ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Под редакцией профессора Н.П. Шабалова

СПРАВОЧНИК

(2-е издание, переработанное и дополненное)

МЕДпресс, 2002 год.

Рецензент – профессор И.М. Воронцов

В.Л. Лисс, И.И. Нагорная, Л.В. Николаева, Е.В. Плотникова, Ю.Л. Скородок, А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов
Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. Под ред. проф. Н.П. Шабалова. – М.: МЕДпресс, 2002. - с.

Первое издание книги, вышедшее в 1996 году (Лабораторная диагностика и функциональные пробы в детской эндокринологии – СПб.: Специальная Литература), существенно переработано и дополнено. Введены новые главы, посвященные коматозным состояниям и нарушениям энергетического баланса. В справочнике представлены: нормативные антропометрические показатели, нормальные уровни гормонов и их метаболитов в крови и моче, некоторые биохимические показатели, методики проведения и интерпретации результатов функциональных тестов у детей разного возраста, наиболее важные критерии диагностики и дифференциальной диагностики эндокринных заболеваний у детей, а также алгоритмы терапии.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения, используемые в тексте
Введение
Глава 1. **Нарушения роста у детей**
1.1. Гормональная регуляция роста
1.2. Диагностика нарушений роста
1.3. Низкорослость
1.4. Высокорослость
Глава 2. **Нарушения обмена кальция у детей**
2.1. Гормональная регуляция обмена кальция
2.2. Диагностика нарушений обмена кальция
2.3. Гипокальциемия
2.4. Гиперкальциемия
2.5. Поражение костей, вызванное системными нарушениями обмена кальция и фосфора
Глава 3. **Нарушения обмена глюкозы**
3.1. Гормональная регуляция обмена глюкозы
3.2. Диагностика нарушения гомеостаза глюкозы
3.3. Гипергликемия
3.4. Гипогликемия
Глава 4. **Нарушения функции надпочечников**
4.1. Эндокринная функция коры надпочечников
4.2.Диагностика нарушений функции надпочечников
4.3. Гипофункция коры надпочечников (гипокортицизм)
4.4. Гиперфункция коры надпочечников
4.5. Дисфункция коры надпочечников
4.6. Эндокринная функция мозгового вещества надпочечников
4.7.Диагностика нарушений функции мозгового вещества надпочечников
Глава 5. **Нарушения функции щитовидной железы**
5.1. Физиология щитовидной железы
5.2. Диагностика заболеваний щитовидной железы
5.3. Заболевания со снижением функции щитовидной железы (гипотиреоз)
5.4. Заболевания с повышением функции щитовидной железы (гипертиреоз)
5.5. Заболевания щитовидной железы с зобом
5.6. Узлы щитовидной железы
5.7. Болезненность щитовидной железы
Глава 6. **Нарушения водно-солевого обмена**
6.1. Гормональная регуляция водно-солевого обмена
6.2. Диагностика нарушений водно-солевого обмена
6.3. Полиурия и полидипсия

Глава 7. **Нарушения полового развития у мальчиков**
7.1. Гормональная регуляция эндокринной функции мужской репродуктивной системы
7.2. Диагностика нарушений полового развития у мальчиков
7.3. Гипофункция половых желез
7.4. Заболевания с повышенной секрецией половых гормонов
7.5. Аномалии половых органов без нарушения секреции тестостерона

Глава 8. **Нарушения полового развития у девочек**
8.1. Физиология женской репродуктивной системы
8.2. Диагностика нарушений полового развития у девочек
8.3. Нарушения функции женской репродуктивной системы
8.4. Нарушения менструального цикла
8.5. Заболевания с повышенной продукцией половых гормонов у девочек
Глава 9. **Нарушение секреции пролактина**
9.1. Регуляция секреции пролактина
9.2. Диагностика нарушений секреции пролактина
9.3. Гиперпролактинемия
9.4. Гипопролактинемия
Глава 10. **Нарушение половой дифференцировки (интерсексуализм)**
10.11 Формирование пола
10.2. Дифференцировка гонад и половых органов
10.3. Диагностика нарушений половой дифференцировки
10.4. Нарушение половой дифференцировки
Глава 11. **Нарушение энергетического баланса**
11.1. Регуляция энергетического обмена
11.2. Диагностика нарушений энергетического обмена
11.3. Ожирение
11.4. Низкая масса тела
Глава 12. **Коматозные состояния при эндокринных заболеваниях**
12.1. Диагностика коматозных состояний
12.2. Коматозные состояния при сахарном диабете
12.3. Острая недостаточность коры надпочечников (ОНН, аддисонический криз)

Приложение
Оценка физического развития мальчиков
Центильные кривые роста и массы тела у мальчиков
Центильные кривые скорости роста мальчиков
Оценка физического развития девочек
Центильные кривые роста и массы тела у девочек
Центильные кривые скорости роста девочек

Масса и длина тела плода в зависимости от срока беременности

Среднемесячные прибавки массы тела недоношенных детей первого года жизни

Скорость роста и прирост окружности головы у недоношенных детей на первом

году жизни

Окружность головы у детей от 0 до 17 лет

Окружность груди у детей от 0 до 17 лет

Индекс пропорциональности

Возрастные нормативы длины верхнего и нижнего сегмента тела

Средний возраст появления ядер окостенения и синостозов на рентгенограммах

кистей и лучезапястных суставов

Время появления рентгенологических признаков оссификации костей кисти

и дистального отдела предплечья у детей и подростков

Рост детей, соответствующий костному возрасту

Определение площади поверхности тела

Нормальные показатели липидного обмена у детей

Типы наследственных гиперлипопротеидемий

Кровь здоровых детей разных возрастов

Некоторые биохимические показатели крови здоровых детей

Уровни некоторых электролитов и микроэлементов в крови у здоровых детей

Список литературы

Сокращения, используемые в тексте

- А - альдостерон
- АД – артериальное давление
- АДГ - антидиуретический гормон, вазопрессин.
- АКТГ - адренокортикотропный гормон, кортикотропин.
- APUD-система – совокупность клеток в различных тканях, секретирующих пептидные гормоны.
- АРП - активность ренина плазмы.
- АТкПГ- аутоантитела к тиреопероксидазе.
- АТкТГ- аутоантитела к тиреоглобулину.
- ВМК - ванилилминдальная кислота.
- ВП - вазопрессин, см. АДГ.
- ГРГ - гонадотропин-рилизинг-гормон, гонадолиберин.
- 11-ДОК - 11-дезоксикортизол.
- ДОКСА - дезоксикортикостерона ацетат.

- ДТС - дигидротестостерон.
- ДЭАС - дегидроэпиандростерон.
- 1,25(ОН) D3 - 1,25-диоксихолекальциферол.
- ИРИ - иммунореактивный инсулин.
- ИФР - инсулиноподобный фактор роста.
- ИФРСБ - инсулиноподобного фактора роста связывающий белок.
- КОС - кислотно-основное состояние.
- КТ - кальцитонин
- К - кортизол.
- КС - кортикостерон.
- КРГ - кортикотропин-рилизинг-гормон.
- 17-КС - 17-кетостероиды.
- ЛГ - лютеинезирующий гормон.
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.
- ЛПНП - липопротеиды низкой плотности.
- ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности.
- ЛППП – липопротеиды промежуточной плотности.
- МРТ - магнитно-резонансная томография
- МЭН – множественная эндокринная неоплазия.
- 17-ОКС - 17-оксикортикостероиды.
- 25(ОН)D3 - 25-оксихолекальциферол.
- 17-ОН-П - 17-ОН-прогестерон, 17-гидроксипрогестерон.
- ОЦК - объем циркулирующей крови.
- П - прогестерон.
- ПНУП – предсердный натрийуретический пептид.
- ПРЛ - пролактин.
- ПС - прегненолон-сульфат.
- ПТГ - паратиреоидный гормон.
- РИА - радиоиммунологический анализ.
- СЖК - свободные жирные кислоты.
- СПТГ - стандартная проба на толерантность к глюкозе.
- СТГ - соматотропин, гормон роста.
- СМ-С - соматомедин С.
- ССТ - соматостатин.
- СТГ- РГ - соматотропин-рилизинг-гормон, соматолиберин.
- СТГ- РП - соматотропин-рилизинг-пептид.
- СШТ – синдром Шерешевского-Тернера.
- SD - (standard deviation)- стандартное отклонение.
- SDS - (standard deviation score)- коэффициент стандартного отклонения.
- Т - тестостерон.

- Тг - тиреоглобулин.
- ТГЛ - триглицериды.
- ТТГ - тиреотропный гормон, тиротропин.
- ТРГ - тиреотропин-рилизинг-гормон, тиролиберин.
- ТСГ - тироксинсвязывающий глобулин.
- $Т_3$- трийодтиронин.
- FT_3 - свободный $Т_3$ (Free $Т_3$).
- rT_3 - реверсивный $Т_3$.
- $Т_4$ - тироксин.
- FT_4 - свободный тироксин.
- ФСГ - фолликулостимулирующий гормон, фоллитропин.
- ХМ - хиломикроны.
- ХОЛ - холестерин.
- $Э_2$ - эстрадиол.
- ЭКГ - электрокардиограмма.

* Сокращения в таблицах:
↓ - снижен; ↓↓ - снижен значительно;
↑ - повышен; ↑↑ - повышен значительно;
N - нормальный;
+ - положительный; ++ - резко положительный; ± - сомнительный;
отр. - отрицательный;
– - нет данных.

Светлой памяти замечательного человека и врача Леонида Марковича Скородка, приобщившего нас к эндокринологии посвящается

ВВЕДЕНИЕ

Лабораторные исследования занимают важное место в диагностике эндокринных заболеваний, особенно при неясных, противоречивых клинических данных. Диагностика эндокринных заболеваний включает ряд этапов:

1. Подробный анамнез заболевания и жизни, составление родословной;
2. Осмотр больного с оценкой антропометрических показателей, стадии полового развития, исследованием доступных для пальпации эндокринных

желез, биологического ("костного") возраста и т.д.;

3. Определение в крови и моче биохимических параметров, регулируемых гормонами (глюкоза, электролиты и пр.);

4. Определение базальных уровней гормонов и их метаболитов в биологических жидкостях и проведение функциональных тестов, основанных на воздействии (физиологическом или фармакологическом) на систему регуляции биосинтеза и секреции определенного гормона и регистрации ответной реакции;

5. Определение размеров, формы, структуры эндокринных желез, дополнительных образований с помощью ультрасонографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, ангиографии и пр.;

6. Иногда для уточнения диагноза требуется гистологическое исследование биоптата или удаленного органа; цитогенетический анализ и т.д.

В настоящее издание включены нормативные данные, позволяющие оценить физическое и половое развитие детей, "костный" возраст, рассчитать приблизительный окончательный рост ребенка.

Поскольку ультрасонография является наиболее безопасным, высокоинформативным и доступным методом исследования, мы сочли целесообразным представить ультрасонографические данные, касающиеся изучения эндокринных желез.

Приведены нормальные показатели гормонов и их метаболитов в крови и моче, некоторые биохимические показатели у детей разного возраста. Кроме того, представлена методика проведения и интерпретации результатов ряда функциональных тестов. В конце каждого раздела даны наиболее важные критерии диагностики конкретных эндокринных заболеваний, алгоритмы терапии.

Приведенные в справочнике показатели расчитаны преимущественно параметрическим методом: указаны среднеарифметические показатели (медиана, M) и отклонения от них, измеряемые величиной сигмы (σ, среднеквадратичное отклонение, стандартное отклонение, standard deviation, SD) или интервалы нормальных значений (от -2SD до +2SD). Для того чтобы оценить, насколько исследуемый параметр отличается от средних значений, рассчитывают коэффициент стандартного отклонения (standard deviation score, SDS) по формуле: SDS= (x - M):SD, где x - исследуемый показатель у данного ребенка; M - среднеарифметический показатель у здоровых детей соответствующего возраста.

Показатель M$\pm$SD (SDS от +1 до -1) - область средних величин, свойственных примерно 68% здоровым детям исследуемой группы. Отклонения в пределах от 1 до 2 SD (SDS от+1 до +2 и от -1 до -2) - область величин ниже (выше) средних, свойственных 13,5 (27)% здоровым детям. Отклонения в пределах от 2 до 3 SD (SDS от+2 до +3 и от -2 до -3) - область низких (высоких) величин, свойственных примерно 3% здоровым детям.

Отклонения более 3 SD (SDS выше 3) - область очень низких (очень высоких) величин, свойственных лишь 3 - 0,5% здоровых детей. Отклонения исследуемого параметра более чем на 2 SD (SDS>2), расценивают как патологические и пациенты с неясным диагнозом требуют дополнительного обследования.

В педиатрии в настоящее время чаще используют оценку признаков с помощью центильных шкал. Этот метод проще и удобнее, особенно при массовых обследованиях здоровых детей для выделения групп с "пограничными" значениями и возможными патологическими отклонениями, но не пригоден для описания и оценки резко выраженных отклонений (массы тела, роста, уровней гормонов), которые чаще характеризуют эндокринную патологию. Некоторые таблицы для оценки роста и массы тела, приведенные в справочнике - центильные. Величины в пределах от +2SD (SDS+2), точнее от +1,88 SD до -2SD (SDS-2), точнее до -1,88 SD приблизительно соответствуют величинам от 97 до 3 центиля.

Глава 1.

НАРУШЕНИЯ РОСТА У ДЕТЕЙ

Рост ребенка – генетически запрограммированный процесс увеличения линейных и объемных размеров организма при оптимальном поступлении ингредиентов питания и благоприятных условиях окружающей среды, составляет одну из основных характеристик детского возраста. Рост является интегральным показателем влияния генетических, гормональных, тканевых и внешних факторов на кость и другие ткани организма.

Согласно Ю.Е. Вельтищеву (2000), среди множества генов (более ста), регулирующих рост, наиболее изучены:

- гомеобокс-гены (участки ДНК гомологичной структуры, регулирующие синтез белков, специфичных для определенных стадий развития скелета и соединительной ткани, эпителия; локализованы на 7-й и 17-й хромосомах);
- гены «переключения» (свитч-гены от англ. switch – переключать), определяющие экспрессию генов возраст-специфических белков с заменой эмбриональных, детских белковых структур на взрослые; менее дифференцированных тканевых структур на более зрелые;
- протоонкогены и антионкогены;
- гены апоптоза (программированной смерти клеток);
- гены, контролирующие синтез гормонов и пептидых факторов роста;
- гены, контролирующие синтез белков, связывающих гормоны;
- гены клеточных рецепторов для гормонов и медиаторов роста.

Достаточно широкие вариации параметров тела у взрослых, в частности, можно объяснить и исходя из развиваемых М.Д. Голубовским

(2000) представлений о геноме как системе взаимодействующих информационных макромолекул и существовании разных форм наследственной изменчивости в ходе онтогенеза (большие биологические часы по В.М. Дильману, 1981). Согласно М.Д. Голубовскому (2000), геном естественным образом подразделяется на две подсистемы – облигатных и факультативных компонентов, каждый из которых имеет свои особенности изменчивости. Помимо мутационной, следует выделить вариационную и эпигенетическую (эпигенную) форму наследственных изменений. Деление наследственной памяти на постоянную и оперативную, воплощенное в виде генов и генных комплексов, с одной стороны, и множества факультативных элементов, с другой стороны, а также динамический способ хранения и передачи наследственной информации – все это обеспечивает разнообразные неканонические формы и пути наследственной изменчивости, в том числе и фенотипической.

1.1. Гормональная регуляция роста

Генетическая программа роста реализуется через гуморальную эндокринную систему, включающую все известные гормоны (тиреоидные, инсулин, кальцийрегулирующие, надпочечниковые, половые), но особое значение имеет гипоталамо-гипофизарная регуляция роста, центральным звеном которой является соматотропин (СТГ).

Биосинтез и секреция СТГ происходит в соматотрофах - наиболее многочисленных клетках, составляющих около 50% массы аденогипофиза. СТГ представляет собой одноцепочечный пептид, содержащий 191 аминокислоту. Ген, контролирующий синтез СТГ локализован на длинном плече 17 хромосомы (17q22-q24). От 5 до 15% от общего количества гормона представлено СТГ, состоящим из 176 аминокислот и обладающим более низкой биологической активностью. СТГ секретируется эпизодически в виде секреторных пиков. Продолжительность такого секреторного импульса варьирует от 2 до 6 часов, а амплитуда достигает 5-20 нг/мл. Нередко один пик включает несколько кратковременных секреторных импульсов, продолжительностью 30-40 минут. Количество СТГ, секретируемого у здоровых детей, зависит от пола, возраста и стадии полового развития и колеблется от 0,02 до 0,06 МЕ/кг в сутки. Синтез и секреция СТГ контролируется двумя гипоталамическими нейропептидами - соматотропин-рилизинг-гормоном (СТГ-РГ, соматолиберин) и соматостатином (ССТ).

СТГ-РГ синтезируется преимущественно в нейронах аркуатного ядра, а аксоны заканчиваются в области срединного возвышения гипоталамуса. Установлено, что в гипоталамусе образуются два типа СТГ-РГ - пептиды, состоящие из 40 и 44 аминокислот. Ген, контролирующий синтез СТГ-РГ, локализован на 20 хромосоме (20q11.2). СТГ-РГ стимулирует синтез и секрецию СТГ соматотрофами и тем самым определяет преимущественно

амплитуду секреторного выброса.

ССТ (3q28) синтезируется в нейронах перивентрикулярного сплетения, паравентрикулярного, супраоптического, аркуатного и вентромедиального ядер гипоталамуса. Окончания нейронов находятся в срединном возвышении гипоталамуса, откуда гормон попадает в портальную систему кровообращения гипофиза. ССТ представлен двумя биологически активными пептидами, состоящими из 14 и 28 аминокислот. Кроме того, ССТ обнаружен в эндокринных клетках различных органов (желудок, поджелудочная железа, тонкая кишка, щитовидная железа и др.) и в других отделах мозга и периферической нервной системы. ССТ в гипофизе ингибирует секрецию СТГ и модулирует в гипоталамусе время возникновения секреторного импульса, начало которого совпадает с прекращением его ингибирующего эффекта на соматотрофы.

Предполагается, что наряду с СТГ-РГ и ССТ, существуют другие регуляторные системы, влияющие на секрецию СТГ. Показано, что в гипоталамусе синтезируются несколько пента-, гекса- и гептапептидов, стимулирующих СТГ и получивших название СТГ-рилизинг-пептидов (СТГ-РП). Активность СТГ-РП в отношении секреции СТГ в гипофизе превышает активность СТГ-РГ, и, кроме того, СТГ-РП воздействуют на аркуатные ядра гипоталамуса, усиливая высвобождение СТГ-РГ. Кроме того, получен ряд небелковых соединений (бензолактамы, спироиндолин), являющихся функциональными аналогами СТГ-РГ, значительно более активными в отношении избирательной стимуляции секреции СТГ. Эти вещества получили общее название «секретагоны гормона роста».

Регуляция гипоталамической секреции СТГ-РГ и ССТ осуществляется не только по принципу обратной связи гормоном роста гипофиза (СТГ стимулирует секрецию ССТ и ингибирует СТГ-РГ), но и системой нейротрансмиттеров мозга. Ацетилхолин стимулирует секрецию СТГ, избирательно ингибируя соматостатин-секретирующие нейроны. Показано, что активация α_2-адренорецепторов приводит к стимуляции СТГ-РГ-нейронов и подавлению ССТ, а активация α_1- и β_2-адренорецепторов к стимуляции секреции ССТ. В результате активация α_2-адренорецепторов оказывает стимулирующее, а α_1- и β_2-адренорецепторов - ингибирующее влияние на секрецию СТГ. Дофамин в первую фазу стимулирует соматостатиновые нейроны, а далее снижает соматостатиновый тонус, что приводит к повышению СТГ-РГ-индуцированной секреции СТГ. Данных об участии серотонина и γ-аминомасляной кислоты в регуляции физиологической секреции СТГ нет.

В регуляции секреции СТГ большое значение имеют тиреоидные гормоны (потенцируют синтез СТГ-РГ), глюкокортикоиды (в физиологических концентрациях усиливают, а в избыточных - тормозят синтез СТГ) и половые гормоны (андрогены увеличивают амплитуду

секреторных выбросов, а эстрогены увеличивают их частоту).

На секрецию СТГ существенное влияние оказывают внешние факторы: питание, физическая нагрузка, сон. Так показано, что повышение уровня глюкозы и свободных жирных кислот в крови снижает спонтанную и стимулированную секрецию СТГ, и, напротив, при гипогликемии и под воздействием некоторых аминокислот (аргинин, орнитин) функция соматотрофов активируется. Физическая нагрузка является активным стимулятором секреции СТГ, причем выраженность реакции гипофиза зависит от интенсивности физической нагрузки. Скорость секреции СТГ в фазу медленноволнового глубокого сна в 4-5 раз выше, чем в период засыпания. Кроме того, имеется циркадный ритм, независимый от сна: максимальную скорость секреции СТГ обнаруживают с 23 до 4 часов утра, а минимальную - с 7 до 12 и с 20 до 23 часов.

Воздействие СТГ на ткани заключается, прежде всего, в стимуляции синтеза в печени, почках и других тканях белков (гены, определяющие их синтез картированы - 12q22-q24.1) - инсулиноподобного ростового фактора I (ИФР-I) или соматомедина С (СМ-С) и инсулиноподобного ростового фактора II (ИФР-II), на 50% идентичных инсулину по аминокислотной последовательности и, как и инсулин, снижающих уровень глюкозы в крови. СТГ является наиболее важным стимулятором роста костей, причем СТГ оказывает двойной эффект: инициирует дифференцировку клеток зародышевой зоны ростовой пластинки, а ИФР-I, образующийся под влиянием СТГ в печени и хрящевой ткани, воздействует на рост клона этих клеток. СТГ и ИФР-I стимулируют остеобласты, синтез остеокальцина - белка костного матрикса, протеингликанов зубного матрикса. В зрелой кости СТГ так же усиливает остеообразование и в меньшей степени - остеорезорбцию и увеличение костной массы. Подобный двойной эффект СТГ имеется в других тканях: соединительной ткани, мышцах, коже. ИФР-I и ИФР-II стимулируют пролиферацию клеток астроглии, тиреоцитов, тимоцитов, клеток-предшественников эритропоэза, клеток нервных ганглиев, синтез и секрецию гормонов надпочечниками, яичками, яичниками, щитовидной железой, функцию клеток иммунной системы, эпителия и др.

Кроме ростового и анаболического эффекта СТГ усиливает липолиз, а с другой стороны, увеличивает количество преадипоцитов, которые при участии ИФР-I дифференцируются в адипоциты. СТГ снижает экскрецию натрия с мочой, способствует увеличению объема внеклеточной жидкости, кратковременному снижению, а затем повышению уровня глюкозы и СЖК в крови.

Помимо ИФР, в тканях синтезируются ряд белков – СТГ-зависимых факторов роста, оказывающих преимущественно паракринное влияние на рост и дифференцировку тканей (таблица 1.1.).

Таблица 1.1.

Важнейшие пептидные факторы тканевого роста

Фактор	Синтез	Действие
Эпидермальный фактор роста (EGF) (4q25-q27).	Тромбоциты, слюнные железы	Мезенхимальный митоген, дифференцировка эпителия
Фактор роста фибробластов (FGF)	Макрофаги, нервная ткань	Образование внеклеточной матрицы, рост сосудов
Трансформирующий фактор роста (TGF)	Тромбоциты, костная ткань	Мезенхимальный митоген, подавление роста эпителия, образование внеклеточной матрицы
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)	Тромбоциты, макрофаги, эндотелий, гладкие мышцы	Мезенхимальный митоген, фактор миграции клеток, образование внеклеточной матрицы

Кроме СТГ на рост ребенка влияют и другие гормоны. В пренатальном периоде высокая скорость роста в первом триместре беременности обусловлена влиянием материнских ростовых факторов, а в последующем - питанием матери, функцией плаценты, в том числе гормональной. В последнем триместре беременности дополнительный ростовой эффект оказывают СТГ и ИФР-I плода. В период младенчества в регуляции процессов роста важное значение имеют тиреоидные гормоны, которые влияют на созревание клеток ростовых зон кости и независимо от СТГ.

Допубертатное ускорение роста связано с усилением продукции андрогенов надпочечниками. Известно, что половые гормоны стимулируют и модулируют секрецию СТГ, поэтому в пубертатном возрасте среднесуточная концентрация гормона увеличивается примерно в 3 раза. Под влиянием андрогенов увеличивается объем, но не частота секреторных выбросов (большая амплитуда концентраций СТГ, и низкий межпиковый уровень). Под влиянием эстрогенов повышение СТГ происходит за счет учащения секреторных выбросов без увеличения их объема (высокий межпиковый уровень). В результате под влиянием андрогенов ускоряется линейный рост скелета, а эстрогены и у женщин и у мужчин способствуют закрытию зон роста.

На развитие костной системы и, следовательно, рост ребенка опосредованно влияют инсулин, пролактин, кальцийрегулирующие гормоны, гормоны коры надпочечников.

На рисунке 1.1. и схеме 1.1. показаны взаимосвязи в системе гипоталамус - СТГ - ИФР - периферическая ткань, а на схеме 1.2. – влияние стимулирующих и ингибирующих факторов на систему регуляции роста.

Рисунок 1.1.

Регуляция секреции соматотропного гормона

(William M. Kettyle, Roland A. Arky, 2001).

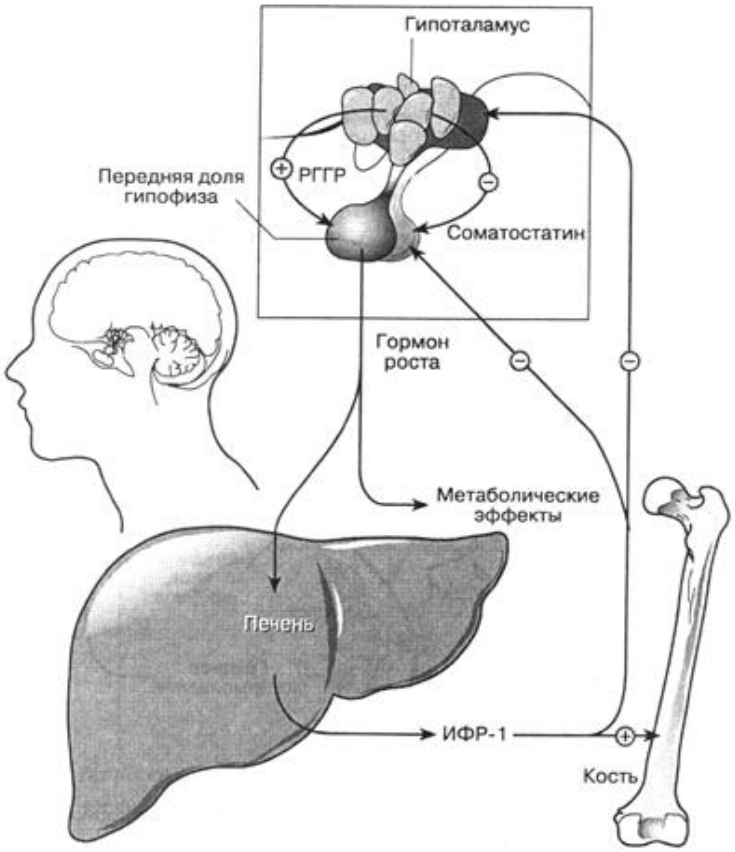

Гипоталамус
РГГР
Передняя доля гипофиза
Соматостатин
Гормон роста
Метаболические эффекты
Печень
ИФР-1
Кость

Схема 1.1.

Регуляция секреции соматотропного гормона.

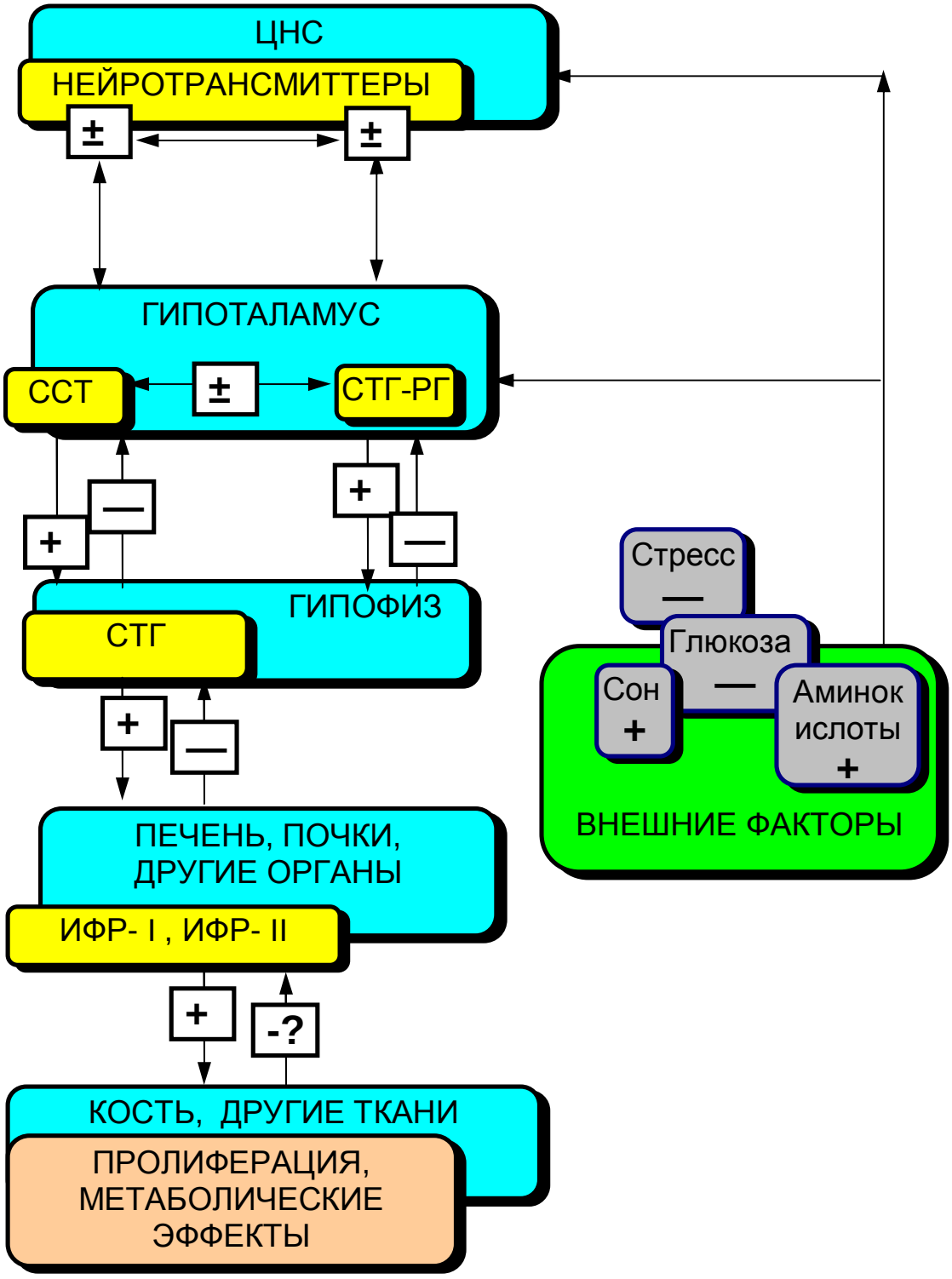
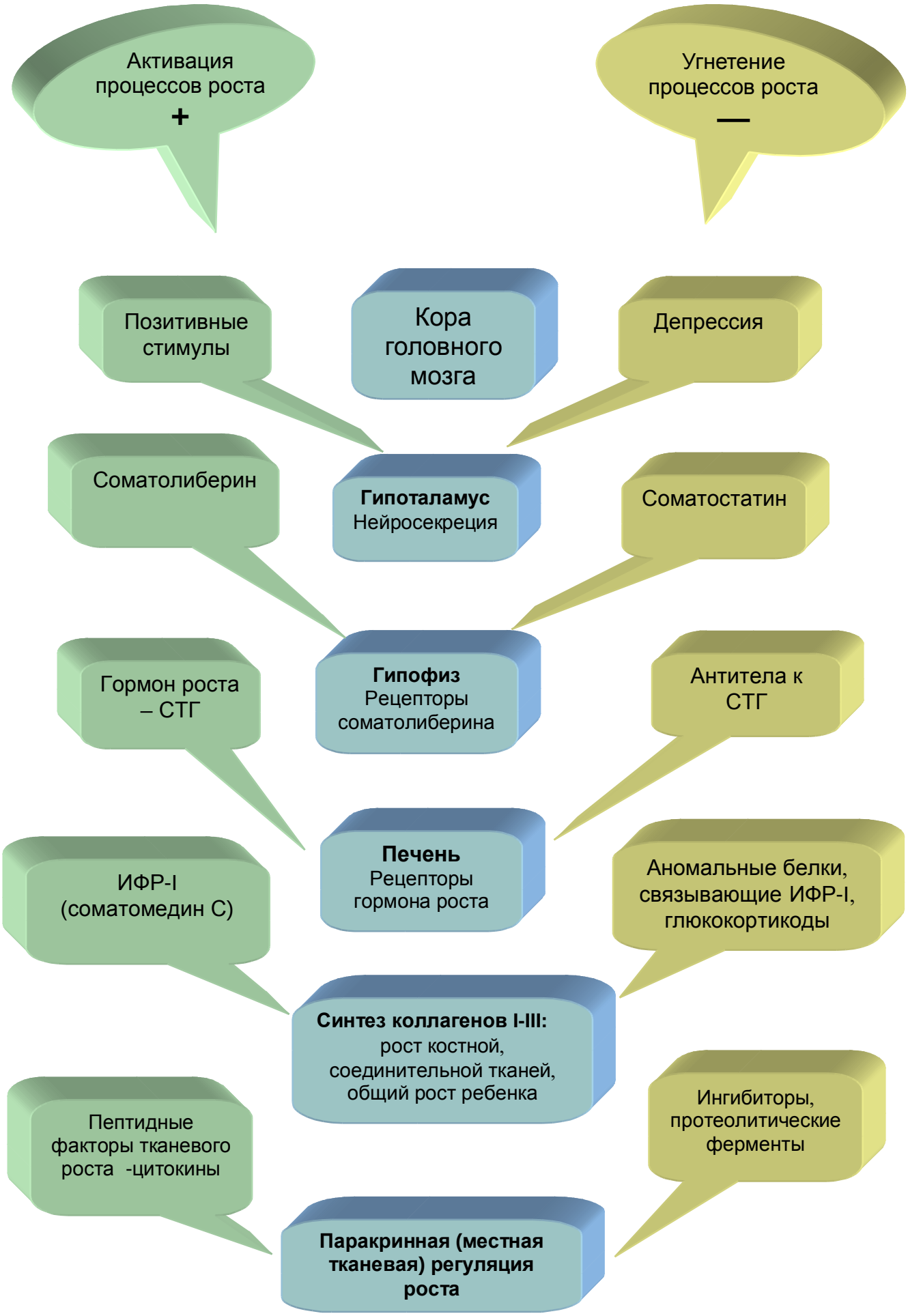


Схема 1.2

Нейро-эндокринная регуляция роста (Вельтищев Ю.Е., 2000)


Активация процессов роста
+
Угнетение процессов роста
—
Позитивные стимулы
Кора головного мозга
Депрессия
Соматолиберин
Гипоталамус
Нейросекреция
Соматостатин
Гормон роста – СТГ
Гипофиз
Рецепторы соматолиберина
Антитела к СТГ
ИФР-I (соматомедин С)
Печень
Рецепторы гормона роста
Аномальные белки, связывающие ИФР-I, глюкокортикоды
Синтез коллагенов I-III:
рост костной, соединительной тканей, общий рост ребенка
Пептидные факторы тканевого роста -цитокины
Ингибиторы, протеолитические ферменты
Паракринная (местная тканевая) регуляция роста

1.2. Диагностика нарушений роста

Методика обследования больных с нарушением роста включает:

1. Оценку роста и скорости роста, пропорций тела.
2. Определение биологического, "костного" возраста.
3. Подробный анамнез, включая семейный, с анализом скорости роста с рождения до момента обращения.
4. Стандартное обследование для выявления наиболее распространенных соматических заболеваний (клинический анализ крови, анализ мочи, копрограмма, исследование биохимических показателей в крови, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, измерение АД и т.д.).
5. Расчет среднего ожидаемого окончательного роста.
6. Исследование базальных уровней ИФР-I и ИФРСБ, спонтанной секреции и мочевой экскреции СТГ.
5. Проведение физиологических функциональных пробы.
6. Проведение медикаментозных стандартных тестов.
7. При подозрении на опухоль в гипоталамо-гипофизарных отделах мозга - компьютерная томография или МРТ.

1.2.1. *Оценка роста и скорости роста, пропорций тела.*

Диагноз задержки роста или высокорослости устанавливают на основании измерения длины тела и сравнении результатов со средними по полу и возрасту показателями для данного региона. Длину тела детей раннего возраста, а также, если ребенок по каким-либо причинам не может стоять прямо, измеряют лежа, в остальных случаях стоя по общепринятым методикам. Далее сравнивают полученный результат со средними значениями для ребенка того же пола и возраста, приведенными в таблицах и рассчитывают SDS (приложение, таблицы 1, 2, 3, 4, 5). Можно сопоставить длину тела ребенка с показателями в центильных таблицах или найти точку пересечения возраста и длины тела на соответствующей центильной кривой роста (приложение, рисунки 1 и 3).

Большое значение в диагностике нарушений роста имеет определение скорости роста за предшествующий обращению период. Прибавки длины тела обычно фиксируют в амбулаторной поликлинической или школьной карте на первом году жизни ежеквартально, до 3 лет - 2 раза в год, а затем ежегодно. Полученные анамнестические данные, а также скорость роста

(см/год) в процессе лечения оценивают по центильным кривым (приложение, рисунки 2, 4) или таблицам (приложение, таблицы 1, 2, 5). Если измерение роста проводилось нерегулярно, но имеются минимум два измерения длины тела, независимо от интервала между ними, зная хронологический возраст (ХВ) на момент измерений можно рассчитать скорость роста по формуле:

$$\text{СКОРОСТЬ РОСТА (СМ/ГОД)} = (\text{РОСТ}_2 — \text{РОСТ}_1) : (\text{ХВ}_2 — \text{ХВ}_1)$$

У детей с нарушениями роста, которых планируют наблюдать длительно, целесообразно отмечать рост и скорость роста до и на фоне лечения, а при необходимости другие параметры физического и полового развития, на соответствующих центильных кривых в амбулаторной карте (приложение, рисунки 2 и 4).

С возрастом и в зависимости от стадии полового созревания закономерно изменяются соотношения продольных и поперечных размеров тела. Несмотря на значительную вариабельность пропорций тела даже у детей одного и того же возраста и пола, некоторые индексы пропорциональности целесообразно использовать в диагностике врожденных и приобретенных, в том числе при эндокринных заболеваниях, нарушений роста. Например, индекс "длина тела/длина ног" увеличивается при врожденных нарушениях роста костей (гипохондроплазия) и уменьшается у подростков с некоторыми формами гипогонадизма (приложение, таблица 8). Отношение длины тела к длине конечностей и ширины плеч к ширине таза имеют наибольшее диагностическое значение при эндокринных заболеваниях. Эти показатели сопоставляют со средними значениями для фактического роста ребенка и рассчитывают степень отклонения в процентах (приложение, таблицы 6, 7, 9).

Важно визуально оценить развитие мышц, скелета, а также степень выраженности и характер распределения подкожного жира. Точно рассчитать соотношение жировой, костной и мышечной массы тела можно при специальном исследовании (калиперметрия, денситометрия и пр.), но в практической работе эндокринолога эти методики используют редко. При осмотре необходимо оценить состояние зубов ("зубной" возраст), кожи, ногтей, волос, наружных гениталий, степень выраженности вторичных половых признаков и стадию полового созревания.

1.2.2. *Определение биологического ("костного") возраста.*

Степень созревания скелета ("костный" возраст) оценивают с помощью рентгенограмм. Этот показатель наиболее точно отражает биологический

возраст ребенка и коррелирует со стадией полового развития в отличие от хронологического или паспортного. Рентгенологическое исследование костей кисти наиболее информативно, поскольку в этой области много центров окостенения и по времени их появления, размерам и наличию синостозов можно определить стадии созревания скелета на протяжении всего периода роста. До 3-4-месячного возраста "костный" возраст лучше определять по рентгенограмме коленных, плечевых или тазобедренных суставов.

Существует несколько методов определения "костного" возраста. В нашей стране чаще используют метод Бухмана, в соответствии с которым количество оссифицированных ядер на рентгенограмме обеих кистей и лучезапястных суставов конкретного ребенка по таблицам с учетом пола определяют возрастной интервал, которому оно соответствует. Зная SD для "костного" возраста, можно вычислить степень отклонения его от паспортного (приложение, рисунки 5, 6, таблица 10). Этот показатель не имеет абсолютного диагностического значения, поскольку даже у части здоровых детей отклонение "костного" возраста от хронологического иногда может составлять 2-3 года, но его определение бывает необходимым для сопоставления со степенью отклонения в росте, и для прогнозирования окончательного роста. Исследование "зубного" возраста заметного диагностического значения не имеет.

1.2.3. *Расчет среднего ожидаемого окончательного роста.*

Имеется несколько способов прогнозирования приблизительного окончательного роста детей. Наиболее простой способ используют для расчета окончательного роста здоровых детей, имеющих «костный» возраст, соответствующий или близкий к «паспортному». Поскольку имеется высокая положительная корреляция между ростом детей и родителей, предложены формулы для расчета роста детей в зависимости от роста родителей.

$$\text{Приблизительный средний окончательный рост мальчика} = \frac{\text{рост отца (см)} + \text{рост матери (см)}}{2} + 6{,}5 \text{ см}$$

$$\text{Приблизительный средний окончательный рост девочки} = \frac{\text{рост отца (см)} + \text{рост матери (см)}}{2} - 6{,}5 \text{ см}$$

Методика более точного расчета окончательного роста в зависимости от

"костного" возраста приведена в таблице 11 приложения.

1.2.4. *Исследование базальных уровней ИФР-I и ИФРСБ, спонтанной секреции и мочевой экскреции СТГ.*

Таблица 1.2.

Базальные уровни соматотропного гормона в сыворотке крови.
(Albertsson-Wikland K, Rosenberg S., 1991), РИА .

Возраст (Стадия полового развития по J. Tanner)	Уровень СТГ			
	Средняя скорость секреции (нг/кг-сутки)	SD	Средний базальный уровень в плазме крови (нг/мл)	SD
Пуповинная кровь			8 – 41	
1 сутки			5 – 53	
1 неделя			5 – 27	
1-12 мес.			2 – 10	
Д Е В О Ч К И				
I стадия	10,4	1,3	2,4	0,3
II стадия	16,2	1,0	3,7	0,5
III стадия	29,5	2,2	6,7	1,0
IV стадия	30,3	5,6	7,1	1,3
V стадия	12,0	2,2	2,7	0,5
М А Л Ь Ч И К И				
I стадия	13,1	1,3	2,9	0,3
II стадия	12,4	1,5	2,8	0,4
III стадия	13,3	1,3	3,1	0,2
IV стадия	20,6	5,2	4,6	1,2

Помимо прямого определения уровня СТГ в крови, можно косвенно оценить его секрецию по экскреции с мочой, собранной в течение суток или в ночной порции (первое утреннее мочеиспускание после сна). Поскольку в моче концентрация СТГ примерно в 1000 раз ниже, чем в крови, необходимо использовать высокочувствительные методы.

Таблица 1.3.

Экскреция СТГ с мочой у детей
(Дедов И.И., 1995)

Возраст	СТГ в моче (нг/г креатинина)	
	Ночная экскреция	Суточная экскреция

	M	Пределы	M	Пределы
Препубертатный (1-8 лет)	18	7,5-42	15,8	10,2-30,1
Пубертатный (9-18 лет)	15	6,7-39	16,2	9,3-29

Таблица 1.4.

Базальные уровни инсулиноподобного фактора роста I (ИФР-I) и ИФР-связывающего белка типа 3 в плазме

(Тиц Н.У.,1997), РИА.

Возраст	ИФР-I (нг/мл)				ИФРСБ 3 (мг/л)	
	Мальчики		Девочки			
	M	Пределы	M	Пределы	M	Пределы
Новорожденные					0,3	0,2-0,5
0-6 мес.	36	15-75	36	15-75	1,3	0,8-2,1
6-12 мес.	50	17-95	50	17-95	1,7	1,1-2,8
1-2 года	88	31-160	116	11-206	2,0	1,4-3,0
3-4 года	135	45-230	160	75-320	2,2	1,5-3,3
5-6 лет	167	51-288	200	70-288	2,4	1,5-3,4
7-8 лет	250	158-385	271	125-396	3,0	2,1-4,2
9-10 лет	231	136-308	260	123-330	3,3	2,0-4,8
11-12 лет	310	180-440	295	191-462	3,8	2,1-6,2
13-14 лет	403	220-616	484	286-660	4,2	2,2-5,9
15-16 лет	499	200-836	469	242-660	3,8	2,5-4,8
17-18 лет	442	286-627	365	240-506	3,3	2,2-4,9
19-20 лет	382	339-418	352	242-550		
20-25 лет	299	202-433	326	231-453		

1.2.5. *Тесты, применяемые для оценки соматотропной функции гипофиза.*

Несмотря на то, что СТГ является основным, регулирующим рост гормоном, далеко не всегда причиной низкорослости бывает его недостаточность. Поэтому исследование спонтанной и стимулированной секреции СТГ становится важным этапом диагностики ряда заболеваний. Поскольку СТГ выделяется в кровь эпизодически, определение его базального уровня не информативно. В настоящее время рекомендуют использовать ряд физиологических и фармакологических тестов, имитирующих физиологическую стимуляцию секреции СТГ.

Следует помнить, что информативность любой пробы не превышает 80%. Ошибки при обследовании могут быть обусловлены сопутствующим заболеванием ребенка, даже однократным приемом медикаментов, стрессом, охлаждением или перегреванием, физической нагрузкой. Вторая

группа ошибок связана с неправильным забором, хранением, транспортировкой образцов материала для исследования и неточностями в проведении самого анализа, поэтому следует строго соблюдать правила и порядок проведения исследования.

а. Физиологические функциональные пробы.

Физиологические пробы основаны на исследовании суточных ритмов секреции СТГ, физиологических пиков после физической нагрузки или во время сна. Осложнений во время исследования не бывает. Кроме того, определение спонтанной или в ходе физиологических тестов секреции СТГ точнее отражает естественную, индивидуальную для каждого ребенка активность соматотрофов гипофиза, чем фармакологическая стимуляция.

- *Исследование спонтанной суточной секреции СТГ.*

Определяют уровни СТГ в пробах крови, взятых в покое через постоянный венозный катетер дискретно каждые 20-30 мин. в течение суток (можно исследовать только ночную секрецию СТГ за 12 часов) или при постоянном оттоке крови с помощью портативной помпы за указанный промежуток времени. Рассчитывают средние (за 1, 12 и 24 часа) концентрации СТГ в крови, время появления и число пиков, среднюю амплитуду пиков, скорость секреции СТГ.

У здоровых новорожденных среднесуточная концентрация СТГ повышена, снижается и достигает базального уровня, свойственного детям допубертатного возраста к 3 месяцам. К этому же возрасту формируются ритмы секреции СТГ с пиками его концентрации выше 6 нг/мл в период медленноволнового сна (через 1-3 часа после засыпания независимо от времени суток) и циркадный ритм. Среднесуточная концентрация СТГ повышается в периоде полового созревания, снижается после 60 лет; к этому же времени исчезают суточные ритмы. Половые различия в секреции СТГ появляются в 10-11 лет у девочек и 12-13 лет у мальчиков. Количество СТГ секретируемого у здоровых детей в зависимости от пола, возраста и стадии полового развития колеблется от 20 до 60 мМЕ/кг-сут. (таблица 1.2.). По данным Martha et al., (1992) скорость секреции СТГ (РИА) у детей от 3 мес. до 10 лет 13-20 мкг/кг-сут.; в 11-15 лет - 32-61 мкг/кг-сут.; в 16-18 лет - 11-24 мкг/кг-сут. Средняя амплитуда пиков от 7 до 23 нг/мл (11-15 нг/мл); частота пиков - 1,3-4,5 (2-3) в час. Имеется положительная корреляция между скоростью роста детей и среднесуточной концентрацией СТГ. Ввиду травматичности для больного и высокой стоимости данное исследование проводят редко, преимущественно в научных целях.

- *Регистрация пика СТГ во время сна.*

За 1-2 часа до сна устанавливают венозный катетер, который периодически промывают изотоническим раствором натрия хлорида с

гепарином. Через 30 минут после засыпания каждые 30 минут в течение 2,5 часов берут образцы крови для исследования СТГ.

У здоровых детей через 60 минут после засыпания имеется пик уровня СТГ в крови - не ниже 10 нг/мл (второй пик можно зарегистрировать приблизительно через 3,5 часа после засыпания).

- *Проба с дозированной велоэргометрической нагрузкой.*

Определяют содержание СТГ в крови утром натощак и через 5 минут после 10-минутной нагрузки на велоэргометре 2 Вт/кг, или ходьбы по лестнице в среднем темпе. У здоровых людей уровень СТГ после нагрузки повышается не менее, чем до 8-10нг/мл.

б. Медикаментозные стандартные тесты.

Фармакологические пробы основаны на феномене стимуляции или угнетения секреции СТГ различными препаратами и применяются для выяснения резервов гипофиза в секреции СТГ и/или уровня поражения системы регуляции. Ни один из провокационных тестов не является абсолютно информативным и безопасным. Кроме того, стимулированная секреция СТГ не всегда отражает естественную функциональную активность соматотрофов, она скорее помогает выявить резервы аденогипофиза. В таблице 1.5. приведен перечень препаратов, стимулирующих или ингибирующих секрецию СТГ. Тесты, применяемые для оценки соматотропной функции гипофиза, приведены в таблицах 1.6. и 1.7. Пробы проводят обязательно в присутствии врача, утром натощак, лежа, после установления постоянного катетера. Образцы крови берут за 15 минут, непосредственно перед введением препарата и далее в указанном в таблице режиме. Некоторые тесты можно проводить амбулаторно. При положительном результате пробы соматотропная недостаточность исключена. У больных с сомнительными результатами требуется повторное проведение другой или той же пробы. Сомнительные результаты тестов возможны при частичном дефиците СТГ, сопутствующем гипотиреозе или на фоне интеркуррентных заболеваний и при приеме некоторых медикаментов. Соматотропную недостаточность подтверждают результатами двух любых тестов.

