостоз в I пястной кости	15,5—16 лет	12,5—13 лет
Синостозы в дистальных фалангах	16—16,5 года	13,5—14 лет
Синостозы в средних фалангах	16,5—17 лет	15,5—16 лет
Синостозы во II—V пястных костях	16,5—17 лет	15,5—16 лет
Синостоз дистального эпифиза локтевой кости	17—18 лет	15,5—16 лет
Синостоз дистального эпифиза лучевой кости	18—19 лет	16,5—17,5 года

Оценка полового развития

Стадии полового развития по Marshal et Tanner, 1970 г.

Стадии полового развития у девочек

Стадии	Признаки	Средний возраст, лет
РАЗВИТИЕ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ		
Стадия 1	Молочные железы препубертатные; железистая ткань отсутствует; диаметр ареолы <2 см; ареолы бледно окрашены.	
Стадия 2	Появление железистой ткани молочных желез; железа начинает выступать над поверхностью грудной клетки; увеличение диаметра ареолы.	10,5-11,5
Стадия 3	Молочные железы и ареолы выступают в виде конуса, без границы между ними; появляется окрашивание ареолы.	12,5-13
Стадия 4	Ареола интенсивно окрашена, выступает в виде второго конуса над тканью молочной железы.	13-13,5
Стадия 5	Зрелая грудь; выступает только сосок; контур между тканью молочной железы и ареолой сглажен.	14-15
РАЗВИТИЕ ЛОБКОВОГО ОВОЛОСЕНИЯ		
Стадия 1	Оволосение отсутствует	
Стадия 2	Рост редких длинных слегка пигментированных волос в основном вдоль половых губ.	11-12
Стадия 3	Рост пигментированных длинных волос; распространяются на область лобка.	12-12,5
Стадия 4	Оволосение занимает всю область лобка, но отсутствует на промежности и внутренней поверхности бедер.	13-13,5
Стадия 5	Тип оволосения взрослый: треугольник, обращенный вершиной вниз. Небольшое количество волос на внутренней поверхности бедер.	>14

Стадии полового развития по Marshal et Tanner, 1970 г.

Стадии развития наружных гениталий и полового оволосения у мальчиков

Стадии	Признаки	V яичек по орхидометру Prader	Средний возраст, лет
Стадия 1	Оволосение отсутствует; яички, мошонка и половой член допубертатные.	2-3 мл	
Стадия 2	Рост редких пигментированных волос вокруг основания полового члена; мошонка увеличивается, слегка окрашена.	4,0 мл	11,7±1,3
Стадия 3	Волосы становятся темнее и гуще, располагаются на лонном сочленении; начинается рост полового члена в длину; мошонка начинает приобретать складчатость.	8 – 10 мл	13,2±0,8
Стадия 4	Оволосение лобковой области полное, но отсутствует оволосение бедер и нижней части живота; половой член продолжает расти в длину; увеличивается диаметр головки; наружные гениталии приобретают пигментацию.	12 мл	14,7±1,1
Стадия 5	Взрослый «ромбовидный» тип оволосения; наружные гениталии достигают максимальных размеров.	От 15 мл	15,5±0,7

Приказы и порядки оказания медицинской помощи детям с заболеваниями эндокринной системы в Свердловской области

Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области №94-п от 7.02.2011г. «Об организации медицинской помощи детям и подросткам с заболеваниями эндокринной системы на территории Свердловской области».

Порядок неотложной госпитализации детей и подростков с ДКА в отделения эндокринологии или реанимации и интенсивной терапии

ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1»

1. Дети до 18 лет, проживающие в г. Екатеринбурге и близлежащих городских округах Свердловской области (Арамильский, Асбестовский, Березовский, Белоярский, Ревда, Рефтинский, Сысертский), госпитализируются бригадой СМП непосредственно в приемный покой ОДКБ №1.
2. Дети до 18 лет из других населенных пунктов Свердловской области направляются после оказания первичной медицинской помощи (ликвидация ДКА) специализированным транспортом в сопровождении медицинского персонала по согласованию с заведующим эндокринологическим отделением ГБУЗ СО «ОДКБ №1» (*тел. отделения: 8 (343) 231-92-47 (460 или телефон горячей линии: 8 906 808 69 03).*
3. Дети до 18 лет, проживающие в Свердловской области, находящиеся в ОРИТ по месту жительства с тяжелым инкурабельным ДКА, транспортируются бригадой РКЦ (реанимационного консультативного центра), по согласованию с заведующим ОРИТ ГБУЗ СО «ОДКБ №1» (*телефон РКЦ ГБУЗ СО «ОДКБ №1»: 8 (343) 231 91 92; 240 59 82).* Решение вопроса о целесообразности транспортировки из ЛПУ области в ГБУЗ СО «ОДКБ №1» принимается коллегиально: лечащим врачом ЛПУ области, врачом-эндокринологом ОДКБ № 1 и врачом бригады РКЦ, осуществляющим транспортировку.