Таблица 1.5.

Влияние препаратов на секрецию соматотропин-рилизинг-гормона (СТГ-РГ) по M.B. Ranke,1993.

Стимуляторы СТГ-РГ	Ингибиторы СТГ-РГ
Агонисты α-адренорецепторов	***Антагонисты α-адренорецепторов***
Клонидин	Фентоламин
Аргинин	
Орнитин	

Вазопрессин	
Гипогликемия	
Глюкагон	
L-Dopa	
Физ. нагрузка	
Стресс	
Антагонисты β-адренорецепторов	***Агонисты β-адренорецепторов***
Пропроналол	Сальбутамол
Аминофиллин	
Амфетамин	
Агонисты дофамина	***Антагонисты дофамина***
L-Dopa	Пимазид
Бромкриптин	
Апоморфин	
Агонисты серотонина	***Антагонисты серотонина***
Триптофан	Ципрогептадин
	Метисергид

Таблица 1.6.

Функциональные пробы для оценки стимулированной секреции СТГ.

Вид пробы	Дозы и метод введения	Время забора образцов крови (минуты)	Оценка результатов			Побочные эффекты
			Положительный	Сомнительный	Отрицательный	
Тест стимуляции инсулином* Необходимо снижение гликемии до 2,2-2,5 ммоль/л	Инсулин короткого действия 0,1 ЕД/кг внутривенно струйно	-15; 0; 15; 30; 45; 60; 90; 120	СТГ выше 10 нг/мл обычно на 60-90′	СТГ – 7-10 нг/мл	Ниже 7,0 нг/мл во всех пробах крови	Гипогликемия! иметь наготове растворы глюкозы для питья и внутривенного введения и преднизолон
Тест с клофелином (клонидин)	0,15 мг/м^2 в порошке внутрь	-15; 0; 30; 60; 90 и 120	СТГ выше 10 нг/мл обычно на 60-90′	СТГ – 7-10 нг/мл	Ниже 7,0 нг/мл во всех пробах крови	Сонливость, снижение АД, ортостатический коллапс, брадикардия. Обязательно контролируют АД не менее 3 часов, при необходимости

						вводят кофеин или преднизолон.
Проба с L-допа (леводопа)	10 мг/кг массы тела или 250-300 мг/м^2 поверхности внутрь.	-15; 0; 30; 60; 90 и 120	СТГ выше 10 нг/мл в интервале от 30 до 120′	СТГ – 7-10 нг/мл	Ниже 7,0 нг/мл во всех пробах крови	Тошнота, рвота, слабость, головокружение, боли в животе, головная боль.
Проба с аргинином**	10% раствор аргинина гидрохлорида, 0,5г/кг, не более 30г. внутривенно капельно в течение 30′	-15; 0; 30; 60; 90 и 120	СТГ выше 10 нг/мл через 60′	СТГ – 7-10 нг/мл	Ниже 7,0 нг/мл во всех пробах крови	Гипогликемия
Проба с орнитином**	6,25% раствор орнитина гидрохлорида, 12 г/м^2 внутривенно капельно в течение 30′	-15; 0; 30; 60; 90 и 120	СТГ выше 10 нг/мл в интервале от 30 до 60′	СТГ – 7-10 нг/мл	Ниже 7,0 нг/мл во всех пробах крови	Тошнота, рвота.
Проба с глюкагоном	100 мкг/кг в/м	0; 30; 60; 90; 120; 150; 180	СТГ выше 10 нг/мл в интервале от 120 до 150 ′	СТГ – 7-10 нг/мл	Ниже 7,0 нг/мл во всех пробах крови	Тошнота, рвота, боли в животе.

* Тест проводят только в стационаре. Через 30 и 45′ после введения инсулина определяют уровень глюкозы в крови. Если уровень глюкозы выше 3 ммоль/л, введение инсулина повторяют. Доза препарата для детей младшего возраста – 0,05 ЕД/кг

** Тест проводят в стационаре. Возможны аллергические реакции.

- *Комбинированные пробы.*

Для одномоментного исследования нескольких функций гипофиза используют *комбинированные пробы*. Их следует проводить только в условиях стационара. Проба с инсулином, леводопой, ТРГ и ГРГ (гонадолиберином) позволяет исследовать не только соматотропную, но и тиреотропную, гонадотрпную, пролактин- и АКТГ-секретирующую функции гипофиза.

Инсулин и L-допа вводят после забора двух исходных проб крови в тех же дозах, что и при раздельном применении. Далее в течение 3 минут вводят поочередно внутривенно струйно ТРГ (5-7 мкг/кг, максимально 400мкг) и ГРГ (100 мкг). Образцы крови для исследования гормонов берут через 20, 45, 60, 90 и 120 минут.

Таблица 1.7.

Интерпретация результатов комбинированной пробы

Время забора крови	Исследуемые гормоны	Нормальные показатели
- 15 мин.	СТГ	***СТГ*** выше 10 нг/мл в любых двух пробах ***Кортизол*** – пиковый уровень не менее 550 нмоль/л или прирост не менее 190 нмоль/л ***ПРЛ***- у детей повышается в 3-5 раз ***ТТГ*** повышается на 10-30 мМЕ/л через 20-45 мин. ***ЛГ*** повышается в 2-80 раз***, ФСГ*** в 2-30 раз в зависимости от пола, возраста и стадии полового созревания.
0 мин.	СТГ, кортизол, ПРЛ,ТТГ, cT_4, ЛГ, ФСГ.	
20 мин.	СТГ, кортизол, ПРЛ,ТТГ, ЛГ, ФСГ.	
45 мин.	СТГ, кортизол, ПРЛ, ТТГ, ЛГ, ФСГ.	
60 мин.	СТГ, кортизол, ПРЛ,ТТГ, ЛГ, ФСГ.	
90 мин.	СТГ, кортизол, ПРЛ,ТТГ, ЛГ, ФСГ.	
120 мин.	СТГ, ЛГ, ФСГ.	

- *Тест угнетения уровня СТГ в крови глюкозой*.

Принцип пробы: гипергликемия подавляет секрецию СТГ-РГ, поэтому в норме уровень СТГ после приема глюкозы снижается.

Определяют содержание глюкозы и СТГ в крови натощак и через 60, 90 и 120 минут после приема внутрь глюкозы в дозе 1,75 г/кг массы тела. Тест расценивают как положительный при снижении СТГ в крови ниже 2 нг/мл, обычно до неопределяемого уровня, что характерно для здоровых, детей с конституциональной и генетически обусловленными формами высокорослости. При гипоталамо-гипофизарном гигантизме снижения уровня СТГ нет или оно недостаточное (проба отрицательная), а уровень глюкозы на 120 минуте обычно выше 7,8 ммоль/л. В ряде случаев возможно парадоксальное повышение СТГ в ходе пробы. Ложноположительные результаты бывают при стрессе, после физической нагрузки, хирургического вмешательства. Ложноотрицательный результат бывает на фоне лечения бромкриптином.

1.3. НИЗКОРОСЛОСТЬ

Диагноз низкорослости устанавливают при отставании длины тела от средних показателей более, чем на 2 SDS. При задержке роста от 1 до 2 SDS показанием для обследования может быть снижение скорости роста за последние 12-18 месяцев более, чем на 2 SD, или задержка роста у ребенка, если его родители имеют средний или выше среднего рост.

Ю.Е. Вельтищев (2000) приводит следующие сведения литературы о причинах низкорослости:

При обследовании детей с ростом меньшим на 3 SD, чем нормальный P. Kaplowitz и J. Webb (1994) установили такие причины низкорослости:

- первичная недостаточность гормона роста – 22%;
- конституционально низкий рост – 23%;
- вторичная недостаточность гормона роста (большинство с низкой массой при рождении) – 27%;
- хромосомные болезни (преимущественно синдром Тернера) – 13%.

У остальных низкий детей рост отнесен к неклассифицируемой (идиопатической) форме.

Несколько иные, отличающиеся от приведенных, данные получены в исследованиях F. Dammacco et al. (1993). Обследованы дети с ростом менее 5-й центили с проведением нагрузочных тестов с пирилостигмином и СТГ-рилизинг-гормоном:

- полная недостаточность гормона роста – 21%;
- частичная недостаточность гормона роста - 8,4%;
- гипоталамическая дисфункция -12,6%;
- семейный и конституционально-низкий рост – 57%.

Сопоставляя эти результаты Ю.Е. Вельтищев (2000) сделал следующие выводы:

1. Первичная (изолированная) недостаточность гормона роста выявляется у 1/5 детей с ростом менее 5-го центиля (2SD) возрастных значений.
2. Среди причин низкорослости преобладают семейные, конституциональные и вторичные формы недостаточности ростовых факторов.

Выделяют несколько форм низкорослости в зависимости от основной причины (таблица 1.8.):

Таблица 1.8.

Причины низкорослости у детей.

Форма низкорослости	Общие причины
1.Низкорослость вследствие нарушения питания.	Дефицит белка, жира, углеводов, витаминов, солей, микроэлементов изолированный или сочетанный.
2.Соматогенная форма	Низкорослость при хронических соматических врожденных и приобретенных заболеваниях.
• гипоксемическая	Пороки и тяжелые заболевания сердца, легких (бронхиальная астма, хроническая пневмония), при болезнях крови, в том числе тяжелой хронической

	анемии.
• при заболеваниях ЖКТ	Преимущественно заболевания, сопровождающихся нарушением всасывания (целиакия, муковисцидоз и др.).
• почечная	Врожденные почечные дисплазии, ХПН, сопровождающиеся потерей белка, солей, глюкозы, нарушением синтеза ИФР-I, накоплением токсических продуктов обмена.
• печеночная	Хронический гепатит, цирроз печени.
• при наследственных нарушениях обмена	Врожденные нарушения обмена аминокислот, гликогена, жира и др.
3. Низкорослость при эндокринных заболеваниях:	а) При дефиците необходимых для роста гормонов (гипопитуитаризм, нечувствительность к СТГ, гипотиреоз и др.);
	б) При избытке гормонов (с преждевременной дифференцировкой скелета - преждевременное половое развитие и нарушением костной ткани - гиперкортицизм, гиперпаратиреоз и др.).
4. Низкорослость вследствие нарушения роста скелета.	Нарушения роста длинных трубчатых костей, позвоночника, врожденная ломкость костей, последствия травм.
5. Наследственные синдромы с низкорослостью.	Ряд заболеваний, обусловленных хромосомными аберрациями или генными дефектами.
6. Примордиальный нанизм.	Внутриутробная задержка роста формируется вследствие нарушения функции плаценты при заболеваниях матери, эндогенной и экзогенной интоксикации.
7. Конституциональная низкорослость.	Семейная форма низкорослости.
8. Функциональные формы задержки роста.	Конституциональная задержка роста и полового развития, психо-эмоциональная депривация.
9. Задержка роста смешанного генеза.	Обычно бывает при сочетании конституциональных и соматогенных причин.

Первый этап обследования с целью дифференциальной диагностики различных форм низкорослости можно начинать по-разному, в зависимости от возможностей лабораторной диагностики и его целесообразно проводить амбулаторно. Самый простой и дешевый способ базируется на определении "костного" или «биологического» возраста по рентгенограмме лучезапястных суставов и далее в зависимости от степени отклонения от средних по возрасту и полу показателей проводят последующие мероприятия. Кроме того, в качестве скринингового теста можно исследовать уровень ИФР-I в крови или экскрецию СТГ с мочой.

1.3.1. *"Костный" возраст опережает паспортный.*

Опережение "костного" возраста по сравнению с паспортным в

сочетании с низкорослостью бывает *при раннем и преждевременном половом развитии* любого генеза в подростковом возрасте, а, кроме того, у детей с задержкой роста, ранее получавших лечение анаболическими стероидами. Обследование этих больных проводят по плану "преждевременное половое развитие" (см. главы 7 и 8).

1.3.2. *"Костный" возраст соответствует паспортному.*

Обычно соответствие "костного" возраста паспортному возможно при конституциональной низкорослости; у детей, старше 3-5 лет с внутриутробной задержкой роста (примордиальным нанизмом); при нарушениях роста костей и наследственных синдромах с низкорослостью.

Конституциональную (семейную) низкорослость диагностируют у детей с наследственной предрасположенностью. Обычно один или оба родителя, а нередко другие родственники имеют низкий рост. Причины семейной низкорослости окончательно не известны, но приблизительно у 5% больных выявляют гетерозиготные мутации гена рецептора СТГ и еще у части возможны дефекты гена SHOX (ген располагается на половых хромосомах - Xp22.3 и его делеция является причиной низкорослости у девочек с синдромом Шерешевского-Тернера). Низкие темпы роста выявляют уже с раннего возраста, хотя при рождении дети, как правило, имеют средние показатели физического развития. В дальнейшем скорость роста соответствует нижней границе нормы и степень задержки роста обычно не превышает 2-3 SDS. Типично пропорциональное телосложение, нормальный интеллект, отсутствие пороков развития и тяжелых соматических заболеваний. Половое развитие начинается и завершается в обычные сроки, и окончательный рост близок к нижней границе нормы (151 см у женщин и 163 см у мужчин). При конституциональной низкорослости секреция гормонов, регулирующих рост, не нарушена.

Низкорослость вследствие нарушения роста костей включает, прежде всего, скелетные дисплазии - группу заболеваний, обусловленных наследственными дефектами развития костной и хрящевой ткани, характеризующихся диспропорциональной задержкой роста с нарушением размеров и деформацией отдельных костей. Наиболее частые формы скелетных дисплазий представлены в таблице 1.9. Помимо этого, в данную группу включают мукополисахаридозы, несовершенный остеогенез (глава 2) и приобретенные формы нарушения роста костей (чаще посттравматические или при опухолях). Сходная клиническая картина бывает при гиперпаратиреозе, тяжелом рахите и рахитоподобных заболеваниях (глава 2). Помимо диспропорционального телосложения с деформацией костей для этой группы больных типичны нарушения структуры костей при рентгенологическом обследовании или денситометрии, но "костный" возраст почти всегда соответствует паспортному и нарушения секреции гормонов, регулирующих рост, не

обнаруживают.

Таблица 1.9.

Наиболее частые формы скелетных дисплазий

(Hagenas L., 1994 с дополнениями)

Нозологическая форма, распространенность, этиология	Клиника	Средний окончательный рост (см)
Скелетные дисплазии с укорочением конечностей		
Ахондроплазия 0,5-1,5:10000 новорожденных Мутации гена FGFR3 (рецептор ростового фактора фибробластов-3), картированного на 4 хромосоме (4p16.3). Тип наследования – аутосомно-доминантный	Низкий рост при рождении. Диспропорциональное телосложение с удлиненным и суженым туловищем и короткими конечностями, особенно в проксимальных отделах; голова увеличена, лоб нависает, лицевой скелет гипоплазирован, пальцы рук укорочены, кисти могут иметь форму трезубца; гиперразгибание большинства суставов, но ограничена подвижность локтевых суставов, варусная деформация голеней, поясничный лордоз; интеллект нормальный.	Мужчины -131, женщины -124
Гипохондроплазия Частота неизвестна Аллельный вариант ахондроплазии –60%, у остальных – дефекты других генов. Тип наследования – аутосомно-доминантный	При рождении рост чаще средний и диспропорциональность телосложения малозаметна. Умеренное укорочение конечностей, преимущественно в проксимальных отделах, при относительном удлинении туловища. У некоторых больных эти нарушения можно выявить только при антропометрическом исследовании, поэтому заболевание нередко расценивают как конституциональную низкорослость.	Мужчины - 145-165, женщины - 133-151
Псевдоахондроплазия Один из частых вариантов скелетной дисплазии. Дефект гена COMP, картированного в локусе 19p13.1., кодирующего олигомерный матриксный хрящевой протеин. Тип наследования – аутосомно-доминантный	При рождении признаки заболевания отсутствуют. Со второго года жизни или позже отмечается задержка роста и формирование характерных для ахондроплазии пропорций тела. Кости черепа и лица не изменены, пальцы рук укорочены, форма кистей нормальная, возможны деформации голеней.	80 - 130

Хондроэктодермальная дисплазия Встречается редко, предположительный дефект - ген MSX1 (4p16.1). Тип наследования – аутосомно-рецессивный	Диспропорциональная задержка роста при рождении, выраженное укорочение дистальных отделов конечностей, полидактилия кистей, гипоплазия ногтей, укорочение верхней губы, раннее, иногда до рождения, прорезывание зубов. Может сочетаться с пороками сердца.	106-153
Дистрофическая дисплазия Дефект гена DTDST, контролирующего белок, ответственный за транспорт сульфата. Ген картирован на длинном плече 5 хромосомы (5q32-q33.1) Тип наследования – аутосомно-рецессивный	Низкий рост при рождении, кифосколиоз, двусторонняя косолапость, смещение больших пальцев рук проксимально с их подвывихом в положении отведения, пороки развития и кальцификация ушных раковин, у 1/3 – расщелины неба.	86 -122
Метафизарная хондродисплазия тип Шмида Дефект гена COL10A1 (6q21-q22), кодирующего коллаген X типа. Тип наследования – аутосомно-доминантный	Задержка роста после 2 лет, когда появляются деформации длинных трубчатых костей и ребер. На рентгенограммах выявляют изменения, похожие на таковые при рахите.	130-160
Метафизарная хондродисплазия тип Каитила Тип наследования – аутосомно-рецессивный	Прогрессирующий сколиоз, выраженные изменения в метафизах длинных трубчатых, а у взрослых и коротких костей, трахеобронхомаляция.	
Метафизарная хондродисплазия тип Янсена Дефект гена PTHR – (ген рецептора паратиреоидного гормона; локус 3p22-p21.1) Тип наследования – аутосомно-доминантный	Выраженная задержка роста при рождении, дезорганизация метафизов длинных трубчатых костей, костей запястья и плюсны. Характерны склероз костей черепа, стеноз хоан, выступающие надбровные дуги, деформация тазобедренных суставов, позвоночника, тазовых костей и голеней, утиная походка. У детей раннего возраста возможна гиперкальциемия.	120
Метафизарная хондродисплазия тип Мак-Кьюсика Тип наследования – аутосомно-рецессивный, популяционная частота около 1:23000	Задержка роста внутриутробная, деформация голеней, удлинение малоберцовой кости, деформация грудной клетки по типу гаррисоновой борозды, неполное разгибание локтевых суставов и разболтанность суставов пальцев рук. Типичны редкие,	Мужчины – 111-149, женщины – 104-137

	светлые, тонкие волосы, возможны дефекты иммунитета, синдром мальабсорбции.	
Точечная хондродисплазия (болезнь Конради-Хюнермана) Тип наследования – аутосомно-доминантный	Задержка роста обычно со 2-го года. Характерна ранняя асимметричная точечная кальцификация эпифизов, приводящая к развитию сгибательных контрактур крупных суставов и асимметричному укорочению конечностей. Помимо этого типичен сколиоз, деформация стоп, гиперкератоз, грубые волосы, плоское лицо, седловидный нос, гипоплазия скуловых дуг, у некоторых – катаракта.	130-160
Хондродисплазия Гребе Тип наследования – аутосомно-рецессивный	Задержка роста при рождении за счет укорочения конечностей. Маленькие пальцы, полидактилия, гипоплазия или аплазия малоберцовой и локтевой костей.	99-104
Акромезомелическая дисплазия Тип наследования – аутосомно-рецессивный	Задержка роста пренатальная за счет укорочения дистальных отделов конечностей.	97-123
Множественная эпифизарная дисплазия Дефект гена COMP, картированного в локусе 19p13.1., кодирующего олигомерный матриксный хрящевой протеин. Тип наследования – аутосомно-доминантный	При рождении рост средний. Задержка роста после 2-5 лет. Характерны дисплазия и дегенеративное поражение крупных суставов (чаще тазобедренных), укорочение костей кисти, задержка темпов окостенения скелета.	137-155
Пикнодизостоз Дефект гена, кодирующего цистеинпротеазу катепсин S (фермент, участвующий в костной резорбции). Ген картирован в локусе 1q21. Тип наследования – аутосомно-рецессивный	Задержка роста при рождении за счет укорочения конечностей. Имеется брахицефалия, широкие швы черепа, гипоплазия лицевого скелета, остеосклероз и ломкость костей. Типичны гипоплазия нижней челюсти, гиподонтия, позднее прорезывание и смена зубов, гипоплазия ключиц, спондиолиз L 4-5, вывих бедра. У некоторых больных бывает гепатоспленомегалия и анемия.	130-150
Скелетные дисплазии с укорочением туловища		
Спондилоэпифизарная дисплазия, врожденная форма Дефект гена COL2A1,	Задержка роста за счет укорочения туловища может быть при рождении, но отчетливо проявляется после 1 года. Типичны короткая шея,	84-132

(12q13.11-q13.12.) кодирующего синтез коллагена II типа. Тип наследования – аутосомно-доминантный	кифосколиоз, поясничный лордоз, бочкообразная грудная клетка, килевидная грудина. Могут быть мышечная гипотония, гипоплазия мышц передней брюшной стенки, нарушения зрения, слуха, расщелина неба.	
Спондилоэпифизарная дисплазия, поздняя форма Дефект гена COL2A1, кодирующего синтез коллагена II типа, но не исключаются другие генные дефекты. Тип наследования – аутосомно-доминантный	Задержка роста за счет укорочения туловища проявляется в возрасте 5-10 лет. Клиника аналогична предыдущей, но выражена слабее.	132-156
Спондилокостальный дизостоз Этиология неизвестна. Тип наследования – аутосомно-рецессивный	Задержка роста за счет укорочения туловища с раннего возраста. Имеются множественные пороки развития позвоночника и ребер.	
Дисплазия Диггве-Мельхиор-Клаусена Этиология неизвестна. Тип наследования – аутосомно-рецессивный	Задержка роста за счет укорочения туловища с раннего возраста. Имеются скелетные аномалии: микроцефалия, микрогнатия, бочкообразная грудная клетка, выступающая грудина, "птичья лапа", ограничение подвижности суставов, интеллект снижен.	
Дисплазия Книста Дефект гена COL2A1, кодирующего синтез коллагена II типа. Тип наследования – аутосомно-доминантный	Диспропорциональную задержку роста выявляют на 1 году. В раннем возрасте заметно преимущественно укорочение конечностей, а затем - туловища. Типичны кифосколиоз, поясничный лордоз, укорочение длинных трубчатых костей. Из-за сужения суставных щелей невозможно сжать кисть в кулак. У большинства имеется расщелина нёба, миопия, отслойка сетчатки, катаракта, нейросенсорная тугоухость, макроцефалия.	104-145

Наследственные синдромы с низкорослостью обусловлены хромосомными аберрациями или генными дефектами, проявляются низкорослостью в сочетании с пороками развития и многочисленными стигмами дисэмбриогенеза и обычно (за исключением синдрома Шерешевского-Тернера) не сопровождаются эндокринными нарушениями.

(таблица 1.10.).

Таблица 1.10.

Наследственные синдромы с низкорослостью

Название, частота	Этиология	Клиника	Рост
Синдром Шерешевского-Тернера 1:3000 – 1:10000 новорожденных девочек	У 58% кариотип 45,X; у 38% - 45,X/46,XX или другие варианты мозаицизма; у 5% - 46,X,i(Xq), 46,X,r (X), 46,X,(Xp-) или 46,XX в сочетании с клеточным клоном с структурно перестроенной X хромосомой	Основные симптомы: дисгенезия яичников, обуславливающая половой инфантилизм и аменорею, микрогнатия, узкое, готическое нёбо, птоз, короткая шея, крыловидные складки на шее, низкий рост волос на шее, гипоплазия шейных позвонков, Cubitus valgus, лимфатический отек кистей и стоп в периоде новорожденности, деформация грудной клетки, широко расставленные соски, повышенная частота пороков развития (коарктация аорты, пороки почек), остеопороз.	При рождении рост часто на 1 SD ниже среднего. Задержка роста становится значительной к 3-5-летнему возрасту. Окончательный рост 142-145 см.

Синдром Нунан 1: 1000 новорожденных	Тип наследования аутосомно-доминантный, кариотип нормальный	Фенотипически близок к синдрому Шерешевского-Тернера, но дисгенезии гонад нет. У 1/2 мальчиков бывает крипторхизм.	При рождении рост средний, в дальнейшем тепы роста низкие, окончательный рост 152 см у женщин и 162 см у мужчин.
Синдром Дауна	Полная или частичная трисомия по 21 хромосоме.	Задержка умственного развития, мышечная гипотония, уплощение лица и затылка, брахицефалия, эпикант, избыточная кожа на шее, короткие, широкие ладони с поперечной бороздой.	При рождении рост отстает на 1 SD, на втором году скорость роста резко замедляется и окончательный рост 140-160 см. *У части детей бывает соматотропная недостаточность*.
Синдром Аарского	Возможно, дефект гена Xq13. Наследование рецессивное, Х-сцепленное	Гипертелоризм, широкая переносица, развернутые кпереди ноздри, длинный фильтр, низко расположенные ушные раковины, короткие, широкие кисти рук, клинодактилия V пальцев, шалевидная мошонка и крипторхизм у мальчиков.	При рождении рост средний, задержка роста с первого года жизни. Окончательный рост ниже 160 см.
Синдром Блума	Наследование аутосомно-рецессивное. Обнаруживают мутации в гене ДНК-лигазы I на 19q13.3	Фотодерматоз, телеангиоэктазии, кофейного цвета пятна на коже, узкое лицо, выступающий нос, торчащие уши. В детстве типичны частые инфекционные заболевания, у взрослых повышен риск опухолей.	Рост при рождении низкий. Окончательный рост около 145 см.
Синдром Корнелии де Ланге	Делеция в локусе 3q26.1-26.2	Олигофрения, микроцефалия, гирсутизм, сросшиеся густые брови, длинные ресницы, развернутые кпереди ноздри, длинный фильтр, низко расположенные уши, дефекты развития конечностей, крипторхизм у мальчиков.	Рост при рождении низкий, у взрослых редко достигает 150 см.
Синдром Леви	Наследование аутосомно-доминантное	Низкая масса при рождении, гиперстеническое телосложение, курносый нос, брахицефалия	Рост при рождении средний, гипотрофия. Рост взрослых ниже 145 см.
Синдром Секкеля	Наследование	Микроцефалия, узкое лицо,	При рождении

"синдром птицеголовых карликов"	аутосомно-рецессивное	микрогения, клювовидный нос, умственная отсталость, панцитопения.	длина и масса тела низкие. Окончательный рост низкий (113-125 см.)
Синдром Коккейна	Наследование аутосомно-рецессивное, ген локализован на 10q21.1	Старческое лицо, атрофия подкожной жировой клетчатки, микроцефалия, пигментная дегенерация сетчатки, атрофия зрительных нервов, умственная отсталость, снижение слуха, фотодерматоз	При рождении рост и масса нормальные, задержка роста с рождения.
Синдром Костелло	Тип наследования предположительно аутосомно-рецессивный.	Постнатальная задержка роста, избыточная кожа на шее, конечностях, курчавые волосы, черепно-лицевые аномалии, умственная отсталость	При рождении гипотрофия при среднем росте.
Прогерия (синдром Гетчинона-Гилфорда). Частота 1:250000	Тип наследования неизвестен	Низкий рост, относительно большая голова, маленькое лицо, микрогнатия, клювовидный нос, алопеция, отсутствие подкожного жирового слоя, ранний атеросклероз.	Пренатальная задержка роста и дефицит веса. Продолжительность жизни 7-27 лет.
Синдром Рассела-Сильвера	Тип наследования неизвестен	Асимметрия скелета, значительное отставание массы тела, позднее закрытие родничков, искривление V пальца и синдактилии II-III пальцев, псевдогидроцефалия, птоз, крипторхизм.	Пренатальная задержка роста .

Нередко в семейном анамнезе этой группы больных выявляют низкорослость у родственников. Типично осложненное течение беременности и родов, у матерей часто имеются соматические, эндокринные и гинекологические заболевания. Дети рождаются со средней или уменьшенной для срока гестации длиной и/или массой тела, нередко недоношенными, хотя у некоторых масса тела соответствует росту. У большинства больных в неонатальном периоде выявляют клинические признаки нарушений ЦНС, а впоследствии задержку психомоторного развития. Диагноз верифицируют по совокупности клинических симптомов и подтверждают при медико-генетическом обследовании. Следует помнить, что в раннем возрасте у больных этой группы "костный" возраст может отставать от паспортного, особенно у детей с пороками развития, соматической и неврологической патологией, но впоследствии темпы

дифференцировки скелета ускоряются и к 5-7-летнему возрасту у большинства "костный" возраст соответствует паспортному или умеренно его опережает. Нередко на рентгенограммах можно обнаружить нарушение порядка появления точек окостенения, существенную асимметрию "костного" возраста на правой и левой руке и несоответствие темпов роста и нарастания "костного" возраста. У большинства больных этой группы нарушения секреции контролирующих рост гормонов нет, однако может быть гипогонадизм (синдром Шерешевского-Тернера, Прадера-Вилли и др.).

Внутриутробную задержку роста (примордиальный нанизм) диагностируют у детей, родившихся с низким для срока гестации ростом и не имеющих отчетливой наследственной патологии. Чаще всего такие дети рождаются у женщин старше 35 лет, имеющих профессиональные вредности на производстве (контакт с красителями, цинком, свинцом, оловом, пестицидами и другими токсичными веществами), курящих, страдающих хроническим алкоголизмом и наркоманией, недоедающих, имеющих соматические заболевания и принимавших во время беременности токсичные для плода лекарственные препараты. Типично течение беременности с гестозом, плацентарной недостаточностью, угрозой прерывания. Часть детей рождаются недоношенными. Большинство детей в первые годы жизни достигают нормальных показателей роста, но у некоторых из них сохраняется низкорослость без эндокринных нарушений и с нормальным половым созреванием в пубертатном возрасте. Клиника примордиального нанизма, помимо указанных симптомов, включает задержку психомоторного развития, многочисленные стигмы дисэмбриогенеза, пороки развития, нередко в последующем умственную отсталость. "Костный" возраст, особенно после 3-5 лет, не отличается от паспортного.

Таким образом, в группе больных с ненарушенными темпами окостенения, как правило, имеется врожденная низкорослость почти всегда без эндокринных нарушений, по крайней мере, без нарушения секреции рострегулирующих гормонов. Поскольку частой причиной нарушений роста являются хромосомные или генные дефекты, больных с многочисленными стигмами дисэмбриогенеза, пороками развития, особенно низкорослых девочек без признаков полового созревания в пубертатном возрасте консультирует врач-генетик.

1.3.3. "Костный" возраст отстает от паспортного.

"Костный" возраст отстает от паспортного на 2 SD и более обычно при эндокринных (недостаточность СТГ, тиреоидных гормонов), соматогенных формах задержки роста, а также конституциональной задержке роста и полового развития и психоэмоциональной низкорослости. Классификация *гипопитуитаризма* приведена в таблице 1.11.

Таблица 1.11.

Этиология соматотропной недостаточности.

Нозологическая форма		Этиология	
I. В Р О Ж Д Е Н Н Ы Е Ф О Р М Ы			
Наследственный дефицит СТГ	Изолированная недостаточность СТГ	Дефекты гена GH1, приводящие к нарушению структуры молекулы СТГ.	Тип IA, аутосомно-рецессивный (делеции, сдвиг рамки считывания, нонсенс-мутации, составная гетерозиготность).
			Тип IB, аутосомно-рецессивный (сплайсинг-мутации, сдвиг рамки считывания, составная гетерозиготность).
			Тип II, аутосомно-доминантный (сплайсинг-мутации, миссенс-мутации).
			Тип III, Х-сцепленный (делеции фрагментов длинного или короткого плеча Х-хромосомы, дупликация фрагмента Х-хромосомы
		Дефект гена рецептора СТГ-РГ	
		Другие формы (дефект гена СТГ-РГ?)	
	Множественная недостаточность гормонов аденогипофиза	Дефект гена Pit-1	Аутосомно-рецессивный, тип наследования. В результате точечных мутаций возникает дефицит СТГ, ТТГ, ПРЛ.
		Дефект гена Prop-1	Аутосомно-рецессивный, тип наследования. В результате точечных мутаций возникает дефицит СТГ, ТТГ, ПРЛ, гонадотропных гормонов и иногда АКТГ.
		Другие формы	

Врожденные пороки развития ЦНС	Множественная недостаточность гормонов аденогипофиза	1. Анэнцефалия, голопрозэнцефалия, циклопия, орбитальный гипертелоризм 2. Врожденная аплазия, гипоплазия или эктопия гипофиза (пустое турецкое седло) 3. Септо-оптическая дисплазия (синдром Де Морзье) 4. В сочетании с дефектами неба 5. Синдром единственного центрального резца
	В сочетании с другими наследственными заболеваниями	1. Синдром Ригера 2. Панцитопения Фанкони
	Внутриутробные инфекции	1. Краснуха 2. Цитомегалия и др.
Периферическая нечувствительность	Синдром Ларона	Дефект гена рецептора СТГ (делеции, миссенс-мутации, нонсенс-мутации, дефект сплайсинга, сдвиг рамки считывания, приводящие к нарушению ИФРСБ)
	Первичный дефицит ИФР-I	Дефект гена ИФР-I
	Карликовость пигмеев	Резистентность к ИФР-I
	Синдром Коварского	Биологически неактивный СТГ (точечные мутации, приводящие к нарушению пространственной структуры молекулы СТГ).
II. П Р И О Б Р Е Т Е Н Н Ы Е Ф О Р М Ы		
Опухоли гипоталамо-гипофизарной области	1. Краниофарингиома 2. Герминома 3. Аденома гипофиза 4. Гамартрома 5. Нейрофиброма	
Опухоли черепа вне гипоталамо-гипофизарной области	1. Астроцитома 2. Эпендимома 3. Глиома 4. Медуллобластома 5. Назофарингеальные опухоли	
Результат лучевой терапии, лечения цитостатиками и т.п.	1. При лейкозе, 2. При лимфоме 3. Др. опухоли	
Другие причины	1. Травма черепа, прежде всего перинатальная (тяжелая гипоксия, внутричерепные кровоизлияния), хирургическая 2. Нейроинфекции 3. Инфильтративные процессы (гистиоцитоз, саркоидоз) 4. Поражение ЦНС при инфекционных заболеваниях (туберкулез, токсоплазмоз, бруцеллез и другие)	

Приобретенная резистентность к СТГ	1. Антитела к СТГ при введении препаратов СТГ 2. Антитела к СТГ при аутоиммунных заболеваниях (аутоиммунный тиреоидит, миастения 3. Голодание (прежде всего дефицит белка).
III. И Д И О П А Т И Ч Е С К И Й Г И П О П И Т У И Т А Р И З М	

Врожденная недостаточность СТГ проявляется отставанием в росте, как правило, более, чем на 3 SD, причем при поздней диагностике заболевания SDS роста может быть ниже –5. Скорость роста у детей при выраженной недостаточности СТГ обычно не превышает 2-3 см/год, но при частичном дефиците гормона может соответствовать нижней границе нормы, поэтому точнее оценить этот показатель следует по таблице. SDS скорости роста при недостаточности СТГ чаще -3 и ниже. Существенное снижение роста и скорости роста диагностируют обычно через 2-3 года от начала заболевания, т.е. при врожденном гипопитуитаризме задержка роста становится очевидной через несколько лет после рождения, хотя снижение скорости роста выявляют раньше. Типичным является соответствие "костного", «паспортного» возраста и "возраста для роста". Помимо снижения роста и скорости роста характерно инфантильное телосложение, тонкая, сухая, с выраженной венозной сетью кожа, замедленный рост волос и ногтей, мелкие черты лица, гипоплазия носовой перегородки, недоразвитие нижней челюсти, большой, выступающий лоб. Запаздывает закрытие родничков и швов черепа, прорезывание зубов. С возрастом появляется ожирение туловища, уменьшение мышечной и костной массы. С рождения у большинства мальчиков выявляют микропенис и недоразвитие мошонки. а в последующем микрогенитализм становится более заметным. В пубертатном возрасте и у девочек и у мальчиков имеется задержка полового развития, хотя у большей части больных (свыше 80%) наступает спонтанное половое созревание при "костном" возрасте 11-12 лет. Приблизительно у 10% детей раннего возраста имеются клинические симптомы гипогликемии и еще у 1/5 - бессимптомная гипогликемия. Интеллектуальное развитие чаще нормальное. Иногда врожденная недостаточность СТГ сочетается с дисплазией тазобедренных суставов, а в более позднем возрасте асептическим некрозом головки бедренной кости (болезнь Пертеса), эпифизеолизом бедренной кости.

Течение и выраженность симптомов изолированного дефицита СТГ, как правило, более легкие, чем при множественной недостаточности гипофизарных гормонов.

Клиника ***приобретенной недостаточности СТГ*** имеет некоторые особенности: отсутствует недоразвитие костей лицевого скелета, микрогенитализм у мальчиков; редко бывают гипогликемии и, главное,

задержку роста выявляют не в первые годы жизни, а через 2-3 года после начала заболевания, и у половины детей имеются признаки поражения ЦНС (в первую очередь нарушение зрения). Приобретенный гипопитуитаризм у подростков и взрослых не сопровождается отставанием в росте.

Низкорослость вследствие нарушения чувствительности тканей *к СТГ или ИФР-I* клинически не отличается от таковой при врожденном гипопитуитаризме.

В соответствии с современными требованиями, **диагноз гипопитуитаризма** должен быть подтвержден при помощи минимум двух медикаментозных тестов (таблицы 1.6., 1.7.). Определение СТГ в крови натощак, как и в любой случайной пробе крови, диагностического значения не имеет.

В оценке результатов медикаментозных стимуляционных тестов принято придерживаться следующих нормативов: соматотропная недостаточность считается доказанной, если ни в одной из проб крови в ходе двух стимуляционных тестов уровень СТГ не превышает 7,0 нг/мл; Показатели от 7 до 10 нг/мл принято считать сомнительными или свидетельствующими о частичной недостаточности СТГ и требующими перепроверки, а уровень СТГ в любой пробе крови 10 нг/мл и выше исключает соматотропную недостаточность.

Исследование базальных уровней ИФР-I и ИФРСБ-3 в крови, особенно у детей старше 5 лет, можно использовать в амбулаторных условиях в качестве критерия для отбора детей с подозрением на соматотропную недостаточность для проведения стимуляционных тестов.

Учитывая довольно высокую вероятность сочетания соматотропной недостаточности и дефицита других тропных гормонов гипофиза, исследуют базальные уровни ТТГ, FT_4 (или общих T_3 и T_4), ПРЛ, АКТГ, кортизола, а у детей пубертатного возраста - ЛГ, ФСГ и половых гормонов в крови. Следует помнить, что при некомпенсированном гипотиреозе и гипогонадизме (у подростков) возможно выявление сниженных уровней СТГ и в отсутствие гипопитуитаризма, поэтому перед проведением функциональных проб рекомендуют начать заместительную терапию соответствующими гормонами. Заключительный этап диагностики гипопитуитаризма проводят в специализированном эндокринологическом стационаре

По клиническим, анамнестическим данным и результатам стандартного обследования практически невозможно, за исключением редких случаев врожденных синдромов, выяснить причину гипопитуитаризма, поэтому больным обязательно проводят МРТ головного мозга, позволяющую выявить объемное образование, аплазию или гипоплазию гипофиза (пустое турецкое седло), некоторые пороки развития ЦНС. Это обследование является обязательным после подтверждения диагноза гипопитуитаризма и, если причина заболевания не установлена, МРТ головного мозга

проводят повторно каждые 2-3 года. Дифференциально-диагностические критерии различных форм соматотропной недостаточности и нечувствительности к СТГ см. в таблице 1.12.

Таблица 1.12.

Дифференциальный диагноз различных форм гипопитуитаризма.

Тип нанизма	Уровни в крови		Результаты функциональных проб		Результат лечения СТГ
	СТГ	ИРФ-I	Реакция СТГ на СТГ-РГ	Реакция ИРФ-I на СТГ	
Наследственные:					
тип IA	↓	↓	отр.	+	отр.
тип IБ	↓	↓	+	+	+
тип II	↓	↓	отр.	+	+
тип III	↓	↓	+	+	+
Врожденный и приобретенный:					
гипоталамический	↓	↓	+	+	+
гипофизарный	↓	↓	отр.	+	+
Нанизм Ларона	↑	↓	+	отр.	отр.
Биологический неактивный СТГ	N	↓,N	отр.	+	+
Карликовость пигмеев	N, ↑	↓	+	отр.	отр.
Резистентность к ИФРI	N, ↑	↑	+	+	отр.

Задержка роста при гипотиреозе, преждевременном половом развитии и других эндокринных заболеваниях не является ведущим симптомом и обсуждается в главах 5,7,8.

Степень задержки роста при соматических заболеваниях зависит от времени их появления, тяжести и длительности, но иногда, особенно при почечной патологии и некоторых врожденных пороках сердца, снижение скорости роста в течение нескольких лет может быть единственным симптомом заболевания. Задержка роста усиливается при применении агрессивных методов лечения (длительное лечение глюкокортикоидами, цитостатиками, облучение головы или лица) или при сочетанной патологии. Снижение темпов роста сопровождается отставанием "костного" возраста от паспортного, но этот показатель, в отличие от гипопитуитаризма, часто не коррелирует со степенью отставания в росте. Изменения концентрации ростконтролирующих гормонов в крови при разных формах соматической

патологии различны. Так при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, печени и почек в первую очередь снижается уровень ИФР-I, а, кроме того, возможно удлинение периода полувыведения СТГ, нарушение синтеза ИФРСБ, чувствительности к СТГ и ИФР-I.

Психоэмоциональная низкорослость встречается у детей и подростков на фоне длительного психоэмоционального стресса и характеризуется задержкой роста и/или полового развития. Наряду с задержкой роста, бывают полифагия, полидипсия, энурез, энкопрез, стеаторея, замкнутость, эпизоды эмоционального беспокойства и нарушения пищевого поведения. Хотя при этой форме нарушения роста органического поражения ЦНС нет, у части больных наряду со снижением уровня ИФР-I отмечают снижение стимулированных уровней СТГ и иногда ТТГ и АКТГ. В отличие от гипопитуитаризма, скорость роста и концентрация гормонов в крови нормализуются после смены психосоциального окружения.

Задержка физического и полового развития конституционального генеза - это наиболее частый вариант задержки роста среди обратившихся к эндокринологу подростков, обычно мальчиков. У одного или обоих родителей или других родственников в детстве был замедленный рост и позднее половое развитие, но окончательный рост - средний. Задержку роста у ребенка замечают в пубертатном возрасте, хотя снижение темпов роста можно выявить уже в дошкольном возрасте. "Костный" возраст отстает от паспортного на 2-4 года и на тот же срок задержано наступление пубертата. При обследовании нарушений соматотропной и гонадотропной функций гипофиза не выявляют, хотя базальные уровни соответствующих гормонов снижены по сравнению со средними по возрасту, но нормальные для "костного" возраста, роста и стадии полового развития. Любые стимуляционные тесты указывают на нормальную функцию гипоталамо-гипофизарной системы. Прогноз для роста благоприятный и зависит от роста родителей; половое развитие начинается позже (при "костном" возрасте у мальчиков 12-13 лет и у девочек 11-12 лет), и темпы его обычные.

Схема дифференциальной диагностики различных форм нарушения роста представлены *на* схеме 1.3. и в таблице 1.13. Следует помнить, что нередко у ребенка можно выявить несколько причин задержки роста, например, конституциональная низкорослость на фоне соматического заболевания. В этих случаях диагностируют низкорослость смешанного генеза.

Схема 1.3.

Дифференциальный диагноз основных форм задержки роста

Таблица 1.13.

Дифференциальный диагноз наиболее частых форм задержки роста

Уровни СТГ в крови	Снижены базальные и стимулированные	Снижены базальные, нормальные стимулированные	Нормальные	Умеренно снижены
Телосложение	Инфантильное	Диспропорциональное	Пропорциональное	Пропорциональное
Костный возраст	Отстает значительно	Отстает значительно	Равен паспортному	Отстает умеренно
Сроки полового созревания	Отсутствует	Задержано	Средние	Задержано
Скорость роста	Замедлена с первого года жизни	Замедлена с первых месяцев жизни	Нижняя граница нормы	Замедлена в пубертате
Рост при рождении	Чаще средний	Средний	Средний	Средний
Рост родителей	Чаще средний	Средний	Ниже среднего	Средний, в детстве замедленный
Заболевания	Гипопитуитаризм гипоталамического и гипофизарного генеза	Врожденный гипотиреоз	Конституциональная низкорослость	Конституциональная задержка роста

Умеренно снижены	Степень снижения зависит от тяжести и	Могут быть нормальными, но часто нарушен суточный ритм	Нормальные	Чаще нормальные
Пропорциональное. Есть дефекты ухода и питания	Клинические и лабораторные признаки заболеваний.	Пропорциональное, СДЭ, часто умственная отсталость	Диспропорциональное	Пропорциональное СДЭ
Отстает умеренно	Степень отставания	Близок к паспортному	Близок к паспортному	Близок к паспортному
Задержано	Задержано	Средние	Средние	Отсутствует
Замедлена в любом возрасте	Замедлена с начала заболевания	Замедлена с рождения	Замедлена с рождения	Замедлена с рождения
Средний	Средний или низкий	Низкий	Умеренно задержан	Умеренно задержан
Средний	Средний	Чаще низкий	Низкий или средний	Средний
Психосоциальная низкорослость	Соматогенная задержка роста	Примордиальный нанизм	Гипохондроплазия	Синдром Шерешевского-Тернера

Примечание: СДЭ - стигмы дисэмбриогенеза

1.3.4. *Лечение низкорослости.*

Возможность коррекции роста при низкорослости зависит от возможности устранения ее причины и степени отклонения «костного» возраста от паспортного. Так у больных с опережением «костного» возраста

окончательный рост зависит от эффективности супрессивной терапии и возраста начала лечения (см. главы 7,8). В группе детей с низкорослостью без нарушения темпов окостенения почти всегда консервативное лечение неэффективно. Гораздо более перспективной является стимуляция роста у части больных с отставанием «костного» возраста от хронологического. Всем детям данной группы назначают физиологическое питание с добавлением витаминов, микроэлементов, кальция, железа в дозах, соответствующих возрасту и физическому развитию. Показаны занятия физкультурой (плавание, гимнастика, игровые виды спорта). Необходимо обеспечить полноценный сон. При наличии соматической патологии проводят лечение основного заболевания, и в случае его эффективности, скорость роста увеличивается и даже развивается феномен «догоняющего роста», позволяющий достигнуть нормальных показателей длины тела и полового развития (феномен реканализации). Следует помнить, что без компенсации основного заболевания, невозможен не только спонтанный, но и стимулированный, например, препаратами СТГ, ростовой эффект.

Нормализация роста при низкорослости, обусловленной недостаточностью необходимых для роста гормонов, возможна при правильно проводимой, обычно в течение длительного времени заместительной терапии.

Для лечения гипопитуитаризма применяют препараты рекомбинантного человеческого СТГ с последовательностью аминокислот, полностью идентичной СТГ человека (таблица 1.14.).

Таблица 1.14.

Препараты рекомбинантного соматотропного гормона человека

Название препарата	Фирма
Генотропин	“Kabi Pharmacia”, Швеция
Сайзен	“ARES-SERONO”, Швейцария
Хуматроп	“Eli Lilly”, США
Нордитропин	“Novo Nordisk”, Дания

В настоящее время общепринятым является ежедневное подкожное введение препарата в суточной дозе 0,07-0,1 МЕ/кг массы или 2-3 МЕ/м^2 поверхности тела (недельная доза 0,5-0,7МЕ/кг или 14-20 МЕ/м^2 поверхности тела). В период спонтанного или индуцированного пубертата предлагают суточную дозу препарата увеличить в 1,3-1,5 раза. Основные эффекты на первом году лечения – так называемый "догоняющий рост", когда скорость роста значительно превышает возрастную норму; снижение жировой массы, уровней холестерина и ЛПНП в крови, увеличение плотности костей. В последующем скорость роста снижается и соответствует возрастным нормам, прекращается снижение, а в ряде

случаев происходит увеличение жировой и мышечной массы. Лечение с целью стимуляции роста продолжают до достижения "костного" возраста 14 лет у девочек и 16 лет у мальчиков или снижении скорости роста до 2 см/год. С целью коррекции метаболических нарушений лечение препаратами СТГ можно проводить пожизненно в дозах 0,6 МЕ/сут. у мужчин и 1,2 МЕ/сут. у женщин. Осложнения терапии препаратами СТГ (аллергические реакции, отечность на лице и голенях, доброкачественная внутричерепная гипертензия, артралгии и миалгии) встречаются редко. По данным отчета международного исследования KIGS (1994) 59:1000 лет терапии, а по данным OZGROW (база данных пациентов, получающих препараты СТГ в Австралии и Новой Зеландии) - 23:1000 лет терапии и проходят после отмены препарата. Возможность применения препаратов СТГ у больных с опухолями ЦНС и лейкозом в настоящее время изучают.

В клинической практике препараты СТГ-РГ и секретогона СТГ пока применения не имеют, но при нечувствительности к СТГ (нанизм Ларона) с успехом используют препарат человеческого рекомбинантного ИФР-I.

Эффективность терапии препаратами СТГ значительно повышается, если при доказанном дефиците ТТГ назначают препараты тиреоидных гормонов, а при недостаточности гонадотропинов и достижении "костного" возраста 12 лет у девочек и 13-14 лет у мальчиков - половые гормоны. При клинически выраженной кортикотропной недостаточности применяют гидрокортизон в суточной дозе 10-15 мг/м^2 или преднизолон 2-3 мг/м^2 поверхности тела в 2-3 приема. В случаях, когда доказан дефицит АКТГ, но нет признаков недостаточности надпочечников, назначение глюкокортикоидов целесообразно только в стрессорных ситуациях, при интеркуррентных заболеваниях, операциях, травмах и т.п. Показанием для применения препаратов антидиуретического гормона (Адиуретин СД) является несахарный диабет.

Препараты рекомбинантного человеческого СТГ применяют и при других формах низкорослости, хотя эффект его в этих случаях заметно ниже, чем при гипопитуитаризме. Имеется ограниченный опыт лечения детей с синдромом Шерешевского-Тернера, другими наследственными синдромами, хронической почечной недостаточностью, конституциональной низкорослостью, примордиальным нанизмом, скелетными дисплазиями. Во всех случаях ускорения роста добивались введением в 1,5-2 раза более высоких доз препарата, ускоренный рост продолжался лишь в течение 1-1,5 лет лечения, и при этом возрастала частота осложнений.

Коррекция роста при задержке роста и полового развития конституционального генеза в большинстве случаев не требуется, поскольку окончательный рост этих пациентов средний или выше среднего. Однако при психологическом дискомфорте у мальчиков-подростков эффективным является лечение препаратами СТГ в течение 6-12-18 месяцев или депо-тестостерона (сустанон, омнадрен, тестостерона

энантат) внутримышечно по 50-100 мг 1 раз в 3-4 недели в течение 6-9 месяцев или анаболическими стероидами (ретаболил в дозе 1 мг/кг массы тела в месяц, оксандролон 0,1 мг/кг в сутки) в течение 6 месяцев.

1.4. ВЫСОКОРОСЛОСТЬ

Высокий рост является более редким, чем низкорослость, поводом для обращения к врачу, и, кроме того, гораздо реже распространены заболевания, сопровождающиеся высокорослостью.

Высокорослость диагностируют при превышении длины тела на 2 и более SD (SDS более +2) по сравнению со средними показателями.

Выделяют следующие причины высокорослости:

- конституциональные – семейная высокорослость;
- эндокринные, связанные с избытком СТГ в детском и подростковом возрасте и некоторыми вариантами гипогонадизма у подростков;
- преждевременное половое развитие у детей до 10-11 лет.
- генетические синдромы с высокорослостью.

Характеристика основных заболеваний, сопровождающихся высокорослостью, приведена в таблице 1.15.

Таблица 1.15.

Этиология и клинические особенности основных форм высокорослости у детей.

Нозологическая форма	Этиология	Клиника
Семейная высокорослость	Обычно в семье есть высокорослые	Скорость роста повышена с рождения. Телосложение нормальное, половое развитие своевременное.

Гипоталамо-гипофизарный гигантизм	Аденома гипофиза, секретирующая СТГ, чаще развивается в результате неопластической трансформации соматотрофов, однако известны случаи секреции соматолиберина опухолями легких, ЖКТ, надпочечников, поджелудочной железы.	Скорость роста повышена с момента заболевания. У детей и подростков пропорциональная высокорослость может быть основным симптомом. Для и взрослых типичны увеличение кистей и стоп, гипертрофия костей лицевого скелета, остеоартрит, кардиопатия, гипертрофия внутренних органов, кожи, потовых желез, языка, верхних дыхательных путей, сахарный диабет, гипогонадизм, папилломатоз.
Множественная эндокринная неоплазия I типа	Аутосомно-доминантный тип наследования	Характеризуется гиперплазией околощитовидных желез (гиперпаратиреоз), аденомой гипофиза, секретирующей СТГ а иногда АКТГ и ПРЛ, опухолью кишечника, секретирующей гастрин, инсулин, другие гормоны.
Синдром МакКъюн-Олбрайта	Заболевание спорадическое, встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин.	Характерны множественная фиброзная дисплазия, пигментация кожи в виде кофейного цвета пятен с неровными контурами, изосексуальное преждевременное половое развитие. В детстве рост ускорен.
Синдром Карни	Аутосомно-доминантный тип наследования	Характеризуется множественными опухолями (миксомы сердца, пигментные опухоли кожи, пигментная узловая гиперплазия надпочечников, фиброаденомы молочных желез, опухоли яичек, СТГ-секретирующие аденомы гипофиза).
Синдром Сотоса (церебральный гигантизм)	Аутосомно-доминантный тип наследования (Возможно 3p21)	Вес и рост повышены уже при рождении. Особенно отчетливым ускорение роста становится с 4-5 лет. Типичны умственная отсталость, нарушение координации, макроцефалия, увеличенные кисти и стопы, гипертелоризм, высокое небо, прогнатизм, макроглоссия.
Синдром Клайнфельтера	47,XXY и варианты	Рост ускорен с рождения. В пубертатном возрасте типичны евнухоидные пропорции, микроорхидизм (см. главу 7).
Синдром Марфана	Тип наследования - аутосомно-доминантный. Обнаружены мутации в гене фибриллина, локализованном на 15q21.1.	Скорость роста повышена с рождения, обычно имеется дефицит массы тела, арахнодактилия, долихоцефалия, деформация грудной клетки, сколиоз, аневризма аорты, подвывих хрусталика в сочетании с другими пороками глаз.

Гомоцистинурия	Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Ген локализован на 21q22.3.	Скорость роста повышена с рождения. Типичны долихостеномелия, деформация грудной клетки, сколиоз, кифоз, деформация коленных суставов и стоп, аномалии зубов, подвывих хрусталика в сочетании с другими пороками глаз, умственная отсталость.
Синдром Пайла	Тип наследования - аутосомно-рецессивный.	Характеризуется высокорослостью с рождения, преимущественно за счет непропорционального удлинения нижних конечностей. Типичны ограничение разгибания в локтевых суставах, деформации коленных суставов, сколиоз, мышечная слабость, артралгия, склонность к переломам длинных трубчатых костей.

Заболевание, обусловленное избытком СТГ, называют ***гипоталамо-гипофизарным гигантизмом или акромегалией,*** причем гигантизм характеризуется высокорослостью с пропорциональным увеличением всех частей тела, а акромегалия - непропорциональным увеличением отдельных частей тела на фоне высокого или среднего роста. Развитие гигантизма типично для детей и подростков, не закончивших рост, а акромегалии – для взрослых, у которых происходит преимущественный рост костей лицевого черепа, реже дистальных отделов конечностей. Почти всегда у больных обнаруживают СТГ-секретирующую аденому гипофиза, и только в редких случаях имеется избыточная секреция соматолиберина гипоталамусом или некоторыми опухолями, приводящая к гиперплазии гипофиза. У 40% больных имеется смешанная аденома, секретирующая помимо СТГ пролактин (ПРЛ). Акромегалия или парциальный гигантизм в результате повышенной чувствительности отдельных частей тела к СТГ у детей встречается крайне редко.

Основные проявления заболевания – ускорение темпов роста с момента заболевания и высокий рост (SDS - +3 и более). Пропорции тела сохранены, но кисти и стопы растут относительно быстрее, огрубляются черты лица, увеличиваются промежутки между зубами, половое развитие задержано. Как правило, имеется повышенная потливость, вторичный деформирующий остеоартроз крупных суставов, артериальная гипертензия, а при сопутствующей гиперпролактинемии – ожирение, гинекомастия и галакторея. Типичны повышенная утомляемость, слабость, головокружения, нарушения зрения (в первую очередь сужение полей зрения), общемозговая симптоматика, обусловленная опухолью. Обычно обнаруживают гипергликемию натощак или в ходе пробы на толерантность к углеводам и гиперкальцийурию, но главным лабораторным подтверждением диагноза является повышение уровней СТГ выше 10 нг/мл

в нескольких произвольно взятых пробах крови или повышение экскреции СТГ с мочой. Если нет сопутствующих заболеваний, повышен уровень ИФР-I в плазме. Обязательно определяют уровень ПРЛ в крови. Дифференциальный диагноз с другими формами высокорослости проводят при помощи одного из самых надежных диагностических тестов – теста угнетения СТГ глюкозой. После подтверждения диагноза обязательная программа обследования включает МРТ или КТ головного мозга.

Дифференциальная диагностика наиболее распространенных форм высокорослости приведена в таблице 1.16., схеме 1.4.

Таблица 1.16.

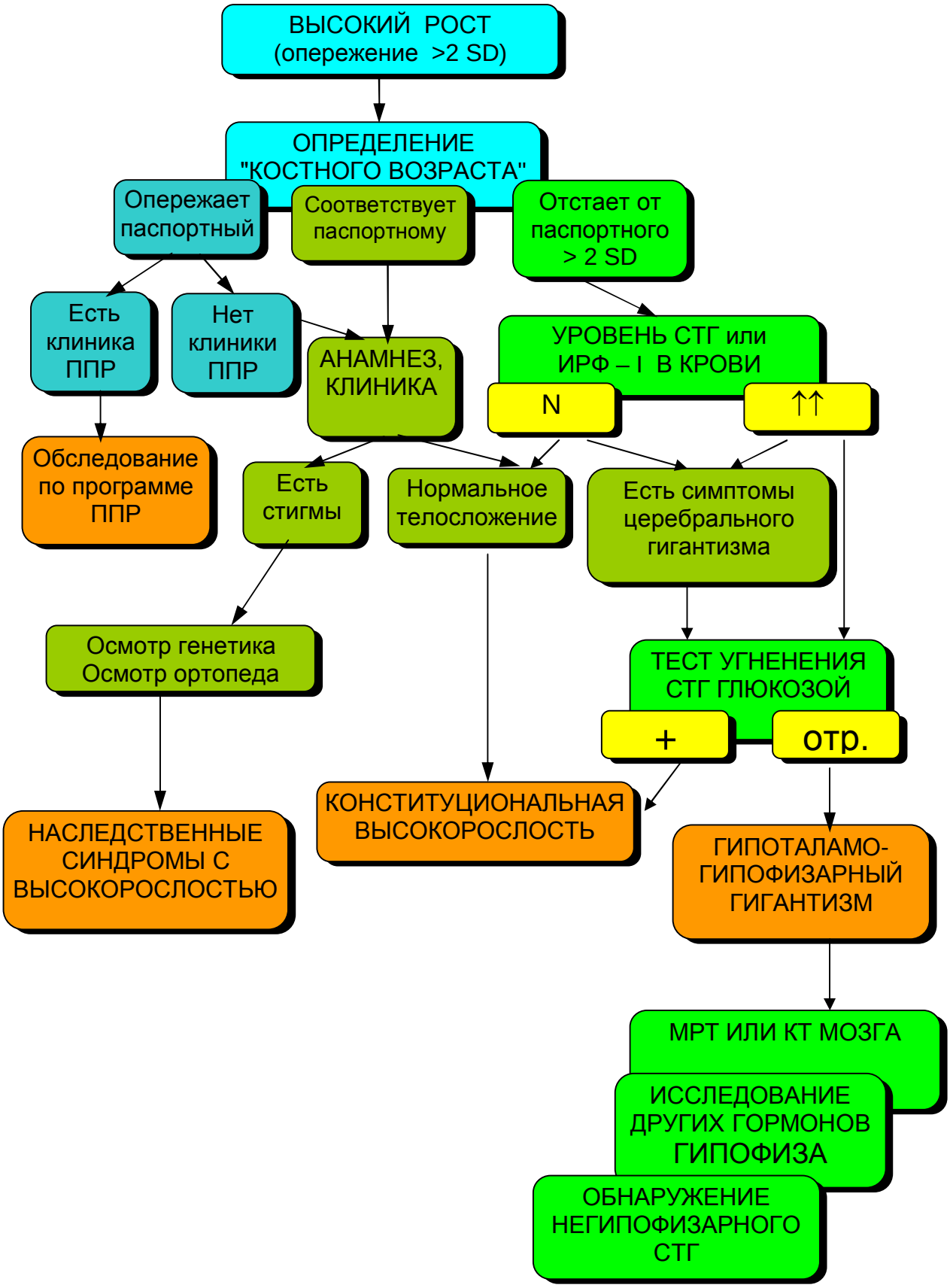
Лабораторные признаки при некоторых формах высокорослости

Нозологическая форма	"Костный" возраст	Уровень СТГ в случайной пробе крови	Тест угнетения СТГ глюкозой
Гипоталамо-гипофизарный гигантизм	Отстает от паспортного на 1,5-2 SD	↑↑	отр.
Семейная высокорослость	Соответствует паспортному	N Среднесуточный уровень умеренно повышен	+
Синдром Сотоса (церебральный гигантизм)	Опережает паспортный	N, ↑	+
Синдром Клайнфельтера	Соответствует паспортному	N	+
Синдром Марфана	Соответствует паспортному	N	+
Гомоцистинурия	Соответствует паспортному	N	+
Синдром Пайла	Соответствует паспортному	N	+

Высокорослость в связи с нарушением полового развития см. главы7,8. .

Схема 1.4.

Дифференциальный диагноз высокорослости



Лечение высокорослости.

Примерно у половины больных с гипоталамо-гипофизарным гигантизмом эффективны лучевая терапия и хирургическое лечение. Если базальный уровень СТГ в крови выше 50 нг/мл, показано хирургическое лечение. При выборе метода лечения учитывают размеры, расположение опухоли и наличие нарушений полей зрения. При размерах аденомы менее 1 см и интрасселлярном ее расположении возможна консервативная терапия, эффективная лишь у 10 - 30% больных. Назначают бромкриптин (парлодел) внутрь, начиная с суточной дозы 2,5 мг в 3 приема во время еды. Каждые 3-4 дня дозу увеличивают на 2,5 мг до 15-30 мг/сут. Октреотид более эффективен, чем бромкриптин, но из-за необходимости ежедневных инъекций его используют реже. Лечение начинают с дозы 50 мг п/к 3 раза в сутки, постепенно ее увеличивая до максимальной – 200 мг 3 раза в сутки. В период подбора доз препаратов еженедельно исследуют уровень СТГ и ПРЛ в крови и для длительного лечения подбирают минимальную дозу, на фоне приема которой сохраняются нормальные уровни указанных гормонов.

Лабораторный контроль осуществляют 1 раз в 3-6 месяцев в течение первого года лечения, затем 1 раз в 6-12 месяцев. Одновременно проводят МРТ или КТ. Продолжительность лечения не менее 1,5-2 лет, а при необходимости дольше. При неэффективности консервативной терапии или рецидивах опухоли используют лучевое, хирургическое или комбинированное лечение.

Лечение конституциональной или симптоматической высокорослости показано в тех случаях, если расчетный окончательный рост девочек выше 185 и мальчиков 195 см. К сожалению, безопасных способов предотвращения высокорослости нет, поэтому показания для назначения терапии должны быть очень строгими и родители должны быть информированы о возможных осложнениях. Применяют несколько методов:

1. При "костном" возрасте 11 лет у девочек и 12 у мальчиков назначают половые гормоны (соответственно комбинацию эстрогенов с прогестинами или андрогены) с целью стимуляции полового созревания и максимально быстрой дифференцировки скелета. Лечение продолжают 6-12-18 месяцев. Возможные осложнения – отеки, чрезмерно быстрое развитие вторичных половых признаков, повышенная частота опухолей в молодом возрасте.
2. Ингибиторы секреции СТГ – бромкриптин (Bromocriptin фирмы Gedeon Richter, Венгрия), Bromocriptin Poli, (фирмы Poli Industria Chimica, Италия), Parlodel (фирмы Sandos Pharma Ltd., Швейцария) в дозе 5-7,5 мг в сутки в течение 6-12 месяцев. Осложнения – тошнота, боли в животе, подавление АКТГ с последующим возможным развитием недостаточности надпочечников при быстрой отмене.

3. Синтетические аналоги соматостатина (Sandostatin, октреотид* фирмы Sandos Pharma Ltd., Швейцария), тормозящие секрецию СТГ. Осложнения обусловлены тормозящим влиянием препарата на секреторную и моторную функцию желудочно-кишечного тракта и подавлением секреции инсулина.

Глава 2.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ У ДЕТЕЙ

2.1. Гормональная регуляция обмена кальция

В организме кальций выполняет ряд важных физиологических функций. Кальций является структурным компонентом костной ткани, необходим для сопряжения нервного возбуждения и ответной реакции на него - мышечного сокращения; служит важнейшим посредником в передаче сигналов с мембраны на внутриклеточные структуры, является компонентом каскада ферментов свертывания крови, медиатором действия гормонов, ферментов и других биологически активных веществ, «катализатором» многих ферментативных реакций (гликолиз, глюконеогенез), обеспечивает межклеточные контакты и взаимодействие и т.д. В костях содержится 90% кальция и фосфора организма, причем непременным условием роста и нормального состояния скелета является постоянное и сбалансированное поступление кальция и фосфора с пищей.

Кальций всасывается в тонком кишечнике в присутствии активного метаболита витамина D – 1,25-дигидроксихолекальциферола. С водой и пищей в организм здорового взрослого человека в сутки поступает около 1 г. кальция, однако всасывается в кишечнике менее 1/3 этого количества, и, кроме того, примерно 200 мг поступает обратно в просвет кишечника со слущенным эпителием, желчью, ферментами и т.п. (рис. 2.1.). Основное количество кальция (около 1000 г.), преимущественно в виде слабо диссоциирующих солей (апатитов), находится в костях, причем обмен его между костью и кровью за сутки составляет более 0,5 г. Экскреция кальция с мочой у здоровых взрослых (около 10 мг/кг массы тела в сутки) в норме соответствует его поступлению. У детей и подростков имеется положительный баланс кальция, поскольку существенная его часть поступает в костную ткань и поэтому у детей любого возраста экскреция кальция с мочой не превышает 6 мг/кг/сутки (Новиков П.В., 1998). После 40-45 лет усиливаются потери кальция из костей, и может развиваться отрицательный баланс кальция.

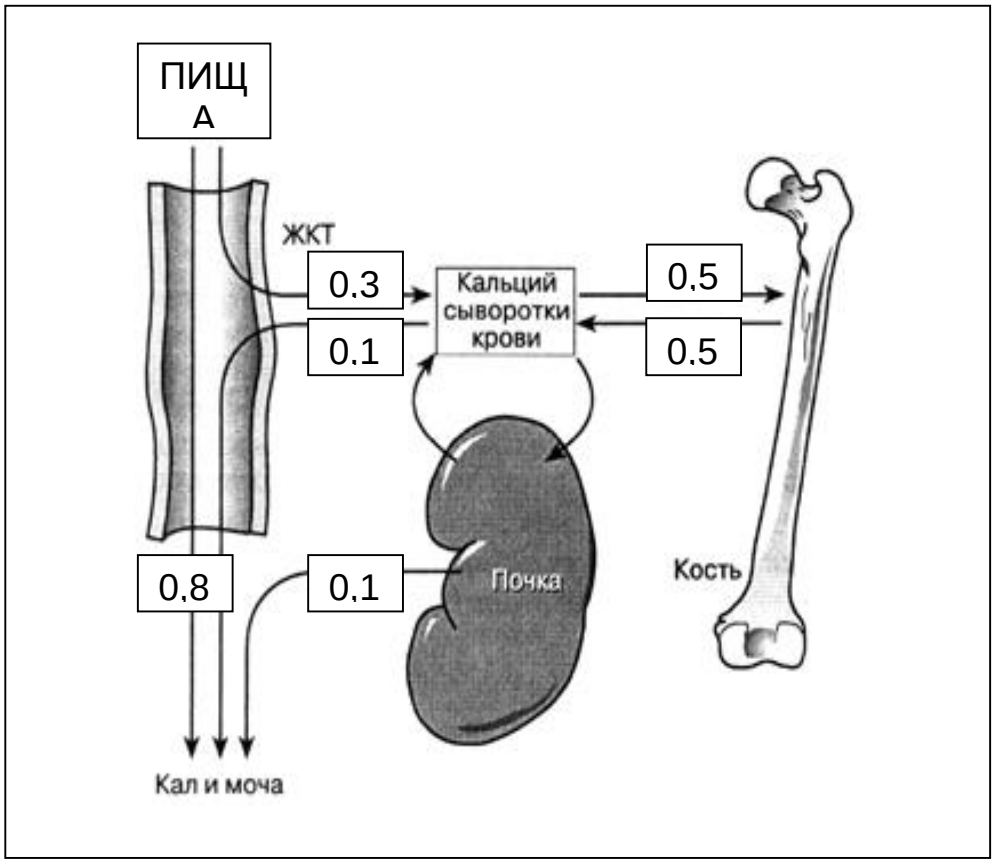
Концентрация кальция во вне- и внутриклеточных жидкостях поддерживается в очень узких пределах, причем содержание внутриклеточного кальция примерно в 10000 раз меньше, чем вне клетки.

В крови кальций присутствует в виде: а) ионов (Ca^{++}), составляющих около 45-50% от общего количества кальция, б) недиссоциированных солей - цитрата, фосфата, карбоната и сульфата и в) в комплексе с кальций-связывающим белком, главным образом альбумином. Концентрация общего кальция в крови достаточно стабильна, но зависит от изменения pH крови, содержания в плазме кальций-связывающих белков, преимущественно альбуминов и ионов, и в ряде случаев (ацидоз, гипо- или гипералъбуминемия) может несколько отклоняться от средних показателей.

Рисунок 2.1.

Схема обмена кальция в организме.

(количественные показатели в граммах по Auerbach G.D., Marx S.J., Spitgel A.M., 1985).



Поскольку только Ca^{++} обладает биологической активностью, в организме существует система, поддерживающая постоянную концентрацию ионизированного кальция в плазме крови и регулирующая взаимодействие органов, непосредственно обеспечивающих гомеостаз кальция, включающая основные регуляторы обмена кальция - паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин (КТ) и метаболиты витамина D. Помимо этого, в регуляции обмена кальция прямо или косвенно принимают участие тиреоидные, половые гормоны, ИФР-I, ИФР-II, ИФРСБ, ПТГ-подобные пептиды, интерлейкины, трансформирующие факторы роста -α и -β, тромбоцитарные факторы роста α и β и др.

Паратиреоидный гормон синтезируется и секретируется клетками околощитовидных желез - паратиреоцитами. Ген ПТГ картирован на 11 хромосоме. ПТГ состоит из 84 аминокислот ($ПТГ_{1-84}$), который в тканях-мишенях (печень, почки, кость, сами околощитовидные железы) метаболизируется с образованием N-концевого, С-концевого и срединного фрагментов. Биологической активностью обладают, помимо $ПТГ_{1-84}$, и его N-концевой фрагмент, состоящий из 26 аминокислот. ПТГ активирует

остеокласты и усиливает резорбцию костной ткани. Этот эффект ПТГ опосредован остеобластами: под влиянием ПТГ они начинают секретировать ИФР-I и цитокины, которые в свою очередь активируют остеокласты. В конечном итоге через 30-60 минут после повышения уровня ПТГ наблюдается повышение кальция в крови. Одновременно ПТГ в костной ткани усиливает пролиферацию клеток - предшественников остеокластов и остеобластов. В почках ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в дистальных отделах извитых почечных канальцев и одновременно подавляет канальцевую реабсорбцию фосфата и регулирует канальцевый транспорт бикарбоната и магния. Кроме того, ПТГ стимулирует синтез 1-α-гидроксилазы в проксимальных отделах почечных канальцев, контролирующей образование $1,25(OH)_2D_3$ из $25(OH)D_3$. Таким образом, под влиянием ПТГ происходит повышение уровня кальция в крови за счет освобождения его из костной ткани, усиления реабсорбции в почках и усиления всасывания в желудочно-кишечном тракте в результате активации метаболитов витамина D.

Витамин D – второй основной регулятор обмена кальция в организме. Суточная потребность в витамине D – 400 МЕ (10 мкг) покрывается в основном (на 90%) за счет эндогенного его образования. Предшественник **холекальциферола** (витамин D_3) синтезируется в эпидермисе из 7-дегидрохолестерина под действием ультрафиолетовых лучей с длиной волны 280-310 микрометров путем термической изомеризации при температуре тела. Кроме того, витамин D_3 поступает с пищей (рыбий жир, печень, яичный желток). В коровьем молоке содержится всего около 10 МЕ/л, а в женском - 100 МЕ/л витамина D_3. Витамин D_2 (эргокальциферол) образуется в клетках растений, дрожжей и всасывается в ЖКТ; основные источники - хлеб и крупы. Оба эти метаболита биологически не активны, в печени превращаются в 25-дигидроксихолекальциферол - $25(OH)D_3$, - кальцидиол - основной циркулирующий в крови метаболит витамина D, по концентрации которого можно судить о содержании в организме всех форм витамина D. Активная форма витамина D - дигидроксихолекальциферол $1,25(OH)_2D_3$, уровень его в плазме составляет 0,1% по сравнению с концентрацией $25(OH)D_3$ Его гормональная активность в 10-100 раз выше предшествующего метаболита. Так же, как и гормонально-неактивная форма $24,25(OH)_2D_3$, $1,25(OH)_2D_3$ образуется в клетках проксимальных извитых канальцев почек под влиянием α-1-гидроксилазы. $1,25(OH)_2D_3$ - главный стимулятор всасывания кальция и в эквивалентных количествах - фосфора в кишечнике, а также активной реабсорбции кальция и сопряженной реабсорбции неорганических фосфатов, чем способствует поддержанию в крови уровня кальция, необходимого для перестройки костной ткани и стимулирует минерализацию (активируя гены, регулирующие синтез остеокальцина, остеопонтина, кальбидина D,

образование костных апатитов), образование органического матрикса (активируя синтез остеобластами костного коллагена 1-го типа) и резорбцию кости. Витамин D и его активные метаболиты, кроме того, оказывают влияние на иммунитет, повышая число циркулирующих в крови Т-лимфоцитов, но снижая количество активированных В-лимфоцитов.

Кальцитонин (КТ) относят к типичным гормонам APUD – системы. КТ секретируется парафолликулярными (С-клетками) щитовидной железы, а у детей и клетками, находящимися в вилочковой и околощитовидных железах. КТ является главным физиологическим антагонистом ПТГ, тормозит резорбцию костной ткани, снижая активность остеокластов, стимулирует остеобласты, способствуя образованию костной матрицы, а так же тормозит канальцевую реабсорбцию кальция в почках и всасывание кальция в кишечнике.

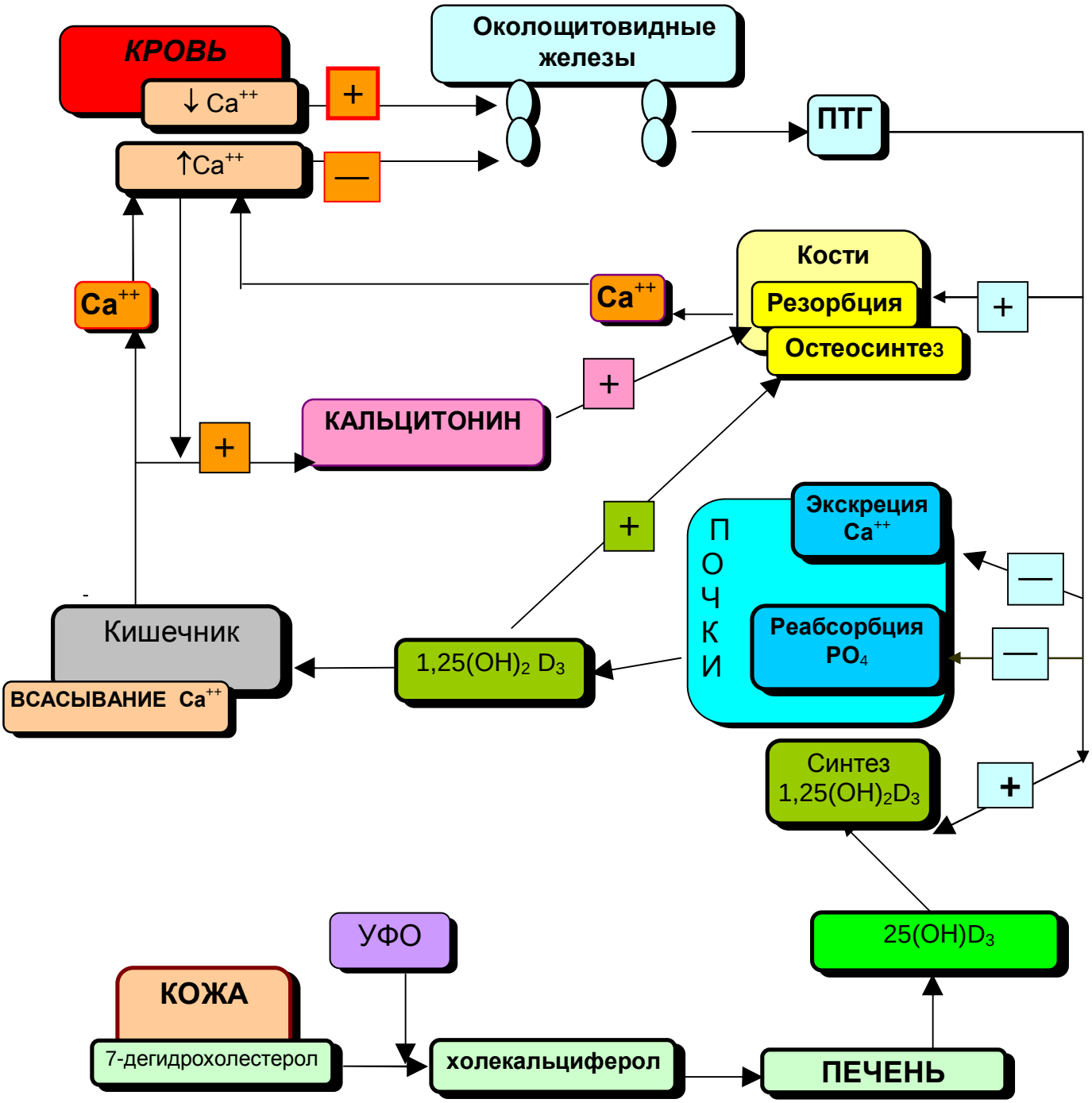
ПТГ-подобные пептиды в отличие от ПТГ состоят не менее чем из 130 аминокислот, причем имеют одинаковые с ПТГ N-концевые фрагменты, что и обусловливает сходство их биологического эффекта.

Система гомеостаза кальция включает две петли отрицательной обратной связи - внутреннюю и внешнюю (схема 2.1.). Внутренняя петля «кровь $\Leftrightarrow$ кость» обеспечивает поддержание концентрации кальция в крови за счет регуляции паратиреоидным гормоном его поступления из костной ткани. Кальцитонин, напротив, способствует поступлению и фиксации кальция в костной ткани. Внешняя петля регуляции включает системы «ЖКТ $\Rightarrow$ кровь» и «кровь $\Leftrightarrow$ почки». ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в проксимальных отделах извитых канальцев и образование $1,25(OH)_2D_3$ в почках.

Скорость секреции ПТГ и КТ зависит от уровня ионизированного кальция в крови, а синтез $1,25(OH)_2D_3$ регулирует ПТГ. На концентрацию кальция в крови и разные звенья обмена в системе ЖКТ $\Rightarrow$ кровь $\Leftrightarrow$ кость; кровь $\Leftrightarrow$ почки влияют другие гормоны (тиреоидные, половые, СТГ и др.).

Схема 2.1.

Гормональная регуляция обмена кальция



2.2. *Диагностика нарушений обмена кальция*

Обследование больных с нарушением фосфорно-кальциевого обмена включает:

1. Определение уровней ионизированного и общего кальция и фосфата в крови и моче.
2. Определение уровней общего белка (альбумина) магния, натрия, калия, глюкозы, креатинина, щелочной фосфатазы и pH крови.
3. ЭКГ.
4. Определение уровней ПТГ, кальцитонина, метаболитов витамина D в крови.
5. Проведение функциональных проб.
6. Рентгенологическое и денситометрическое исследование костей.
7. Исследование функции почек и ЖКТ.
8. Неврологическое обследование.

2.2.1. *Определение кальция в биологических жидкостях.*

На первом этапе определяют концентрации общего и ионизированного кальция, неорганических фосфатов в крови и экскрецию их с мочой. Обследование необходимо проводить повторно на свободной диете, и на диете с содержанием кальция 10 мг/кг и фосфора - 0,9-1,5 г.

Таблица 2.1.

Уровни кальция, фосфатов и активность щелочной фосфатазы в плазме крови (ионно-селективный электрод) (Тиц, Н.У., 1997)

Возраст	Кальций (ммоль/л)		Фосфат неорганический (ммоль/л)	Щелочная фосфатаза (Ед/л)
	Общий кальций (пределы)	Ионизированный кальций (пределы)		
Пуповинная кровь	2,05-2,80	1,30-1,60	1,20-2,26	36-107
Недоношенные новорожденные	1,55-2,75		1,74-3,52	

Доношенные новорожденные 1 час	2,05-2,80	1,21-1,46	1,45-2,91	71-213
24 часа	1,75-3,00	1,10 -1,36		
5 дней	2,25-2,73	1,22-1,48		
10 дней – 2 года	2,25-2,75	1,16-1,22	1,45-2,16	71-142
2-12 лет	2,20-2,70	1,12-1,23	1,45-1,78	107-213
12-18 лет	2,10-2,55	1,20-1,38	1,45-1,78	<500
Взрослые	2,15-2,50	1,15-1,27	0,87-1,45	30-92

Примечание: Максимальные уровни общего кальция в крови отмечены в 20 часов, минимальные - в 2-4 часа (разница около 7%). Ложная гиперкальциемия возможна вследствие венозного стаза при взятии крови, поэтому кровь следует брать при минимальном пережатии вены, без мышечной нагрузки или после восстановления кровообращения в течение 1-2 минут. Соли кальция осаждаются на стекле, в связи с чем при длительном хранении образцов крови возможна ложная гипокальциемия.

Максимальные уровни фосфата в крови - в 10-11 часов, минимальные в 20 часов. Имеются сезонные колебания с повышенным уровнем фосфата в мае-июне и низким - зимой. У недоношенных детей уровень щелочной фосфатазы в крови в 1,5-2 раза выше, чем у доношенных новорожденных.

При невозможности прямого определения уровня ионизированного кальция в крови можно рассчитать концентрацию ионизированного кальция по формуле Мак-Лина и Гастингса в модификации Пейна с соавт.:

$$Ca^{++} = Ca - (0{,}025 \times A) + 1$$

где Ca^{++} - ионизированный кальций (ммоль/л)

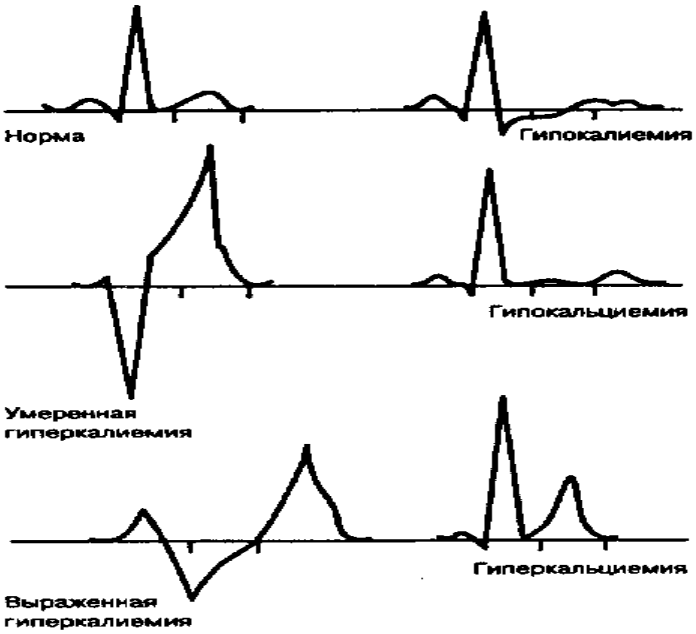
Ca - общий кальций (ммоль/л)

А – концентрация альбумина (г/л)

Неврологическое обследование позволяет оценить эффект ионизированного кальция. Более точно это возможно при измерении времени ахиллова рефлекса, ориентировочно – по интенсивности сухожильных рефлексов и появлению патологических рефлексов, свидетельствующих о нарушении нервно-мышечной проводимости. Довольно точным, хотя и неспецифическим показателем, отражающим концентрацию ионизированного кальция в крови является ЭКГ (рисунок 2.2.).

Рисунок 2.2.

Электрокардиографические признаки электролитных нарушений:



*Для гипокальциемии характерно удлинение интервала QT и фрагмента ST, кроме того, можно выявить изменения зубца Т в виде пика или инверсии.
Для гиперкальциемии типично укорочение ST.

Таблица 2.2.

Экскреция кальция и фосфатов с мочой (атомно-абсорбционная спектрофотометрия) (Тиц, Н.У., 1997).

Потребление кальция с пищей	**Кальций (ммоль/сут)**		
	Возраст		
	1-12 мес.	**4-7 лет**	**Взрослые**
У детей и младенцев	до 0,15 ммоль/кг в сутки (6,0 мг/кг в сутки)		
При среднем потреблении Са 800 мг/сут (20ммоль/сут)	0,5-2,5	0,5-3,8	2,50-7,50
При потреблении Са менее 800 мг/сут (20 моль/сут)	-	-	1,25-3,75
При отсутствии Са в диете	-	-	0,13-1,00
Потребление фосфата с пищей	**Фосфат (ммоль/сут.)**		
	Возраст		
	1-12 мес.	**4-7 лет**	**Взрослые**
При диете без ограничений (0,4-1,3г/сут.)	1-13	12,9-42	19-58

2.2.2. Исследование кальцийрегулирующих гормонов в крови.

Определение содержания в крови гормонов, регулирующих гомеостаз кальция, и проведение функциональных проб имеет дополнительное значение в диагностике некоторых заболеваний, преимущественно при стертой клинической картине.

Таблица 2.3.

Содержание кальцийрегулирующих гормонов в крови (ПИА).

(Тиц Н.У.,1997)

Возраст Гормон	Пуповинная кровь	1-7 дней	1-16 лет	Взрослые
Кальцитонин (пг/мл)	25-150	70-348	<70	<150
Паратиреоидный гормон (нг/л) *$ПТГ_{1-84}$	<3		9-52	10-65
**$ПТГ_{1-34}$			14-21	8-24
***ПТГ			51-217	50-330
25(OH)D_3 (нг/мл)	8-60			
(нмоль/л)	20-150			
1,25 $(OH)_2$ D_3 (пг/мл)	16-76			
(пмоль/л)	38-182			

*$ПТГ_{1-84}$ – Интактная молекула ПТГ

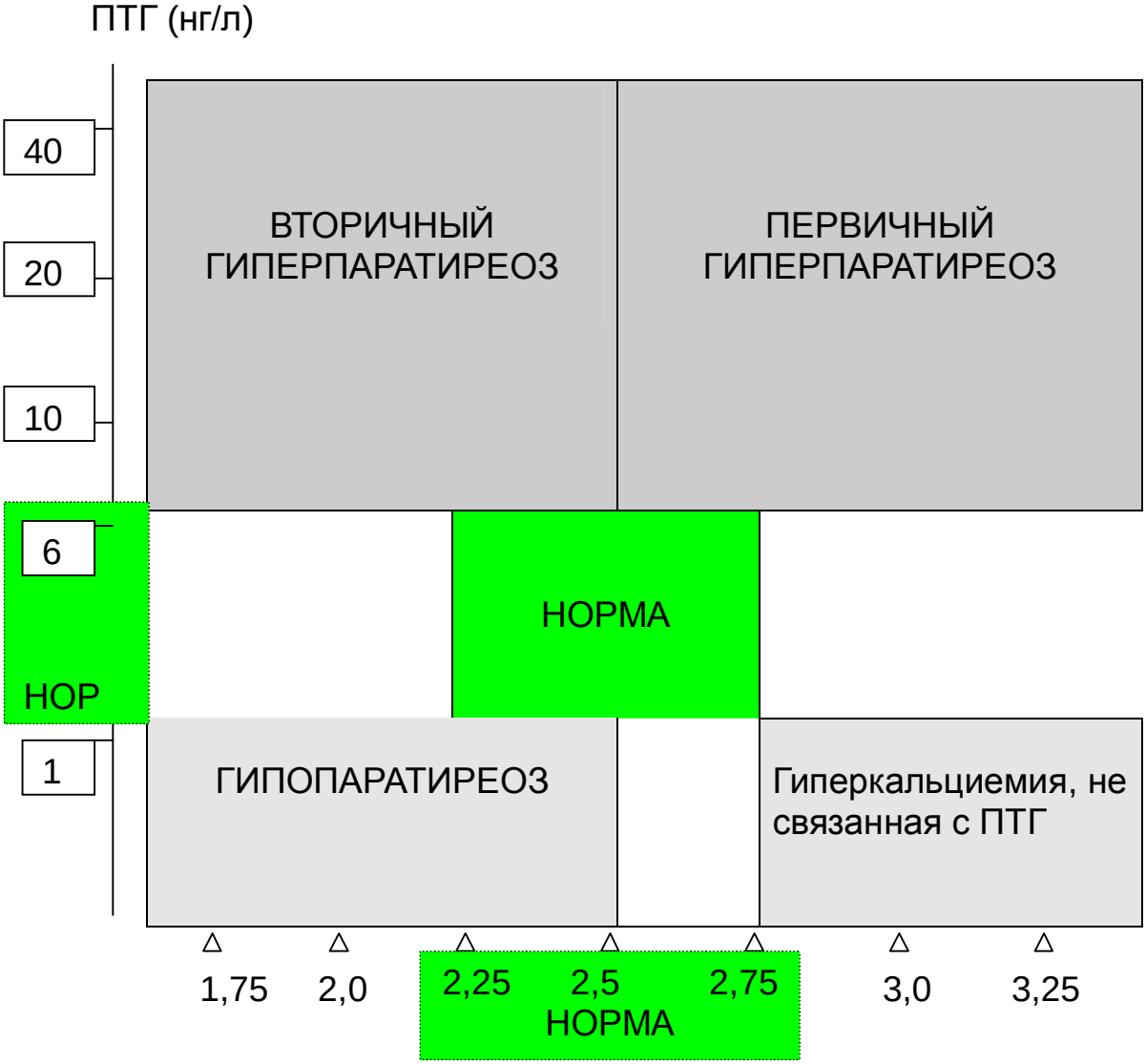
** $ПТГ_{1-34}$ - N-концевой фрагмент, обладающий биологической активностью целой молекулы $ПТГ_{1-84}$

***ПТГ- Неактивные С-концевой и среднемолекулярные фрагменты, составляющие около 90% циркулирующего ПТГ. Выводятся почками.

N-концевой фрагмент молекулы ПТГ отвечает за связывание с рецептором в тканях и в свободном виде в крови не обнаруживается. Напротив, С-концевой фрагмент в крови исчезает медленнее, чем $ПТГ_{1-84}$ и его уровень повышается при почечной недостаточности. Ранее для определения ПТГ в сыворотке методом РИА использовали антитела к С-концевому фрагменту, при этом нередко получали ложноположительные результаты. В настоящее время используют двойной иммуннорадиометрический метод, который позволяет точно определить концентрацию $ПТГ_{1-84}$ в крови.

Сопоставление концентраций кальция и ПТГ в крови имеет важное диагностическое значение (схема 2.2.) и может быть первым исследованием в ходе дифференциальной диагностики нарушений обмена кальция.

Схема 2.2. **Номограмма зависимости концентрации ПТГ от концентрации кальция.**



Одновременное определение концентрации ПТГ и кальция в крови может быть первым этапом диагностики нарушений обмена кальция. Так одновременное повышение или снижение уровней ПТГ и кальция указывают на нарушение функции околощитовидных желез (гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз, гиперпаратиреоз). Нарушение не обусловлено ПТГ, если его повышенный уровень сочетается с низкой концентрацией кальция или наоборот.

2.2.3. Функциональные пробы для исследования обмена кальция.

Функциональные пробы при изучении фосфорно-кальциевого обмена применяют для диагностики легких форм гипо- и гиперпаратиреоза,

дифференциальной диагностики гипопаратиреоза и псевдогипопаратиреоза

- *Определение канальцевой реабсорбции фосфатов.*

Обследуемый в течение 5 дней получает диету с нормальным содержанием кальция и фосфатов и достаточным количеством воды. Собирают мочу за 4 часа (с 8 до12ч.) и в середине этого срока (10ч.) берут кровь. В моче и крови определяют содержание фосфата и креатинин. Канальцевую реабсорбцию фосфатов определяют в процентах по формуле:

$$100 \times \left(1 - \frac{P_u \times Cr_s}{P_s \times Cr_u}\right)$$

где P_u, P_s - фосфаты мочи и сыворотки в ммоль/л
Cr_u, Cr_s -креатинин мочи и сыворотки в ммоль/л

У здоровых показатель - 82-95%; повышается более 95% при гипо- и псевдогипопаратиреозе; снижение показателя может быть у 75% больных гиперпаратиреозом; ложные результаты возможны при почечной недостаточности.

- *Тест Эллсворта-Говарда (нагрузка паратиреоидином)*

Исследуемый в течение 3 дней получает диету с физиологическим содержанием кальция и фосфатов, а в день обследования - воду 150-200мл/час. Определяют фосфат и креатинин в трех часовых порциях мочи до и в трех часовых порциях мочи после внутривенного введения ПТГ в дозе 200 ED/м^2 поверхности тела в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 15 мин.

У здоровых обнаруживают более чем 10-кратное повышение экскреции фосфатов, максимально через 1 час. При гипопаратиреозе - 50-150 кратное повышение выделения фосфата, а при псевдогипопаратиреозе – реакция ослабленная - 3-4-кратное увеличение фосфатов в моче.

2.2.4. Исследование костной системы.

Обследование больных с нарушением фосфорно-кальциевого обмена, особенно с видимым поражением костной системы включает *рентгенографию* и *денситометрию* костей. На обычных рентгенограммах остеопению можно выявить только при потере 30-50% костной массы. Наиболее отчетливые изменения имеются на рентгенограммах грудного и поясничного отделов позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей и костей голеней, таза и стоп.

Изотопную абсорбциометрию и двухфотонную рентгеновскую абсорбциометрию для оценки массы костей и содержания минеральных веществ из-за значительной лучевой нагрузки у детей не применяют.

Ультразвуковая денситометрия позволяет оценить не только плотность, но и особенности строения костной ткани.

Биопсию костной ткани проводят редко для выяснения причин остеопении или контроля лечения. Обычно биоптат берут из гребня подвздошной кости, и чтобы оценить скорость образования органического матрикса и минерализации костной ткани, и используют двойную тетрациклиновую метку, поскольку тетрациклин накапливается в зонах предварительного обызвествления.

2.2.5. Другие исследования.

С целью дифференциальной диагностики в план обследования больных обязательно входит определение уровней магния, натрия, калия, глюкозы, креатинина, щелочной фосфатазы, показателей КОС, исследование функции почек и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так как именно болезни почек и ЖКТ в большинстве случаев являются причиной нарушения фосфорно-кальциевого обмена

Нарушения обмена кальция и фосфата разделяют на *первичные,* обусловленные дефектом синтеза, секреции и метаболизма кальцийрегулирующих гормонов, и ***вторичные***, возникающие вследствие заболевания органов, непосредственно участвующих в поддержании баланса этих веществ в организме (ЖКТ, почки, кость) и проявляются несколькими синдромами: повышенная нервно-мышечная возбудимость и судороги, угнетение ЦНС в сочетании с поражением ЖКТ и почек и поражение костной ткани. Исследование параметров фосфорно-кальциевого обмена показано детям, как с изолированными симптомами, так и при любых их сочетаниях.

В результате можно выделить несколько клинико-лабораторных вариантов нарушения обмена кальция:

* Гипокальциемия
* Гиперкальциемия
* Поражение костной системы

2.3. ГИПОКАЛЬЦИЕМИЯ

Гипокальциемию *диагностируют при уровне общего кальция в крови доношенных новорожденных и детей более старшего возраста* ***ниже 2,0 ммоль/л*** *(ионизированный кальций ниже* ***0,75-0,87 ммоль/л****), а у недоношенных новорожденных ниже* ***1,75 ммоль/л*** *(ионизированный кальций ниже* ***0,62-0,75 ммоль/л****).*

Гипокальциемия чаще встречается у новорожденных и детей раннего возраста. Выделяют транзиторные формы – ранняя и поздняя неонатальная гипокальциемия, а также ряд заболеваний, характеризующихся стойким снижением уровня кальция в крови. Основной симптом гипокальциемии, не зависящий от ее причины, – повышение нервно-мышечной возбудимости - тетания. У новорожденных и детей раннего возраста гипокальциемия часто бывает бессимптомной, но в ряде случаев выявляют признаки гипервозбудимости: тремор подбородка, конечностей, мышечные подергивания, клонус стоп, пронзительный крик. Возможны ларингоспазм, нарушения дыхания (тахипноэ, эпизоды апноэ, инспираторный стридор), вздутие живота, рвота, мышечная гипотония. Тяжелая гипокальциемия проявляется тоническими судорогами. Для более старших детей характерны локальные или генерализованные тонические судороги, в дебюте заболевания, как правило, не сопровождающиеся потерей сознания. Ранними симптомами могут быть парестезии, «покалывание» губ и в кончиках пальцев, подергивания или тянущие боли в мышцах. Типичны судорожные сокращения мышц предплечья и кисти («рука акушера»), стоп («конская стопа»), гортани (ларингоспазм), диафрагмы (апноэ) и т.д. Иногда в первую очередь появляются судорожные сокращения гладкой мускулатуры, и тогда тетания может проявляться симптомами, напоминающими печеночную или почечную колику, болями в животе, бронхоспазмом. В межприступном периоде характерны: повышенная утомляемость, снижение физической активности, беспокойство, раздражительность, нарушение сна, гиперестезии, у маленьких детей – цианоз, срыгивания, беспокойство. При осмотре можно выявить симптомы повышенной нервно-мышечной возбудимости (Труссо, Хвостека, Эрба, Маслова, Вейса, Шлезингера). Тяжелая гипокальциемия может привести к нарушению сердечного ритма и снижению АД. При тяжелой гипокальциемии судороги обычно возникают без видимой причины, но в относительно легких случаях их могут спровоцировать факторы приводящие к сдвигу КОС в сторону алкалоза - гипервентиляция (крик, плач, физическая нагрузка, гипертермия), применение диуретиков, рвота. Выраженность клинических проявлений тетании в значительно большей мере зависит от скорости возникновения гипокальциемии, чем от степени снижения кальция в крови, поэтому при гипервентиляции (дыхательный алкалоз), переливании крови (массивное связывание ионов кальция цитратом и фосфатом), приступ генерализованных судорог может развиться очень быстро.

При длительной гипокальциемии у детей имеется сухость кожи, дистрофические изменения ногтей, эмали зубов, задержка роста, катаракта, иногда кальцификаты в мягких тканях, базальных ганглиях мозга, почках. Наиболее распространенные заболевания, сопровождающиеся гипокальциемией приведены в таблице 2.4.

Таблица 2.4.

Заболевания, сопровождающиеся гипокальциемией.