Список используемой литературы

1. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под общей редакцией И.И. Дедова и В.А. Петерковой. Москва. - 2014. - 441 с.
2. Ануфриева Е.В. Закономерности формирования, прогнозирования здоровья детей школьного возраста и совершенствование системы медицинского обеспечения в образовательных организациях. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Екатеринбург, 2020 г.
3. В.Э. Ванушко, В.В. Фадеев. Болезнь Грейвса (клиническая лекция). // Эндокринная хирургия. - 2013. - № 1. - С. 23-31.
4. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А.: Половое развитие: норма и патология. – Москва. –2002, 232 с.
5. И.И. Дедов, В.А. Петеркова: Детская эндокринология. Руководство для врачей. – Москва, Универсум Паблишинг, 2006, 600 с.
6. И.И. Дедов, В.А. Петеркова: Справочник детского эндокринолога. Москва: Издательство «Литтера», 2014 - 524 с.
7. Е.М. Орлова. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопаратиреоза у детей //Проблемы эндокринологии, 3, 2014, с. 69-74
8. Е.М. Орлова. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью. //Проблемы эндокринологии, 6, 2013, с. 44-48.
9. Касаткина Э. П. Задержка роста у детей, дифференциальная диагностика и лечение. Методическое пособие для врачей. М., 2009.
10. Сахарный диабет у детей и подростков: консенсус ISPAD по клинической практике: 2014 год / пер. с англ. под ред. В. А. Петерковой. — М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016 - 656 с.
11. Национальный консенсус «Диагностика и лечение гипопитуитаризма у детей и подростков». Москва, 2018. С.15.
12. Малиевский О.А. Выявление эндокринных заболеваний при проведении медицинских осмотров несовершеннолетних /О.А. Малиевский. М., 2015.
13. Кияев А.В. Диффузный нетоксический зоб у детей и подростков (эпидемиология, этиология, диагностика, профилактика и лечение). Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Екатеринбург – 2002.
14. Кияев А.В. Заболевания щитовидной железы у детей и подростков в йододефицитном регионе (эпидемиология, дифференциальная диагностика,

терапевтическая тактика). //Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва – 2008.

15. Кияев А.В., Зайкова И.О., Девайкин Е.В., Брезгин Ф.Н. Алгоритм диагностики и интенсивной терапии диабетического кетоацидоза у детей в медицинских учреждениях Свердловской области. Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области № 2180-п от 06.12.2017.

16. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ., 2021 г.

17. Клинические рекомендации «Преждевременное половое развитие». Российская ассоциация детских эндокринологов, 2021 г.

18. О.Н. Нетребенко, С.Е. Украинцев, И.Ю. Мельникова. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы. //Вопросы современной педиатрии/2017/том 16/ №5. С. 398-405.

19.Н.Ю. Калинченко, А.Н. Тюльпаков. Новая классификация заболеваний, связанных с нарушением формирования пола. Обсуждение международного консенсуса по пересмотру терминологии и классификации гермафродитизма. // Вестник репродуктивного здоровья. – 2008 - С. 48-51.

20. Орлова Е.М., Карева М.А. Первичная надпочечниковая недостаточность у детей: клинические варианты, диагностика, лечение. Методическое пособие для врачей. 2008.

21. Е.М. Орлова, Л.С. Созаева, Н.В. Маказан. Гипопаратиреоз у детей: современная диагностика и лечение (лекция для врачей). //Педиатрия. Гастроэнтерология. – 2014, №11 (99) – С. 27 – 30.

22. Chan M.K., Seiden Long I., Quinn F., Ambruster D.,Khosrow A. European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Amsterdam, The Netherlands. June 307, 2007.

23. Н.Ю. Филина, Н.В. Болотова, К.А. Назаренко. Современная диагностика низкорослости у детей. //Лечащий врач, 2016, №11.

24. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Dennis M. Styne,¹ Silva A. Arslanian,² Ellen L. Connor,³ Ismaa Sadaf Farooqi,⁴ M. Hassan Murad,⁵ Janet H. Silverstein,⁶ and Jack A. Yanovski. J Clin Endocrinol Metab, March 2017, 102(3):709–757.

25. Интернет-ресурсы: Сайт Эндокринологического научного центра: <http://www.endocrincentr>.

Учебное издание

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Составители:

Зайкова Ирина Орестовна
Вахлова Ирина Вениаминовна

*Электронное сетевое издание размещено
в научном архиве УГМУ <http://elib.usma.ru/>*

Подписано к публикации 30.08.2022. Формат 60×84 1/8.

Уч.-изд. л. 8,2. Объем данных 2,15 Мб.

Гарнитура Times New Roman

ISBN 978-5-00168-038-3



9 785001 680383