Заболевание	Анамнез, тип наследования, клиника	Возраст проявления болезни	Патогенез
I. Заболевания околощитовидных желез с недостаточностью ПТГ			
Ранняя неонатальная гипокальциемия	Возможна у новорожденных, перенесших тяжелую внутриутробную гипоксию и асфиксию при рождении, у детей с задержкой внутриутробного развития, от матерей с сахарным диабетом, гиперкальциемией, гипомагниемией.	До 4 дня	Незрелость околощитовидных желез и периодические выбросы в кровь кальцитонина, который подавляет резорбцию костной ткани и препятствует поступлению кальция в кровь.
Изолированный (идиопатический) гипопаратиреоз	Возможно, аутосомно-доминантное (ген картирован на коротком плече 11 хромосомы) или сцепленное с Х-хромосомой (Xq26-q27) наследование.	Любой	Дефект синтеза или секреции ПТГ
Синдром Ди-Джорджи	Аутосомно-доминантный тип наследования. Обусловлен делециями 22q11. Сопровождается аплазией или гипоплазией вилочковой железы, тяжелым иммунодефицитом. Возможен гипотиреоз, врожденные пороки сердца	0-1 мес.	Аплазия или гипоплазия околощитовидных желез
Аутоиммунный полиэндокринный синдром I типа	Аутосомно-рецессивный тип наследования. Ген картирован на 21 хромосоме. Другие симптомы - первичная недостаточность надпочечников, хронический генерализованный кандидоз кожи и слизистых, гипотиреоз, первичный гипогонадизм, неэндокринные нарушения - могут проявиться после 5 лет.	2-5 лет	Аутоиммунное поражение эндокринных желез, в первую очередь околощитовидных
Гемохроматоз первичный	Наследование аутосомно-рецессивное с низкой пенетрантностью. Характерна «бронзовая» пигментация кожи, цирроз печени, сахарный диабет, гипогонадизм. В анамнезе частые гемотрансфузии, лечение	Ювенильная форма проявляется в препубертатном возрасте.	Отложение железа в околощитовидных железах

	препаратами железа.		
Болезнь Вильсона-Коновалова	Наследование аутосомно-рецессивное, ген картирован на 13q14-q21. Вследствие дефицита церулоплазмина повышено содержание меди в печени и других органах: гепатит, цирроз печени, умственная отсталость, пигментное кольцо Кайзер-Флейщера вокруг радужки.	После 6 лет	Отложение меди в околощитовидных железах
Послеоперационный гипопаратиреоз	Тиреоидэктомия, резекция при гиперпаратиреозе.	Любой	Удаление или ишемический некроз
Лечение I^{131}	Лечение тиреотоксикоза, рака щитовидной железы.	Любой	Дефицит ПТГ как осложнение лечения.
II. Резистентность к ПТГ			
Псевдогипопаратиреоз Тип Ia (наследственная остеодистрофия Олбрайта)	Аутосомно-доминантный тип наследования, мутации гена на 20 хромосоме. Типичны низкорослость, брахидактилия, лунообразное лицо, ожирение, крыловидные складки на шее, множественные очаги обызвествления или оссификации в подкожной клетчатке. Может быть резистентность к ТТГ, глюкагону, гонадолиберину, антидиуретическому гормону.	Гипокальциемия с рождения, другие симптомы выявляют после 1 года.	Дефект белка $G_{S\alpha}$, - посредника между рецептором к ПТГ и цАМФ, в результате чего ослаблена реакция клеток-мишеней на ПТГ
Тип Ib	Аутосомно-доминантный тип наследования. Типичны низкий рост, круглое лицо, короткая шея.		Дефект рецептора ПТГ
Тип Ic	Аутосомно-доминантный тип наследования. Характерна клиника остеодистрофии Олбрайта в сочетании с резистентностью ко многим гормонам		Дефекты $G_{S\alpha}$ и аденилатциклазы
Тип II	Аутосомно-доминантный тип наследования. Типичны низкий рост, круглое лицо, брахидактилия, короткая шея.		Возможно, имеется нарушение метаболизма витамина D
Псевдопсевдогипопаратиреоз	Фенотипические признаки остеодистрофии Олбрайта при отсутствии гипокальциемии и резистентности к другим гормонам.	Гипокальциемия не характерна.	Дефект белка $G_{S\alpha}$, в результате чего ослаблена реакция клеток-мишеней на ПТГ, как при I-a типе.
Гипомагниемия	Наследственные формы нарушения всасывания и	Любой	Дефицит ПТГ и резистентность к

	реабсорбции магния, хроническая диарея, врожденные и приобретенные заболевания ЖКТ и почек, длительное лечение диуретиками и некоторыми медикаментами, неправильное парентеральное питание. У новорожденных гипомагниемия может развиваться при дефиците магния у беременной и в молоке у матери, при заменном переливании крови.		ПТГ.
III. Подавление секреции ПТГ			
Гипермагниемия	Введение высоких доз препаратов магния беременной или ребенку.	Любой	Подавление секреции ПТГ.
IV. Нарушение обмена витамина D			
Поздняя неонатальная гипокальциемия	Недоношенность, незрелость к сроку гестации	После 5 дня	Недостаточность витамина D у матери, снижение активности 1-α-гидроксилазы приводит к дефициту $1,25(OH)_2D_3$.
Рахит и рахитоподобные заболевания	См. стр.		
V. Усиленный захват кальция костями			
Синдром голодных костей	У детей раннего возраста проявляется спазмофилией.	6-24 месяца	У детей чаще в начале лечения тяжелого рахита препаратами витамина D.

Ранняя неонатальная гипокальциемия обычно возникает в течение первых 4 суток жизни у недоношенных и доношенных новорожденных, перенесших тяжелую внутриутробную гипоксию и асфиксию при рождении, у детей с задержкой внутриутробного развития, от матерей с сахарным диабетом, гиперкальциемией, гипомагниемией. Как и при физиологической транзиторной гипокальциемии, основной причиной патологической ранней неонатальной гипокальциемии является у детей дефицит ПТГ и периодические выбросы в кровь кальцитонина, который подавляет резорбцию костной ткани и препятствует поступлению кальция в кровь. Кроме того, у больных детей повышен уровень кортизола, что сопровождается усиленной потерей кальция с мочой. Гиперкальциемия у матери вследствие сахарного диабета, избытка витамина D, гиперпаратиреоза или других причин способствует еще более

значительному, чем у здоровых, подавлению секреции ПТГ околощитовидными железами плода. Нередко иатрогенные причины усугубляют раннюю неонатальную гипокальциемию: массивное переливание цитратной или фосфатсодержащей цельной крови (образование недиссоциирующих цитрата и фосфата кальция); ИВЛ; слишком быстрая инфузия бикарбоната при коррекции ацидоза (алкалоз стимулирует связывание кальция с белками).

У части детей гипокальциемия может протекать бессимптомно, а клинические проявления обычно возникают при уровне ионизированного кальция в крови ниже 0,75 ммоль/л у доношенных и ниже 0,62 ммоль/л у недоношенных новорожденных.

Поздняя неонатальная гипокальциемия (после 5 дня жизни) развивается у доношенных или недоношенных детей вследствие дефицита витамина D. Дефицит ПТГ и периодические выбросы кальцитонина имеют дополнительное значение в происхождении этой формы нарушения обмена кальция. 25-$(OH)D_3$ проникает через плаценту и накапливается у плода особенно интенсивно в последнем триместре беременности. При недостаточности витамина D у матери, а также снижении активности 1-α-гидроксилазы, что типично для недоношенных, нарушается образование $1,25(OH)_2D_3$ и, следовательно, всасывание кальция. Развитию поздней гипокальциемии новорожденных способствует избыток фосфатов, например при искусственном вскармливании (коровье молоко содержит в 6 раз больше фосфатов, чем женское, и даже в современных искусственных смесях на основе коровьего молока содержание фосфата повышено) или при почечной недостаточности, когда нарушается экскреция фосфатов. Поздняя неонатальная гипокальциемия помимо симптомов тетании проявляется остомаляцией (размягчение краёв родничка, деформация костей черепа), а в последующем иногда обнаруживают катаракту и из-за нарушения формирования зачатков молочных зубов - дефекты эмали зубов.

Гипопаратиреоз развивается в результате врожденной или приобретенной гипоплазии или аплазии околощитовидных желез. Врожденный гипопаратиреоз может проявляться в периоде новорожденности или в любом возрасте симптомами гипокальциемии. В некоторых случаях диагностировать гипопаратиреоз помогает анализ анамнеза, наличие характерных симптомов (кандидоз кожи и слизистых, катаракта).

Псевдогипопаратиреоз – заболевание, обусловленное нечувствительностью тканей-мишеней (прежде всего почек) к ПТГ в результате генетических дефектов рецепторов и на пострецепторном уровне. Клиническая и лабораторная характеристика различных форм псевдогипопаратиреоза приведены в таблице 2.5.

Таблица 2.5.

Лабораторные показатели при различных формах резистентности к ПТГ.

Заболевание	Снижение кальция, повышение фосфора в крови	$ПТГ_{1-84}$ в сыворотке крови	Изменение цАМФ после введения ПТГ	Поражение костей	Резистентность к другим гормонам
Псевдогипопаратиреоз типа I-a	+	↑	↓	+	+
Псевдогипопаратиреоз типа I-b	+	↑	↓	-	-
Псевдогипопаратиреоз типа I-c	+	↑	↓	+	-
Псевдогипопаратиреоз типа II	+	N	N	-	-
Псевдопсевдогипопаратиреоз	-	N	N	+	-

Типичные лабораторные признаки гипопаратиреоза любого генеза – ***снижение уровня кальция и повышение фосфата в крови***. При невозможности исследования ионизированного кальция, определяют концентрацию общего кальция и белка (альбумина) в крови и рассчитывают уровень ионизированного кальция, а также и ориентируются на показатели ЭКГ. При стертой клинической картине и недостоверных лабораторных показателях проводят исследование экскреции кальция и фосфата с мочой, определяют $ПТГ_{1-84}$ или $ПТГ_{1-34}$ в крови и канальцевую реабсобцию фосфата. Всегда следует исключить гипомагниемию.

Для всех форм псевдогипопаратиреоза типичны гипокальциемия и гиперфосфатемия при повышенном уровне ПТГ в крови, а при невозможности исследовать ПТГ можно ориентироваться на результат теста Эллсворта-Говарда или результат лечения (для компенсации гипокальциемии требуются гораздо большие, чем при гипопаратиреозе, дозы препаратов витамина D).

Гипокальциемия может развиваться при многих ***нарушениях обмена витамина D*.** Непосредственной причиной гипокальциемии могут быть нарушение всасывания кальция, фосфата и магния при гиповитаминозе D, врожденных и приобретенных нарушениях его метаболизма или резиситентности клеток-мишеней к $1,25(OH)_2$ D_3. Снижение всасывания кальция в кишечнике и мобилизации его из костной ткани приводит к гипокальциемии, стимулирующей секрецию ПТГ. При умеренном дефиците витамина D ПТГ постепенно нормализует уровень кальция в крови за счет усиления резорбции костной ткани и подавляет резорбцию фосфата в почечных канальцах. В результате вторичного гиперпаратиреоза возникает

остеомаляция, гипофосфатемия и нормокальциемия. При тяжелом дефиците витамина D повышение ПТГ не может нормализовать уровень кальция в крови, поэтому ***остеомаляция и гипофосфатемия сопровождаются гипокальциемией*** (таблица 2.6.).

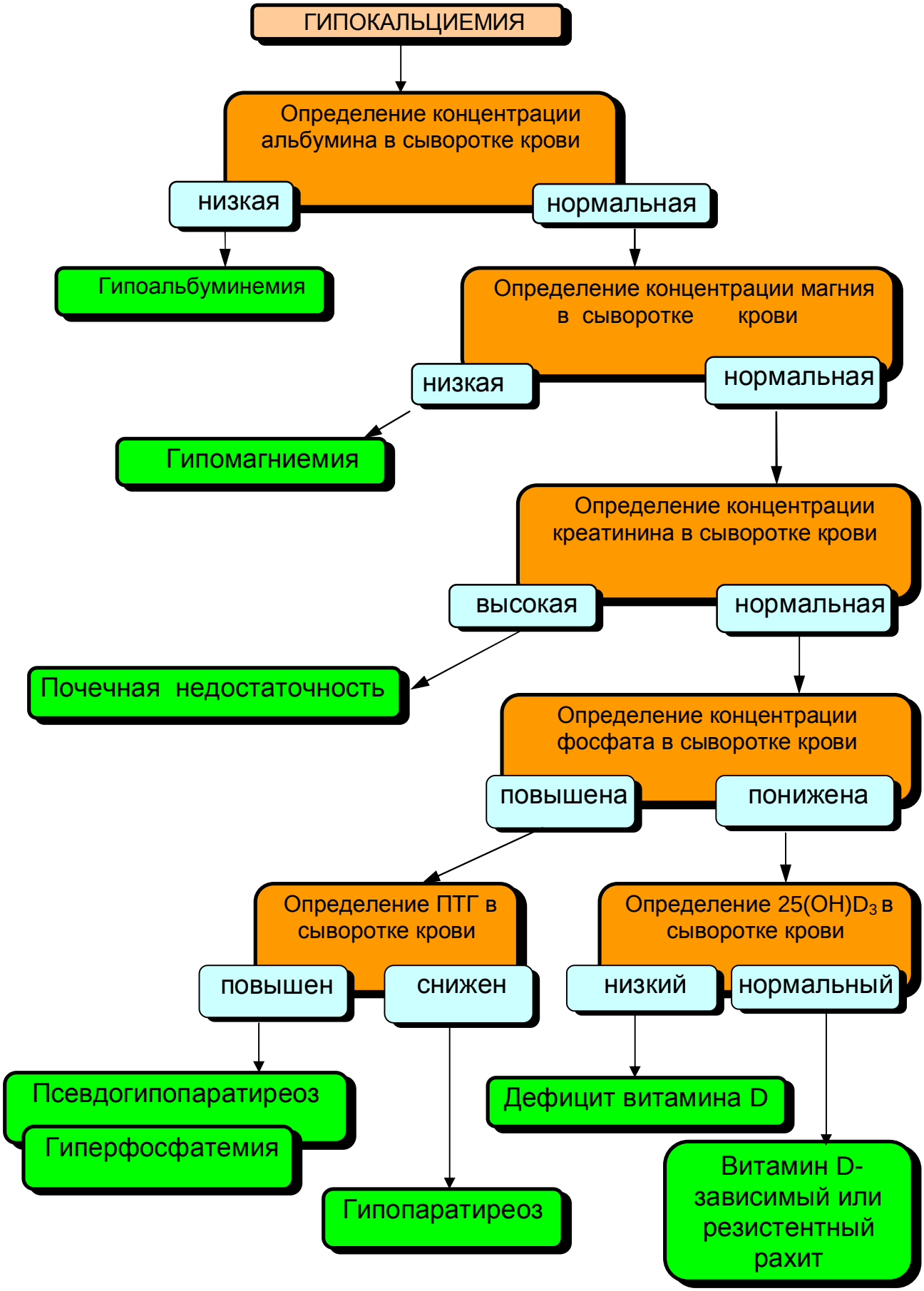
Таблица 2.6.

Лабораторные показатели при наиболее частых формах гипокальциемии у детей.

Форма гипокальциемии	***Уровни в крови***			
	Фосфат	$ПТГ_{1-84}$	$25(OH)D_3$	$1,25(OH)_2D_3$
Ранняя неонатальная гипокальциемия	N	N или ↓	N	N или ↓
Поздняя неонатальная гипокальциемия	N	N или ↓	N	N или ↓
Гипопаратиреоз любой этиологии	↑	↓	N	N или ↓
Псевдогипопаратиреоз	↑	↑	N	↓
Дефицит витамина D	N или ↓	↑	↓	↓ или N
Витамин-D-зависимый рахит I типа	↓	↑	N	↓
Витамин-D-зависимый рахит II типа	↓	↑	N	↑
Избыток фосфора	↑	↑	N	?
Почечная недостаточность	↑	↑	N	↓
Тяжелое заболевание	N	↓	N	N

Схема 2.3.

Алгоритм дифференциальной диагностики при синдроме гипокальциемии



2.3.1. ***Лечение*** гипокальциемии включает применение препаратов кальция и витамина D или его аналогов. Препараты кальция при острых, угрожающих жизни состояниях вводят внутривенно струйно медленно в дозе 10-20 мг/кг в пересчете на кальций под контролем пульса (введение прекращают при появлении брадикардии) или через катетер в центральную вену капельно в изотоническом растворе хлорида натрия или 5% глюкозы. При необходимости внутривенное введение препаратов кальция можно повторять каждые 6-8 часов. Характеристика препаратов представлена в таблице 2.7. При умеренной гипокальциемии, если судорог нет или они купированы внутривенным введением препаратов кальция, назначают препараты кальция внутрь в суточной дозе новорожденным 75 мг/кг, грудным детям - 50-55 мг/кг, а старшим - 25-30 мг/кг в пересчете на кальций. Следует помнить, что всасывание кальция в кишечнике зависит от многих причин: заболеваний желудочно-кишечного тракта, кислотности, наличия в пище веществ, связывающих кальций и, наконец, химического состава препарата. Так, несмотря на то, что карбонат кальция содержит максимальное количество элементарного кальция по сравнению с другими препаратами, всасывается менее 5% Са. Максимальное поступление кальция в кровь отмечают после приема хлорида и глюконата кальция в растворе.

Таблица 2.7.

Характеристика препаратов кальция

Препараты	Содержание кальция (мг/мл)	Содержание кальция (мг/г препарата)
Для внутривенного введения		
Кальция хлорид 10%	36	360
Кальция глюконат 10%	9	90
Для приема внутрь		
Кальция хлорид 10%	36	360
Кальция глюконат 10%	9	90
Кальция лактат10%	13	130
Кальция цитрат		210
Кальция карбонат		400
Кальция глюконат		90

При хронической гипокальциемии, преимущественно при гипопаратиреозе и псевдогипопаратиреозе введение препаратов кальция дает лишь кратковременный эффект, в связи с чем одновременно назначают
витамин D (таблица 2.8.). Предпочтение следует оказать препаратам кальцитриола, эффект которых появляется уже через 1-2 суток и продолжается 2-3 суток, однако можно использовать и другие препараты. Суточную дозу разделяют на 2-3 приема, а в дальнейшем корректируют в

зависимости от длительности действия препарата так, чтобы уровень кальция в крови был на нижней границе нормы, а фосфата – на верхней границе. После достижения нормокальциемии можно постепенно снизить дозу препаратов кальция, принимаемых внутрь, а в ряде случаев отменить их. Подбор и дальнейший контроль доз препаратов кальция и витамина D осуществляют исходя из уровня кальция и фосфата в крови, однако, можно ориентироваться на экскрецию кальция с мочой, и в домашних условиях 1-2 раза в неделю проводить пробу Сулковича, оптимальные показатели которой - + или ±; при отрицательной пробе Сулковича дозу витамина D следует повысить, а в случае гиперкальцийурии (++ или +++) – снизить. Обычно в летнее время, особенно за городом, потребность в препаратах снижается, а зимой – возрастает. Определенное значение имеет и характер питания. Так употребление молока и молочных продуктов способствует повышению уровня кальция в крови, а избыток белковой пищи (мясо, яйца, печень) может спровоцировать гипокальциемический криз.

Таблица 2.8.

Характеристика препаратов витамина D

Химическое название	Коммерческие препараты	Дозы (мкг/сут)		Начало действия (сутки)	Длительность действия (сутки)	Длительность интоксикации (сутки)
		физиологические	фармакологические			
Витамин D_2	Эргокальциферол	10 (400ЕД)	1000-2500-(4000-10000 ЕД)	10-14	Недели-месяцы	17-60
Витамин D_3	Холекальциферол Вигантол	1	1000 – 2000	10-14	Недели-месяцы	10
$1\alpha(OH)D_3$ (альфакальцидиол)	Оксидевит αD_3 – TEVA	1	1-2	1-2	2-3	5-10
$25(OH)D_3$ (кальцидиол)	Дедрогил Делакмин	5	50-125	7-10	Недели-месяцы	7-30
$1,25(OH)_2$ D_3 (кальцитриол)	Рокальтрол	0,5	0,5-2,0	1-2	2-3	2-10
Дигидротахистерол*	Тахистин АТ-10	20	100-500	4-7	7-21	3-14

* - не обладает D-витаминной активностью (структурный аналог витамина D), но повышает всасывание кальция в кишечнике.

2.4. ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ

Гиперкальциемию диагностируют при стойком повышении уровня общего кальция в крови выше 3,0 ммоль/л (у доношенных новорожденных выше 2,74 и у недоношенных выше 2,5 ммоль/л).

Гиперкальциемией сопровождаются заболевания, приводящие к усиленному вымыванию из костей или торможению поглощения кальция костной тканью; усилением всасывания в кишечнике и понижением экскреции почками. Гиперкальциемия у детей встречается редко, частота ее нарастает у лиц пожилого возраста, но некоторые формы встречаются почти исключительно у детей. Клиническая картина гиперкальциемии зависит от ее причины, тяжести заболевания и, главное, от скорости развития: даже легкую и умеренную гиперкальциемию больные переносят тяжело, если она развивается остро. Ведущие симптомы гиперкальциемии - поражение ЦНС (слабость, анорексия, вялость, угнетение ЦНС вплоть до комы), сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, укорочение интервала QT на ЭКГ с возможным риском обморока и внезапной смерти), почек (снижение скорости фильтрации и концентрационной функции, полиурия, жажда, нефрокальциноз, мочекаменная болезнь) и ЖКТ (запоры, тошнота и рвота, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, острый панкреатит). Гиперкальциемия обычно сопровождается алкалозом, гипохлоремией и гипокалиемией. У детей, особенно раннего возраста, имеется задержка роста. Характеристика основных заболеваний, сопровождающихся гиперкальциемией, представлена в таблице 2.9.

Таблица 2.9.

Этиология и клиника заболеваний с гиперкальциемией у детей

Нозологическая форма	Этиология	Патогенез	Клиника	Лечение
I. Усиленное вымывание кальция из костей				
Первичный гиперпаратиреоз	Гиперплазия околощитовидных желез, аденома, рак; бывает компонентом МЭН типа I или МЭН типа II-а. Наследование аутосомно-доминантное или спорадические случаи	Нарушение механизма подавления секреции ПТГ в ответ на гиперкальцимию. При избытке ПТГ ускорена резорбция костной ткани и снижена реабсорбция фосфата в почках.	Фиброзно-кистозный остеит, остомаляция, мочекаменная болезнь или нефрокальциноз, язвенная болезнь, желчекаменная болезнь, катаракта, артериальная гипертензия, миопатия, симптомы гиперкальциемии.	Хирургическое

Злокачественные новообразования (паранеопластическая гиперкальциемия)	10-15% злокачественных новообразований легких, почек, молочной железы; при лейкозах, лимфомах.	Повышение кальция в крови может быть вызвано ПТГ-подобными пептидами, секретируемыми опухолью	Клиника гиперкальциемии. При раннем выявлении может быть признаком недиагностированных опухолей.	Консервативное
Иммобилизационная гиперкальциемия	Отсутствие нагрузки на скелет	Снижается активность остеобластов и не меняется - остеокластов, что приводит к усилению резорбции кости.	Гиперкальциемия, остеопения, нарушение функции почек.	Гимнастика, массаж, потребление большого количества жидкости. При тяжелой гиперкальциемии – консервативное лечение
Тиреотоксикоз	У 15-20% больных	Усиление резорбции кости под влиянием избытки T_4	Клиника тиреотоксикоза, рентгенологические признаки остеопороза	Лечение основного заболевания.
Феохромоцитома	Снижение ОЦК, гемоконцентрация.	Избыточная секреция ПТГ, вызванная катехоламинами	Клиника феохромоцитомы, рентгенологические признаки остеопороза	Лечение основного заболевания.
II. Пониженная экскреция кальция с мочой				
Семейная доброкачественная гиперкальциемия (гетерозиготная гипокальцийурическая гиперкальциемия)	Аутосомно-доминантное Мутации генов на 3q или 19p с дефектом рецептора Ca^{++} на паратиреоцитах или клетках почечных канальцев.	Избыточная секреция ПТГ в результате снижения чувствительности клеток к кальцию и усиление реабсорбции кальция в почках.	Выявляют случайно. Иногда бывают запоры и плохие прибавки в весе.	Не требуется
Гиперпаратиреоз новорожденных (гомозиготная гипокальцийурическая гиперкальциемия)	Аутосомно-рецессивное Дефект такой же, как предыдущий, но в гомозиготной форме.	Чаще болеют дети больных семейной доброкачественной гиперкальциемией.	Тяжелая гиперкальциемия, аномалии скелета, задержка психомоторного развития, умственная отсталость.	Паратиреоидэктомия с последующим лечением препаратами кальция и витамина D.

Синдром Бернетта (молочно-щелочной синдром)	Одновременный прием в больших дозах препаратов кальция и всасывающихся антацидов.	Повышение кальция приводит к усилению экскреции натрия, дегидратации, алкалозу, при котором усиливается реабсорбция кальция в почках	Гиперкальциемия, алкалоз, нарушение функции почек.	Регидратация, лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта
III. Усиление всасывания кальция в кишечнике				
Идиопатическая гиперкальциемия новорожденных (Синдром Вильямса)	Мутации гена эластина на 7q11.23	Повышена чувствительность тканей-мишеней к $1,25(OH)_2D_3$ и его уровень в крови	Надклапанный стеноз аорты и периферических ветвей легочной артерии, лицо эльфа, умственная отсталость. Гиперкальциемия исчезает после 1 года.	Ограничение потребления кальция и витамина D. При выраженной гиперкальциемии – глюкокортикоиды.
Гипервитаминоз D	Избыточная доза витамина D в результате ошибки или повышенной чувствительности (обездвиженность, ХПН).	Накопление $25,(OH)D_3$, усиление всасывания кальция, кальцийурия	Гиперкальциемия, анорексия, увеличение печени, кардиопатия, поражение почек, остеопатия.	Ограничение потребления кальция, отмена витамина D. При выраженной гиперкальциемии – глюкокортикоиды.
Грануломатозы	Саркоидоз, туберкулез, кандидоз и др.	Эктопический синтез $1,25\ (OH)_2\ D_3$	Умеренная гиперкальциемия	Инфузионная терапия, кетоконазол, блокирующий синтез $1,25\ (OH)_2\ D_3$
IV. Другие причины				
Хроническая недостаточность надпочечников	Снижение ОЦК, гемоконцентрация, снижение скорости клубочковой фильтрации	Вымывание кальция из кости при повышении чувствительности к витамину D.	Умеренная гиперкальциемия	Лечение основного заболевания
Длительное парентеральное питание				Постоянный контроль.

Таблица 2.10.

Лабораторная диагностика гиперкальциемии у детей

Заболевание	***Лабораторные показатели***				
	Фосфат сыворотки	$25(OH)D_3$	$1.25(OH)_2D_3$	$ПТГ_{1-84}$	Кальций в моче
Идиопатическая гиперкальциемия новорожденных (Синдром Вильямса)	N	N	N или↑	N	↑
Гиперпаратиреоз новорожденных (гомозиготная гипокальцийурическая гиперкальциемия)	N,↑или↓	N или↓	N	N или↑	↓
Первичный гиперпаратиреоз	N или↓	N или↑	↑	↑	N или↑
Семейная доброкачественная гиперкальциемия (гетерозиготная гипокальцийурическая гиперкальциемия)	N,↑или↓	N или↓	N	N или↑	↓
Злокачественные новообразования (паранеопластическая гиперкальциемия)	N или↓	N или↓	↓	↓	↑
Иммобилизационная гиперкальциемия	N	N	↓	↓	↑
Гипервитаминоз D		↑↑	N, ↑	↓	↑↑
Тиреотоксикоз			↓	↓	
Синдром Бернетта (молочно-щелочной синдром)				↓	
Грануломатозы			↑		

2.4.1. ***Лечение*** гиперкальциемии направлено с одной стороны, на максимально быстрое снижение уровня кальция в крови путем усиления его экскреции и/или поступления в костную ткань. С другой стороны, необходимо устранение причин гиперкальциемии. Необходимо ограничение потребления продуктов, содержащих повышенное количество кальция, прекращение приема препаратов витамина D. При тяжелой гиперкальциемии для нормализации экскреции кальция проводят инфузию изотонического раствора хлорида натрия (подросткам до 4 л в сутки), и одновременно назначают фуросемид внутривенно по 1 мг/кг 1-4 раза в сутки). С этой же целью показано назначение препаратов глюкокортикоидов (преднизолон в дозе 2 мг/кг массы тела внутривенно, внутримышечно или

внутрь). Для подавления резорбции костной ткани эффективно применение препаратов кальцитонина (миокальцик в первые сутки вводят из расчета 5-10 МЕ/кг/сут. внутривенно капельно в изотоническом растворе натрия хлорида каждые 6-12 часов, затем в той же суточной дозе внутримышечно 1-2 раза в день). Если указанное лечение оказывается неэффективным, применяют дифосфонаты и пликамицин.

После устранения опасной для жизни гиперкальциемии при первичном гиперпаратиреозе проводят хирургическое лечение. В случаях, когда причину гиперкальциемии устранить невозможно, например, при метастазах опухолей или ОПН, рекомендуют продолжительное применение препаратов кальцитонина, в том числе и интраназально.

2.5. ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ, ВЫЗВАННОЕ СИСТЕМНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА

Заболевания костной системы, обусловленные нарушением метаболизма в костной ткани можно разделить на две группы: заболевания, сопровождающиеся уменьшением массы костной ткани - **остеопения** и разрастанием костной ткани - **остеопетроз**.

2.5.1.

Остеопения *- клиническое, лабораторное и рентгенологическое понятие, означающее ненормально низкую массу костной ткани. Различают два типа остеопении:* ***остеопороз и остеомаляция***

Иногда термин остеопения применяют для обозначения потери костной массы после созревания скелета, а недостаточное образование костной ткани в период роста называют гипостоз. Различают два типа остеопении:

1. *Остеопороз* характеризуется преимущественной потерей органического матрикса и в меньшей степени минеральных веществ костной тканью в результате низкой активности остеобластов. При остеопорозе происходит истончение балок губчатого и компактного вещества кости, нарушается связь между пересекающимися балками, отдельные балки могут перфорироваться и ломаться, кость становится хрупкой, повышается риск переломов.
2. *Остеомаляция* вызвана недостаточной минерализацией костной ткани. При этом накапливается слабо минерализованный органический матрикс, кость теряет жесткость и легко деформируется.

У большинства больных с остеопенией обычно выявляют оба типа нарушения костной ткани, но часто преобладает какой-либо один. Кроме того, при остеомаляции (реже остеопорозе) обнаруживают ф*иброзно-кистозный остеит,* развивающийся в результате усиленной резорбции органического матрикса и минеральных веществ костной ткани и замещения ее фиброзной тканью.

Заболевания, сопровождающиеся *системным остеопорозом* разделяют на первичные и вторичные. Первичный остеопороз обусловлен первичным нарушением перестройки костной ткани и у детей встречается редко. Вторичный остеопороз бывает компонентом ряда наследственных заболеваний, а чаще развивается вследствие длительной обездвиженности после тяжелой травмы, лечения глюкокортикоидами, при лейкозе и других злокачественных новообразованиях. Рентгенологически остеопороз обычно оценивают визуально по плотности изображения кости на рентгенограмме, в первую очередь поясничного и грудного отделов позвоночника. При системном остеопорозе кость выглядит более прозрачной, чем в норме, костные перекладины истончены, рисунок губчатого вещества выглядит более нежным, а при тяжелом остеопорозе исчезает, корковое вещество истончается, и его тень становится более контрастной. Различают остеопороз легкой степени - снижение плотности губчатого вещества тел позвонков при нормальной плотности компактного вещества; умеренной - вогнутость верхней и нижней поверхности позвонков из-за истончения субхондральных зон и давления межпозвоночных дисков («рыбьи позвонки») и тяжелой степени - множественные компрессионные переломы позвонков с клиновидной деформацией.

Клинически остеопороз проявляется повышенной хрупкостью костей и, следовательно, склонностью к переломам даже при незначительной травме.

Характеристика основных форм остеопороза у детей приведена в таблице 2.11.

Таблица 2.11.

Характеристика типов остеопороза у детей

Тип	Причина	Возраст появления остеопороза	Клиника
Первичный остеопороз			
Идиопатический остеопороз, ювенильная форма	Приобретенное заболевание с генетической предрасположенностью	Препубертатный	Компрессионные переломы позвонков или длинных трубчатых костей. Биохимических нарушений нет, все проявления исчезают после полового созревания.

Вторичный остеопороз			
Несовершенный остеогенез	Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный. Мутации генов, кодирующих цепи про-α-1 и про-α-2 коллагена I типа (17q21.31-q22.05 и 17q21.3-q22.1)	От внутриутробного до подросткового	При II типе несовершенного остеогенеза при рождении имеются множественные переломы длинных трубчатых костей, после заживления которых возникает их деформация. Типичны мертворождения и гибель детей в периоде новорожденности. Типы I, III и IY проявляются ломкостью длинных трубчатых костей, ребер, ключиц при минимальной травме в более позднем возрасте. Могут быть голубые склеры, тугоухость, дисплазия зубов. Уровни Са и фосфата в крови нормальные.
Гипогонадизм	Врожденные и приобретенные формы	Пубертатный	Выявляют рентгенологически.
Гомоцистинурия	Аутосомно-рецессивный тип наследования. Дефект гена цистатионсинтетазы (21q22.3)	После 10 лет	Марфаноидный фенотип, частые переломы и деформации костей, подвывих хрусталика, умственная отсталость. Повышена концентрация метионина, гомоцистеина и гомоцистина в моче и снижен уровень цистина в крови. Уровни Са и фосфата в крови нормальные.
Стероидный остеопороз	Избыток эндогенных или экзогенных глюкокортикоидов	Любой	Клиническая картина синдрома Иценко-Кушинга, снижение скорости роста, в тяжелых случаях - патологические переломы.
Гипокинетический (иммобилизационный) остеопороз	Длительный постельный режим	Любой	Обычно выявляют рентгенологически, Может сопровождаться гиперкальциемией.
Злокачественные	Лейкоз,	Любой	Обычно выявляют

новообразования	нейробластома и другие		рентгенологически, но возможны патологические переломы.

Рентгенологически *системную остеомаляцию* у взрослых, прежде всего, можно обнаружить в позвонках и костях таза. При выраженной остеомаляции изменения появляются во всех костях, включая мелкие кости кистей и стоп. Рентгенологически имеется повышенная прозрачность кости, трабекулярный рисунок становится нечетким, корковое вещество диафизов истончается и приобретает слоистый вид, между корковым веществом и мягкими тканями отсутствует четкая граница, расширяется просвет костномозгового канала длинных трубчатых костей, и измененные кости изгибаются и искривляются. Обычно на выпуклых сторонах дугообразно искривленных костей появляются лоозеровские зоны перестройки (псевдопереломы длинных трубчатых костей, костей таза и лопаток). Иногда (преимущественно при тяжелом гиперпаратиреозе) обнаруживают субпериостальную резорбцию компактного вещества фаланг. При длительной остеомаляции возникает фиброзно-кистозный остеит, характеризующийся появлением мелкоочаговых, неравномерных, густо расположенных, частично сливающихся между собой очажков разреженной костной ткани в участках с преобладанием губчатого вещества кости. У детей в первую очередь нарушается минерализация эпифизарного хряща, поэтому эпифизы утолщаются и деформируются, а на рентгенограммах определяется нечеткость зон предварительного обызвествления, дистальные отделы метафизов и эпифизы имеют изъеденные очертания.

Клинически остеомаляция проявляется деформацией костей, испытывающих статическую нагрузку, в первую очередь бедер и голеней. Динамические нагрузки могут привести к переломам и псевдопереломам (захватывают только компактное вещество кости). Основной причиной системной остеомаляции, а в тяжелых случаях в сочетании с остеопорозом и фиброзно-кистозным остеитом является первичный, вторичный или третичный гиперпаратиреоз.

Первичный гиперпаратиреоз обусловлен гиперплазией околощитовидных желез, опухолью (аденома, рак) одной или нескольких околощитовидных желез или быть компонентом множественной эндокринной неоплазии (МЭН) I или II-а типа. В детском возрасте преобладающая причина повышенной секреции ПТГ - гиперплазия околощитовидных желез. При первичном гиперпаратиреозе нарушен механизм подавления секреции ПТГ в ответ на гиперкальциемию, поскольку порог чувствительности гиперплазированных или опухолевых клеток к кальцию значительно повышен или отсутствует. Избыток ПТГ ускоряет резорбцию костной ткани, снижает реабсорбцию фосфата в почках, в результате чего развивается гиперкальциемия, гипофосфатемия,

гиперкальцийурия и фосфатурия. Помимо этого усиливается всасывание Са в кишечнике под влиянием избытка $1,25(OH)_2$ D_3, что еще больше усиливают гиперкальциемию.

Поражение костной системы при гиперпаратиреозе клинически выявляют у 10-25% больных. Характерна деформация всех костей скелета, проявляющаяся в первую очередь в костях, испытывающих большую нагрузку (бедра, голени, стопы, кости таза). У остальных нарушения костной системы определяют при рентгенологическом обследовании (рентгенологические признаки остеомаляции, фиброзно-кистозный остеит) и денситометрии (значительное снижение плотности костной ткани). У 40-50% больных выявляют мочекаменную болезнь или нефрокальциноз, у 30-50% - артериальную гипертензию, у 25% - язвенную болезнь преимущественно двенадцатиперстной кишки. Примерно у 50% больных имеется гиперкальциемия, и гораздо реже выявляют катаракту, хондрокальциноз, анемию. Диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза см. стр.

Вторичный гиперпаратиреоз развивается в ответ на гипокальциемию, обусловленную недостаточностью витамина D, которая приводит к нарушению всасывания кальция в кишечнике. В результате снижаются концентрации кальция, фосфата и $25(OH)D_3$ в сыворотке, увеличивается активность щелочной фосфатазы и уровень ПТГ, уменьшается канальцевая реабсорбция фосфата и экскреция кальция. В детском возрасте вторичный гиперпаратиреоз развивается при рахите, наследственных вариантах нарушения метаболизма и чувствительности к витамину D, заболеваниях желудочно-кишечного тракта (целиакия, резекция кишечника), врожденных и приобретенных заболеваниях почек (первичная гипофосфатемия вследствие генетических дефектов канальцевой реабсорбции фосфата, синдром Дебре-де Тони-Фанкони, почечный канальцевый ацидоз, ХПН), длительном приеме антацидов, противосудорожных препаратов (фенобарбитал, фенитоин), интоксикации алюминием, некоторых опухолях, миеломной болезни и чаще всего при наличии нескольких факторов, например, недостаточность витамина D в пище и приеме противосудорожных препаратов или в сочетании с заболеванием желудочно-кишечного тракта.

Нарушение минерализации костей при ***рахите*** вызвано дефицитом кальция, фосфата или обоих веществ во внеклеточной жидкости. Дефицит кальция может быть вызван недостаточностью витамина D, дефектами метаболизма витамина D или резистентностью тканей-мишеней к $1,25(OH)_2$ D_3. В результате снижается всасывание кальция в кишечнике и его мобилизация из костной ткани, приводящие к гипокальциемии. Гипокальциемия стимулирует секрецию ПТГ, и при умеренном дефиците витамина D уровень кальция в крови постепенно нормализуется за счет усиления резорбции кости, но при этом развивается фосфатурия и в тяжелых случаях – гипофосфатемия. Таким образом, формируется

вторичный гиперпаратиреоз с несколькими вариантами нарушений обмена кальция и фосфата: кальцийпенический, с нормальными показателями кальция и фосфата в крови и фосфопенический. Крайняя степень нарушений встречается очень редко и характеризуется снижением и кальция и фосфата.

Клиническая картина рахита включает: *поражение костей* (симптомы: остеомаляции – податливость костей черепа и краев родничков, краниотабес, брахицефалия, деформации костей черепа, ключиц, конечностей, плоский таз, эрозии и кариес зубов; остеоидной гиперплазии – лобные и теменные бугры, реберные «четки», надмыщелковые утолщения голеней, «браслетки» на предплечьях, «нити жемчуга» на пальцах; гипоплазии – позднее закрытие родничков и прорезывание зубов, коротконогость), приводящие к деформации в грудном возрасте - плоских костей черепа, после 3-месячного возраста – ребер и грудины, в дальнейшем – длинных трубчатых костей, позвоночника; *нарушения ЦНС* (задержка моторного развития, повышенная нервно-мышечная возбудимость, а при гипокальциемической форме – судороги, ларингоспазм); а также *мышечную гипотонию*, увеличение печени, селезенки. Клиническая и лабораторная характеристика заболеваний, сопровождающихся вторичным гиперпаратиреозом, приведена в таблице 2.12

Таблица 2.12.

Клиническая характеристика рахита и наиболее частых форм рахитоподобных заболеваний у детей

Синдром	Клиника	Причины
Витамин-D дефицитный рахит: а) кальцийпенический, б) фосфопенический, в) с нормальным уровнем Са и Р в крови	Остеомаляция, остеоидная гиперплазия, задержка роста, повышенная нервно-мышечная возбудимость, вегетативные расстройства	Недостаточное образование витамина D в коже и потребление его с пищей. Дополнительные факторы - дефицит других витаминов, заболевания ЖКТ, печени, прием противосудорожных препаратов, отсутствие массажа и гимнастики.
«Вторичный» дефицит витамина D	Проявляется в любом возрасте синдромом остеомаляции, иногда гипокальциемией в результате нарушения всасывания и/или образования активных метаболитов витамина D.	Синдром мальабсорбции при целиакии, муковисцидозе, других заболеваниях, хронический панкреатит, заболевания печени, почек, терапия фенобарбиталом, финлепсином и т.д.

Витамин-D зависимый рахит I типа, болезнь Прадера.	То же + симптомы гипокальциемии с первых месяцев жизни; бывают псевдопереломы, гипоплазия зубной эмали.	Наследование аутосомно-рецессивное, ген локализован на 12 хромосоме. Дефект 1-α-гидроксилазы приводит к нарушению синтеза $1,25(OH)_2\ D_3$
Витамин-D зависимый рахит II типа, болезнь Брукса	То же + тотальная алопеция, задержка роста	Наследование аутосомно-рецессивное, имеется резистентность органов-мишеней к $1,25(OH)_2\ D_3$
Витамин D-резистентный рахит, гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет)	О-образная деформация ног со второго год жизни, общий остеопороз, мышечная слабость, задержка роста. Есть формы с началом на 1-ом году или после 6 лет.	Наследуется доминантно, сцепленно с Х-хромосомой (Xp22). Нарушена реабсорбция фосфата в почечных канальцах, возможно, образование $1,25(OH)_2\ D_3$.
Гипофосфатемическое поражение костей	Деформации конечностей менее тяжелые, задержки роста нет	Наследование аутосомно-доминантное
Гипофосфатемическое поражение костей с гиперкальциурией	То же + мышечная слабость, признаки остеопении	Наследование аутосомно-рецессивное
Почечный тубулярный ацидоз I типа, синдром Батлера-Олбрайта	Выявляют на 2-3 году жизни: задержка роста, кризы обезвоживания и полиурии, рахитоподобные изменения костей и их переломы, нефрокальциноз	Наследование аутосомно-доминантное, нарушена ацидогенетическая функция дистальных почечных канальцев.
Почечный тубулярный ацидоз II типа, синдром Лайтвуда	С 3-18 месяцев: рвота, анорексия, периодически гипертермия, отставание в росте, тяжелые деформации костей	Х-сцепленный, рецессивный, может быть спорадическим; нарушена реабсорбция бикарбонатов в проксимальных канальцах
Гипофосфатазия	При врожденной летальной и инфантильной формах уже при рождении укорочены трубчатые кости и нарушена оссификация всех костей скелета. При поздней форме - деформация ног, низкорослость, дефекты зубов, переломы.	Наследование аутосомно-рецессивное, ген картирован на 1 хромосоме.

Глюкозо-фосфат-аминовый диабет, болезнь или синдром де Тони – Дебре - Фанкони	Проявляется после 6 месяцев: потеря аппетита, рвота, слабость, вялость, субфебрилитет, гипотрофия, задержка роста и умственного развития, снижение АД, жажда, полиурия, дегидратация, деформации костей, позвоночника, переломы. В исходе - ХПН.	Наследование аутосомно-доминантное, митохондриальный ферментативный дефект в цикле Кребса. Вторичный синдром может быть обусловлен аномалиями строения проксимальных канальцев, отравлением солями тяжелых металлов и др.
Почечная остеодистрофия	Признаки остеомаляции, остеопороза, фиброзно-кистозного остеита и остеосклероза в любой комбинации.	Хроническая почечная недостаточность любой этиологии

Лабораторные показатели, позволяющие дифференцировать различные формы рахита, приведены в таблице 2.13.

Таблица 2.13.

Лабораторные показатели при рахите и наиболее частых формах рахитоподобных заболеваний у детей

Синдром	В крови			В моче		$ПТГ_{1-84}$	$25(OH)D_3$	$125(OH)_2D_3$	Примечание
	Ca	P	ЩФ	Ca	P				
Витамин-D дефицитный рахит									
а) кальцийпенический	↓	N,↓	↑	↓	↑	↑	↓	↓	↓ лимонной кислоты
б) фосфопенический	N	↓	↑	↓,N	↑	↓	↓	↓	↓ лимонной кислоты
в) с нормальным Ca и P	N	N	↑	↓,N	↑	↑	↓	↓	↓ лимонной кислоты
«Рахитоподобные» болезни и синдромы									
«Вторичный» дефицит витамина D	↓,N	↓	↑	↓	↑	↑	↓	↓	
Витамин-D зависимый рахит I типа	↓	N,↓	↑	↓	↑	↑	N	↓	↓ лимонной кислоты
Витамин-D зависимый рахит II типа	↓	↓	↑	↓	↑	↑	N	N	Слабый эффект больших доз витамина D_3
Гипофосфатемия (фосфат-диабет)	N,↓	↓	↑	N	↑	N	N	N	
Гипофосфатемическое поражение костей	N,↓	↓	↑	N	↑	N	N	N	Реабсорбция фосфатов улучшается под влиянием ПТГ

Гипофосфатемическое поражение костей с гиперкальциурией	↓	↓	↑	↑	↑	N	N	↑	
Почечный тубулярный ацидоз I типа	↓,N	↓	↑	↑	↑	↑	N	N	pH мочи >6,5, в крови – дефицит оснований
Почечный тубулярный ацидоз II типа	↓,N	↓	↑	↑	↑	↑	N	N	pH мочи может быть <6,5; повышена экскреция бикарбонатов
Синдром Дебре-де Тони –Фанкони	N,↓	↓	↑	↓	↑	↑	N	N	Аминоацидурия, глюкозурия, натрийурия, ацидоз
Почечная остеодистрофия*	N,↓	↑	↑	↓	↓	↑	N	↓	Ацидоз, гипопротеинемия

*При уремии, когда экскреция кальция нарушена, развивается гиперкальциемия. Гиперкальциемия возможна при длительном лечении гипофосфатемического Х-сцепленного рахита (фосфат-диабет) препаратами фосфора и витамина D.

Лечение вторичного гиперпаратиреоза заключается в назначении препаратов кальция и витамина D и, по возможности, устранение его причины. Во многих случаях эффективно назначение препаратов кальцитонина, хорошо улучшающего структуру костной ткани, однако следует помнить, что под влиянием кальцитонина снижается уровень кальция в крови и возможно развитие тетании. Поэтому препараты кальцитонина назначают после или на фоне лечения витамином D и кальцием.

2.5.2.

Остеопетроз *- разрастание костной ткани в результате нарушения резорбции кости.*

Термин ***остеопетроз*** объединяет группу заболеваний, сопровождающихся разрастанием костной ткани в результате нарушения резорбции, обусловленного дефектами остеокластов. Характерны гипокальциемия, гипофосфатемия и повышение уровня ПТГ (вторичный гиперпаратиреоз). Всасывание кальция в кишечнике усилено, но гипокальциемия сохраняется, поскольку ПТГ не активирует остеокласты. При рентгенографии и денситометрии костей обнаруживают их равномерное уплотнение и увеличение костной массы, компактное и губчатое вещество имеют одинаковую плотность. При гистологическом

исследовании биоптатов кости выявляют толстые прослойки неминерализованного органического матрикса. Иногда встречаются признаки остеомаляции. Количество остеокластов увеличено, но они малоактивны. Лечение не разработано. Характеристика форм заболевания приведена в таблице 2.14.

Таблица 2.14.

Клиническая характеристика остеопетроза

Нозологическая форма	Этиология	Клиника
Врожденный злокачественный остеопетроз (болезнь мраморных костей, рецессивный остеопетроз)	Аутосомно-рецессивный тип наследования	Внутриутробно компактное вещество костей врастает в костномозговые полости и замещает губчатое вещество. Типичны макроцефалия, панцитопения, гепатоспленомегалия, увеличение лимфоузлов. В результате склероза костей черепа развиваются тугоухость и слепота, парез лицевых мышц, задержка психомоторного развития. Больные живут максимум до 10-12 лет.
Генерализованный остеосклероз (болезнь Альберса-Шонберга, остеопетроз взрослых)	Аутосомно-доминантный тип наследования.	У 50% симптоматика отсутствует и заболевание выявляют случайно при рентгенографии. Характерны боли в костях, у 40% - патологические переломы, у10% - остеомиелит. При гиперостозе костей черепа - слепота, тугоухость, парез лицевых мышц.

Глава 3.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ГЛЮКОЗЫ

3.1. Гормональная регуляция обмена глюкозы.

Гомеостаз глюкозы контролируют несколько гормональных систем. С одной стороны это инсулин - основной гормон инкреторного аппарата поджелудочной железы, способствующий снижению уровня глюкозы в крови за счет усиления поглощения ее клетками, с другой - система контринсулярных (адреналин, соматостатин) и контррегуляторных (глюкагон, глюкокортикоиды, СТГ, тиреоидные и др.) гормонов, способствующих повышению концентрации глюкозы в крови.

Инсулин – это полипептид, состоящий из двух цепей (α-цепь содержит 21 аминокислотный остаток, β-цепь – 30), соединенных двумя дисульфидными мостиками. Ген инсулина картирован на коротком плече 11 хромосомы (11p15.5). Гормон синтезируется в β-клетках поджелудочной железы первоначально в виде препроинсулина, который в аппарате Гольджи превращается в проинсулин. В секреторных гранулах при участии протеолитических ферментов молекула проинсулина расщепляется на инсулин и С-пептид, накапливающихся в гранулах в эквимолярных количествах. По мере созревания гранул в β-клетках в присутствии ионов цинка происходит кристаллизация инсулина (образование димера, затем гексамера) и уменьшается концентрация проинсулина. Секреция инсулина осуществляется путем экзоцитоза, причем в кровоток попадают 3 основных продукта: инсулин, С-пептид, не обладающий сахароснижающим эффектом, и проинсулин, активность которого составляет примерно 10% активности инсулина.

Функция инсулина заключается в поддержании энергетического гомеостаза - обмена углеводов, аминокислот, кетоновых тел, свободных жирных кислот (СЖК), а также электролитов. Эффект инсулина опосредован инсулиновым рецептором, синтез которого определяет ген, расположенный на коротком плече 19 хромосомы (19p13.2). Благодаря неравномерному распределению рецепторов (в адипоцитах – около 500000, в гепатоцитах - до 250000, в эритроцитах и моноцитах 10000-20000 на клетку) эффект инсулина в различных тканях неодинаков.

Основной механизм действия инсулина в печени, жировой и мышечной ткани заключается в усилении транспорта глюкозы через клеточную мембрану. Скорость поступления глюкозы в клетки под влиянием инсулина возрастает в 20-40 раз за счет 5-10-кратного увеличения белков - транспортеров глюкозы (Glut.) в мембране при одновременном уменьшении их содержания в цитоплазме клетки. Инсулин способствует не только поступлению, но и окислению глюкозы в клетках печени и других тканей (стимулирует гликолиз). В мышечной ткани и печени регулирует накопление гликогена и тормозит гликогенолиз, а в жировой ткани и печени ускоряет синтез липидов и блокирует липолиз и кетогенез. Важный эффект инсулина

– анаболический. Инсулин стимулирует транспорт аминокислот через клеточную мембрану, синтез белка и тормозит глюконеогенез. В целом под влиянием инсулина снижается уровень глюкозы, СЖК, аминокислот, кетоновых тел в крови и ускоряется рост тканей, особенно жировой. Деградация инсулина происходит в печени и почках.

Регуляция секреции инсулина происходит на нескольких уровнях. Базальная (вне еды) секреция инсулина контролируется преимущественно на уровне гипоталамуса. После еды мощным стимулятором секреции инсулина является поступающие в кровь воротной вены глюкоза, некоторые аминокислоты, особенно аргинин и лизин, СЖК и кетоновые тела. Кроме того, на секрецию инсулина влияют гормоны ЖКТ (гастрин, секретин, панкреозимин, желудочный ингибиторный пептид и другие), и таким образом выброс инсулина после приема глюкозы внутрь значительно выше, чем при внутривенном введении. Существенное влияние на секрецию инсулина оказывают другие гормоны - глюкагон, соматостатин, СТГ, глюкокортикоиды, тиреоидные, плацентарный лактоген, эстрогены.

Второй гормон островков поджелудочной железы ***глюкагон*** (2q36-q37) синтезируется в α-клетках. Представляет собой полипептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков, не обладающий видовой специфичностью. Основные эффекты глюкагона реализуются в печени и заключаются в освобождении глюкозы из депо - стимуляции гликогенолиза, глюконеогенеза, кетогенеза и торможении утилизации глюкозы и синтеза гликогена. В жировой ткани глюкагон оказывает липолитическое действие и тормозит липогенез. Суммарный эффект глюкагона сводится к увеличению продукции эндогенной глюкозы и поступлению ее из печени в кровь. Таким образом, в период голодания или ограничения приема углеводов уровень глюкагона в крови возрастает, поддерживая нормогликемию. Регуляция секреции глюкагона, как и инсулина, осуществляется преимущественно глюкозой: гипергликемия тормозит, а гипогликемия стимулирует биосинтез и секрецию глюкагона. Некоторые гормоны ЖКТ (гастрин, нейротензин, вещество Р, бомбезин, холецистокинин, ЖИП, ВИП) усиливают секрецию глюкагона; секретин - угнетает.

В δ-клетках островкового аппарата поджелудочной железы синтезируется ***соматостатин*** (3q28), оказывающий паракринный эффект на α и β-клетки, угнетая секрецию и инсулина и глюкагона. Соматотатин оказывается фактором, обеспечивающим синхронное выделение основных гормонов в ответ на внешние стимулы, прежде всего гипо- и гипергликемию.

В островках Лангерганса имеются и другие виды клеток, в которых образуются гастрин (γ-клетки), ВИП, тиролиберин, СТГ-РГ.

Кортизол, адреналин, СТГ, тиреоидные гормоны способствуют повышению концентрации глюкозы в крови, прежде всего за счет активации глюконеогенеза в печени. Кроме того, кортизол тормозит поглощение

глюкозы тканями. В результате опосредованно повышается секреция инсулина.

Таким образом, в гуморальной регуляции гомеостаза глюкозы принимают участие множество гормонов, причем если инсулин способствует снижению ее уровня в крови, то остальные - повышению, в результате чего концентрация глюкозы в сыворотке крови поддерживается в сравнительно узких пределах, несмотря на длительное воздействие таких факторов, как голодание, переедание, стресс и др.

3.2. Диагностика нарушения гомеостаза глюкозы.

Исследование инкреторной функции поджелудочной железы включает ряд последовательно применяемых проб:

1. Определение глюкозы в крови натощак, после еды и экскреции ее с мочой.
2. Определение динамики глюкозы в крови после стандартной нагрузки глюкозой (в ходе стандартной пробы на толерантность к глюкозе) и проведение других функциональных проб.
3. Определение концентрации инсулина, С-пептида, глюкагона в крови натощак и в ходе стандартной пробы на толерантность к глюкозе.
4. Определение концентрации в крови и моче биохимических параметров, уровень которых частично контролируется инсулином: холестерин, липиды, ацетоуксусная и β-оксимасляная кислоты (кетоновые тела), лактат, показатели кислотно-основного состояния и др.
5. При регистрации стойкой гипогликемии показана визуализация поджелудочной железы (УЗИ, компьютерная томография, ангиография) и иногда диагностическая лапароскопия.

3.2.1. *Определение концентрации глюкозы в биологических жидкостях.*

Для установления факта нарушения концентрации глюкозы в крови достаточно исследовать ее уровень натощак после 9-10-часового голодания. Следует помнить, что более длительное (у взрослых свыше 16 часов) голодание приводит к повышению глюкозы в крови за счет усиления образования эндогенной глюкозы. Одновременно целесообразно определить уровень глюкозы в суточной моче (таблица 3.1.).

Таблица 3.1.

Уровни глюкозы в крови и моче у здоровых детей (Н.У.Тиц,1997)

Показатель	Уровни в крови (ммоль/л)

Возраст	Новорожденные		Дети 1-12 лет	Взрослые
Глюкоза сыворотки крови натощак, глюкозооксидазный метод	Пуповинная кровь	2,5-5,3	3,3-5,6	4,1-5,9
	Недоношенные в I сутки	1,7-3,3		
	Доношенные новорожденные в I сутки	2,2-3,3		
	Новорожденные старше 1 суток	2,8-4,4		
Глюкоза сыворотки крови через 2 часа после еды, глюкозооксидазный метод			<6,66	
Глюкоза в цельной крови натощак, глюкозооксидазный метод			3,5-5,3	
Глюкоза в цельной крови через 2 часа после еды, глюкозооксидазный метод			<7,8	
Диагностические полоски (Miles Ins, Dextrostix, Glucostix, Wisidex), капиллярная кровь, натощак			<5,6	
Диагностические полоски (One Touch, Accu-chek), капиллярная кровь, натощак			3,3-7,2	
Глюкоза в суточной моче			0,1-0,8 ммоль/л <2,8ммоль/сут	

3.2.2. *Функциональные тесты для исследования гомеостаза глюкозы.*

- *.Стандартная проба на толерантность к глюкозе (СПТГ).*

Тест позволяет исследовать реакцию β-клеток на стимуляцию глюкозой. До пробы в течение 3 дней больной получает обычное питание без ограничения углеводов. СПТГ проводят после ночного (от 6 до 10-12 часов) голодания. При проведении классической СПТГ кровь для определения глюкозы и гормонов берут натощак, через 30, 60, 90 и 120 минут после приема глюкозы внутрь в дозе 1,75 г/кг массы тела (не более 75г.). При упрощенном варианте, предложенном Комитетом экспертов ВОЗ, уровень глюкозы в крови определяют натощак и через 2 часа после стандартной пероральной нагрузки глюкозой (таблица 3.2.). Пробу не проводят больным с диагностированным ранее сахарным диабетом.

Таблица 3.2.

Нормальные показатели СПТГ с пероральной нагрузкой глюкозой (Н.У.Тиц, 1997)

Время / Вид пробы	Уровень глюкозы в капиллярной крови	
	Классическая СПТГ	Упрощенный вариант
Натощак	3.9-5,8	<5,6
Через 30´	6,1-9,4	-
Через 60´	6,7-9,4	-
Через 90´	5,6-7,8	-
Через 120´	3,9-6,7	<7,8

- *Тест стимуляции С-пептида глюкагоном.*

Тест позволяет определить способность β-клеток секретировать инсулин. Уровень С-пептида в крови определяют натощак и через 3, 6, 15, 30 и 60 минут после внутривенного введения глюкагона в дозе 1 мг. У здоровых и больных сахарным диабетом с сохраненной секрецией инсулина уровень С-пептида повышается обычно на 6 минуте (таблица 3.3.). Таким больным лечение инсулином проводить не обязательно. Определение инсулина в ходе пробы не дает достоверных результатов. Чувствительность и специфичность пробы 94-96%.

Таблица 3.3.

Уровни С-пептида в крови и моче и результаты пробы с глюкагоном или СПТГ у здоровых и при сахарном диабете I и II типа.

Показатель / Время	Уровень С-пептида в крови (нмоль/л)		Уровень С-пептида в моче (нмоль/сут)
	Базальный	После стимуляции глюкозой (СПТГ) или глюкагоном	Базальный
Здоровые	0,1-1,22	≥3,0	≥ 10,0
Сахарный диабет I типа	↓↓ или не определяется	Не повышается	<3,0 (обычно<0,7)
Сахарный диабет II типа	N или ↑	≥3,0	<10,0
Сахарный диабет II типа с ожирением	N или ↑	≥3,0	≥20,0

- *Определение антител к антигенам β-клеток поджелудочной железы.*

Данное исследование не имеет значения для диагностики сахарного диабета, однако имеет прогностическое значение. Показано, что отсутствие любых типов аутоантител означает отсутствие риска заболеть сахарным диабетом I типа в течение 5 лет. Риск составляет 20% при обнаружении одного вида антител, 44%, если присутствуют два любых вида аутоантител и 100% при обнаружении трех видов аутоантител (таблица 3.4.).

Таблица 3.4.
Аутоантитела к антигенам β-клеток *(С.Эйдельман, 1999).*

Тип аутоантител	Частота выявления в доклиническом периоде ИЗСД, %	Период от обнаружения антител до клинических проявления диабета (годы)
АОК -аутоантитела к антигенам островковых клеток	60-80	12
кф-АОК - комплементфиксирующие аутоантитела к антигенам островковых клеток.	10-20	8
АПОК - аутоантитела к поверхностным антигенам островковых клеток	15-20	5
ААИ - аутоантитела к инсулину	30-60	8
GAD-65 - аутоантитела к изоформе глутаматдекарбоксилазы с мол. массой 65000	80-95	15
GAD-67 - аутоантитела к изоформе глутаматдекарбоксилазы с мол. массой 67000	60-80	10
IA-2 (синонимы ICF512, IA2β) - аутоантитела к триптическому фрагменту с мол. массой 44000	70-90	10-12
IA-2 - аутоантитела к триптическому фрагменту с мол. массой 37000.	70-90	10-12

*Сравнительная прогностическая ценность аутоантител и их комбинаций:
(GAD-65+IA-2+ААИ)>(GAD-65+IA-2)>(АОК+ААИ)>GAD-65>IA-2>АОК>кф-АОК>ААИ>АПОК

- *Тест с голоданием для подтверждения наличия гипогликемии.*

Пробу проводят только в стационаре. Голодание назначают на 18-24 часа (взрослым при отсутствии явной гипогликемии до 72 часов). Продолжительность голодания у новорожденных и грудных детей до 6 часов.

Утром после ночного перерыва в приеме пищи определяют уровень глюкозы, С-пептида и инсулина (ИРИ) в крови и далее каждые 1-2 часа контролируют уровень глюкозы. После появления клинических или лабораторных признаков гипогликемии повторно берут образец крови для определения глюкозы, С-пептида и ИРИ. Проба прекращается при снижении глюкозы в крови ниже 2,0 ммоль/л и/или появлении симптомов гипогликемии.

У здоровых уровень глюкозы в течение всего периода голодания выше 2,8 ммоль/л; инсулин снижается до 28 пмоль/л или не определяется, С-пептид снижен ниже 0,3 нмоль/л. Соотношение инсулин/глюкоза менее 38.

- **Проба с глюкагоном для дифференциальной диагностики гипогликемий**

Пробу проводят только в стационаре, утром натощак. Определяют концентрации глюкозы и инсулина натощак или в момент гипогликемии до начала лечения и через 3,6,15,20,30, и 60 минут после струйного в/в введения глюкагона в дозе 30 мкг/кг массы тела (не более 1 мг).

У здоровых через 3 - 15 минут происходит повышение уровня глюкозы более чем на 2,5 ммоль/л и инсулина до 500 пмоль/л. Через 30 – 60 минут после введения глюкагона концентрация глюкозы становится ниже исходной, а концентрация инсулина нормализуется. Симптомы гипогликемии отсутствуют.

Во время проведения пробы появляются симптомы гипогликемии, и у больных с инсуломами гипогликемия может быть тяжелой, в связи с чем необходимо иметь наготове шприц с 20-40% раствором глюкозы.

- **Тест толерантности к фруктозе**

Определяют уровень глюкозы (обязательно глюкозооксидазным методом) фосфата и лактата в крови натощак и через 30,60,90 и 120 минут после внутривенного введения 10% раствора фруктозы в течение 4 минут в дозе 200 мг/кг массы тела.

У здоровых изменений указанных параметров не происходит. При непереносимости фруктозы и дефиците фруктозо-1,6-дифосфатазы уровень глюкозы снижается до значений, характерных для гипогликемии, повышается уровень молочной кислоты и снижаются фосфаты.

Проба применяется для дифференциальной диагностики гипогликемий вследствие врожденных дефектов ферментов печени. В связи с возможностью тяжелой гипогликемии, пробу проводят только в стационаре.

3.2.3. *Другие биохимические показатели.*

Таблица 3.5.

Содержание гормонов и метаболитов в крови у здоровых детей, исследуемых при нарушениях гомеостаза глюкозы

(Н.У.Тиц,1997).

Метаболит	Нормальные значения
Лактат	0,9-1,7 ммоль/л
Пируват	34-103 ммоль/л
β-оксимасляная кислота	20-270 мкмоль/л
Мочевая кислота	120-400 мкмоль/л
Ацетоуксусная кислота	менее 0,1 ммоль/л
Глицерол	0,06-0,23 ммоль/л
Фруктоза	55,5-333 мкмоль/л

Галактоза (новорожденные)	0-1,11 мкмоль/л
(старше 1 месяца)	менее 0,28 мкмоль/л
Аланин	99-545 мкмоль/л
Свободные жирные кислоты	0,28-0,89 ммоль/л
Триглицериды	0,34-1,67 ммоль/л
Холестерин	2,95-5,3 ммоль/л
Общий карнитин	36-41 мкмоль/л
Кетоновые тела в моче	нет
*Hb A_1	5,0-7,7% общего Hb
*Hb A_{1c}	4,0-5,2% общего Hb

*Hb - гемоглобин гликозилированный. Этот показатель отражает среднюю концентрацию глюкозы в крови за предшествующие 4-8 недель. Диагностического значения не имеет, но полезен для долговременного контроля за течением сахарного диабета.

3.2.4. Определение концентрации в крови гормонов, регулирующих гомеостаз глюкозы.

Таблица 3.6.

Базальные уровни гормонов, регулирующих гомеостаз глюкозы
(Н.У.Тиц,1997)

Гормоны (РИА) Возраст	Нормальные значения	
	2-12 лет	Взрослые
Инсулин иммунореактивный (ИРИ)	<10мкЕд/мл (<69пмоль/л)	<35мкЕд/мл (<243пмоль/л)
Инсулин свободный	<13мкЕд/мл (<90пмоль/л)	<17мкЕд/мл (<118пмоль/л)
Отношение ИРИ:глюкоза	мкЕд/мл: мг% < 0,3 молярное отношение < $38x10^{-9}$	
С-пептид *	0,78 – 1,89 нг/мл (0,1-1,22 нмоль/л)	
С-пептид в суточной моче	21,5± 6,8; обычно ≥ 10 (нмоль/сут)	
Проинсулин	2,0-2,6 пмоль/л	
Глюкагон сыворотки	0-148 пг/мл	20-100 пг/мл
Кортизол в 8 часов	83-580 нмоль/л	
в 20 часов	50% от уровня в 8 часов	
Глюкагон в амниотической жидкости	18-22 недели - 43±10 пг/мл 36-40 недель - 117±38 пг/мл	

***** С-пептид - фрагмент молекулы проинсулина, секретируется β-клетками поджелудочной железы в эквимолярных с инсулином количествах. Концентрация С-пептида в крови нередко служит более точным показателем функции β-клеток, чем определение концентрации инсулина,

например, у больных, получающих инсулинотерапию.

3.2.5. *Нормальные показатели углеводного обмена у беременных.*

Особенности обмена, главным образом, углеводов и жиров во время беременности становятся факторами, обусловливающими особенности обследования этой группы пациентов и трактовки полученных данных. Известно, что энергетические потребности зародыша, плаценты и плода обеспечиваются преимущественно за счет глюкозы из организма матери. По мере увеличения срока беременности уровень глюкозы в крови матери натощак снижается. Дополнительной причиной гипогликемии натощак становится торможение глюконеогенеза из-за снижения уровня аминокислот в крови. Начиная со второго триместра беременности, происходит повышение уровня глюкозы в крови после еды, обусловленное плацентарными гормонами (прогестероном, эстрогенами, плацентарным лактогеном и др.), т.е. развивается гипергликемия вследствие физиологической инсулинорезистентности. Именно длительная гипергликемия после еды стимулирует развитие на 10-13 неделях беременности островкового аппарата поджелудочной железы плода и секрецию инсулина его β-клетками, поскольку инсулин матери в отличие от глюкозы, через плаценту не проникает. Под влиянием плацентарных гормонов у здоровых беременных усиливается липолиз и кетогенез, при этом β-оксимасляная и ацетоуксусная кислоты (кетоновые тела) свободно проходят через плаценту и используются печенью и мозгом плода как источники энергии. Таким образом, умеренные гипогликемия, гипергликемия и метаболический ацидоз являются типичными изменениями обмена у здоровых беременных.

- *Часовая проба на толерантность к глюкозе (*чПТГ).

Пробу проводят в любое время суток, но не ранее, чем через 2 часа после еды. Внутрь дают 50,0 г глюкозы (в растворе) и через 60 минут берут кровь из вены для определения глюкозы плазмы.

- *3-часовая проба на толерантность к глюкозе*

Пробу проводят утром натощак после 12-часового голодания. Определяют уровень глюкозы в капиллярной крови или в плазме натощак, через 1, 2 и 3 часа после приема внутрь 100 г глюкозы (в растворе).

Таблица 3.7.

Нормальные показатели СПТГ у беременных

(рекомендации Американской диабетической ассоциации, 1998).

Вид обследования	Показания	Уровень глюкозы в капиллярной крови (ммоль/л)	Уровень глюкозы в плазме (ммоль/л)
Глюкоза крови натощак	• беременность 24-28 недель у всех женщин • при обращении у беременных из группы риска • при наличии симптомов сахарного диабета	3,5 – 5, 0	4,2 – 5,8
Часовая ПТГ	• Беременным из группы риска при обращении и на 30 неделе • При подозрении на сахарный диабет	Не исследуют	< 7,8
3-часовая ПТГ	• Проводят как заключительный этап обследования при подозрении на сахарный диабет.	0′ < 5,0 60′ < 9,1 120′< 8,0 180′< 7,0	0′< 5,8 60′< 10,5 120′< 9,2 180′< 8,0

Нарушения гомеостаза глюкозы *могут проявляться двумя синдромами -* **гипергликемией и гипогликемией.**

3.3. ГИПЕРГЛИКЕМИЯ

Гипергликемию *у детей и взрослых диагностируют при повышении уровня глюкозы в пробе крови, взятой натощак, выше 5,8 ммоль/л или через 2 часа после еды выше 7,8 ммоль/л. У беременных женщин см. таблицу 3.11.*

Выделяют ***хроническую и транзиторную гипергликемию***. Заболевания, сопровождающиеся хронической гипергликемией, объединяют термином ***сахарный диабет***. Транзиторная или функциональная гипергликемия обычно кратковременная, и ее выявляют, как правило, случайно.

Таблица 3.8.

Диагностические критерии сахарного диабета

Рекомендации комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету, 1985	Рекомендации Международного комитета экспертов при Американской диабетической ассоциации, 1997
Симптомы диабета + уровень глюкозы в случайной пробе крови ≥ 11,1ммоль/л	
ИЛИ	
Уровень глюкозы в плазме натощак (минимум 8 часов после еды) не менее, чем в двух исследованиях в разные дни ≥ 7,8 ммоль/л	Уровень глюкозы в плазме натощак (минимум 8 часов после еды) не менее, чем в двух исследованиях в разные дни ≥ 7,01ммоль/л
ИЛИ	
Уровень глюкозы в плазме или капиллярной крови через 2 часа после приема глюкозы в дозе 75 г (1,75 г/кг массы тела, но не более 75 г.) ≥ 11,1 ммоль/л	

Таблица 3.9.

Критерии диагностики сахарного диабета по результатам стандартной пробы на толерантность к глюкозе (СПТГ)

(рекомендации Комитета экспертов ВОЗ, 1985)

Время	Больные явным сахарным диабетом	Нарушение толерантности к глюкозе
Уровень глюкозы в цельной капиллярной крови (ммоль/л)		
Натощак	≥6,7	<6,7
Через 120′ после приема глюкозы	≥11,1	7,8 - 11,1
Уровень глюкозы в цельной венозной крови (ммоль/л)		
Натощак	≥6,7	<6,7
Через 120′ после приема глюкозы	≥10,0	6,7-10,0
Уровень глюкозы в плазме венозной крови (ммоль/л)		
Натощак	≥7,8	<7,8
Через 120′ после приема глюкозы	≥11,1	7,8-11,1
Уровень глюкозы в плазме капиллярной крови (ммоль/л)		
Натощак	≥7,8	<7,8
Через 120′ после приема глюкозы	≥12,2	8,9-12,2

Таблица 3.10.

Оценка результатов классической стандартной пробы на толерантность к глюкозе (СПТГ)

по критериям Американской диабетической ассоциации (1998).

Глюкозу назначают в дозе 1,75 г/кг массы тела, не более 75 г.

Проба	Классическая СПТГ			Упрощенный 2-часовой тест
	Глюкоза в плазме крови (ммоль/л)			Глюкоза в капиллярной крови (ммоль/л)
Время забора крови	Натощак	Через 30′, 60′ и 90′ после приема глюкозы.	Через 120′ после приема глюкозы.	Через 120′ после приема глюкозы
Норма	<6,1	<11,1	<7,8	<7,8
Нарушение толерантности к глюкозе	6,1-6,99	≥11,1	7,8-11,09	7,8-11,09
Сахарный диабет	≥ 7,0	≥11,1	≥11,1	≥11,1

Таблица 3.11.

Критерии диагностики сахарного диабета у беременных
(рекомендации Американской диабетической ассоциации, 1998).

Вид обследования	Уровень глюкозы в капиллярной крови (ммоль/л)	Уровень глюкозы плазмы (ммоль/л)	Диагноз. Последовательность диагностических мероприятий.
Глюкоза крови натощак	3,5 – 5, 0	4,2 – 5,8	Сахарного диабета нет
	5,0 – 10,6	5,8 – 11,1	Проводят чПТГ
	>10,6	>11,1	Диагностируют сахарный диабет
Часовая ПТГ (чПТГ)	Не исследуют	<7,8	Нарушения толерантности к глюкозе нет.
		7,8-10,6	Показана 3-часовая СПТГ
		>10,6	Диагностируют сахарный диабет, но при отсутствии клинических симптомов проводят 3-часовую СПТГ.
3-часовая СПТГ	0′ < 5,0 60′ < 9,1 120′< 8,0 180′< 7,0	0′< 5,8 60′< 10,5 120′< 9,2 180′< 8,0	Сахарного диабета нет.
	Уровень глюкозы выше нормы в любых двух и более пробах крови		Диагностируют сахарный диабет.
	Уровень глюкозы выше нормы в одной из проб.		Нарушенная толерантность к углеводам.

3.3.1. ***Сахарный диабет - общее название ряда заболеваний, характеризующихся нарушением метаболизма, прежде всего макроэргических соединений - углеводов и жира*****.** Для всех форм сахарного диабета типично нарушение толерантности к глюкозе и

потенциальная возможность развития осложнений в результате нарушений обмена глюкозы и липидов.

В соответствии с рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету, во всем мире применяется единая классификация этого заболевания. В последнее время предлагают использовать термины "Сахарный диабет I типа" и "Сахарный диабет II типа" вместо инсулинозависимый (ИЗСД) и инсулинонезависимый (ИНСД) сахарный диабет. Использование новой терминологии предполагает выяснение у конкретного больного патогенеза заболевания, например, иммунологических нарушений (сахарный диабет I типа), секреции аномального инсулина или дефекта инсулиновых рецепторов (сахарный диабет II типа). Поскольку даже не все крупные клиники располагают возможностью иммунологической и молекулярно-генетической диагностики, во избежание путаницы рекомендуют рассматривать термины "Сахарный диабет I типа" и "Сахарный диабет II типа" как синонимы терминов ИЗСД и ИНСД ("Болезни органов эндокринной системы", под ред. И.И. Дедова, М., 2000, стр.159).

ИЗСД (сахарный диабет I типа) – заболевание, характеризующееся абсолютной недостаточностью инсулина вследствие деструкции β-клеток поджелудочной железы, приводящей к развитию хронической гипергликемии, другим метаболическим нарушениям вплоть до развития диабетического кетоацидоза.

В таблице 3.12. представлены данные по этиологии и патогенезу некоторых форм сахарного диабета I типа.

Таблица 3.12.

Сахарный диабет I типа (ИЗСД)

Этиология	Патогенез
А. *Иммунноопосредованный*	

Генетическая предрасположенность к сахарному диабету I типа обусловлена несколькими генами, располагающимися на разных хромосомах или в разных областях одной хромосомы, в том числе генами области HLA на коротком плече 6 хромосомы. Их принято называть «диабетогенными локусами». Известны более 10 диабетогенных локусов, носители которых имеют высокий риск заболевания, например: • Локус ИЗСД$_1$ (6p21) - часть области HLA, включающей гены HLA-DP, -DQ, -DR; гены TAP и LMP (контролирующие процессинг антигенов в антигенпредставляющих клетках), гены фактора некроза опухолей α и β. Показано, что более 95% представителей белой расы, больных ИЗСД, имеют аллели HLA –DR-3, -DR-4 либо DR-3/DR-4. Напротив, аллели HLA-DR-2 и DR-5 при ИЗСД выявляют редко. Наиболее четкая ассоциация СД I типа наблюдается с генами локуса DQA1*$_{0501}$ – DQB1*$_{0302}$. • Локус ИЗСД$_2$ (11p15) – промоторная область инсулина. • Локус ИЗСД$_{12}$ (2q) содержит ген CTLA-4 (белка, активирующего цитотоксические Т-лимфоциты). • Локус ИЗСД (7p15-p14) содержит ген β-цепи Т-клеточного рецептора (TCRG). • Локус ИЗСД (14q32.33) – ген тяжелой цепи иммуноглобулинов.	Точечные мутации в указанных генах могут приводить к нарушению иммунного ответа и развитию ***спонтанного аутоиммунного воспаления в β-клетках*****,** независимого от внешних факторов. Аутоиммунная реакция против β-клеток может быть ***индуцированной*** (вирусная инфекция, некоторые химические вещества). Весомые факторы риска диабета I типа - вирусные инфекции у матери во время беременности, в первую очередь краснуха. Обычно вирусная инфекция служит пусковым фактором аутоиммунной реакции против β-клеток. Аутоиммунное разрушение β-клеток – сложный многоэтапный процесс. Начальные его стадии пока не выяснены, но к моменту выявления сахарного диабета обнаруживают инсулит с инфильтрацией островков активированными лимфоцитами CD-8 (Т-супрессоры и цитотоксические Т-лимфоциты) и CD-4 (Т-хелперы), а также В-лимфоцитами, макрофагами и NK-лимфоцитами. Эти клетки образуют цитокины, которые либо опосредуют реакции против β-клеток, либо непосредственно их повреждают. Цитотоксическим эффектом обладают γ-интерферон, фактор некроза опухолей - β и интерлейкин-1. У большинства больных на ранних стадиях клинического периода ИЗСД и в доклиническом периоде обнаруживают аутоантитела к островковым клеткам и ряду белков мембраны и цитоплазмы β-клеток, что свидетельствует о наличии активной аутоиммунной реакции. В результате повреждения 85-90% β-клеток формируется абсолютная недостаточность инсулина.
B. Вирусиндуцированный	
Известны *β-цитотропные вирусы* (несколько вариантов Коксаки В, особенно В$_4$, вирусы эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы, кори, цитомегаловирус), способные вызвать лизис β-клеток.	Очень редко некоторые β-цитотропные вирусы вызывают разрушение β-клеток с быстрым развитием клиники сахарного диабета. Обычно вирусная инфекция служит пусковым фактором аутоиммунной реакции против островковых клеток.
C. Токсический	
Возможно *избирательное повреждение β-клеток токсическими (лекарственными) веществами* (вакор - средство для дератизации, стрептозоцин - противоопухолевый препарат, аллоксан - краситель, пентамидин, диазоксид гипотензивный препарат, бета-адреномиметики, тиазиды, дилантин, альфа-интерферон и другие).	В больших дозах указанные вещества разрушают почти все β-клетки, что приводит к острому дефициту инсулина. В малых дозах могут индуцировать аутоиммунную реакцию.
D. Врожденный	

Врожденная гипоплазия или аплазия β-клеток изолированная или в сочетании с пороком развития (аплазия, гипоплазия, эктопия) поджелудочной железы.	Описаны семейные случаи. Проявляется в периоде новорожденности прогрессирующей гипергликемией. Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы становится очевидной обычно после манифестации диабета.
E. Нарушение экзокринной функции поджелудочной железы	
Панкреатит, травма/панкреотомия, неоплазия, муковисцидоз, гемохроматоз, фиброкалькулезная панкреопатия, другие.	Ферментная недостаточность обычно предшествует недостаточности инсулина.
F. Редкие формы иммунноопосредованного диабета	
• Синдром "Stiff-man" • Выработка антител к инсулиновым рецепторам • Другие	

I тип сахарного диабета в большинстве случаев имеет прогрессирующее течение. На ранних стадиях снижение секреции инсулина в результате деструкции или аплазии β-клеток не приводит к гипергликемии, затем появляется транзиторная гипергликемия после еды, позднее и натощак.

Патологические процессы, приводящие к развитию сахарного диабета I типа, могут начинаться задолго, часто за много лет, до появления клинических симптомов. Выделяют несколько *стадий* сахарного диабета I типа (таблица 3.13.).

Таблица 3.13.

Стадии развития сахарного диабета I типа.

Название стадии	Клиническая характеристика	Лабораторная диагностика
I стадия - генетическая предрасположенность	***Симптомов нет***	Более 95% больных имеют аллели HLA DR3 или DR4, причем особенно часто заболевают гетерозиготы DR3/DR4. Высок риск сахарного диабета у носителей аллельных вариантов генов DQB1*0201 в сочетании с DR3 и DQB1*0302 в сочетании с DR4 и DQA1/DQB1. Варианты или комбинации генов, характерные для больных сахарным диабетом I типа являются генетическими маркерами предрасположенности (или резистентности) к сахарному диабету, что позволяет оценить риск развития заболевания и планировать профилактические мероприятия.
II стадия - воздействие провоцирующих	Симптомов нет	Роль провоцирующих факторов в развитии сахарного диабета I типа окончательно не выяснена. В части случаев провоцирующим

факторов		фактором может быть вирусная инфекция, в том числе и внутриутробная, воздействие химических веществ, в том числе лекарственных препаратов, но иногда аутоиммунная реакция против β-клеток развивается спонтанно.
III стадия- хронический аутоиммунный инсулит	Симптомов нет. Эта стадия характерна только для иммунноопосредованного сахарного диабета. Хронический аутоиммунный инсулит начинается за несколько лет до появления лабораторных или клинических симптомов заболевания.	Разрушение популяции β-клеток происходит постепенно, поэтому на ранней стадии метаболические сдвиги отсутствуют. Самый простой и дешевый способ выявить раннюю стадию доклинического периода сахарного диабета это обнаружение антител к антигенам β-клеток.
IV стадия - нарушенная толерантность к углеводам, *латентный сахарный диабет*.	Симптомов нет, хотя в этой стадии иногда бывают жалобы на недомогание, рецидивирующий фурункулез, конъюнктивит.	В результате деструкции более половины β-клеток происходит снижение секреции инсулина в ответ на введение глюкозы при сохранении нормогликемии натощак. Нарушение толерантности к глюкозе можно выявить по СПТГ. В этой стадии ИЗСД диагностируют редко - только при медленно развивающихся формах заболевания. Чаще всего нарушение толерантности к углеводам обнаруживают у больных ожирением и сахарным диабетом II типа.
V стадия - явный сахарный диабет с остаточной секрецией инсулина.	Начальные симптомы сахарного диабета I типа - полиурия, полидипсия, снижение массы тела. Заболевание быстро прогрессирует и без лечения через 2-4 недели обычно развиваются угрожающее жизни состояние – диабетический кетоацидоз. После начала инсулинотерапии иногда наступает период стабильного	Клиническая манифестация диабета у детей, как правило, развивается остро в результате деструкции 85-90% β-клеток, но при этом еще может сохраняться остаточная секреция инсулина. Типичны гипергликемия, глюкозурия.

	течения заболевания с минимальной потребностью в экзогенном инсулине ("медовый месяц" сахарного диабета).	
VI стадия - явный сахарный диабет с абсолютной недостаточностью инсулина.	Характеризуется тяжелым лабильным течением.	Секреция эндогенного инсулина прекращается полностью, что можно определить по резкому снижению С-пептида в крови и постепенному исчезновению антител к антигенам β-клеток.

Такая стадийность развития ИЗСД бывает не у всех больных, например, у детей с врожденной аплазией или гипоплазией поджелудочной железы II и III стадии отсутствуют, а у части детей при диабете типа MODY обнаруживают гиперплазию β-клеток.

3.3.2. ***Клиника явного сахарного диабета I типа*** характеризуется триадой так называемых "больших" симптомов: *жаждой, полиурией, снижением массы тела*. Аппетит может быть повышенным, но иногда снижен в результате быстро развивающегося кетоацидоза. Большинство детей жалуются на повышенную утомляемость, нарастающую слабость, снижение физической и умственной работоспособности. У детей младшего возраста появляются дневной и ночной энурез, моча бесцветная, оставляет на белье "крахмальные" пятна. Снижение иммунитета и нарастающая дегидратация вызывают сухость кожи и слизистых оболочек, присоединение грибковой и гнойничковой инфекции. Подкожный жировой слой истончается, наступают атрофические изменения в скелетных мышцах, часто увеличена и умеренно болезненна печень. Иногда могут появляться ксантомы в области ладоней и стоп.

Клиника сахарного диабета *у новорожденных и детей раннего возраста* характеризуется отсутствием прибавки массы тела и далее ее снижением. Ребенок беспокойный, жадно пьет, аппетит может быть нормальным или сниженным. Рано появляются опрелости на внутренней поверхности бедер, ягодицах, вульвит у девочек и баланопостит у мальчиков. Поражение кожи носит упорный характер и плохо поддается обычному лечению. Полиурия может оставаться незамеченной, но моча становится липкой, оставляет на белье «крахмальные» пятна. В течение нескольких дней нарастают симптомы эксикоза: сухая, морщинистая, со сниженным тургором кожа, сухие слизистые, западение большого родничка. Срыгивания, анорексия, рвота, шумное токсическое дыхание, кома и другие признаки метаболического ацидоза проявляются сравнительно поздно - чаще на втором месяце жизни и могут, быстро нарастая, привести к летальному исходу в течение нескольких часов. Размеры печени обычно увеличены, стул жидкий, иногда отсутствует. Клинические симптомы

постепенно усиливаются в течение 2 - 3 недель и врожденный сахарный диабет чаще диагностируют в возрасте 3 - 6 недель, хотя иногда его можно выявить и раньше.

3.3.3. *Сахарный диабет II типа.*

ИНСД (сахарный диабет II типа) – общее название нескольких заболеваний, характеризующихся инсулинорезистентностью и относительным дефицитом инсулина.

ИНСД, как правило, выявляют у лиц старше 40 лет, хотя может быть диагностирован и у детей, и в последнее время все чаще его обнаруживают у подростков Этиология и патогенез основных вариантов ИНСД приведены в таблице 3.14.

Таблица 3.14.
Сахарный диабет II типа (ИНСД)

Этиология	Патогенез
А. Моногенные формы (генетические дефекты, вызывающие нарушение функции β-клеток).	
• MODY-1 Мутации гена HNF-4α, (hepatocyte nuclear factor-4-alpha – ядерный фактор гепатоцитов 4-альфа) локус 20q12-q13.1. • MODY-2 Мутации гена глюкокиназы (гексокиназы- 4) 7p15- p13. • MODY-3 Мутации гена HNF-1α (hepatocyte nuclear factor-1-alpha gene - ядерный фактор гепатоцитов 1-альфа) 12q22-qter.	Сравнительно редко в детском возрасте причиной сахарного диабета могут быть генетически обусловленные дефекты β-клеток или инсулина. Это так называемый "***диабет зрелого типа у молодых***" (Maturity onset type diabetes of young people - MODY). При типах диабета *MODY-1 и MODY-3* (в целом 80-90% всех случаев MODY) нарушается морфогенез островков поджелудочной железы со снижением секреции инсулина. MODY-1 обычно проявляется в 15-25 лет, MODY-3 - в 10-20 лет. При 2 типе (MODY-2 - 10-20% всех случаев) имеется нарушение секреторной реакции β-клеток на глюкозу с выраженной гипергликемией после еды и умеренной – натощак. Проявляется в возрасте 5-10 лет, характеризуется легким течением, большинство больных не нуждаются в медикаментозном лечении. Все формы наследуются по аутосомно-доминантному типу.
Точечные мутации митохондриальной ДНК	***Точечные мутации митохондриальной мДНК*** бывают причиной диабета у 0,1-4% больных (мужчин и женщин) и передаются через материнские гаметы. В зависимости от характера мутации может протекать, как ИЗСД и как ИНСД и сочетаться с врожденными пороками (глухота, неврологические расстройства, сердечная и почечная недостаточность).

Мутация в 3243 положении с заменой аденина на гуанин.	Примерно у 3,5% больных ИЗСД и 3% ИНСД обнаруживают данное нарушение, приводящее к нарушению секреторной реакции β-клеток на глюкозу. Заболевание обычно начинается как ИНСД, но дефицит инсулина постепенно нарастает. Мутацию 3243 обнаруживают у всех больных с синдромом наследственной глухоты и сахарного диабета (MIDD) и у многих больных с MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды).
Мутация в положении 16189 с заменой тимина на цитозин,	Обнаруживают примерно у 11% больных ИНСД. Приводит к ***инсулинорезистентности***.
Замена тимина на цитозин в положении 3264.	Приводит к нарушению секреции инсулина и снижению чувствительности тканей к нему. Сахарный диабет, вызванный этой мутацией, обычно сопровождается множественными неврологическими нарушениями.
В. Полигенные формы ИНСД	
А. *У лиц с нормальной массой тела* **В.** *У лиц с ожирением* "Классический" вариант обусловлен либо множественными генетическими дефектами, вызывающими диабет, либо обусловливающими предрасположенность к нему. Возможно, причиной II типа диабета являются не мутации, а изменение уровня экспрессии генов, контролирующих секрецию инсулина и его действие на ткани-мишени.	Сахарный диабет II типа рассматривают как компонент множественных эндокринных нарушений, обусловленных инсулинорезистентностью, и включающий, помимо нарушения толерантности к глюкозе, ожирение, артериальную гипертонию, дислипопротеидемию, атеросклероз. Может проявляться как доминированием инсулинорезистентности в сочетании с дефицитом инсулина, так и преобладанием инсулинодефицита в сочетании с инсулинорезистентностью. В ряде случаев сахарный диабет II типа может быть изолированным. В любом случае для развития диабета требуется воздействие внешних факторов - пожилой возраст, ожирение, переедание, беременность, голодание у грудных детей и детей младшего возраста, стресс, смена образа жизни.
С. Другие	
При эндокринных заболеваниях	Акромегалия, глюкаганома, феохромоцитома, синдром Кушинга, гипертиреоидизм, соматостатинома, альдостерома и другие.
При генетических синдромах, иногда сочетающихся с диабетом	Синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром Тернера, синдром Вольфрама, атаксия Фредерикса, хорея Хайнтингтона, синдром Лоуренса-Муна, миастения, порфирия, синдром Прадера-Вилли и другие,

Заболевание развивается медленно. Классические симптомы ИНСД - полиурия, полидипсия, снижение массы тела - выражены слабо или отсутствуют, но часто обнаруживают полифагию, зуд, фурункулез, грибковую инфекцию, снижение остроты зрения. У 80-85% больных имеется ожирение; артериальная гипертония встречается в 1,5 раза чаще, чем в популяции. В детском возрасте обычно заболевание выявляют случайно при плановом обследовании по поводу ожирения или отягощенной по диабету наследственности. Поскольку функция β-клеток полностью или

частично сохранена, нет склонности к кетоацидозу, пациенты обычно не нуждаются в инсулинотерапии, однако у некоторых больных через 5-15 лет после начала заболевания может возникнуть потребность в инсулине.

3.3.4. ***Нарушенная толерантность к глюкозе,*** в отличие от явного сахарного диабета, чаще носит транзиторный характер и только в единичных случаях является латентной стадией сахарного диабета I типа. Нарушение толерантности к глюкозе выявляют обычно при лабораторном обследовании детей из группы риска (отягощенная по диабету наследственность, ожирение, рецидивирующие гнойничковые заболевания и т.д.). Показано, что у 20-50% лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе в течение 10 лет развивается II тип сахарного диабета.

3.3.5.

Гестационный сахарный диабет - это состояние непереносимости глюкозы, диагностированное впервые во время беременности и ограниченное беременностью.

Физиологические изменения, происходящие в организме беременной, могут у некоторых женщин способствовать развитию особой формы сахарного диабета - диабета беременных или **гестационного сахарного диабета.** Как правило, диабет беременных протекает как инсулинонезависимый, но иногда требует лечения инсулином.

Особенность этого заболевания заключается в том, что после родов происходит нормализация толерантности к углеводам, однако это можно определить только ретроспективно. Несмотря на восстановление углеводного обмена после родов, у 60% женщин в течение 15 лет развивается явный сахарный диабет.

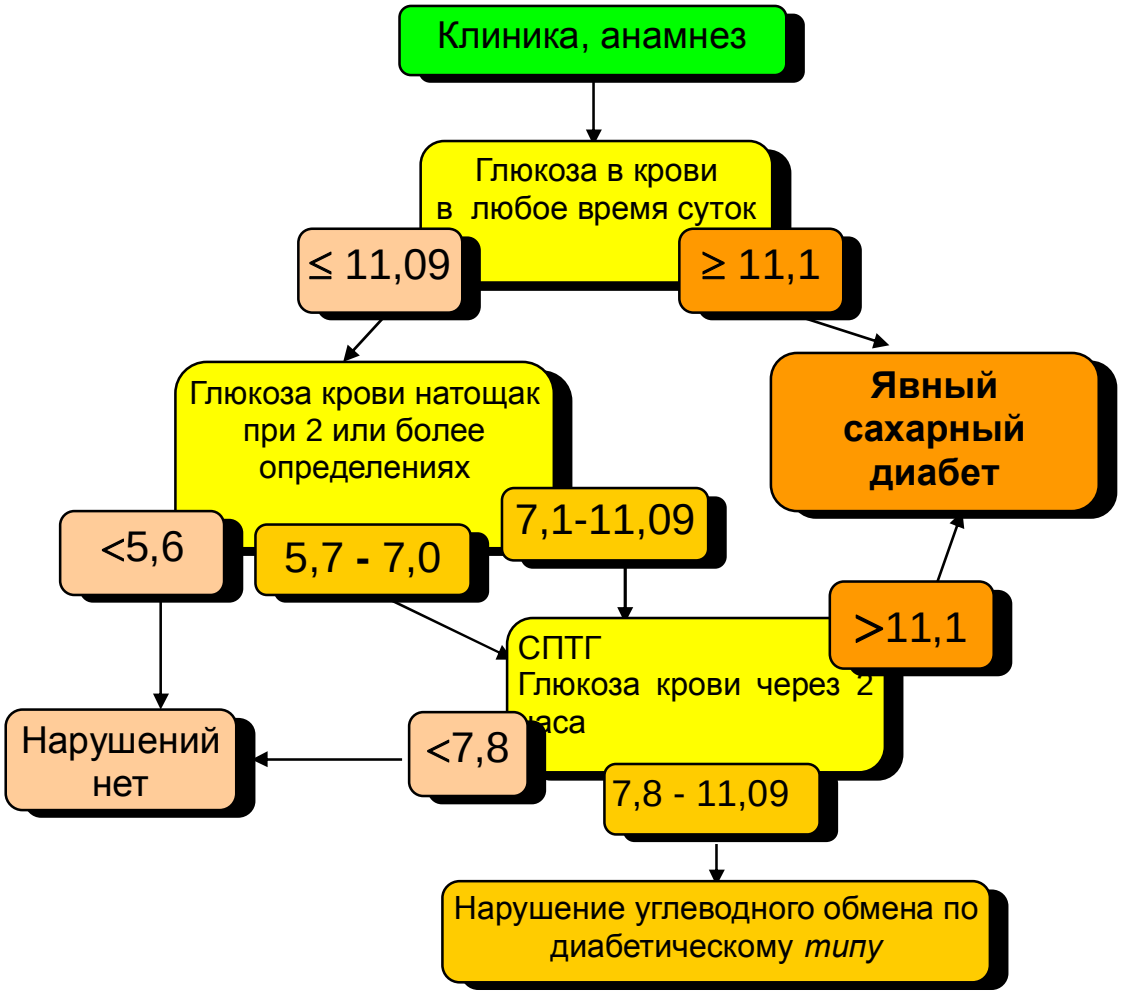
Диабет беременных чаще протекает латентно, без клинических проявлений и его диагностируют только при плановом лабораторном обследовании, однако он может проявиться как явный сахарный диабет с тяжелой, вплоть до развития кетоацидоза клинической картиной. Гестационный сахарный диабет обычно возникает в начале третьего триместра беременности, но может быть выявлен и раньше, поэтому рекомендуют исследовать уровень глюкозы в крови натощак всем беременным на 24-28 неделе, а беременных из группы риска обследовать при обращении и по показаниям повторно. В группу риска по сахарному диабету включают беременных старше 30 лет, женщин с отягощенной по сахарному диабету наследственностью, имевших до или во время настоящей беременности эпизоды гипергликемии, больных ожирением (избыток массы тела более 15%), гипертонической болезнью, хроническим

пиелонефритом, рецидивирующим кандидозом, ранее родивших детей с массой более 4 кг, имевших многоводие, мертворождение, самопроизвольные аборты, невынашивание, преэклампсию, травматичные роды в анамнезе; врожденные пороки развития и неврологические нарушения у старших детей.

3.3.6. *Диагностика сахарного диабета включает следующие мероприятия:*

- При наличии явных клинических симптомов сахарного диабета срочно определяют уровень глюкозы в любой пробе крови и мочи.
- Если симптомы неявные и состояние больного удовлетворительное, повторно не менее 2 раз в разные дни определяют уровень глюкозы плазмы натощак или проводят СПТГ по облегченному варианту.
- При сомнительных результатах предыдущих исследований проводят классическую СПТГ.
- Определение аутоантител к островковым клеткам, глутаматдекарбоксилазе, инсулину и других позволяет диагностировать латентную стадию I типа сахарного диабета у лиц из группы риска и определить тип сахарного диабета.
- Определение базального и стимулированного глюкагоном или глюкозой уровня С-пептида в сыворотке крови и/или моче позволяет достаточно точно оценить функциональное состояние β-клеток у лиц с подозрением на сахарный диабет.
- После установления диагноза проводят ряд исследований для выявления осложнений: определение уровня кетоновых тел в крови и моче, глюкозы в моче, уровней холестерина, липопротеидов, мочевины, креатинина, электролитов в крови, показателей КОС и др.

Схема 3.1.
Алгоритм диагностики сахарного диабета



3.3.7. ***Дифференциальный диагноз манифестной формы сахарного диабета*** традиционно проводят с заболеваниями, сопровождающимися полиурией, полидипсией, снижением массы тела, глюкозурией.

Несахарный диабет характеризуется полиурией с низкой относительной плотностью мочи, аглюкозурией, нормогликемией.

Почечный диабет сопровождается глюкозурией при нормальной концентрации глюкозы в крови.

Так называемая *"невинная" глюкозурия* при значительной пищевой нагрузке легкоусвояемыми углеводами может быть следствием незрелости ферментных систем почечных канальцев только у детей первых месяцев жизни.

Поскольку исследование уровня гликемии и глюкозурии с использованием портативных глюкометров или визуальных тест-полосок в

настоящее время стало доступным для любого медицинского учреждения и его проводят при малейшем подозрении на диабет, а также всем больным в прекоматозном и коматозном состоянии и с неясным диагнозом, определенные трудности возникают при дифференциальном диагнозе с функциональной (транзиторной) гипергликемией (таблица 3.15.).

Таблица 3.15.

Наиболее частые причины транзиторной гипергликемии

Причины	Отличительные признаки
Функциональные нарушения	Энергичные физические упражнения, сильные эмоции, боль (инъекция, шок, ожог), выброс катехоламинов при стрессе. Следует обратить внимание на гипергликемию, возникающую в момент забора крови, особенно у нервных детей. Чтобы получить достоверные результаты необходимо строго выполнять правила сбора материала для исследования.
Транзиторная гипергликемия новорожденных	Транзиторная гипергликемия вследствие незрелости инсулярного аппарата обычно развивается у недоношенных с низким гестационным возрастом (менее 30 недель) и незрелых к сроку гестации новорожденных. В патогенезе основную роль отводят снижению активности аденилатциклазы в β-клетках поджелудочной железы. Клиническая картина варьирует от типичной для сахарного диабета с полиурией, вялым сосанием, убылью массы тела, тяжелой дегидратацией и ацидозом до бессимптомной кратковременной гипергликемии Гипергликемия обычно более 10 ммоль/л и, как правило, бывает глюкозурия. Эти нарушения сохраняются до 3 недели жизни. Дифференциальный диагноз с врожденным сахарным диабетом возможен только по окончании периода новорожденности. Нет данных что в последующем у этих пациентов повышен риск сахарного диабета.
Иатрогенная гипергликемия	Возможна при длительном приеме некоторых препаратов, например, диазоксид (гипотензивный препарат), никотиновая кислота, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, бета-адреномиметики, тиазиды, дилантин, альфа-интерферон, передозировке тетрациклина, внутривенном введении растворов глюкозы. Обычно гипергликемия умеренная и уровень глюкозы в крови нормализуется после прекращения приема препаратов, но иногда в последующем у этих детей развивается сахарный диабет.
При соматических заболеваниях	Гипергликемию иногда выявляют у пациентов с хроническим заболеванием почек, при базальном менингите, энцефалите, травме ЦНС, тяжелых вирусных и бактериальных инфекциях, отравлениях. В этих случаях уровень глюкозы в крови, как правило, ниже 11,1 ммоль/л, отсутствует типичный для сахарного диабета анамнез, и гликемия нормализуется по мере улучшения состояния больного. В дифференциальной диагностике с сахарным диабетом может помочь пробное введение инулина внутривенно в дозе 0,1 ЕД/кг в течение часа. Уровень гликемии у больных сахарным диабетом снижается незначительно и на короткое время, тогда как функциональная гипергликемия устраняется.

3.3.8. *Лечение сахарного диабета I типа.*

Основная задача лечения сахарного диабета - добиться максимально близкого к норме уровня глюкозы в крови, чтобы обеспечить нормальный рост и развитие организма. Это достигается проведением контролируемой инсулинотерапии в сочетании с диетой и дозированной физической нагрузкой. Достижение и поддержание удовлетворительной компенсации начинается под наблюдением врача в специализированном отделении больницы и продолжается больным или его родителями (родственниками), обученными методам коррекции доз инсулина и лабораторным способам контроля гликемии, глюкозурии и других параметров в домашних условиях. Критерии компенсации сахарного диабета разработаны Европейской группой по инсулинозависимому диабету в 1993 году (таблица 3.16.).

Таблица 3.16.

Критерии компенсации сахарного диабета

Параметры	Степень компенсации		
	Хорошая	Приемлемая	Плохая
Гликемия натощак (ммоль/л)	4,4 – 6,1	6,2-7,8	> 7,8
Гликемия после еды (ммоль/л)	5,5 – 8,0	11,1-14	> 14, 0
Hb A_{1c} (N<6%)	<6,5	6,5-7,5	>7,5
Hb A_1 (N<7,5%)	< 8	8-9,5	> 9,5
Глюкозурия (%)	Нет	< 0,5	> 0,5
Холестерин общий (ммоль/л)	< 5,2	5,2-6,5	> 6,5
Триглицериды (ммоль/л)	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2

Инсулинотерапию начинают с момента установления диагноза. Выбор препарата, доз и режима введения зависит от тяжести состояния больного. Характеристика препаратов инсулина приведена в таблице 3.17.

Таблица 3.17.

Характеристика наиболее распространенных препаратов инсулина.

Препараты инсулина	Начало действия (часы)	Пик действия (часы)	Длительность действия (часы)
*Ультракороткого действия (*хумалог)*	0 – 15 мин.	1	3,5 - 4
Короткого действия (актрапид НМ, МС; инсуман рапид, хумулин R)	0,5 – 1	1 – 3	6 - 8

Средней продолжительности действия (протофан НМ, хумулин N, инсуман базал)	1 – 2	4 - 12	18 - 24
Готовая смесь 10/90	0,5 - 1	5 – 10	18 - 24
Готовая смесь 20/80	0,5 - 1	5 – 10	18 - 24
Готовая смесь 30/70	0,5 - 1	5 – 9	18 - 24
Готовая смесь 40/60	0,5 - 1	1 – 3	18 - 24
Готовая смесь 50/50	0,5 - 1	1 - 3	18 - 24

* Синтетический аналог инсулина, иначе называется Лизпро, в котором в натуральной β-цепи инсулина изменена последовательность аминокислот пролин-лизин на лизин-пролин в позициях 28 и 29, что приводит к невозможности образования гексамера инсулина и быстрому развитию эффекта после подкожного введения препарата.

Оптимальным для начала инсулинотерапии является назначение препаратов инсулина короткого действия в суточной дозе 0,25-0,5 ЕД/кг, который вводят за 30′ до еды: перед завтраком - 50% дозы; перед обедом 15-20%; перед ужином - 20-25%; перед сном - 5-10%. Далее при фиксированной диете производят подбор дозы и режима инсулинотерапии для постоянного лечения. Используют любые препараты инсулина или их комбинации при 2-3-кратном введении (таблица 3.18.). Корректировку уровня глюкозы в крови осуществляют из расчета, что 1 ЕД инсулина снижает гликемию приблизительно на 2,2 ммоль/л. Подбор дозы инсулина проводят под контролем уровня глюкозы в крови перед каждой инъекцией и самочувствия больного.

Менее надежна регуляция дозы инсулина по наличию глюкозы в моче, определяемой перед каждой инъекцией инсулина. При аглюкозурии дозу снижают на 2-4 ЕД, при глюкозурии до 0,5% - не меняют, при глюкозурии 1% и более - повышают на 2-4 ЕД.

Таблица 3.18.

Наиболее часто используемые режимы инсулинотерапии

1. Инъекции дважды в день; вводят смесь инсулинов короткого и средней продолжительности действия, перед завтраком и ужином.

2. Инъекции трижды в день; вводят смесь инсулинов короткого и средней продолжительности действия перед завтраком, короткого перед ужином и средней продолжительности действия перед сном.

3. Инсулин короткого действия перед основными приемами пищи, инсулин средней продолжительности действия перед сном.

4. При необходимости режим инсулинотерапии можно подобрать индивидуально.

Базальный (длительного или средней продолжительности действия) инсулин обеспечивает базальную (без еды) гликемию. Его средняя суточная доза составляет в среднем 0,35 ЕД/кг массы тела и ее контролируют по уровню глюкозы крови натощак (оптимально 3,5-5,5 ммоль/л). Препараты короткого и ультракороткого действия используют для коррекции постпрандиальной гликемии. За 30′ до каждого приема пищи вводят инсулин короткого или ультракороткого действия из расчета 1,3 ЕД на 12,0 г съеденных углеводов (1 хлебная единица - ХЕ). Корректировка гликемии в зависимости от чувствительности к инсулину, остаточной секреции инсулина, направлена на нормализацию уровня глюкозы в крови после еды (через 1 час - до 8,9; через 2 часа до 7,8; через 3 часа до 6,7 ммоль/л).

Пока ребенок находится в лечебном учреждении, дозу вводимого инсулина корригирует врач в зависимости от показателей гликемии и глюкозурии. Одновременно проводят обучение детей старше 12 лет, родителей или лиц, которые будут ухаживать за больным дома. Программа обучения включает приобретение навыков контроля глюкозурии и гликемии с помощью специальных тест-наборов, регуляции дозы инсулина в зависимости от показателей и самостоятельного введения инсулина. Самоконтроль сахарного диабета позволяет уменьшить влияние стрессов, физической нагрузки и других непрогнозируемых факторов на уровень гликемии, добиться компенсации у большинства больных.

В абсолютном большинстве случаев требуется пожизненная инсулинотерапия с постоянным самоконтролем в домашних условиях, что возможно при хорошей информированности родителей и больного ребенка. В противном случае используют традиционную инсулинотерапию, когда врач назначает препарат в минимальной, необходимой для сохранения жизни больного дозе, но таким образом возникают условия для быстрого развития микроангиопатий.

Средняя потребность в инсулине у детей составляет:

- В периоде ремиссии < 0,5 МЕ/кг/24 часа,
- В препубертатном возрасте - 0,5 – 0,8 МЕ/кг/24 часа,
- В пубертатном возрасте -0,8 – 1,2 МЕ/кг/24 часа.

В фазе ремиссии, которая может начинаться со 2-4 недели лечения и продолжаться от нескольких недель до нескольких месяцев (у маленьких детей она обычно более короткая), уровень глюкозы в крови нормальный (4 – 8 ммоль/л) в течение суток при введении минимальных доз инсулина (менее 0,5 МЕ/кг/24 часа), даже при однократном введении пролонгированного инсулина в день. В этом случае желательно сохранить минимальные дозы инсулина при физиологической диете. Отмена инсулина возможна крайне редко, при условии резкого ограничения углеводов и

тщательного ежедневного контроля гликемии и глюкозурии. При появлении признаков декомпенсации обязательно назначение инсулина.

Питание больного диабетом ребенка должно быть физиологическим по калорийности, составу и соотношению ингредиентов пищи. Исключение составляют больные с избыточной или недостаточной массой тела: для них подбирают индивидуальный режим питания. Однако соблюдение диеты не должно пагубно влиять на образ жизни ребенка, подростка и взрослого человека. Питание необходимо организовать так, чтобы больной мог вести активный полноценный образ жизни, получать удовольствие от еды, и выбор блюд был адаптирован к особенностям семейной и национальной кухни.

Суточную калорийность пищи для ребенка со средним физическим развитием и умеренной физической нагрузкой можно приблизительно рассчитать по формуле:

Суточная калорийность пищи = 1000 + (100 х М),
где М - возраст в годах.

Для детей старше 1 года и подростков рекомендуют, чтобы 50% суточной калорийности обеспечивались за счет углеводов, 20% - белков и 30% - жиров. Пища должна содержать достаточное количество витаминов, микроэлементов, минеральных веществ.

Особенностью питания больного сахарным диабетом является исключение легкоусвояемых углеводов (сахар, мед, конфеты, пшеничная мука, манная крупа, крахмал, виноград, бананы, хурма) и замена их на углеводы, содержащие большое количество клетчатки, замедляющей всасывание глюкозы (ржаная мука, пшеничная мука с добавлением отрубей, гречневая, пшенная, перловая, овсяная крупы, картофель, овощи, фрукты, ягоды). Необходимым условием диетотерапии является зависимость времени приема пищи и количества углеводов в течение суток от времени введения и дозы получаемого инсулина. Для упрощения расчетов составлены таблицы продуктов, в которых количество углеводов обозначено условным показателем хлебная единица (ХЕ). 1 ХЕ приблизительно соответствует 10 – 12 граммам глюкозы и требует для усвоения введения 1-1,3 ЕД инсулина. 12,0 г углеводов повышают уровень глюкозы в крови на 2,8 ммоль/л. Для упрощения расчетов можно пользоваться таблицей, где указано количество продуктов, содержащих углеводы в эквивалентных 1ХЕ количествах (таблица 3.19.).

Таблица 3.19.

Эквивалентная замена продуктов по углеводам

Продукты	Количество продукта (г),

	соответствующего 1ХЕ.
25,0 ржаного хлеба содержит 12,0 глюкозы - 1 хлебную единицу (1ХЕ), что соответствует:	
Крупы гречневая, пшенная, овсяная, перловая	20,0
Крупы рисовая, пшеничка	15,0
Картофель	60,0
Пшеничный хлеб с 10% отрубей	25,0
Макаронные изделия	15,0
Морковь	175,0
Свекла	120,0
Зеленый горошек	170,0
Яблоки, крыжовник	100,0
Клубника, смородина, земляника	150,0
Апельсины, брусника, черника, малина	130,0
Абрикосы, персики, груши, дыни, сливы	80,0
Арбуз, вишня, черешня, мандарины	50,0
Молоко	250,0

Суточный рацион можно распределять на каждый прием пищи в зависимости от режима питания в семье, однако следует соблюдать важное правило: при использовании препаратов инсулина сверхбыстрого действия начинают прием пищи перед или сразу после инъекции; после введения препаратов короткого действия - через 20-30 минут. Оптимальные варианты распределения пищи в течение дня представлены в таблице 3.20.

Таблица 3.20.

Распределение суточной калорийности пищи в течение дня.

I вариант		II вариант	
Завтрак	25 %	Завтрак, поздний обед	по 30 %
Второй завтрак	10–15 %	Второй завтрак, ужин	по 15 %
Обед	25–30 %	Полдник	10 %
Полдник	6 – 10 %		
Ужин	20–25 %		
Второй ужин	5 –10 %		

Таблица 3.21.

Ориентировочное суточное количество в углеводах (в ХЕ), рекомендуемое детям разного возраста.

Возраст	1–3 года	4– 6 лет	7– 10 лет	11–14 лет		15–18 лет	
				мальчики	девочки	мальчики	девочки
Завтрак	2	3	3 – 4	5	4 – 5	5	5
Второй завтрак	1.5	2	2	2	2	2	2
Обед	2	3	4	5	4 – 5	5 – 6	4 - 5
Полдник	1	1	2	2	2	2	2
Ужин	1,5 – 2	2	2 – 3	2 – 3	2 – 3	3 – 4	3 - 4
Второй ужин	1,5	2	2	2	2	2	2
Всего	10 – 11	12 – 13	15 – 16	18 – 20	16 – 17	19 – 21	18 - 20

Кроме содержания углеводов в продукте, для больного диабетом важно знать, с какой скоростью глюкоза поступает в кровь из желудочно-кишечного тракта и как быстро это поступление заканчивается, т.е. скорость повышения и снижения ее уровня в крови после еды. Этот процесс отражает условный показатель ГИ - гликемический индекс (таблица 3.22.). Таким образом, продукты с высоким ГИ употребляют при гипогликемии легкой степени и в обычном рационе их лучше не использовать. Для улучшения вкуса продуктов можно использовать заменители сахара (таблица 3.22.).

Таблица 3.22.

Гликемический индекс (ГИ) некоторых продуктов питания

Продукты	ГИ
I группа – высокий ГИ !) белый хлеб 2) каша манная	> 70 %
II группа – средний ГИ 1) каша пшенная 2) картофельное пюре 3) каша овсяная	50 – 70 %
III группа – низкий ГИ 1) каша гречневая 2) макароны 3) каша рисовая 4) мороженое	< 50 %

Таблица 3.23.

Заменители сахара, рекомендуемые для использования в детском возрасте.

Название	Средняя суточная доза (мг/кг/сутки)
Сахарин	2,0 – 2,5
Аспартам	40
Цикламат (цукли)	10
Ацесульфам	8

Физическая нагрузка увеличивает чувствительность тканей к инсулину, улучшает физическое состояние больного, уменьшает риск болезни сердца, гипертонии, однако *не улучшает метаболический контроль и увеличивает риск гипогликемии.* В связи с этим для больных, занимающихся физкультурой, участвующих в соревнованиях или имеющих нерегулярную физическую нагрузку необходима коррекция питания (таблица 3.24.).

Таблица 3.24.
Коррекция питания при физической нагрузке.

Тип активности	Глюкоза крови до нагрузки (ммоль/л)	Потребление углеводов (граммы)		
		До нагрузки	Во время нагрузки	После нагрузки
Легкая нагрузка (прогулка, езда на велосипеде с небольшой скоростью)	<7	0 – 15,0	со второго часа 10,0–15,0/час	При необходимости 10,0
Умеренная нагрузка (теннис, бег, гольф, езда на велосипеде)	<7	25,0 – 50,0	15,0 – 25,0/час	50,0 в течение первого часа и богатая углеводами пища через 2 часа
	7 – 10	10,0 – 15,0	15,0 – 25,0/час	
	10 - 15	ничего	15,0 – 25,0/час со второго часа	
Тяжелая нагрузка (футбол, баскетбол, бег, плавание, аэробика)	<7	50,0	25,0 – 50,0/час	50,0 в течение первого часа 25,0-50,0/час через 2 часа
	7 – 10	25,0-50,0	25,0 – 50,0/час	
	10 - 15	10,0 – 15,0	со второго часа богатая углеводами пища	

3.3.9. Осложнения сахарного диабета.

Осложнения сахарного диабета по существу являются следствием недостаточной компенсации метаболических нарушений или ее отсутствием. Можно выделить три главных варианта осложнений: 1) *обусловленные преимущественно недостаточностью инсулина;* 2) развивающиеся вследствие *передозировки инсулина*; 3) местные реакции на введение инсулина.

Тяжелая недостаточность инсулина (фактически это крайняя степень метаболических нарушений при сахарном диабете) проявляется диабетическим кетоацидозом, реже гиперосмолярной или лактатацидотической комой (глава 12). *Хроническая недостаточность* инсулина, если сохраняется умеренная гипергликемия, которая обычно сочетается с эпизодами явной или скрытой гипогликемии, не сопровождается значительными водно-элекролитным нарушениями и кетоацидозом, но становится основной причиной сосудистых осложнений (микро- и макроангиопатии), катаракты, задержки роста, полового развития, гепатомегалии и нарушения функции печени.

Значительная передозировка инсулина приводит к гипогликемической коме (стр.). Вследствие хронической передозировки инсулина формируется синдром Сомоджи.

Диабетическая микроангиоптия – самый частый вариант осложнений при I типе сахарного диабета. Это генерализованное поражение мелких сосудов, в первую очередь капилляров, выражающееся в утолщении базальной мембраны, с последующим гиалинозом сосудистой стенки и нарушением кровоснабжения и функции органов. В развитии диабетической микроангиопатии имеют значение множество, пока не до конца выясненных факторов, но необходимым компонентом для развития осложнений всегда является гипергликемия. Определенный вклад вносят следующие нарушения:

- нарушения реологических свойств крови (гиперлипидемия; изменение белкового спектра плазмы, появление аномальных белков, например, гликозилированных белков; повышение адгезии и агрегации тромбоцитов, эритроцитов);
- повреждения сосудистой стенки (избыток катехоламинов и глюкокортикоидов, гипоксия, циркулирующие иммунные комплексы);
- наследственная предрасположенность, которая определяет преимущественное поражение того или иного органа и скорость прогрессирования диабетической микроангиопатии.

Диабетическая микроангиопатия формируется постепенно, в течение нескольких лет или десятилетий. При помощи биопсии можно обнаружить

ее признаки уже в момент манифестации сахарного диабета или даже раньше (латентная стадия). Функциональная стадия клинически не проявляется, но ее можно диагностировать при инструментальном обследовании. Органическая фаза диабетической микроангиопатии характеризуется поражением соответствующих органов.

Поражение крупных сосудов (коронарные, церебральные, сосуды конечностей и др.) у больных сахарным диабетом выявляют чаще, чем у лиц без диабета, и ***макроангиопатии*** с развитием ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, инфаркта миокарда, инсульта типичны для больных сахарным диабетом II типа. По гистологическим, гистохимическим, клиническим, лабораторным критериям макроангиопатии при сахарном диабете не отличаются от таковых без диабета, но развиваются в более молодом возрасте. Основные формы осложнений сахарного диабета приведены в таблице 3.25.

Таблица 3.25.

Характеристика осложнений сахарного диабета.

Осложнения	Клиника
ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ развивается у 50% больных сахарным диабетом I типа при длительности заболевания более 10 лет и у 75% - свыше 20 лет. Появление и прогрессирование изменений на глазном дне ускоряется в пубертатном возрасте. Уже через 2 года после выявления сахарного диабета I типа ретинопатию обнаруживают у 2-7% подростков.	
Непролиферативная диабетическая ретинопатия	Развитие и прогрессирование поражений сетчатки может длительно не сопровождаться какими-либо жалобами. В ранней стадии на сетчатке выявляют микроаневризмы, которые образуются на терминальных капиллярах, множественные ретинальные кровоизлияния и неравномерное расширение сосудов. Острота зрения не снижена. В последующем развивается отек сетчатки по ходу сосудов в макулярной и парамакулярной областях с постепенным снижением остроты зрения.
Препролиферативная диабетическая ретинопатия.	На глазном дне обнаруживают множественные геморрагии, выраженное расширение капилляров с локальным тромбированием, образование соединений между артериолами и венами. Множественные участки ишемии сетчатки. Острота зрения снижается.
Пролиферативная диабетическая ретинопатия	Характеризуется ростом новообразованных сосудов в области диска зрительного нерва, по ходу темпоральных сосудов и в других участках сетчатки. При прогрессировании процесса частые кровоизлияния образуют пролиферативную ткань, формируются витреоретинальные тяжи, вызывающие тракционную отслойку сетчатки с резкой потерей зрительных функций. Частыми осложнениями тяжелой диабетической ретинопатии бывают кровоизлияние в стекловидное тело и вторичная рубеозная глаукома.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КАТАРАКТА формируется у 7 – 10 % больных диабетом детей и подростков и приблизительно у ¼ обнаруживают начальные изменения в хрусталике.	
	Помутнение хрусталика возникает преимущественно в результате длительной гипергликемии, которая приводит к образованию внутриклеточного сорбитола, с нарушением осмотического баланса в клетках хрусталика. Для диабетической катаракты характерно помутнение в виде точек, “комков ваты”, субкапсулярных вакуолей. Начальные проявления диабетической катаракты при достижении компенсации сахарного диабета могут быть обратимы.
ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ является основной причиной неблагоприятного прогноза для жизни больных сахарным диабетом и развивается одинаково часто при разных типах диабета. При длительности заболевания до 10 лет частота 5 – 6%, до 20 лет - 20-25%, до 30 лет - 35-40%, до 40 лет - 45%. При длительности заболевания более 40 лет, если поражения почек нет, вероятность ее развития крайне мала. Наиболее часто возникает у лиц, заболевших в подростковом возрасте.	
Доклиническая стадия	
I. Стадия гиперфункции	Развивается в дебюте сахарного диабета в среднем через 2 года от начала заболевания и характеризуется: • увеличением скорости клубочковой фильтрации (> 140 мл/мин); • увеличением почечного кровотока; • гипертрофией почек; • нормоальбуминурией (<30 мг/сут).
II. Стадия начальных структурных изменений ткани почек	Развивается через 2-5 лет от начала диабета. Характеризуется: • утолщением базальных мембран капилляров клубочков; • расширением мезангиума; • высокой скоростью клубочковой фильтрации; • нормоальбуминурией (<30 мг/сут).
III. Начальная стадия нефропатии (стадия микроальбуминурии)	Развивается через 5–15 лет от начала сахарного диабета. Основные симптомы: • микроальбуминурия (30 - 300 мг/сут) - наиболее надежный маркер доклинической стадии ДН; • скорость клубочков фильтрации нормальная или умеренно повышенная; • транзиторное повышение АД. ***Микроальбуминурия у больного сахарным диабетом I типа с 80% вероятностью указывает на то, что в ближайшие 5-7 лет у него разовьется клиническая стадия диабетической нефропатии.***
Клиническая стадия	
IV. Стадия выраженной диабетической нефропатии.	Развивается через 10-20 лет от начала заболевания и характеризуется: • протеинурией (>500 мг/сут); • умеренно сниженной скоростью клубочковой фильтрации; • стойкой артериальной гипертензией; • склерозом 50-75% клубочков почек.

	Появление протеинурии свидетельствует о необратимом характере поражения почек.
V. Стадия уремии	Развивается более, чем через 20 лет от начала диабета или через 5-7 лет от появления протеинурии и характеризуется: • значительным снижением скорости клубочковой фильтрации (<10 мл/мин); • тотальным диффузным или узелковым гломерулосклерозом.
ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ коррелирует с плохим долгосрочным метаболическим контролем, длительностью сахарного диабета, возрастом и мужским полом. При диабетической нейропатии поражается как центральная, так и периферическая нервная система. Выявляют у 13-54% больных сахарным диабетом I типа.	
1. Периферическая преимущественно дистальная (реже проксимальная) симметричная полинейропатия. 3. Автономная (вегетативная) нейропатия. 4. Мононейропатии. 5. Диабетические радикулопатии.	Дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия является наиболее частой формой у детей. Начальные (доклинические) проявления обнаруживают при неврологическом обследовании: нарушение вибрационной чувствительности в пальцах стоп, исчезновение ахилловых рефлексов, впоследствии нарушение тактильной, температурной и болевой чувствительности. Основными клиническими проявлениями обычно являются онемение и парестезии стоп, особенно ночью, затем появляются боли и потеря чувствительности в ногах и кистях рук. Полинейропатия, наряду с микроангиопатией и хейропатией, является главной причиной формирования «диабетической стопы». Вегетативная нейропатия проявляется поражением сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочеполовой и др. систем, снижением потоотделения, нарушением регуляции артериального давления в зависимости от положения тела.
ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ХЕЙРОПАТИЯ - синдром ограниченной подвижности суставов. Выявляют у 15-30% подростков с сахарным диабетом I типа.	
Вариант диабетической остеоартропатии	Обычно формируется в числе первых осложнений сахарного диабета. В ранней стадии кожа кистей становится сухой, восковидной, утолщенной. Затем нарушается разгибание мизинцев, постепенно поражаются все пальцы и суставы. Типичный признак хейропатии – «рука праведника».
ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ	
Жировая инфильтрация печени (жировой гепатоз)	Развивается вследствие истощения запасов гликогена и избыточного поступления СЖК, нейтрального жира в гепатоциты. Печень увеличена, плотная, может быть болезненной из-за растяжения капсулы и нарушения оттока желчи. В крови повышен уровень холестерина, липидов, СЖК.
Липодистрофии	Изменения кожи и подкожной клетчатки в виде участков атрофии или гипертрофии появляются в местах инъекций инсулина.
Хроническая передозировка инсулина (синдром Сомоджи)	Развивается у больных с плохим контролем сахарного диабета I типа. У детей проявляется повышенным аппетитом, ускорением роста, ожирением (часто по кушингоидному типу), гепатомегалией, склонностью к кетоацидозу, явными и скрытыми гипогликемиями, преимущественно ночью и рано утром, чередующимися с гипергликемией с эпизодами кетоза и ранним

	развитием микроангиопатий.
Синдром Мориака	Хроническая недостаточность инсулина с сохранением умеренной гипергликемии может не приводить к значительным водно-элекролитным нарушениям, но у детей вызывает задержку роста, полового развития, ожирение. Всегда имеется гепатомегалия вследствие жировой инфильтрации печени, рано развиваются сосудистые осложнения.

Таблица 3.26.

Лечение и профилактика осложнений сахарного диабета.

Осложнение	Профилактика	Лечение
Основное условие профилактики и лечения ранних стадий осложнений – максимально возможная компенсация метаболических нарушений при сахарном диабете.		
Диабетическая ретинопатия	Исследование органов зрения (исследование остроты зрения, полей зрения, биомикроскопия хрусталика и стекловидного тела, офтальмоскопия, фотосъемка глазного дна) проводят 1 раз в 12 месяцев при длительности диабета в препубертатном возрасте свыше 5 лет, и свыше 2 лет у подростков. После выявления осложнений исследование повторяют каждые 3-6 месяцев.	***Лечение*** ретинопатии в ранней стадии заключается в улучшении метаболического контроля сахарного диабета и нормализации артериального давления. При тяжелых нарушениях используют фотокоагуляцию сосудов сетчатки и другие специальные методы.
Диабетическая катаракта	То же. Биомикроскопия хрусталика с помощью щелевой лампы.	В начальных стадиях широко используют витаминные капли (катахром, синкатолин и т.д.). При интенсивном помутнении хрусталика единственном методом лечения является хирургический (экстракция катаракты).
Диабетическая нефропатия	Диагноз нефропатии I-II стадии устанавливают на основании гистологического исследования биоптата почек. Начальную стадию нефропатии верифицируют при наличии микроальбуминурии свыше 30 мг/сут в повторных (3 раза с интервалом 6-12 недель) анализах мочи при исключении других причин (инфекция мочевых путей, острые заболевания, физическая нагрузка, декомпенсация сахарного диабета, избыток белка в питании).	Лечение и профилактика диабетической нефропатии в доклинической I - II стадии заключается в улучшении долгосрочного метаболического контроля сахарного диабета. В III стадии рекомендуют, помимо контроля гликемии, умеренное ограничение животного белка в питании, коррекцию дислипидемии при помощи диеты или лекарственных препаратов, нормализацию артериального давления. Рекомендуют препараты,

	Исследование функции почек проводят ежегодно у детей допубертатного возраста с продолжительностью диабета более 5 лет и у подростков с продолжительностью заболевания более 2 лет. При наличии стойкой микроальбуминурии исследование повторяют каждые 4-6 месяцев, кроме того определяют уровень креатинина в крови, скорость клубочковой фильтрации, контролируют АД. Лабораторными критериями клинической стадии диабетической нефропатии являются протеинурия более 300 мг/сут обычно при неизмененном осадке мочи, снижение СКФ, нарастание азотемии, артериальной гипертензии.	обладающие гипотензивным и нефропротективными свойствами, - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) - капотен, ренитек и др. Перспективным считают препарат из группы гликозоаминогликанов - сулодексид (Италия), восстанавливающий селективную проницаемость почечного фильтра и предотвращающий развитие склеротических процессов в почечной ткани. Основные принципы лечения в IV-V стадии - низкобелковая и малосолевая диета, нормализация артериального давления (как и в предыдущей стадии предпочитают ингибиторы АПФ), коррекция гиперлипилемии. Идеальная компенсация сахарного диабета у этих больных уже не имеет значения, а поскольку возрастает риск гипогликемии, оптимальной является гликемия 6-15 ммоль/л. На фоне симптоматической терапии возможно применение хронического гемодиализа или постоянного перитонеального диализа, трансплантации почки.
Диабетическая нейропатия	В детском возрасте начальные стадии диабетической нейропатии в большой степени обратимы. Для ранней диагностики требуется ежегодный осмотр невропатолога с оценкой сухожильных рефлексов (коленного, ахиллова), вибрационной чувствительности с использованием градуированного камертона или биотезиометри, определение температурной, болевой и тактильной чувствительности.	Лечение включает улучшение долгосрочного метаболического контроля, назначение препаратов, способствующих улучшению проведения нервного импульса (препараты холинэстеразы), ингибиторы альдозоредуктазы, витамины группы В, физиотерапевтические процедуры (индуктотермия, магнитотерапия, массаж нижних конечностей).
Жировая инфильтрация печени.	Это наиболее постоянное и раннее проявление некомпенсированного сахарного диабета, поэтому в профилактике, как и лечении ведущее значение имеет рациональная инсулинотерапия, приводящая к нормализации	В пище должно быть снижено содержание жира на 30-50% за счет тугоплавких животных жиров и повышено количество углеводов. Дополнительно назначают гепатотрофические препараты в возрастных дозах (легалон, ЛИВ-52,

	жирового и углеводного обмена.	карсил, эссенциале форте и др.), витамины В1, В6, В12, липоевую кислоту, желчегонные, ФТЛ.
Липодистрофии	Для профилактики липодистрофий требуется часто менять места введения инсулина, пользоваться атравматическими иглами, очищенными препаратами инсулина.	Лечение включает массаж, физиотерапевтические процедуры, но, к сожалению, обычно малоэффективно.
Синдром Сомоджи.	Наиболее надежный метод профилактики – использование режима многократных инъекций инсулина с контролем уровня гликемии перед каждым введением препарата.	Если больной получает инсулин в дозе более 1 ЕД/кг в сутки, необходимо снижение дозы препарата, перевод на режим многократных введений инсулина и нормализация режима дня и питания.
Синдром Мориака	Надежный способ лечения и профилактики заключается в осуществлении длительного тщательного метаболического контроля с максимальной компенсацией гликемии.	

3.4. ГИПОГЛИКЕМИЯ

Состояние гипогликемии определено Третьим международным симпозиумом по гипогликемии (1997) как снижение уровня глюкозы в плазме крови ниже 2,8 ммоль/л (у новорожденных ниже 2,2 ммоль/л).

3.4.1. Диагностика гипогликемии

Диагностика гипогликемии включает:

1. Определение концентрации глюкозы в нескольких пробах крови – натощак и через 1,2 и 3 часа после еды. Наиболее информативно исследование глюкозы при наличии клинических симптомов гипогликемии.
2. При получении сомнительных результатов проводят пробу с голоданием. Гипогликемия с относительной гиперинсулинемией предполагает наличие функционально независимой секреции инсулина или введения препаратов инсулина. Так при *инсуломе или гиперплазии β-клеток* уровень глюкозы обычно ниже 2,0 ммоль/л, а инсулин – выше 104 пмоль/л, С-пептид выше 0,7 нмоль/л. Соотношение инсулин/глюкоза более 38.
3. Если гипогликемия сочетается с пониженными значениями инсулина, необходимо выявлять другие причины гипогликемии, для чего

исследуют уровни лактата, пирувата, β-оксимасляной и ацетоуксусной кислоты, глицерина, фруктозы, галактозы, аланина, СЖК, ТГ, холестерина, кортизола, СТГ в крови.

4. В сомнительных случаях можно провести пробу с глюкагоном для дифференциальной диагностики гиперинсулинемии и других форм гипогликемии. Так реакция на введение глюкагона отсутствует у больных с дефицитом ферментов печени и хроническими заболеваниями печени, гипокортицизмом, гипопитуитаризмом. У детей с кетотической гипогликемией реакция на глюкагон отсутствует или неадекватная в период приступа или после 24-часового голодания, но остается нормальной в межприступный период. У больных с инсуломами через 30 – 60 минут после введения глюкагона концентрация глюкозы становится намного ниже исходной, и у 70 - 80 % больных концентрация инсулина в сыворотке через 3 – 30 минут может превышать 930 пмоль/л.

5. Для дифференциальной диагностики гипогликемий вследствие врожденных дефектов ферментов печени проводят тест переносимости фруктозы, галактозы, др.

6. Точная диагностика многих наследственных болезней обмена гликогена возможна при исследовании ферментов и биопсии печени, мышц и т.д.

Диагностические признаки гипогликемии **(триада Уиппла).**

* Низкий уровень глюкозы (ниже 2,2 ммоль/л у новорожденных и 2,8 ммоль/л у детей и взрослых) во время появления симптомов.
* Исчезновение симптомов при нормализации уровня глюкозы.
* Возобновление симптомов при снижении уровня глюкозы

Чаще всего у новорожденных детей в первые 2 суток жизни развивается ***транзиторная гипогликемия*****.** Если гипогликемия сохраняется после 72 часа жизни, рецидивирует после правильно проводимого лечения, проводят обследование для выяснения причины ***персистирующей гипогликемии***.

Классификация неонатальных гипогликемий приведена в таблице 3.27.

Таблица 3.27.

Классификация неонатальных гипогликемий.

Название	Возраст проявления	Предрасполагающие факторы
Ранняя неонатальная (транзиторная)	До 48 часов	Задержка внутриутробного развития, дети от матерей с сахарным диабетом, тяжелая гемолитическая болезнь новорожденных, асфиксия, недоношенность, полицитемия, близнецы, любая тяжелая перинатальная патология.
Вторичная (транзиторная) гипогликемия	Любой	Перинатальные поражения ЦНС, сепсис, нарушения дыхания, гипоксия и ацидоз, гипо- и гипертермия, кровоизлияния в надпочечники, внезапное прекращение внутривенной инфузии глюкозы, дети, матери которых перед родами получали глюкокортикоиды, салицилаты и противодиабетические препараты.
Персистирующая гипогликемия	Любой	Гиперинсулинизм, гипопитуитаризм, гипотиреоз, недостаточность надпочечников, наследственные аномалии обмена (таблица 3.26).

3.4.2. ***Клинические проявления гипогликемии*** *в периоде новорожденности* неспецифические. Первыми чаще появляются глазные симптомы (плавающие, круговые движения глазных яблок, нистагм, снижение тонуса глазных мыщц и исчезновение окулоцефального рефлекса) и далее отмечают слабый, высокочастотный, неэмоциональный крик, бедность движений, срыгивания, исчезновение коммуникабельности, приступы цианоза, тахикардии и тахипноз, тремор, бледность, потливость, вялость, анорексию, снижение мышечного тонуса или выраженную мышечную гипотонию, приступы нерегулярного дыхания и апноэ, нестабильность температуры тела со склонностью к гипотермии, судороги. У 80% детей с ранней неонатальной гипогликемией, подтвержденной лабораторно, отсутствуют какие-либо клинические её проявления или имеется малосимптомная, атипичная клиника. Причину этого видят в том, что мозг новорожденного в 40 раз более активно, чем мозг взрослого утилизирует кетоновые тела, за счет которых он может черпать до 15-30 % энергетических потребностей.

У детей старшего возраста гипогликеми*я* проявляется двумя группами симптомов:

1.Обусловленые усилением секреции адреналина: раздражительность, беспокойство, слабость, чувство голода потливость, тремор, тахикардия, боли в области сердца, тошнота и рвота.

2. Обусловленные углеводным голоданием мозга: оглушённость, сонливость, спутанность сознания, нарушения концентрации внимания,

дизартрия, афазия, головная боль, изменения личности, судороги, потеря сознания, кома.

Гипогликемия может проявляться в любом возрасте эпизодическими кризами разной степени тяжести, которые обычно возникают после длительного голодания (ранние утренние часы) и после физической нагрузки. Легкая гипогликемия может протекать бессимптомно и выявляться только при лабораторном исследовании. Причины и особенности клинических проявлений гипогликемий разной этиологии представлены в таблице 3.28.

Таблица 3.28.

Характеристика заболеваний, сопровождающихся персистирующей гипогликемией у новорожденных, грудных детей и детей старшего возраста.

Заболевание	Этиология и патогенез	Клинические проявления	Диагностические критерии
ГИПОГЛИКЕМИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ГИПЕРИНСУЛИНЕМИИ			
Низидиобластоз	Этиология неизвестна. Имеется метаплазия клеток эпителия протоков поджелудочной железы и секреция ими инсулина.	Начинается в первые часы жизни, характеризуется тяжелыми рецидивирующими гипогликемиями с судорогами и потерей сознания. Окончательный диагноз возможен только при гистологическом исследовании ткани поджелудочной железы.	• Концентрация ИРИ превышает 72 пмоль/л • Уровни кортизола и СТГ в крови нормальные. • Ацидоза нет
Гиперплазия β-клеток поджелудочной железы	Возникает внутриутробно при гипергликемии у матери (сахарный диабет, введение растворов глюкозы, ожирение).	Характерна явная или скрытая гипогликемия в периоде новорожденности в сочетании с макросомией плода.	• Уровень инсулина в сыворотке повышен. • Содержание кетоновых тел в моче низкое или они отсутствуют • Уровень свободных жирных кислот в крови низкий • Уровни кортизола и СТГ в крови нормальные.

Синдром Беквита-Видемана	Аутосомно-доминантный тип наследования. У части больных выявляют структурные перестройки 11 хромосомы	Наиболее типичны: макроглоссия, грыжа пупочного канатика, макросомия с увеличением мышечной и жировой массы, вертикальные бороздки на мочках ушей. Возможны микроцефалия, гидроцефалия, умственная отсталость в результате повторных гипогликемий, аномалии прикуса, висцеромегалия, крипторхизм, аномалии матки, сердца, легких, печени, селезенки, кишечника. Повышена частота опухолей почек и надпочечников.	• Уровень инсулина в сыворотке повышен. • Содержание кетоновых тел в моче низкое или они отсутствуют • Уровень свободных жирных кислот в крови низкий • Уровни кортизола и СТГ в крови нормальные. • Типичны гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипокальциемия.
Непереносимость лейцина (лейциноз - моча с запахом кленового сиропа)	Избыточная секреция инсулина на лейцин	Гипогликемия возникает у детей после кормления молоком и пищей, богатой лейцином	• Гиперинсулинемия
Инсулома	Гиперсекреция инсулина опухолевидными β-клетками.	Начинается обычно постепенно у подростков и взрослых и крайне редко в раннем возрасте. Гипогликемия может долго оставаться бессимптомной, затем появляются эпизодические нарушения зрения, преходящие неврологические расстройства, оглушенность, судороги, чаще ночью и утром или после физической нагрузки, изменения личности. Аппетит обычно повышен и развивается ожирение.	• Уровень инсулина в сыворотке более 72 пмоль/л. Обычно выше 144 пмоль/л. • Содержание кетоновых тел в моче низкое или они отсутствуют • Уровень свободных жирных кислот в крови низкий
Экзогенный инсулин	Передозировка при сахарном диабете, случайное введение.	Клиника гипогликемии.	• Преходящая гиперинсулинемия • Нормальный С-пептид
ГИПОГЛИКЕМИИ ПРИ ДЕФИЦИТЕ КОНТРИНСУЛЯРНЫХ ГОРМОНОВ			
Дефицит СТГ	См. главу 1.		• Снижение уровня СТГ в крови.
Дефицит кортизола	См. главу 4.		• Снижение уровня кортизола в крови.
ГИПОГЛИКЕМИИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЯХ ОБМЕНА			
I. Г Л И К О Г Е Н О З Ы			
Гликогеноз I типа (болезнь Гирке)	Дефицит глюкозо-6-фосфатазы в печени, приводящий к снижению	1. Гипогликеми, особенно тяжелые у новорожденных. Обычно развиваются при задержке кормления.	• Отсутствие глюкозо-6-фосфатазы в печени • Повышены уровни лактата, холестерина,

	превращения глюкозо-6-фосфата в глюкозу на конечных стадиях гликогенолиза и глюконеогенеза. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.	2. Увеличение печени и почек 3. "Кукольное" лицо, большая голова. 4. Отставание в росте со второго года жизни. 5. Ожирение по «кушингоидному» типу после 1,5-2 лет. 6. Гипотрофия мышц, остеопороз.	триглицеридов, СЖК и мочевой кислоты в крови. • Проба с глюкагоном отрицательная • Периодически возможен кетоацидоз.
Гликогеноз III типа (болезнь Форбса)	Дефицит амило-1,6-гликозидазы, приводящий к нарушению образования глюкозы на конечном этапе гликогенолиза. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.	1. Гипогликемия при голодании 2. Гепатомегалия умеренная 3. Отставание в росте 4. "Кукольное" лицо 5. Гипертрофия мышц и миокарда, мышечная слабость, нарушение сердечной проводимости.	• Дефицит амило-1,6-гликозидазы в мышцах • Нормальный уровень лактата • Эпизодически развивается кетоацидоз
Гликогеноз VI типа (болезнь Герса)	Дефицит фосфорилазы. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.	1. Гепатомегалия 2. Отставание в росте 3. Кушингоидное лицо	• Снижение активности фосфорилазы • Нормальный уровень лактата • Кетоацидоз • Проба с глюкагоном отрицательная или нормальная.
Агликогеноз	Дефицит гликогенсинтетазы	Гипогликемические судороги натощак	• Снижение активности гликогенсинтетазы в печени • Гипогликемия натощак сочетается с длительной гипергликемией и гиперлактатемией после еды • Отрицательная проба с глюкагоном
II. НАРУШЕНИЯ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА			
Дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы.		1. Гипогликемии после приема фруктозы и сахарозы, длительного голодания или при сопутствующих инфекционных заболеваниях. 2. Увеличение печени	• Сижена активность фруктозо-1,6-дифосфатазы в печени • Кетоацидоз • Гиперлактатемия во время приступа • Проба с глюкагоном отрицательная • Резко повышены СЖК, мочевая кислота, аланин в крови.
Дефицит пируваткарбоксилазы			
Дефицит фосфоенолпируваткарбоксилазы			

III. ДЕФИЦИТ КАРНИТИНА И НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА СЖК			
Первичный дефицит карнитина	Наследование аутосомно-рецессивное. Заболевание обусловлено дефектами ферментов синтеза карнитина, необходимого для транспорта, окисления СЖК и образования кетоновых тел.	1. Гипогликемии возникают при голодании или недостаточном потреблении углеводов. 2. Генерализованная форма проявляется в раннем возрасте тошнотой, рвотой, нарастающей печеночной комой. 3. Миопатическая форма характеризуется нарастающей мышечной слабостью и кардиомиопатией.	• Низкий уровень или отсутствие кетоновых тел в крови. • Низкий уровень ИРИ • Низкий уровень СТГ. • Нормальный уровень кортизола. • Проба с глюкагоном отрицательная. • Низкий уровень карнитина в плазме и биоптате печени и ацетилкарнитина в моче
Вторичный дефицит карнитина	Заболевания печени (нарушение синтеза карнитина), заболевания почек (повышенная экскреция карнитина), наследственные дефекты ферментов транспорта и окисления СЖК.	Как при генерализованной форме первичного дефицита карнитина.	То же.
IY. ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ			
Галактоземия	Недостаточность галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы, приводящая к нарушению образования глюкозы из галактозы. Тип наследования аутосомно-рецессивный, ген картирован на 9p13.	Редкое заболевание, характеризующееся непереносимостью грудного и коровьего молока. Появляется у новорожденных. Основные симптомы: 1. Желтуха, гепатомегалия, цирроз печени 2. Диарея, асцит, спленомегалия 3. Рвоты 4. Гипогликемические судороги 5. Анорексия, плохие прибавки массы 6. Катаракта 7. Умственная отсталость	• Обнаружение галактозы в моче • Отсутствие активности галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы и повышение галактозо-1-фосфата в эритроцитах
Непереносимость фруктозы (фруктоземия)	Недостаточность фруктозодифосфатальдолазы. Тип наследования аутосомно-рецессивный, ген локализован на 9q22.	Подобно галактоземии, появляется после приема фруктозы и сахарозы 1. Желтуха, гепатомегалия. 2. Диарея, асцит, спленомегалия 3. Рвоты 4. Гипогликемические судороги	• Повышена экскреция фруктозы с мочой. • Проба с фруктозой приводит к резкому повышению фруктозы в крови и моче и гипогликемии.

		5. Анорексия, плохие прибавки массы	
ГИПОГЛИКЕМИЯ ГОЛОДАНИЯ (КЕТОТИЧЕСКАЯ)			
При голодании	Причина не ясна. Характеризуется неспособностью поддерживать нормогликемию при голодании.	Гипогликемия в сочетании с кетоацидозом проявляются после голодания, во время желудочно-кишечных инфекций у детей с нервно-артритическим диатезом. Проходит в пубертатном возрасте.	• Уровень ИРИ и С-пептида снижен • Концентрация кетоновых тел повышена
Лейциноз (болезнь мочи с запахом кленового сиропа)	Дефицит дегидрогеназы α-кетокислот (лейцина, изолейцина, валина). Тип наследования аутосомно-рецессивный, ген локализован на19q13.1-q13.2.	Проявляется у новорожденных рвотой, пронзительным криком и характерным запахом мочи, напоминающим запах отвара овощей. 1. Гипотрофия 2. Рвота 3. Гипертонус, ригидность мышц 4. Судороги 5. Летаргия, кома	• Кетонурия, кетонемия. • Повышение в плазме и моче лейцина, изолейцина, валина • Гипогликемия при голодании
ДРУГИЕ ВИДЫ ГИПОГЛИКЕМИЙ			
Алкогольная	Прием алкоголя приводит к быстрому снижению НАД и торможению глюконеогенеза в печени.	Гипогликемия обычно развивается через 6-8 часов голодания после приема алкоголя.	Если установлен факт приема алкоголя, обследование ребенка не требуется.
Лекарственная	Вызвана приемом пероральных сахроснижающих препаратов, повышенными дозами салицилатов, вальпроевой кислоты.	Эпизоды гипогликемии возможны через 1-6 часов после приема препаратов при голодании.	• При приеме схароснижающих препаратов возможен кетоацидоз. • Снижение ИРИ в крови
Идиопатическая реактивная	Не известна	Симптомы гипогликемии регулярно возникают через 30-60 минут после приема пищи, богатой моно- и дисахаридми.	Низкий уровень гликемии в ходе ПТГ через 60-12 минут после стандартной нагрузки глюкозой.
Артефактная	Псевдогипогликемия бывает при некоторых хронических лейкозах, когда повышенное количество лейкоцитов утилизирует глюкозу в пробирке. Другие причины - ошибки при взятии проб крови или их хранении, ошибки в методике анализа и оценке результатов, например, путаница в нормативах уровня глюкозы в плазме и цельной крови (в плазме примерно на 15% выше, чем в цельной крови).		

Алгоритмы дифференциальной диагностики гипогликемий представлены на схемах 3.2. и 3.3.

Схема 3.2.

Дифференциальная диагностика гипогликемий у новорожденных

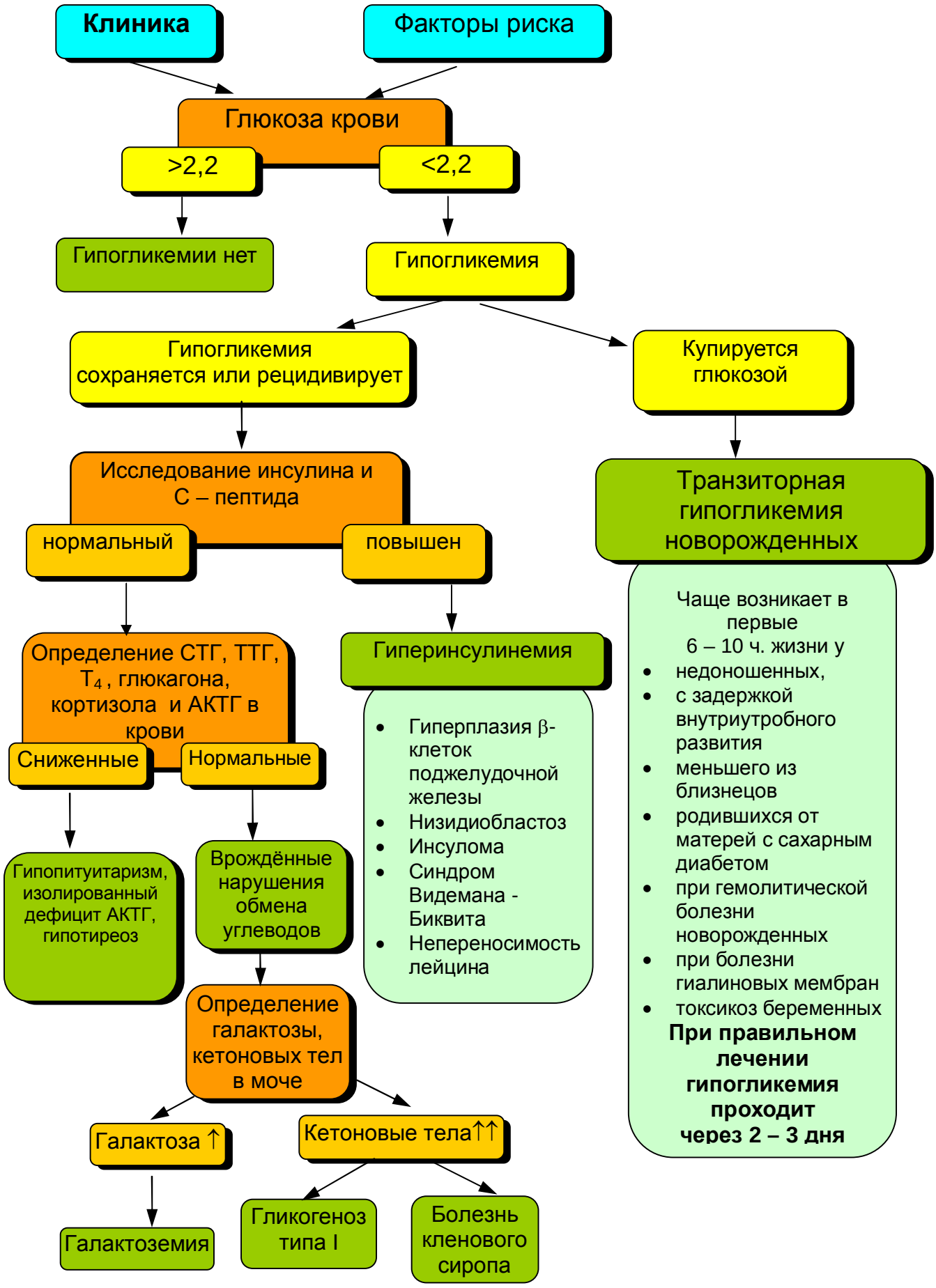
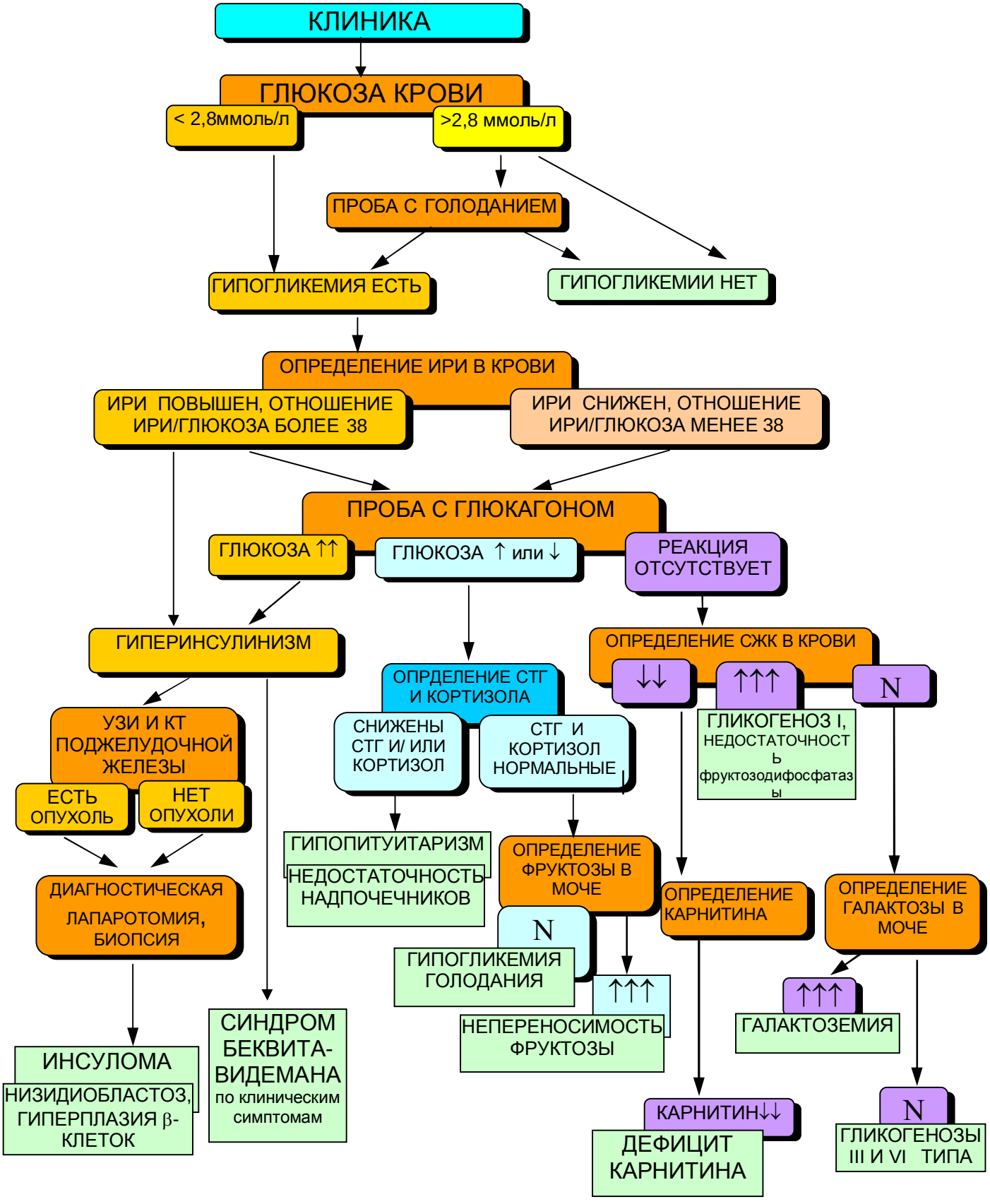


Схема 3.3.

Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики гипогликемий у детей грудного и старшего возраста



3.4.4. *Профилактика и лечение гипогликемий*

При выявлении гипогликемии у новорожденного с клиническими симптомами или бессимптомной, проводят лечение в течение 2-3 суток (таблица 3.29.). Следует помнить, что плод получает глюкозу от матери со скоростью 5 мг/кг/мин.

Таблица 3.29.

Профилактика и лечение неонатальной гипогликемии

Уровень глюкозы в крови (ммоль/л)	Клиника гипогликемии	Лечение и профилактика гипогликемии	Контроль
1. ПЕРВОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ ПРОИЗВОДЯТ ЧЕРЕЗ 30-60 МИНУТ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ.			
Выше 2,2	нет	• Кормить каждые 2 часа • При невозможности энтерального питания внутривенно вводят 10% раствор глюкозы 4-8 мг/кг/мин (2,4-4,8 мл/кг/час), или • Интрагастрально капельно в той же дозе	• В первые сутки каждые 4 часа, • во 2 сутки каждые 6 часов, • затем 1-2 раза в день до 4-5 дня.
Ниже 2,2	нет	Глюкоза 10% внутривенно капельно 6-8 мг/кг/мин (3,6-4,8 мл/кг/час)	• В первые 4 часа каждые 30′, • 4-8 часов - каждый час, • 8-12 часов - каждые 2 часа, • 12-24 часа - каждые 3 часа, • 24-48 часов - каждые 4 часа, • затем до 6 дня каждые 8-12 часов
Ниже 2,2	есть	• Глюкоза 20% внутривенно струйно в дозе 0,4-0,8 г/кг (2-4 мл/кг) по 1 мл в мин. далее капельно 10% раствор или • Глюкоза 10% внутривенно струйно 0,2 г/кг (2мл) в течение 1 минуты, далее капельно 6-8 мг/кг/мин	
Не определяли	есть		

- При сохраняющейся гипогликемии концентрацию инфузируемой глюкозы повышают до 12,5-15%.
- При повышении гликемии выше 6,9 ммоль/л концентрацию глюкозы вводимого раствора снижают до 7,5-5%. Отменяют введение глюкозы через 1 час после кормления, если сохраняется нормогликемия.

- Если диагноз гиперинсулинемии установлен и гипогликемия сохраняется, несмотря на введение концентрированных растворов глюкозы со скоростью более 10 мг/кг/мин рекомендуется последовательное пробное медикаментозное лечение (таблица 3.30.).

Таблица 3.30.

Лечение неонатальных гипогликемий при отсутствии стабильного положительного эффекта от введения растворов глюкозы.

Возраст начала лечения	Препарат	Доза
1 – 3 сутки	Гидрокортизон (25 мг в 1мл) или преднизолон (30 мг в 1 мл, 5 мг в таблетке)	Гидрокортизон: 5 мг/кг/сут, .в/м, или преднизолон 1 – 2 мг/кг/сут в/м или внутрь
4 – 6 сутки	Глюкагон (флаконы по 1 мг)	20-30 мкг/кг/сут в/м
7 – 11 сутки	Диазоксид	10 – 25 мг/кг/сут внутрь в 3 приёма

При рецидивирующей гипогликемии возможно применение октреотида (аналог соматостотина, подавляющий секрецию инсулина). К сожалению, лечение октреотидом в периоде новорожденности не всегда эффективно.

Гипогликемии у детей грудного и старшего возраста (в отличие от новорожденных) не требует длительной инфузии глюкозы и назначения соматропина или кортизона. В первую очередь необходимо наладить дробное питание (каждые 2-3 часа) с достаточным количеством трудноусвояемых углеводов (каши, картофель, хлеб, овощи). Легкоусвояемые углеводы (сахар, соки, варенье, белый хлеб) дают при появлении симптомов начинающейся гипогликемии. В большинстве случаев при тяжелых гипогликемиях, обусловленных гиперинсулинемией, в том числе у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию, не менее эффективно, чем инфузия глюкозы, применение глюкагона, как средства неотложной помощи (таблица 3.31.).

Если гипогликемия обусловлена инсуломой, гиперплазией β-клеток, или низидиобластозом, проводят лечение диазоксидом (5 –15 мг/кг/сут внутрь в 3 приёма). Иногда диазоксид позволяет поддерживать нормогликемию на протяжении нескольких месяцев и даже лет. Эффективен также октреотид. При рецидивах гипогликемии на фоне лечения диаксозидом, а также при появлении побочных явлений диазоксида (гирсутизм, отёки, артериальная гипертония, гиперурикемия) показана субтотальная панкреатэктомия. При инсуломах рекомендуют хирургическое лечение.

При гипогликемических состояниях, обусловленных дефицитом контринсулярных гормонов, высокоэффективна адекватная заместительная терапия, однако у большинства больных с наследственными нарушениями

обмена патогенетическое лечение не разработано, в связи с чем приходится ограничиваться симптоматической терапией.

Таблица 3.31.
Симптомы гипогликемии у детей и рекомендации по ее купированию.

Степень тяжести	Клинические проявления	Лечение
Легкая	Голод, дрожь, тремор, нервозность, тревога, потливость, бледность, тахикардия, снижение внимания и запоминания.	Сладкий сок, чай, лимонад, молоко, легкая закуска или плановый прием пищи.
Средней тяжести	Головная боль, боли в животе, нарушения поведения, агрессивность, нарушение зрения, диплопия, неуверенность, сонливость, слабость, затрудненная речь, тахикардия, расширение зрачков, бледность, потливость.	Раствор глюкозы или сахара в теплой воде 10-20 г. и далее накормить.
Тяжелая	Полная дезориентация, потеря сознания, локальные или генерализованные судороги, нарушения глотания.	***Вне больницы***: глюкагон в/м, п/к, или в/в детям с массой тела до 20 кг – 20-30 мкг/кг, остальным – 1мг. Если через 10 минут нет реакции - введение повторить. ***В больнице***: в/в 20% раствор глюкозы 0,2 г/кг массы тела, затем 10% раствор глюкозы 4-6 мг/кг/мин. Коррекция лечения при сахарном диабете.

Глава 4.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

4.1. Эндокринная функция коры надпочечников

Надпочечники (НП) – парный орган, располагающийся внебрюшинно у верхних полюсов почек. Каждый НП включает в себя две эндокринные железы: корковое вещество и мозговое вещество, которые практически независимы друг от друга. Нередко (до 20%) обнаруживается наличие дополнительной эктопированной ткани коры НП (в почках, печени, селезенке, ретроперитонеальном пространстве, вдоль аорты, в гонадах, семенном канатике, широкой связке матки).

В коре НП выделяют 3 зоны (слоя): наружная - клубочковая, средняя - пучковая и внутренняя - сетчатая. Клетки каждой из зон вырабатывают, в основном, один класс гормонов: клетки к л у б о ч к о в о й зоны - *минералокортикоиды* (основной представитель у человека альдостерон), клетки п у ч к о в о й зоны - *глюкокортикоиды* (кортизол), клетки с е т ч а т о й зоны - *андрогены* (дегидроэпиандростерон, андростендион). По строению все гормоны коры НП являются стероидами. Предшественником для их синтеза служит холестерин, который частично синтезируется в самих клетках коры НП из ацетата (около 20%), частично поступает в железу из плазмы крови с молекулами липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) до 80%. Схема биосинтеза стероидных гормонов представлена на схеме 4.1.

Синтезированные стероиды сразу же секретируются в кровоток. Секреция кортизола составляет в сутки 10-30 мг (у детей около 7,5 мг/м^2) и подчиняется циркадианному ритму с максимальной концентрацией гормона в крови между 6 и 8 часами и минимальной - между 18 и 20 часами (вечерний уровень кортизола в плазме крови в 2 и более раза ниже, чем утренний). Формирование ритма зависит от режима сна и бодрствования. Суточная секреция альдостерона при нормальном солевом режиме составляет 50-250 мкг, а также имеет слабовыраженный циркадианный ритм, синхронизированный с ритмом кортизола. Однако более значимым фактором, влияющим на скорость секреции альдостерона, является положение тела в пространстве: в ортостатическом положении его уровень в плазме в 1,5-2 раза выше, чем в горизонтальном.

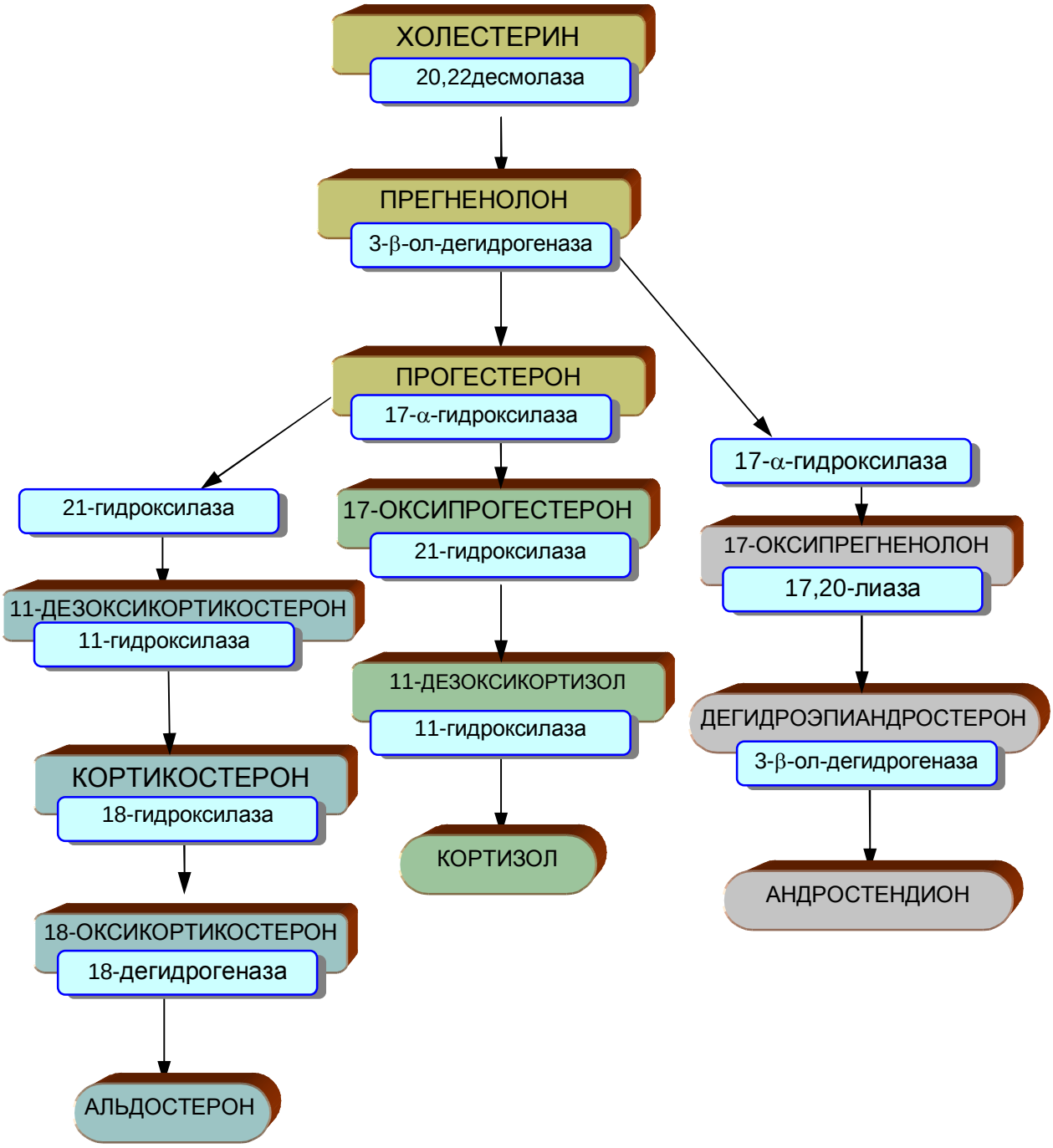
Секретированные гормоны могут связываться со специфическими (транскортин для кортизола) и неспецифическими белками. Доля свободной фракции кортизола составляет около 9%, альдостерона - 36-50%. Надпочечниковые андрогены связываются с белками (преимущественно альбуминами) слабо.

Биологические эффекты минералокортикоидов связаны с регуляцией электролитного обмена: они вызывают задержку натрия, повышают

экскрецию калия, магния и водородных ионов. Глюкокортикоиды обладают широким спектром действия, рецепторы к ним обнаружены практически во всех тканях; они оказывают белковокатаболический и гипергликемизирующий эффекты, пермиссивно влияют на усиление липолиза, прямо стимулируют кетогенез в печени, влияют на обмен натрия, калия, магния, кальция и воды, а также участвуют в регуляции функции сердечно-сосудистой и иммунной систем. Надпочечниковые андрогены влияют на ткани аналогично тестостерону (глава 7), но по силе эффекта уступают ему.

Схема 4.1.

Биосинтез стероидов в корковом веществе надпочечников.



Метаболизм надпочечниковых стероидов происходит в печени. Период полувыведения из плазмы кортизола 60-90 минут, альдостерона 30-35 минут. Экскреция неактивных конъюгированных метаболитов осуществляется главным образом почками (более 90%). В небольших количествах (менее 1% экскретируемых соединений) могут выделяться и неизмененные гормоны.

Механизмы регуляции стероидогенеза различаются в разных зонах (схема 4.2. рис. 4.1.). Основной регулятор синтеза глюкокортикоидов - гипофизарный адренокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин), синтез которого, в свою очередь, зависит от гормонов гипоталамуса (кортиколиберина и вазопрессина). Поскольку некоторые стадии синтеза глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенов катализируются общими ферментами, АКТГ также способен активировать отдельные этапы андрогенеза и синтеза минералокортикоидов. Продукция надпочечниковых андрогенов, вероятно, контролируется особым гормоном гипофиза - адреноандрогенотропным гормоном (ААТГ), который синтезируется параллельно с АКТГ (проопиомеланокортин 79-96). В регуляции синтеза минералокортикоидов ведущее значение имеют ренин-ангиотензиновая система и уровень калия плазмы.

Рисунок 4.1.

Центральная регуляция секреции глюкокортикоидов

(W.M. Kettyle, R.A. Arky, 2001).

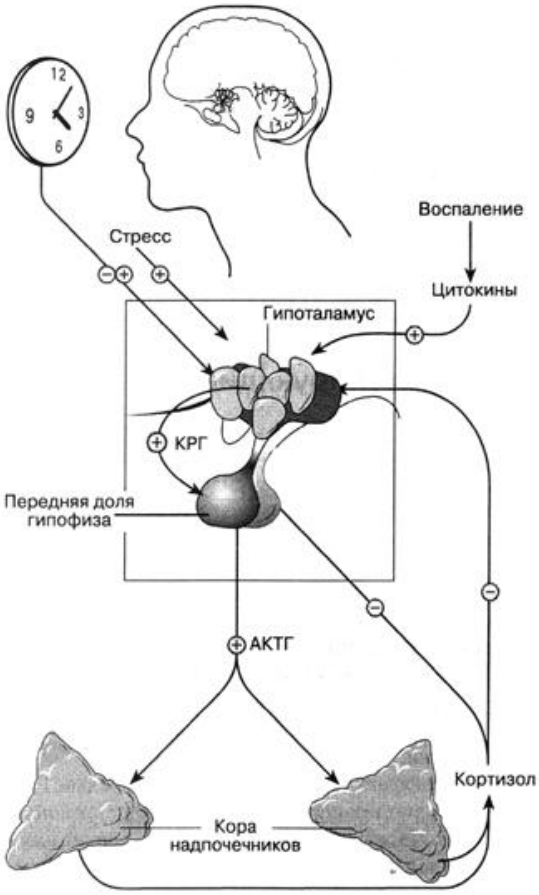
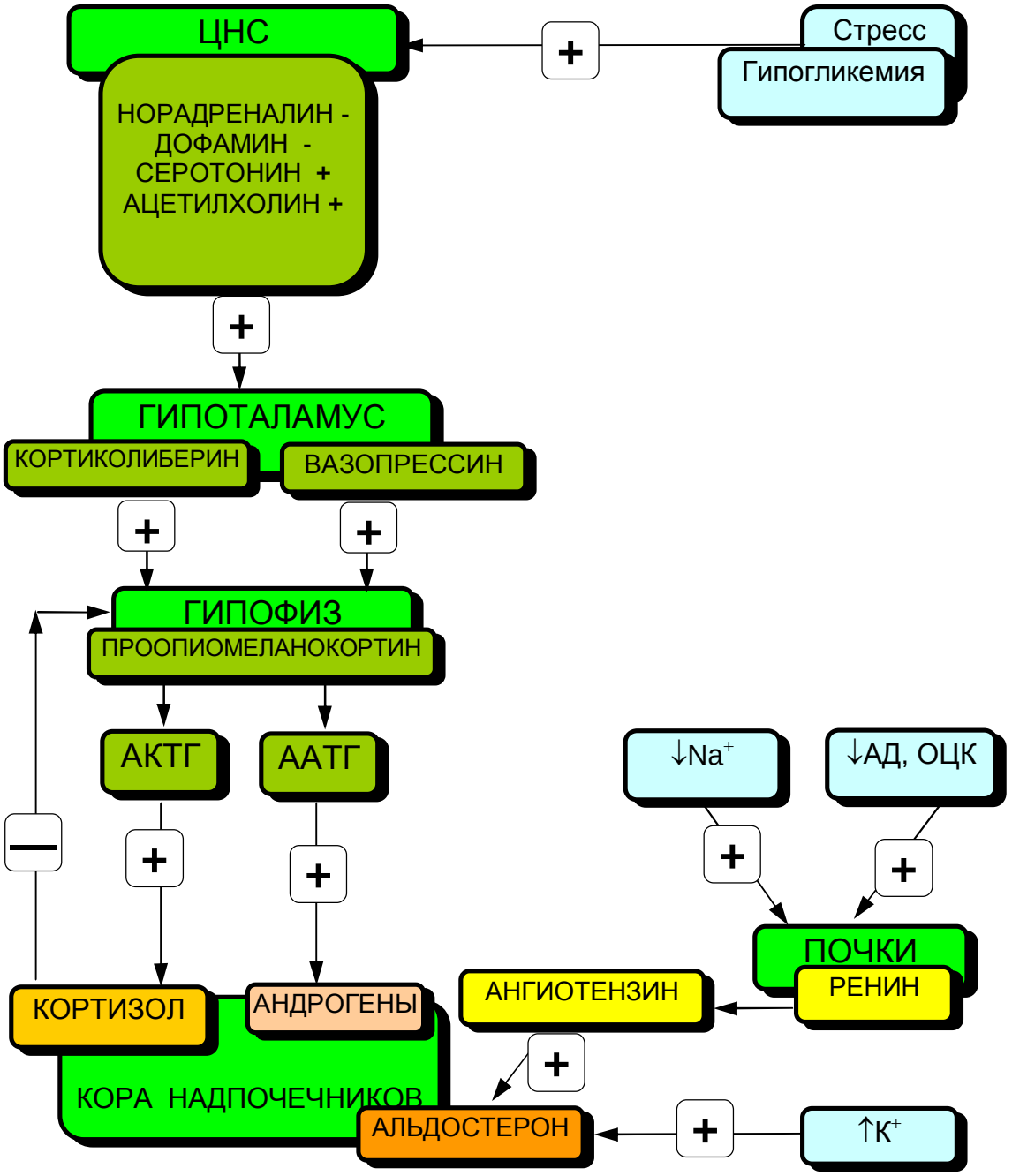

12
9
3
6
Воспаление
Стресс
Цитокины
Гипоталамус
КРГ
Передняя доля
гипофиза
АКТГ
Кортизол
Кора
надпочечников

Схема 4.2.

Регуляция функции коры надпочечников



4.2. Диагностика нарушений функции надпочечников

Исследование функции коры надпочечников включает:

1.Определение контролируемых корой надпочечников биохимических параметров: электролиты (натрий, калий, хлориды), глюкоза крови и мочи, ЭКГ, рентгенограмма поясничного отдела позвоночника (остеопороз) и лучезапястных суставов ("костный" возраст).

2.Исследование базальных уровней и спонтанной суточной секреции гормонов коры надпочечников в крови и экскреции их метаболитов с мочой.

3.Проведение функциональных тестов.

4.Визуализация надпочечников, а при подозрении на гипоталамо-гипофизарную природу заболевания- компьютерная томография и ЯМР-томография соответствующих отделов мозга.

4.2.1. *Уровни гормонов надпочечников в крови и экскреция их с мочой.*

Таблица 4.1.

Уровни кортизола, 11-дезоксикортизола (11-ДОК) и АКТГ в крови (РИА) (Тиц Н. У.,1997, собственные данные)*

Возраст	Кортизол, нмоль/л	АКТГ, пмоль/л	11-ДОК, нмоль/л
Пуповинная кровь	138-469	11-125	9-16
1 день		2,2-41	
1-7 дней	55-304	5,7-13,6	0,4-4
1-12 мес.	80-630	5,7-13,6	<0,3-4,5
1-16 лет	83-580	0-9,2	0,6-4,5
Взрослые	138-635	0-26	0,3-4,6

* Максимальные уровни кортизола и АКТГ определяются в 7-8 часов, минимальные - в 18-20 часов. В вечерние часы уровни кортизола и АКТГ не должны превышать 50% от утренних уровней.

Таблица 4.2.

Уровни прегненолона, прогестерона, 17-гидроксипрегненолона,17-гидроксипрогестерона в крови (РИА) (Тиц Н. У., 1997).

Возраст	Прегненолон, нмоль/л	17-гидроксипрегненолон, (нмоль/л)	Прогестерон, (нмоль/л)	17-гидроксипрогестерон, (нмоль/л)
Пуповинная	28,4-126,4		254-1780	27,3-151,5

кровь					
Препубертатный возраст*		0,7-3,5	≤3,0	0,2-1,7	0,1-2,7
Пубертатный возраст. Стадии полового развития					
I	М	1,6-4,0		<0,3-1,0	0,1-2,7
	Ж			<0,3-1,0	0,1-2,5
II	М			<0,3-1,0	0,2-3,5
	Ж			<0,3-1,7	0,3-3,0
III	М			<0,3-1,5	0,3-4,2
	Ж			<0,3-14,3	0,3-4,7
IV	М			<0,3-3,4	0,9-5,4
	Ж			<0,3-41,3	0,5-7,0
V	М			0,7-2,6	0,7-5,3
	Ж			0,3-30,2	0,6-8,0
Взрослые	М	1,5-7,1	1,2-5,5	0,4-3,1	0,8-6,0
	Ж,фф		1,3-35,7	0,5-2,2	0,4-2,1
	Ж, лф		1,3-35,7	6,4-79,5	1,0-8,7
Амниотическая жидкость:	12-19 нед.				1,2-7,6
	36-40 нед.				0,9-1,8

*- В допубертатном возрасте достоверных половых различий в содержании исследуемых гормонов нет.

Таблица 4.3.

Уровни андрогенов надпочечников в крови (РИА). H.Hesse (1982)

Возраст	Андростендион (нмоль/л)		Дегидроэпиандростерон (нмоль/л)	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки
5-7 дней	0,59-1,53	0,56-1,99		
8-60 дней	0,1-3,42	0,14-2,37	1,87-23,77	3,43-24,15
2-12 мес.	0,07-2,37	0,07-0,8	0,35-11,45	0,69-7,63
1-6 лет	0,25-0,66	0,34-0,8	0,91-2,48	0,67-1,46
6-8 лет	0,36-0,87	0,75-1,75	1,01-2,29	2,52-5,71
8-10 лет	0,46-1,11	0,75-1,65	1,85-4,67	2,58-6,23
10-12 лет	1,07-2,28	1,46-3,46	6,35-13,30	8,11-18,37
12-14 лет	1,57-3,44	2,79-6,64	8,31-18,05	7,78-21,17
14-16 лет	1,68-4,88	3,69-4,32	10,64-28,96	9,79-26,74
Взрослые	3,42-8,24	1,12-10,16	5,23-29,4	3,5-86,7

Таблица 4.4.

Экскреция 17-КС и 17-ОКС с мочой. (Тиц Н. У., 1997)*

Возраст		17-ОКС (по Porter-Silber)**		17-КС (по Zimmerman)**	
		мг/сут	мкмоль/сут	мг/сут	мкмоль/сут
0-1 год		0,5-1,0	1,38-2,76		
1-15 лет		0,1-5,6	0,28-15,5		
2 нед-2 года				0-1	0-3,45
2-6 лет				0-2	0-6,9
6-10 лет				1-41-4	3,45-13,8
10-12 лет				1-6	3,45-20,7
12-14 лет				3-10	10,4-34,5
14-16 лет				5-12	17,3-41,4
Взрослые	М	4,0-12,0	11,2-33,6	9-22	31,1-75,9
	Ж	4,0-8,0	11,2-22,4	6-15	20,7-51,4

* В течение 3 дней до исследования ребенок не должен употреблять в пищу продукты, содержащие красящие вещества (морковь, свекла,апельсины), лекарства, поливитамины.
** Достоверной разницы в экскреции 17-КС и 17-ОКС у девочек и мальчиков нет.

Таблица 4.5.

Экскреция прегнантриола с мочой (Тиц Н. У., 1997)

Возраст		Прегнантриол	
		мг/сут	мкмоль/сут
0-5 лет		<0,1	<0,3
6-9 лет		<0,3	<0,9
10-15 лет	М	0,2-0,6	0,6-1,8
	Ж	0,1-0,6	0,3-1,8
Взрослые	М	0,4-2,5	1,2-7,5
	Ж, ФФ	0,1-1,8	0,3-5,3
	Ж, лф	0,9-2,2	2,7-6,5

Таблица 4.6.

Уровни альдостерона и активность ренина плазмы (АРП) в крови у детей (РИА) (Тиц Н. У., 1997)*

Возраст	Альдостерон, нмоль/л	**АРП, нг/мл/час**
Пуповинная кровь	1,11-5,54	4,0-32,0
1-7 суток	0,14-4,85	2,0-35,0
1-12 мес	0,14-2,49	2,4-37,0
1-2 года	0,19-1,50	1,7-11,2

2-10 лет		0,08-0,97	1,0-6,5
10-15 лет		0,06-0,61	0,5-3,3
Взрослые	лежа	0,08-0,44	0,2-1,6
	стоя	0,19-0,83	0,7-3,3

* АРП и альдостерон определяются в пробах крови, взятых натощак в горизонтальном положении тела и на фоне диеты с нормальным содержанием натрия.

Таблица 4.7.

Уровни электролитов в крови и экскреция их с мочой у детей
(М.С.Игнатова, Ю.Е.Вельтищев,1989.)

Химический элемент	Возраст	Уровни	
		в крови (ммоль/л)	в моче (ммоль/сут)
Натрий (атомно-абсорбционная спектрофотометрия)	0-6 мес	135-155	1-7
	6-12 мес	133-142	8-32
	1-2 года	–	17-47
	2-3 года	125-143	24-32
	4-14 лет	137-147	35-131
Калий (атомно-абсорбционная спектрофотометрия)	0-1 мес	4,66-6,66	2-24
	2-12 мес	4,15-5,76	17-31
	1-5 лет	4,15-5,76	18-57
	6-14 лет	3,69-5,12	39-101
Хлор (колориметрия)	0-14	96-107	141-282

4.2.2. *Тесты для оценки функции коры надпочечников*

- *Тест стимуляции АКТГ.*

После определения базальных уровней кортизола, 17-ОН-П плазмы, а также экскреции 17-ОКС и 17-КС с мочой, утром натощак внутримышечно вводят кортикотропин в дозе 20 МЕ/м^2 поверхности тела или синактен в дозе 0,2мг/м^2 поверхности тела. Кортизол и 17-ОН-П в крови определяют через 1 и 12 часов, а экскрецию 17-ОКС и 17-КС в суточной моче в день введения препарата АКТГ. У здоровых после введения препарата АКТГ уровень кортизола и экскреция 17-ОКС возрастают в 2 и более раза; уровень 17-ОН-П увеличивается менее, чем в 3 раза, а экскреция 17-КС - менее, чем в 2 раза. Соотношение кортизол:17-ОН-П в ходе пробы не изменяется или возрастает.

Применяют для диагностики гипокортицизма (в этом случае определяют только уровни кортизола и экскрецию 17-ОКС): при хронической недостаточности коры надпочечников адекватного подъема исследуемых параметров не наблюдается. Допустимо использовать также

при подозрении на стертую форму врожденной гиперплазии коры надпочечников вследствие недостаточности 21-гидроксилазы: у этих больных значительно (более чем в 3 раза) повышается уровень 17-ОН-П и снижается соотношение кортизол/17-ОН-П. Однако следует учитывать, что сходные изменения могут быть у гетерозиготных носителей дефектного гена.

Осложнений при проведении пробы нет.

- *Тест стимуляции кортикотропин-рилизинг-гормоном*

После двухкратного определения базальных уровней АКТГ и кортизола плазмы (за 15 минут и непосредственно перед введением препарата) утром внутривенно вводят кортикотропин-рилизинг-гормон в дозе 1 мкг/кг. Уровни АКТГ и кортизола определяют через 5, 15, 30, 60 и 120 минут после введения КТРГ. У здоровых отмечается 2-4-кратное повышение средней исходной концентрации АКТГ и кортизола.

Тест используют для диагностики вторичной надпочечниковой недостаточности (отсутствие адекватного подъема АКТГ и кортизола). Осложнений нет.

- *"Малый" дексаметазоновый тест.*

После определения фонового уровня кортизола в крови и экскреции 17-ОКС с мочой назначают 2-3 дня дексаметазон внутрь в суточной дозе 20 мкг/кг, разделенной на 4 приема. На 2 - 3 сутки определяют экскрецию 17-ОКС с мочой и содержание кортизола в крови. У здоровых оба показателя снижаются в 2 и более раза.

Пробу используют для диагностики болезни и синдрома Иценко-Кушинга (обычно проба отрицательная). При исследовании только 17-ОКС информативность пробы не выше 40-45%,определение кортизола плазмы повышает информативность до 60-70%. Осложнений нет.

- *"Большой" дексаметазоновый тест* (проводят только при отрицательном "малом" тесте).

Техника проведения та же, что и при выполнении "малого" теста, но дозу дексаметазона увеличивают до 80 мкг/кг в сутки. У здоровых уровень кортизола и экскреция 17-ОКС с мочой снижается в ходе пробы в 2 и более раза.

Применяют для дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга (положительный тест) и синдрома гиперкортицизма вследствие гиперплазии или опухоли коры надпочечников (отрицательный тест). Информативность пробы такая же, как и "малого" дексаметазонового теста.

- *Недельный тест с подавлением дексаметазоном (преднизолоном).*

Проводят при высокой исходной экскреции 17-КС.

После определения фоновой экскреции 17-КС с мочой назначают дексаметазон в дозе 20 мкг/кг в сутки в 4 приема на 5-7 дней (или эквивалентные дозы преднизолона). На 5 - 7 сутки определяют экскрецию 17-КС с мочой. Снижение исходно высокой экскреции 17-КС в 2 и более раза указывает на наличие врожденной гиперплазии коры надпочечников.

- *Ортостатическая проба.*

Определяют уровни альдостерона и активность ренина плазмы (АРП) после ночного сна и повторно после 4-часового сохранения ортостатического положения (ходьба). У здоровых указанные показатели возрастают в 1,5-2 раза, при альдостероме не изменяются, а при идиопатическом гиперальдостеронизме увеличиваются менее, чем в 1,5 раза. Осложнений нет.

- *Тест с фуросемидом.*

Определяют АРП плазмы до и через 1 и 4 часа после внутримышечного введения фуросемида в дозе 20-25 мг/м^2 поверхности тела. У здоровых АРП возрастает в 2 и более раза, при гиперальдостеронизме любой этиологии не меняется.

- *Тест с изотоническим раствором хлорида натрия*

В течение всего теста больной должен лежать на спине. Определяют концентрацию альдостерона плазмы до и после инфузии 2 л 0,9% раствора NaCl со скоростью 500 мл/час.

У здоровых после введения раствора NaCl альдостерон плазмы $<$0,14 нмоль/л, при первичном гиперальдостеронизме - $>$0,277 нмоль/л. Концентрация альдостерона 0,14-0,277 нмоль/л - проба неинформативна. Тест противопоказан при сердечно-сосудистых заболеваниях и почечной недостаточности. Учитывая опасность развития тяжелой гипокалиемии, необходимо следить за уровнем калия сыворотки.

- *Тест угнетения экзогенными минералокортикоидами*

После определения базального уровня альдостерона и АРП больному в течение 3 суток дают 9-фторкортизон в дозе 100 мкг каждые 6 часов (детям 50-100 мкг каждые 6 часов).На 4 день утром берут кровь для определения концентрации альдостерона и АРП.

У здоровых концентрация альдостерона снижается до $<$0,111 нмоль/л, АРП $<$6 нг/мл/час. При первичном гиперальдостеронизме уровень альдостерона не снижается, при вторичном - обычно значительно снижается. Препарат следует с осторожностью назначать больным с гипокалиемией, сердечной или почечной недостаточностью.

4.2.3. Визуализация надпочечников

Необходимо учитывать, что размеры надпочечников варьируют в довольно широких пределах. Визуализация надпочечников возможна при помощи компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, ангиографии и ультрасонографии. Ультрасонография является в современных условиях наиболее доступным методом визуализации вследствие относительной простоты, дешевизны и безвредности. Однако многие исследователи отмечают сложности в определении границ нормальных надпочечников. Это обусловлено тем, что эхографическая картина коры надпочечников, содержащей большое количество холестерина, часто сходна с картиной окружающей жировой ткани. Поэтому ультрасонография надпочечников наиболее информативна у детей и «худых» взрослых больных. Для интерпретации результатов метода требуется большой опыт специалиста и соответствующий класс УЗ-аппаратуры. Информативность метода составляет в среднем 60-80% (максимальна в диагностике феохромоцитом, несколько ниже при кортикостеромах и альдостеромах). Наиболее успешно с помощью УЗИ лоцируются новообразования размерами более 2 см. В случае, если клиническая картина, результаты гормональных тестов и ультрасонографии не оставляют сомнений в диагнозе гормонально-активной опухоли надпочечника, применение других методов визуализации (КТ, МРТ) нецелесообразно.

КТ позволяет с высокой точностью определять размеры и локализацию опухоли, ее соотношение с окружающими тканями. Современные томографы позволяют выявлять опухоли размером от 0,5-1 см. Метод МР-томографии дополняет КТ, его преимуществом является лучшая выявляемость микроаденом.

Заболевания коры надпочечников проявляются гипокортицизмом с изолированной или тотальной недостаточностью коры надпочечников, гиперкортицизмом и дисфункцией коры надпочечников.

4.3. ГИПОФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (ГИПОКОРТИЦИЗМ)

Гипокортицизм - *хроническая недостаточность коры надпочечников (ХНКН) - синдром, развивающийся вследствие сниженной продукции стероидных гормонов (глюкокортикоидов и/или минералокортикоидов) или нарушения их тканевого эффекта.*

В основу классификации ХНКН положен этиопатогенетический принцип (таблица 4.8).

Таблица 4.8.

Классификация хронической недостаточности коры надпочечников

Нозологические формы		Этиология
I. ПЕРВИЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ		
1.Врожденная	Врожденная гипоплазия коры надпочечников	Аутосомно-рецессивный (ген локализован на 21 хромосоме) или сцепленный с Х-хромосомой тип наследования
	Гипоальдостеронизм	Недостаточность кортикостеронметилоксидазы I и II типа, аутосомно-рецессивный тип наследования
	Адренолейкодистрофия	Дефект окисления длинноцепочечных жирных кислот. Недостаточность надпочечников сочетается с поражением ЦНС. Наследуется сцеплено с Х-хромосомой.
	Семейный изолированный дефицит глюкокортикоидов	Дефект рецепторов к кортикотропину. Аутосомно-рецессивный тип наследования.
	Синдром Аллгрова (Allgrov)	Недостаточность надпочечников сочетается с ахалазией кардиального отдела желудка, отсутствием образования слез и другими вегетативными нарушениями.
2.Приобретенная	Деструктивное поражение надпочечников	Аутоиммунный адреналит изолированный или в сочетании с другими заболеваниями аутоиммунного генеза, инфекции (туберкулез, сифилис, микозы), кровоизлияния, амилоидоз, метастазы злокачественных опухолей.
II. ВТОРИЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ		
1.Врожденная	Изолированная недостаточность кортикотропина	Врожденный дефект синтеза кортикотропина или рецепторов к кортиколиберину
	Гипопитуитаризм	То же с нарушением других гормонов гипофиза (глава 1).
2.Приобретенная	Деструктивное поражение гипофиза	Опухоли, кровоизлияния, инфекции, аутоиммунный гипофизит.
III. ТРЕТИЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ		
1.Врожденная	Изолированная недостаточность кортиколиберина	Врожденный дефект синтеза кортиколиберина

	Множественная недостаточность гипоталамуса	То же в сочетании с нарушением других гормонов гипоталамуса (глава 1).
2.Приобретенная	Деструктивное поражение гипоталамуса	Опухоли, кровоизлияния, инфекции.
IV. НАРУШЕНИЕ РЕЦЕПЦИИ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ		
	Псевдогипоальдостеронизм	Дефект рецепторов минералокортикоидов, аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный типы наследования.
V. ИАТРОГЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ		
1.Необратимая	Двусторонняя адреналэктомия.	
2.Обратимая	Последствия удаления кортикотропиномы, последствия удаления глюкокортикостеромы, прием адреностатиков (хлодитан, аминоглютетимид, кетоконазол), последствия внезапной отмены глюкокортикоидов или других препаратов, тормозящих секрецию АКТГ (медроксипрогестерон, ципротерона ацетат)	

При разных поражениях коры надпочечников синтез стероидов страдает неодинаково. Это приводит к клиническому полиморфизму синдрома ХНКН. Можно выделить четыре клинических варианта течения ХНКН:

1. Тотальная ХНКН (болезнь Аддисона);
2. Изолированный дефицит глюкокортикоидов;
3. Изолированный дефицит минералокортикоидов;
4. Центральные формы ХНКН

Клинические их особенности представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9.

Клинические проявления различных вариантов ХНКН

Вид ХНКН	Тотальная	Изолированный дефицит ГЛК	Изолированный дефицит МНК	Центральная
Нозологические формы	Врожденная гипоплазия коры надпочечников, адренолейкодистрофия, приобретенная ХНКН	Семейный изолированный дефицит ГЛК, синдром Аллгрова	Гипоальдостеронизм, псевдогипоальдостеронизм	Вторичная и третичная ХНКН
Гиперпигментация	Как правило (> 90%)		Нет	Нет, светлая кожа

Слабость, утомляемость	Практически у всех больных			
Артериальная гипотония	Как правило (80-90%)			
Задержка роста	есть	нет	есть	есть
Снижение массы тела	Практически у всех больных			
Желудочно-кишечные симптомы*	есть (около 60%)	есть	может быть анорексия вследствие выраженной гипонатриемии	умеренно выражены
Клинические эквиваленты гипогликемии	есть	есть	нет	есть
Повышенное потребление соли	относительно редко (< 20%)	нет	как правило, есть	нет
Задержка полового развития	часто	нет	нет	часто
Плохая переносимость стрессорных ситуаций	есть	есть	нет	есть

*- анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, неустойчивый стул

Несмотря на определенное своеобразие клинических вариантов ХНКН, дифференциальная диагностика только на основе клинических данных не представляется возможной. Поэтому при каждом подозрении на ХНКН необходимо проводить полное обследование для исключения всех возможных нарушений стероидогенеза. План обследования больного с подозрением на ХНКН приведен в таблице 4.10.

Таблица 4.10.

Этапы и методы диагностики ХНКН

Этап	Методы исследования
1.Клинико-лабораторный скрининг	1. Оценка клинической картины 2. Определение уровней K, Na, Cl сыворотки; суточная экскреция K, Na, Cl с мочой; 3. ЭКГ 4. Показатели КОС 5. Определение в крови уровней глюкозы натощак; проба на толерантность к глюкозе 6. Рентгенограмма лучезапястных суставов для определения «костного» возраста 7. Клинический анализ крови

2. Оценка функции коры надпочечников и верификация диагноза	1. Кортизол, АКТГ плазмы в 8 и 20 часов 2. Альдостерон, активность ренина плазмы 3. Экскреция 17-ОКС, 17-КС 4. Тест со стимуляцией АКТГ 5. Тест со стимуляцией КТРГ
3. Нозологический диагноз*	1. Исключение инфекций 2. Антитела к антигенам стероидпродуцирующих клеток 3. Уровень гексокозаноевой кислоты (С26:0) в плазме 4. Визуализация надпочечников 5. Визуализация головного мозга 6. Генеалогический метод

*- Этот этап диагностики не всегда позволяет установить окончательный нозологический диагноз, иногда его полноценное проведение невозможно по техническим причинам. В этих случаях допустимо формулировать синдромальный диагноз - тип ХНКН. Однако исключение туберкулеза при тотальной ХНКН и исключение объемного процесса головного мозга при центральной ХНКН является обязательным.

Таблица 4.11.

Алгоритм дифференциальной диагностики ХНКН

(Жирным шрифтом выделены тесты, имеющие основное диагностическое значение для каждого из вариантов ХНКН.)

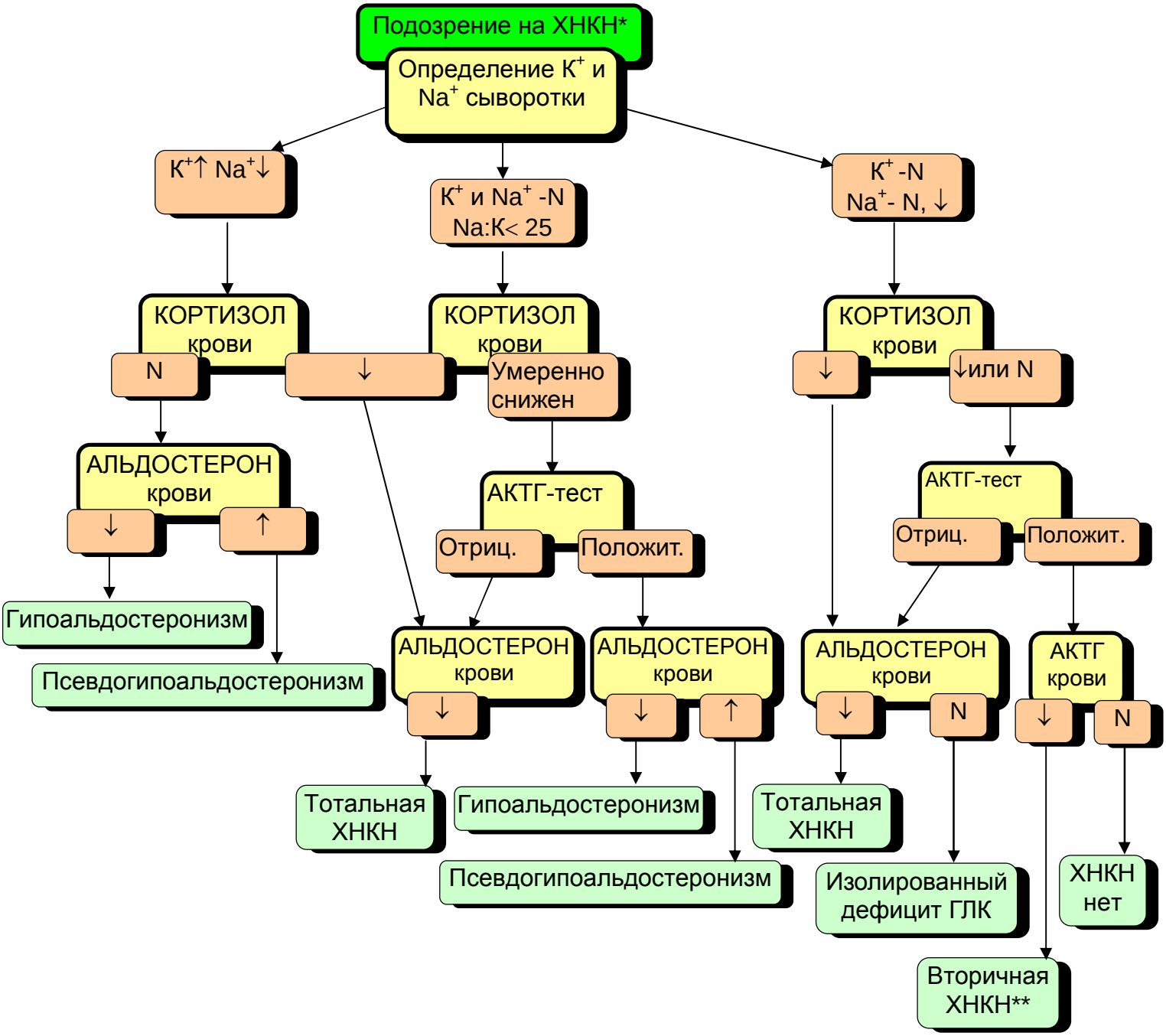
Лабораторные признаки	Тотальная ХНКН	Изолированный дефицит ГЛК	Изолированный дефицит МНК	Центральная ХНКН
I этап	**Клинико-лабораторный скрининг**			
гипонатриемия	нет/умеренно выражена	нет/умеренно выражена*	**стойкая**	нет/умеренно выражена*
гиперкалиемия	то же	нет	**стойкая**	нет
Na/K плазмы	**< 25**	норма (около 30)	**< 25**	норма
электролиты мочи	**↑ Na** **↓ K**	норма	**↑↑ Na** **↓ K**	норма
гиперкалигистия на ЭКГ	нет/умеренно выражена	нет	есть	нет
метаболический ацидоз	нет/умеренно выражен	нет	есть	нет
гипогликемии	есть	есть	нет	есть
"Костный" возраст	отстает	норма	отстает	отстает
гемограмма	нормохромная анемия, лимфоцитоз	лимфоцитоз	норма	нормохромная анемия, лимфоцитоз
Заключение	**ПОДОЗРЕНИЕ НА ХНКН**			
II этап	***Верификация диагноза***			
кортизол	↓↓	↓↓	норма	↓
АКТГ	↑	↑	норма	↓
альдостерон	↓	норма	↓/↑	норма
АРП	↑	норма	↑	норма
17-ОКС	↓	↓	норма	↓/ норма

АКТГ-тест	**отрицательн.**	**отрицательн.**	положительн.	положительн.
КТРГ-тест	не проводится	не проводится	не проводится	**отрицательн.**
Заключение	**Тотальная ХНКН**	**Изолированный дефицит глюкокортикоидов**	**Изолированный дефицит минералокортикоидов**	**Вторичная ХНКН**
III этап	***Нозологический диагноз***			
	• Исключить туберкулез и другие инфекции • Антитела к антигенам клеток коры надпочечников • Уровень С26:0 • Генеалогический анализ	• Клинические особенности (наличие вегетативной симптоматики при синдроме Аллгрова). • Генеалогический анализ.	• Уровень альдостерона (гипоальдостеронизм - ↓, псевдогипоальдостеронизм - ↑) • Терапия МНК ex juvantibus	Визуализация головного мозга

* - механизм развития относительной гипонатриемии - гемодилюция вследствие гиперпродукции вазопрессина

Схема 4.3.

Алгоритм диагностики хронической недостаточности коры надпочечников.



*Подозрение на ХНКН возникает при наличии у больного 2-3 основных клинических симптомов.
** При гипопитуитаризме нарушение продукции АКТГ чаще выявляют активно, даже при отсутствии явных симптомов.

4.3.1. Лечение хронической недостаточности коры надпочечников

После установления диагноза лечение назначают с учетом варианта ХНКН.

Тотальная ХНКН. Проводят пожизненную заместительную терапию препаратами глюкокортикоидов, минералокортикоидов, анаболических

стероидов (таблица 4.12.).

Таблица 4.12.

Поддерживающая терапия тотальной ХНКН

	Глюкокортикоиды	Минералокортикоиды	Анаболические стероиды
Препараты, дозы	-Гидрокортизон 20-40 мг/м^2 -Кортизона ацетат 25-50 мг/м^2 -Преднизолон 4-10 мг/м^2	-9-фторкортизон до 1 г. 180-300 мкг/м^2 1-3 г. 70-100 мкг/м^2 3-14 л. 25-50 мкг/м^2	-Ретаболил 0,5-1 мг/кг
Схема назначения	Энтерально, 3-кратно 6-8 ч. 50% суточной дозы 14-15 ч. 25% -"- 21-23 ч. 25% -"-	Энтерально, 1-2-кратно (утром и днем)	Внутримышечно 2-3 инъекции с интервалом 1-1,5 месяца ежегодно до наступления пубертата
Контроль адекватности дозы	Нормализация АКТГ плазмы	Нормализация электролитных нарушений Нормализация АРП	Нормализация физического развития, темпов окостенения
Возможные осложнения	При избыточной дозе - признаки экзогенного гиперкортицизма	При избыточной дозе артериальная гипертензия, гипокалиемия	Вирилизация у девочек; при избыточной дозе ускорение темпов окостенения

Дополнительные методы лечения зависят от этиологии ХНКН. Так при туберкулезе надпочечников обязательно противотуберкулезное лечение. При адренолейкодистрофии несколько улучшить прогноз может назначение специальной диеты и препаратов полиненасыщенных жирных кислот (глицерол триолеат, "масло Лоренцо").

При любых стрессовых ситуациях (интеркуррентные заболевания, травмы, операции, психогенные нагрузки) необходимо повышать дозу энтеральных глюкокортикоидных препаратов в 1,5-2 раза (при тяжелых заболеваниях, операциях - до 3-5 раз), при необходимости переходить на парэнтеральный путь введения глюкокортикоидов.

Изолированная недостаточность глюкокортикоидов. Проводят пожизненную заместительную терапию глюкокортикоидными препаратами. Дозы, схемы назначения, контроль терапии - аналогично тотальной ХНКН

(таблица 4.12.). Также необходима коррекция дозы глюкокортикоидов при стрессовых ситуациях.

Изолированная недостаточность минералокортикоидов. При гипоальдостеронизме проводят пожизненную заместительную терапию минералокортикоидными препаратами (таблица 4.12.). При псевдогипоальдостеронизме гормональная терапия неэффективна. На 1 году жизни необходима энтеральная дотация хлорида натрия (0,5-1 г в сутки), при необходимости - инфузионная коррекция электролитных нарушений.

Вторичная и третичная формы ХНКН. Применение препаратов АКТГ технически неудобно (необходимость ежедневных инъекций) и может сопровождаться развитием резистентности вследствие синтеза антител. Поэтому используются глюкокортикоидные препараты в невысоких дозах (гидрокортизон 20 мг/м^2, кортизона ацетат 25 мг/м^2, преднизолон 5 мг/м^2) 3-кратно: 6-8 ч. 50%, 14-15 ч. 25%, 21-23 ч. 25% суточной дозы. Для оценки адекватности терапии гидрокортизоном или кортизоном можно использовать определение уровня кортизола в крови (оптимально поддерживать его близким к верхней границе возрастной нормы). При лечении преднизолоном гормональный контроль неинформативен, доза подбирается клинически, по отсутствию, с одной стороны, симптомов ХНКН, с другой стороны - экзогенного гиперкортицизма. При лечении центральных форм ХНКН также необходима коррекция дозы глюкокортикоидов при стрессорных ситуациях.

4.4. ГИПЕРФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Гиперфункция коры надпочечников включает синдром Иценко-Кушинга и гиперальдостеронизм.

Синдром Иценко-Кушинга *(СИК) - симптомокомплекс, развивающийся вследствие нерегулируемой гиперпродукции адреналовых стероидов (в первую очередь - кортизола) при нарушении обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников.*

Таблица 4.13.

Классификация гиперкортицизма

Тип гиперкортицизма	Этиология

1.Патологический (синдром Иценко-Кушинга) а) Гипоталамо-гипофизарный (болезнь Иценко-Кушинга)	У 80-90% больных обнаруживают АКТГ-продуцирующую аденому гипофиза.
б) Адреналовый	Глюкокортикоидпродуцирующая аденома надпочечника, узловая или мелкоузелковая гиперплазия обоих надпочечников.
в) Эктопический	Синтез АКТГ-подобных пептидов клетками некоторых злокачественных опухолей: рак легких, карциноид и рак бронхов, тимомы, опухоли желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, околоушных и слюнных желез, молочных желез, медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, нейробластома, рак шейки матки, опухоли яичников, яичек, предстательной железы, мочевого пузыря, нефробластома.
2.Функциональный	Функциональный гиперкортицизм возможен при ожирении, гипоталамическом синдроме, пубертатном юношеском диспитуитаризме, декомпенсированном сахарном диабете, алкоголизме, печеночной недостаточности, у беременных.
3.Экзогенный (кушингоидный синдром)	Развивается при приеме высоких доз препаратов, обладающих глюкокортикоидной активностью.

Среди детей пубертатного возраста и взрослых больных преобладают случаи болезни Иценко-Кушинга (до 60-80% патологического гиперкортицизма). В раннем детском возрасте гораздо чаще (50-60% патологического гиперкортицизма) встречаются глюкокортикоидпродуцирующие аденомы надпочечников. Эктопический АКТГ-синдром встречается у 10-15% больных с патологическим гиперкортицизмом.

Клинические проявления СИК весьма многообразны, так как глюкокортикоиды обладают очень широким спектром биологических эффектов. Основные симптомы и особенности течения отдельных разновидностей СИК приведены в таблице 4.14.

Таблица 4.14.

Клинические проявления синдрома Иценко-Кушинга

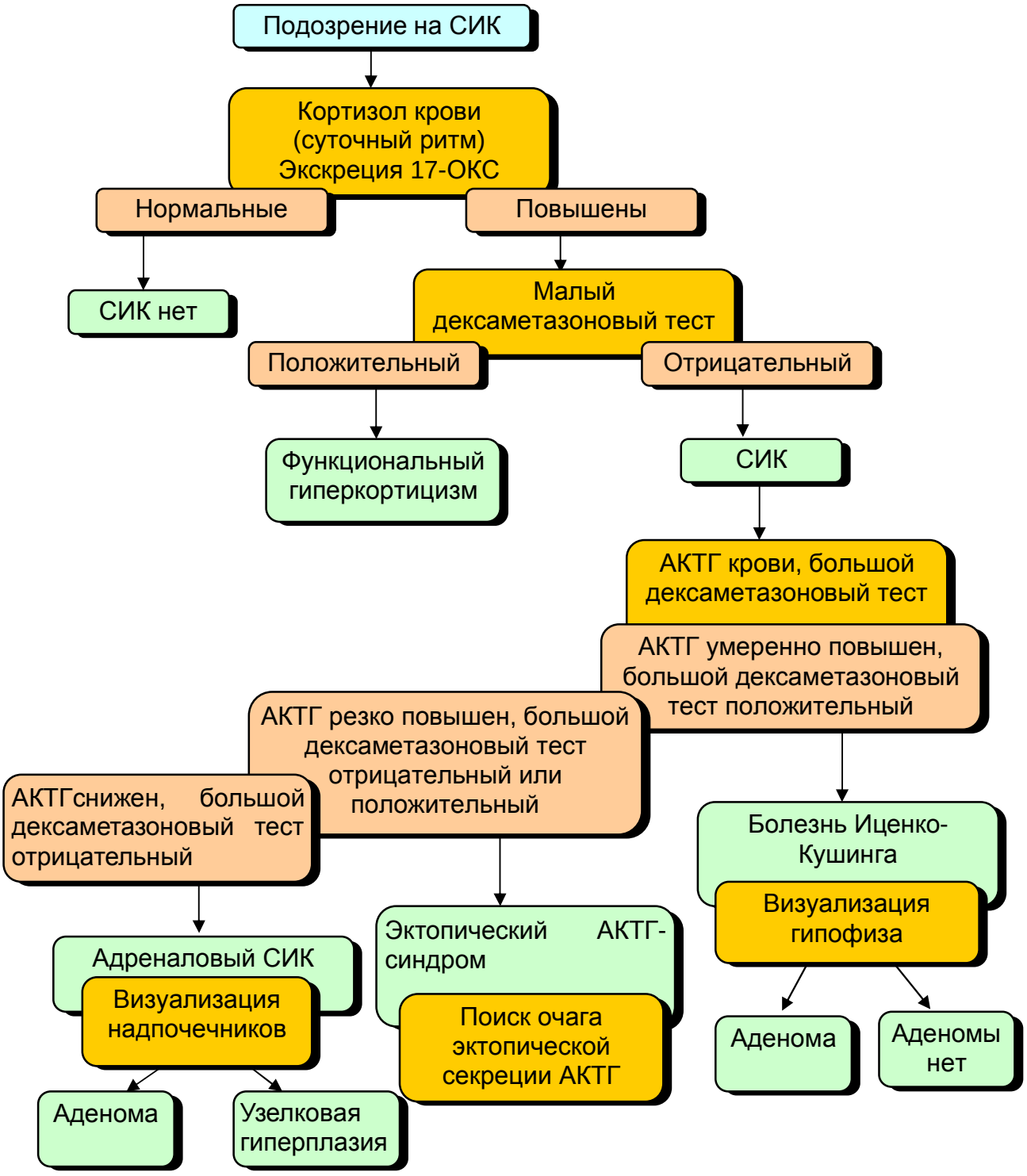
Симптомы	Частота (%)		Примечания
	у взрослых	у детей	
Диспластическое ("центрипетальное")	90	53	При эктопическом АКТГ-синдроме у 20-25% больных может быть

ожирение			снижение массы тела. У детей раннего возраста ожирение может быть равномерным.
Атрофические изменения кожи	75	48	Сухость, истончение, цианотично-богровый оттенок, атрофические стрии
Гиперпигментация	30-60		При болезни Иценко-Кушинга выражена умеренно, эктопическом АКТГ-синдроме - значительная, при адреналовом СИК отсутствует.
Артериальная гипертензия	90-95	71-80	
Миопатия (мышечная слабость, гипотония, атрофии)	60-80	реже, чем у взрослых	Особенно сильно выражена при эктопическом АКТГ-синдроме.
Остеопения	70-90	22	Боли, переломы, остеопороз.
Иммунодефицит	70	нет данных	
Стероидный диабет	20-30	редко	
Нарушенная толерантность к углеводам	50-60	22	
Задержка роста	–	85	
Гипогонадизм, задержка полового развития	75	нет данных	
Почечные нарушения	30	11	Нефролитиаз, изменения, связанные с гипертензией)
Энцефалопатия	75	22	
Электролитные нарушения (гипокалиемия, гипернатриемия)	60-100	нет данных	При эктопическом АКТГ-синдроме встречается чаще и выражена значительно

Диагностический процесс при подозрении на СИК включает ряд последовательных этапов. Алгоритм диагностики представлен на схема 4.4.

Схема 4.4.

Алгоритм диагностики синдрома Иценко-Кушинга



* В нейрохирургических отделениях для выявления места расположения аденомы проводят определение уровня АКТГ в крови, взятой раздельно из правого и левого нижних каменистых синусов. Если соотношение концентраций АКТГ ≥ 1,5, локализацию аденомы удается установить с точностью 85%.

4.4.1. Лечение различных форм СИК в части случаев включает назначение медикаментозных препаратов, снижающих функцию коры надпочечников. Характеристика этих препаратов приведена в таблице 4.14.

Таблица 4.14.

Медикаментозные препараты, снижающие выработку кортизола ("адреностатики")

Препараты	Механизм действия	Суточные дозы
I.Центрального действия		
Ципрогептадин (Peritol)	Антисеротониновый	16-24 мг
Бромкриптин (Bromcriptin, Bromcriptin Poli, Parlodel)	Дофаминергический	2,5-10 мг
Резерпин (Reserpine)	Симпатолитический	1-2 мг
Фенитоин (Dipheninum)	ГАМК-ергический	300 мг
II.Периферического действия		
Хлодитан (митотан, лизодрен)	Селективный цитостатический; ингибитор ферментов стероидогенеза	1-10 г (0,1 г/кг); при злокачественных опухолях надпочечника до 12-24 г (порог переносимости)
Аминоглутетимид (ориметен, элиптен)	Ингибитор ферментов стероидогенеза; слабый цитостатический	500-1000 мг, при эктопическом АКТГ-синдроме до 1500 мг
Кетоконазол	Ингибитор ферментов стероидогенеза	600-1200 мг

Методы лечения зависят от формы СИК. При *болезни Иценко-Кушинга* (схема 4.5.), если выявлена интраселлярная аденома гипофиза, методами выбора являются нейрохирургическое вмешательство - транссфеноидальная селективная аденомэктомия или лучевая терапия - облучение гипофиза пучком ускоренных протонов в дозе 80-110 Грей (так называемая протонная стереотаксическая терапия). Если диагноз болезни Иценко-Кушинга доказан, а опухоль гипофиза не обнаружена, также возможны протонная терапия или нейрохирургическое вмешательство - транссфеноидальная гемигипофизэктомия (если с помощью раздельной катетеризации нижних каменистых синусов установлена сторона поражения). Иногда при операции находят аденому, которая не была

обнаружена в ходе обследования и тогда возможна аденомэктомия. При макроаденоме гипофиза с экстраселлярным ростом можно рекомендовать курс телегаммaтерапии на межуточно-гипофизарную область (20-25 сеансов, суммарная доза 40-50 Грей) или трансфронтальное нейрохирургическое вмешательство (последнее является довольно травматичным и применяется при быстром росте опухоли или при прогрессирующей неврологической симптоматике).

Поскольку эффект лучевой терапии развивается медленно (улучшение наступает не ранее чем через 3-6 месяцев, ремиссия - спустя 1-1,5 года после протонной терапии и спустя 1-2 года после телегаммaтерапии), то ее необходимо сочетать с назначением адреностатических препаратов на 6-18 месяца. Следует помнить, что адреностатики центрального действия снижают чувствительность гипофиза к облучению и назначаются после завершения лучевой терапии. Периферические адреностатики, напротив, повышают чувствительность гипофиза к лучевым воздействиям, и их применение лучше начинать за 2-3 месяца до предполагаемого курса облучения. Есть также рекомендации по сочетанию лучевой терапии с односторонней адреналэктомией.

После оперативного удаления кортикотропиномы, как правило, отмечаются симптомы временной вторичной ХНКН, требующие заместительной терапии глюкокортикоидными препаратами. Спустя 6-12 месяцев после операции функция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы восстанавливается, и глюкокортикоиды удается отменить.

Двусторонняя тотальная адреналэктомия при болезни Иценко-Кушинга является терапией отчаяния, так как обрекает больного на стойкую ХНКН с необходимостью пожизненной заместительной терапии и часто (до 30% случаев) осложняется развитием синдрома Нельсона - прогрессирующего роста кортикотропиномы с высокой секрецией АКТГ, гиперпигментацией и лабильным течением надпочечниковой недостаточности. Однако при неэффективности или невозможности применения других методов приходится прибегать к ней, так как при отсутствии лечения 50% больных погибают в течение первых 5 лет заболевания. Для снижения риска развития синдрома Нельсона после двусторонней тотальной адреналэктомии необходимо назначение лучевой терапии, если она не проводилась ранее.

Схема 4.5.

Алгоритм выбора терапии при болезни Иценко-Кушинга

Таблица 4.15.

Сравнение эффективности различных методов лечения болезни Иценко-Кушинга

Метод лечения	Ремиссия, %	Рецидивы, %	Осложнения, %	Примечания
Транссфеноидальная аденомэктомия	73-87	12,7-20	14,5	Развитие транзиторной вторичной ХНКН, требующей терапии в течение 6-12 мес.
Протонная стереотаксическая терапия	90	3-3,5	2-4	Необходимость сочетания с адреностатиками в течение 6-18 мес.
Телегаммaтерапия	60	возможны	около 10	То же
Фармакотерапия	В качестве монотерапии неэффективна			
Двусторонняя тотальная адреналэктомия	100	нет данных	100% - стойкая ХНКН, 30% - синдром Нельсона	Пожизненная заместительная терапия ХНКН

СИК адреналового генеза требует оперативного лечения. При глюкокортикоидпродуцирующей опухоли надпочечника проводят одностороннюю адреналэктомию. Поскольку функция противоположного надпочечника обычно подавлена, после операции необходимо назначение заместительной терапии глюкокортикоидными препаратами на срок от 6 до 12 месяцев. Если аденома доброкачественная, прогноз благоприятный, рецидивов практически не встречается. В случае радикально неудалимой, иноперабельной злокачественной опухоли или наличия метастазов после операции назначают периферические адреностатики в максимально переносимых дозах: оптимально хлодитан, так как он обладает селективным цитостатическим эффектом, хуже - аминоглутетимид, у которого цитостатический эффект выражен слабо. На фоне адреностатической терапии больные, как правило, требуют назначения глюкокортикоидных препаратов, иногда - и минералокортикоидных.

При узловой или мелкоузелковой гиперплазии надпочечников проводится двусторонняя тотальная адреналэктомия с последующей пожизненной терапией ХНКН.

При *эктопическом АКТГ-синдроме* предпочтительным методом является удаление причинной опухоли. При иноперабельности в качестве симптоматической терапии пожизненно назначают периферические адреностатики (хлодитан, аминоглутетимид, кетоконазол) в максимально переносимых дозах; крайне редко прибегают к двусторонней тотальной адреналэктомии.

Гиперальдостеронизм– симптомокомплекс, развивающийся вследствие избыточной секреции альдостерона

Таблица 4.16.

Классификация гиперальдостеронизма

Тип	Нозологические формы	Этиология
Первичный	1.Альдостерома (синдром Конна)	альдостеронпродуцирующая опухоль коры надпочечника
	2.Идиопатический гиперальдостеронизм	Двусторонняя диффузная мелкоузелковая гиперплазия коры надпочечников
	3.Глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм	Наследственное аутосомно-доминантное заболевание - дефект генов 11-гидроксилазы и 18-гидроксилазы (8 хромосома)
Вторичный	1.Потеря натрия	-ограничение NaCl в диете -прием диуретиков -диарея -сольтеряющие нефропатии
	2.Снижение ОЦК или перераспределение внеклеточной жидкости	-кровопотеря -дегидратация -нефротический синдром -цирроз печени с асцитом -застойная сердечная недостаточность
	3.Реноваскулярный	-фибромышечная дисплазия -трансплантация почек -сдавление, тромбоз или стеноз почечных артерий -обструкция мочевых путей -тупая травма живота
	4.Злокачественная гипертония	
	5.Спонтанная гиперренинемия	-синдром Бартера -ренинсекретирующие опухоли
	6.Феохромоцитома	
	7.Избыточное потребление калия	
Физиологический	Беременность (особенно II и III триместры)	

Первичный гиперальдостеронизм является редким заболеванием, частота его среди больных с артериальной гипертензией, по данным разных авторов, от 0,01 до 2,2 %.

Клиническая картина. Наиболее частый симптом - артериальная

гипертензия, которая может быть умеренной или выраженной. Другие клинические проявления связаны с гипокалиемией: мышечная слабость, утомляемость, парестезии, судороги, в тяжелых случаях - периодические псевдопараличи. Нарушение концетрационной функции почек вследствие гипокалиемии приводит к полиурии и полидипсии, снижение секреции инсулина может обусловить НТГ. Кроме того, хроническая гипокалиемия может ослаблять некоторые сердечно-сосудистые рефлексы, поэтому иногда наблюдаются ортостатическая гипотония и брадикардия. Отеков при первичном гиперальдостеронизме практически не бывает.

Диагностика. Для подтверждения или исключения диагноза первичного гиперальдостеронизма необходимо исследование электролитного обмена: калий и натрий в сыворотке и моче, ЭКГ; исследование кислотно-основного состояния; гормональное обследование: АРП, уровни альдостерона, кортизола, 11-дезоксикортизола, 11-дезоксикортикостерона, 18-гидроксикортикостерона; проведение функциональных проб: ортостатической, с фуросемидом, с нагрузкой NaCl, с экзогенными минералокортикоидами, малого дексаметазонового теста с определением уровней альдостерона до и после пробы; визуализация надпочечников.

В ходе диагностики первичный гиперальдостеронизм необходимо дифференцировать от других форм артериальной гипертензии, протекающих с гипокалиемией (схема 4.6.).

Таблица 4.17.

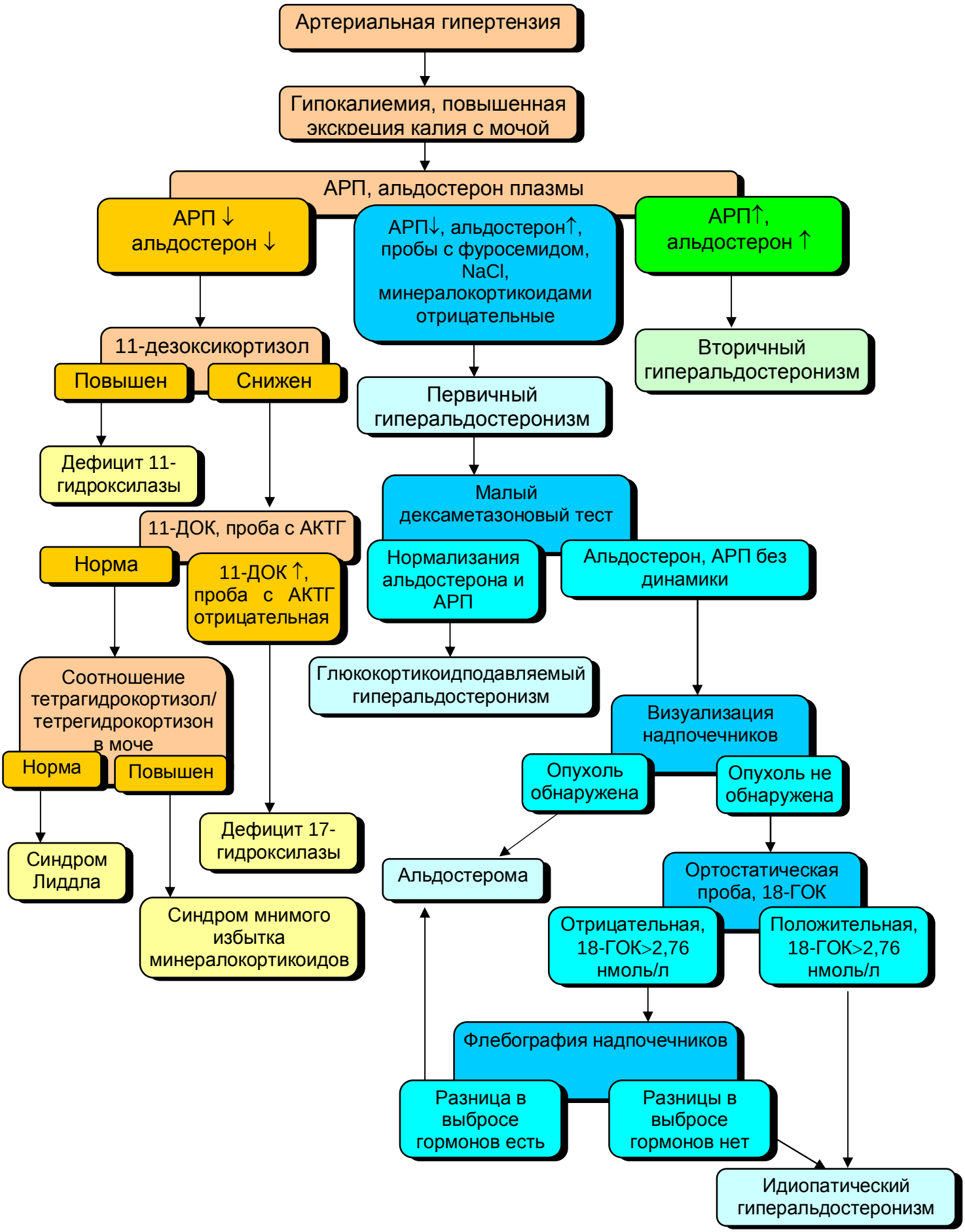
Функциональные пробы при различных формах первичного гиперальдостеронизма

Вид пробы	Альдостерома	Идиопатический гиперальдостеронизм	Глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм
Ортостатическая	АРП, альдостерон не изменяются*	Повышение АРП и альдостерона	То же
С фуросемидом	АРП < 2 нг/мл/ч	То же	То же
С нагрузкой NaCl	Альдостерон > 0,277 нмоль/л	То же	То же
С минералокорти коидами	Альдостерон не снижается	То же	То же
С дексаметазоном	Альдостерон не снижается	То же	Нормализация альдостерона
Уровень 18-гидроксикортикосте рона	> 2,76 нмоль/л	< 2,76 нмоль/л	То же

* - Почти у 50% больных может быть повышение исходного уровня альдостерона

Схема 4.6.

Алгоритм диагностики первичного гиперальдостеронизма



4.4.2. *Лечение*

При выявлении альдостеромы метод выбора - оперативное лечение (односторонняя адреналэктомия). Перед операцией необходима нормализация электролитного обмена: спиронолактон 400-600 мг/сутки на фоне диеты, обогащенной калием. После удаления альдостеромы у 25% больных гипертензия сохраняется, у 40% может рецидивировать спустя годы после оперативного лечения.

При идиопатическом гиперальдостеронизме вследствие двусторонней диффузной мелкоузелковой гиперплазии коры надпочечников оперативное вмешательство неэффективно. Чаще всего назначеют спиронолактон (верошпирон) в высоких дозах (до 400-600 мг/сутки) на фоне низкосолевой, богатой калием диеты. Эффективен амилорид (40 мг/сутки).

Глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм требует назначения глюкокортикоидов: дексаметазона 2 мг/сутки (20-25 мкг/кг) или преднизолона 10 мг/сутки (4-10 мг/м^2). У взрослых больных артериальная гипертензия может сохраняться, несмотря на лечение глюкокортикоидами, и требовать дополнительного применения гипотензивных препаратов.

4.5. ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Врожденная гиперплазия коры надпочечников *(ВГКН) (адрено-генитальный синдром) - группа наследственных заболеваний, в основе которых лежат ферментативные дефекты адреналового стероидогенеза.*

Недостаточная активность каждого из ферментов стероидогенеза приводит к уникальному комплексу гормональных отклонений, что вызывает значительные отличия клинических проявлений разных ферментативных дефектов. Тип наследования всех ферментативных дефектов стероидогенеза аутосомно-рецессивный.

4.5.1. *Недостаточность 21-гидроксилазы* является наиболее часто встречающимся ферментативным дефектом стероидогенеза, обусловливающим до 95% всех случаев ВГКН. Ген, кодирующий синтез этого фермента (CYP21B), локализован в коротком плече 6 хромосомы. Частота клинически выраженных форм среди белого населения составляет 1:11900, частота гетерозиготного носительства 1:55, стертой формы 0,01%.

Вследствие неодинаковой степени снижения активности фермента клинические проявления недостаточности 21-гидроксилазы отличаются полиморфизмом. Выделяют 3 клинических формы ВГКН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы: *сольтеряющая, простая* (вирильная), *стертая* (поздно-проявляющаяся, неклассическая). Особенности их течения представлены в таблице 4.17.

Таблица 4.17.

Клинические особенности различных форм ВГКН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы

	Сольтеряющая форма	Простая форма	Стертая форма
Сроки появления симптомов	С первых дней жизни	У девочек с рождения, у мальчиков с 2-5 лет	Препубертатный возраст
Строение наружных гениталий	девочки - интерсексуальное мальчики - правильное		правильное
Основные клинические симптомы	Нарастающие явления ОНН: срыгивания, рвота, диарея, прогрессирующая потеря массы тела, симптомы эксикоза (сухость кожи, снижение тургора тканей, западение родничка), снижение АД, тахикардия (редко - брадикардия), глухость сердечных тонов, признаки нарушения микроциркуляции ("мраморность", цианоз), адинамия. Гиперпигментация.	Клиника ложного преждевременного полового созревания: ускорение роста, диспропорциональность и маскулинизация телосложения, увеличение размеров полового члена (клитора), преждевременное появление полового оволосения, снижение тембра голоса. Гипрепигментация. При тяжелом стрессе может развиться ОНН.	У девочек - вирильный синдром: умеренное ускорение роста, гирсутизм, преждевременное адренархе, позднее менархе. У мальчиков клинических проявлений нет, но иногда может быть гинекомастия.

Таблица 4.18.

Диагностика различных форм ВГКН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы (жирным шрифтом выделены тесты, имеющие основное диагностическое значение)

План обследования	Сольтеряющая форма	Простая форма	Стертая форма

1 этап			
• электролиты крови	**↑К ↓Na**	норма	норма
• гиперкалигистия на ЭКГ	**часто**	нет	нет
• гипогликемия	как правило	редко	нет
• метаболический ацидоз	как правило	нет	нет
• "костный" возраст	неинформативен	значительно ускорен	умеренно ускорен
2 этап			
экскреция 17-КС	↑	↑↑	норма или умеренно ↑
"недельный" дексаметазоновый тест	не проводится	**положительный**	неинформативен
базальный 17-ОН-П	↑↑	↑↑	норма или умеренно ↑
АКТГ-тест	не проводят	не проводят	**↑↑ 17-ОН-П ↓ кортизол/17-ОН-П**
АРП	↑↑	↑	норма
ДНК-диагностика	**проводят**	**проводят**	**проводят**

В браке двух известных гетерозиготных носителей дефектного гена или больного ВГКН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы и гетерозиготного носителя возможно проведение ***пренатальной диагностики*** заболевания путем ДНК-анализа в клетках ворсин хориона на (на 9-10 неделе беременности) или путем определения концентрации 17-ОН-П в амниотической жидкости (на 13-16 неделе).

Лечение ВГКН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы

Больные сольтеряющей формой нуждаются в пожизненной заместительной терапии препаратами глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Больным простой формой обычно назначают гидрокортизон (кортизон) без минералокортикоидов; при использовании преднизолона - обязательно сочетание его с небольшими дозами 9-фторкортизона.

Таблица 4.19.

Поддерживающая терапия различных форм ВГКН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы*

Препараты, дозы	Схема назначения	Контроль адекватности дозы	Возможные осложнения
1.СОЛЬТЕРЯЮЩАЯ ФОРМА			
Глюкокортикоиды:			

гидрокортизон 15-40 мг/м^2 кортизона ацетат 25-50 мг/м^2 преднизолон 4-10 мг/м^2	Энтерально. Суточную дозу разделяют на 3 приема: в 6-8ч 25-40%, в 14-15 ч 20-25%, 21-23 ч 40-50%.	Нормализация уровня 17-ОН-П плазмы, нормализация экскреции прегнантриола, нормализация экскреции 17-КС**	При избыточной дозе - признаки экзогенного гиперкортицизма
Минералокортикоиды:			
9-фторкортизон до 1 г 180-300 мкг/м^2, 1-3 г 70-100 мкг/м^2, 3-14 л 25-50 мкг/м^2	Энтерально, 1-2 раза в сутки	Нормализация электролитного обмена, нормализация АРП	При избыточной дозе - артериальная гипертензия, гипокалиемия
2.ПРОСТАЯ ФОРМА			
гидрокортизон 15-40 мг/м^2, кортизона ацетат 25-50 мг/м^2 или преднизолон 4-10 мг/м^2 + 9-фторкортизон 25-50 мкг/м^2	Такая же, как при сольтеряющей форме	То же	То же
3.СТЕРТАЯ ФОРМА			
дексаметазон 0,25 мг (0,1-0,15 мг/м^2)	однократно на ночь	По клиническим данным	**То же**

*- схема выведения из ОНН представлена в главе 12.

** - по мнению зарубежных авторов, экскреция 17-КС не является адекватным методом контроля терапии при ВГКН

4.5.2. ***ВГКН вследствие недостаточности 11-гидроксилазы*** (гипертензионная форма ВГКН). Второй по частоте ферментативный дефект стероидогенеза (около 5% всех случаев ВГКН). Генетический локус фермента CYP11B1 на 8q.

Клинические проявления включают грубую вирилизацию наружных гениталий у девочек, признаки ложного преждевременного полового созревания (ускорение физического развития и маскулинизация телосложения, увеличение размеров полового члена/клитора, преждевременное появление полового оволосения), гиперпигментацию, артериальную гипертензию (обычно развивается после 1 года). Схема диагностики представлена в таблице 4.20.

Таблица 4.20.

Диагностика ВГКН вследствие недостаточности 11-гидроксилазы

(жирным шрифтом выделены тесты, имеющие основное диагностическое значение)

План обследования	Изменения лабораторных тестов
1 этап	
Электролиты крови	**↓K ↑Na**
Электролиты мочи	↑K ↓Na
ЭКГ	**признаки гипокалийгистии** может быть гипертрофия левого желудочка
"Костный" возраст	значительно ускорен
2 этап	
Экскреция 17-КС	↑↑
Экскреция 17-ОКС	↑↑
"Недельный" дексаметазоновый тест	**положительный**
11-дезоксикортизол	↑↑
АРП	↓

Лечение ВГКН вследствие недостаточности 11-гидроксилазы начинается с назначения преднизолона в дозе 4-10 мг/м^2,разделенной на 3 приема: в 6-8 ч 25-40%, в 14-15 ч 20-25%, в 21-23 ч 40-50% суточной дозы. Адекватность дозы преднизолона оценивается по нормализации уровня 11-дезоксикортизола в крови. На фоне адекватной терапии преднизолоном большинству больных приходится дополнительно назначать минералокортикоиды (показания: повышение АРП, гипонатриемия, гиперкалиемия). Используется 9-фторкортизон в дозе 25-50 мкг/м^2 однократно под контролем нормализации АРП. В случае развития декомпенсации на лечении и рецидива артериальной гипертензии 9-фторкортизон отменяют, корригируют дозу преднизолона и лишь после достижения компенсации снова назначают минералокортикоид.

4.5.3. Все остальные ферментативные дефекты стероидогенеза встречаются значительно реже (менее 1% всех случаев ВГКН) и объединяются под названием ***редкие формы ВГКН*** (таблица 4.21.).

Таблица 4.21.

Клиника и диагностика редких форм ВГКН

Неактивный фермент	20,22-десмолаза	3-β-ол-дегидрогеназа	17-гидроксилаза	17,20-лиаза
Локализация генного дефекта	15q	1p13	10q24.3	
Строение наружных гениталий у	От интерсексуального до полной феминизации; влагалище заканчивается слепо			

мальчиков				
Строение наружных гениталий у девочек	правильное	интерсексуальное	правильное	
Основные клинические проявления	Признаки острой надпочечниковой недостаточности с первых дней жизни; гиперпигментация		Задержка роста, гиперпигментация, гипогликемии артериальная гипертензия, отсутствие спонтанного пубертата	Задержка роста, отсутствие спонтанного пубертата
Лабораторная диагностика				
электролиты крови	↑K ↓Na	↑K ↓Na	↓K ↑Na	норма
ЭКГ	гиперкалийгистия	гиперкалийгистия	гипокалийгистия	норма
гипогликемии	есть	есть	есть	нет
"костный" возраст	неинформативен	неинформативен	отстает	отстает
экскреция 17-КС	↓	↑	↓	↓
Данные гормонального обследования*	↓↓ все стероиды ↑ АКТГ ↑АРП	↑↑ДЭА ↓тестостерон, андростендион	↓ кортизол ↓ андрогены ↓ альдостерон ↑ 11-ДОК ↑прогестерон ↑прегненолон ↑ АКТГ ↓ АРП	↓андрогены ↑17-ОН-прегненолон нормальный кортизол нормальный альдостерон

*- трудность диагностики редких форм ВГКН состоит в необходимости анализа широкого спектра гормонов

Таблица 4.22.

Лечение редких форм ВГКН

Форма ВГКН	20,22-десмолаза	3-βол-дегидрогеназа	17-гидроксилаза	17,20-лиаза
Начало терапии	Выведение из ОНН (глава 12)		Поддерживающая терапия	
Схема глюкокортикоидной терапии	Как при тотальной ХНКН (таблица 4.12)	Как при сольтеряющей форме ВГКН (таблица 4.19)	Как при изолированном дефиците глюкокортикоидов (таблица	Не назначают

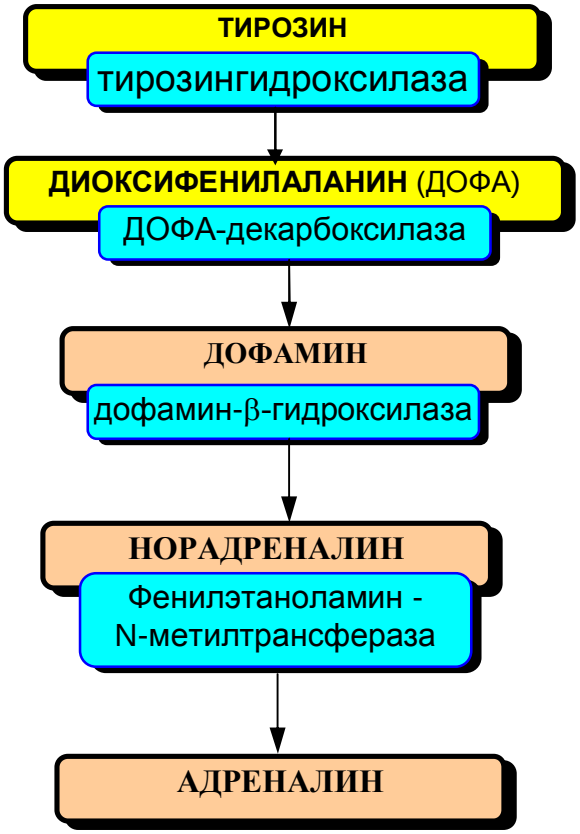
			4.12)	
Оценка адекватности дозы ГЛК	Нормализация АКТГ	Нормализация ДЭА, АКТГ	Нормализация АКТГ	–
Схема минералокортикоидной терапии	Как при тотальной ХНКН (таблица 4.12.)		Не назначают	
Оценка адекватности дозы МНК	Нормализация электролитного обмена Нормализация АРП		–	
Курсы анаболических стероидов	В младшем возрасте ежегодно	Не назначают	В младшем возрасте ежегодно	
Заместительная терапия половыми гормонами	В зависимости от избранного гражданского пола начиная с возраста, соответствующего пубертатному у здоровых детей			

4.6. Эндокринная функция мозгового вещества надпочечников.

Мозговое вещество надпочечников состоит из хромаффинных клеток, функция которых - синтез катехоламинов: адреналина, норадреналина, дофамина. Кроме надпочечников, скопления хромаффинных клеток имеются в симпатических ганглиях и парагангliях. Синтез катехоламинов представлен на схеме 4.7.

Схема 4.7.

Схема биосинтеза катехоламинов



Синтезированные катехоламины накапливаются в специальных гранулах, откуда могут быть быстро секретированы при поступлении активирующего импульса по преганглионарным симпатическим нервным волокнам. В кровотоке катехоламины слабо связываются с альбуминами (не более 50%). Биологические эффекты катехоламинов на ткани опосредованы через α- и β-адренорецепторы. При этом адреналин - единственный из катехоламинов истинный гормон - взаимодействует и с α-, и с β-рецепторами. Норадреналин в физиологических концентрациях выполняет роль нейротрансмиттера; в высоких концентрациях он может оказывать дистантные эффекты, влияя преимущественно на α-рецепторы. Дофамин, также играющий роль нейротрансмиттера, способен возбуждать и α-, и β-рецепторы, а также собственно дофаминергические рецепторы. Благодаря наличию адренорецепторов во многих тканях катехоламины оказывают многочисленные эффекты: стимулируют деятельность сердца, влияют на сосудистый тонус (адреналин в физиологических концентрациях несколько понижает, адреналин в высоких концентрациях и норадреналин - повышают), вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов,

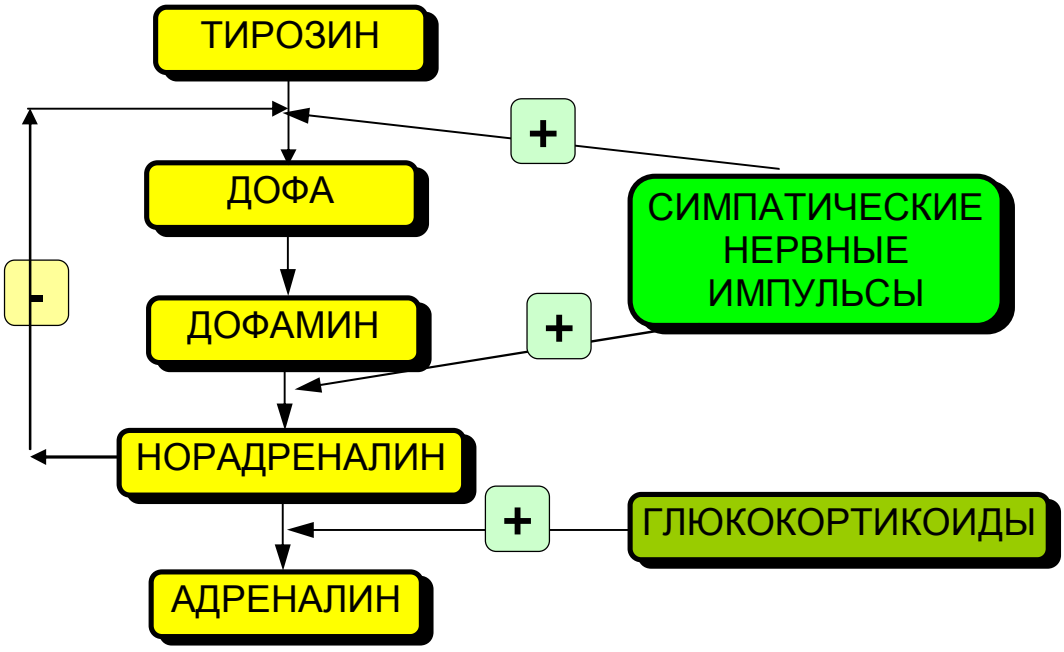
снижение моторики желудочно-кишечного тракта и расширение зрачков, регулируют функцию эндокринных желез (гипофиза, щитовидной, околощитовидных, поджелудочной, продукцию ренина). Метаболическое действие катехоламинов: гипергликемический эффект, усиление липолиза и кетогенеза, торможение синтеза белка и нуклеиновых кислот.

Элиминация катехоламинов из кровотока происходит очень быстро (период полувыведения <20 сек.). Основной путь (80%) - обратный захват. 20% катехоламинов метаболизируются в печени с образованием метанефрина, норметанефрина, ванилилминдальной кислоты (адреналин и норадреналин) и гомованилиновой кислоты (дофамин). Экскреция метаболитов, а также небольших количеств неизмененных катехоламинов осуществляется почками.

Регуляция синтеза катехоламинов представлена на схеме 4.8.

Схема 4.8.

Схема регуляции синтеза катехоламинов



Основной механизм регуляции - нервный (симпатические импульсы). При отсутствии активирующих импульсов уровень норадреналина поддерживается по принципу отрицательной обратной связи. Синтез фермента фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы, превращающего норадреналин в адреналин, индуцируется высокими концентрациями глюкокортикоидов, присутствующими лишь в венозной крови, оттекающей от коры надпочечников. Поэтому основным продуктом клеток хромаффинной ткани вненадпочечниковой локализации является норадреналин.

4.7. Диагностика нарушений функции мозгового вещества надпочечников

1. Исследование суточной экскреции катехоламинов и их метаболитов с мочой.
2. Определение уровней катехоламинов в крови.
3. Проведение функциональных проб.
4. Визуализация надпочечников и симпатических параганглиев.

4.7.1. *Концентрация катехоламинов в крови и экскреция их с мочой*

Таблица 4.23.

Концентрации катехоламинов в плазме (метод жидкостной хроматографии) (Тиц Н.У. 1997)

Фракции катехоламинов	Концентрации катехоламинов (в положении лежа)	
	пг/пл	пмоль/л
Адреналин	<50	<273
Норадреналин	110-410	650-2423
Дофамин	<87	<475

Таблица 4.24.

Экскреция катехоламинов с мочой (метод жидкостной хроматографии) (Тиц Н.У. 1997)

Фракции катехоламинов	Возраст	Суточная экскреция	
		мкг/сут	нмоль/сут

Адреналин	0-1 г	0-2,5	0-14
	1-2 г	0-3,5	0-19
	2-4 г	0-6,0	0-33
	4-10 л	0,2-10	1-55
	10-15 л	0,5-20	3-109
	Взрослые	0-20	0-109
Норадреналин	0-1 г	0-10	0-59
	1-2 г	1-17	6-100
	2-4 г	4-29	24-171
	4-7 л	8-45	47-266
	7-10 л	13-65	77-384
	Старше 10л	15-80	89-473
Дофамин	0-1 г	0-85	0-555
	1-2 г	10-140	65-914
	2-4 г	40-260	261-1697
	Старше 4л	65-400	424-2612

Таблица 4.25.

Суточная экскреция ванилилминдальной кислоты (метод жидкостной хроматографии) (Тиц Н.У. 1997)

Возраст	Суточная экскреция	
	мг/сут	мкмоль/сут
3-6 л	1,0-2,6	5-13
6-10 л	2,0-3,2	10-16
10-16 л	2,3-5,2	12-26
Взрослые	1,4-6,5	7-33

4.7.2. *Тесты для исследования функции мозгового вещества надпочечников*

- *Клонидиновый тест.*

После определения базальных уровней адреналина и норадреналина больному дают клонидин (клофелин) 300 мкг (4,3 мкг/кг) per os. Повторный забор крови через 3 часа после дачи препарата. У здоровых суммарный уровень катехоламинов после дачи клонидина <500 пг/мл. При феохромоцитоме исходно высокая концентрация катехоламинов практически не изменяется, хотя АД может снизиться. Тест наиболее информативен при повышенном базальном уровне катехоламинов. Примечание: весь тест проводится в горизонтальном положении больного. Осложнения: гипотония, брадикардия.

- *Глюкагоновый тест.*

После определения базальных уровней катехоламинов и измерения артериального давления внутривенно вводится глюкагон в дозе 1-2 мг. АД

мониторируется ежеминутно в течение 10 минут, забор крови производится через 2, 5 и 10 минут после введения препарата, определяется экскреция катехоламинов и ВМК в течение 3 часов после теста. При феохромоцитоме суммарный уровень адреналина и норадреналина увеличивается на 300% и более, АД повышается на 20/15 мм рт.ст. и более. Примечание: весь тест проводится в горизонтальном положении больного. Осложнения: опасность развития феохромоцитомного криза.

- *Гистаминовый тест.*

Дважды с 15-минутным интервалом измеряют АД в положении лежа, затем вводят внутривенно медленно 0,025-0,05 мг гистамина в 1-2 мл изотонического раствора хлорида натрия. Далее измеряют АД ежеминутно в течение 15 мин. Определяется экскреция катехоламинов и ВМК в течение 3 часов после введения гистамина. При феохромоцитоме АД повышается уже через 2-3 мин на 40/30 мм рт. ст. и более, возвращается к исходному, как правило, к 5-й минуте. При гипертензии другой этиологии АД повышается не более чем на 40/30 мм рт.ст. и сохраняется высоким более 5 мин. Осложнения: опасность развития феохромоцитомного криза, поэтому проба противопоказана при базальном АД выше 150/100 мм рт. ст. и детям раннего возраста.

- *Тропафеновый тест.*

Дважды с 15-минутным интервалом в положении лежа измеряют АД, затем внутривенно в течение 5-10 с. Вводят раствор тропафена в дозе 3 мг/м^2 поверхности тела в 5% растворе глюкозы. Далее измеряют АД ежеминутно в течение 5 мин. У больных феохромоцитомой АД снижается на 40/25 мм рт. ст. и более; при гипертензии другой этиологии АД не снижается или снижается менее чем на 35/25 мм рт. ст. Проба не информативна при АД ниже 160/100 мм рт. ст. Осложнения: возможен ортостатический коллапс, в связи с чем тест проводят в горизонтальном положении больного.

4.7.3. *Визуализация надпочечников*

Методы визуализации надпочечников при подозрении на опухоль мозгового вещества те же, что и при исследовании коры надпочечников, но для проведения сцинтиграфии используется другой радиофармпрепарат: мета-^{131}I-бензилгуанидин или мета-^{123}I-бензилгуанидин.

4.8. ГИПЕРФУНКЦИЯ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ

Единственное клинически проявляющееся нарушение функции мозгового вещества надпочечников - гиперпродукция катехоламинов при феохромоцитоме.

Феохромоцитома (хромаффинома) - гормонпродуцирующая опухоль хромаффинной ткани.

Частота в популяции составляет 1-3:100 000; среди больных с артериальной гипертензией - 0,05-0,2%.

Локализации феохромоцитомы: мозговое вещество надпочечников - 90% (из них 10% - двусторонние и 10% - множественные), аортальный поясничный параганглий - 8%, брюшная и грудная полости <2%, шея <0,1%.

Феохромоцитома встречается в любом возрасте (описаны даже случаи у новорожденных и грудных детей), наиболее часто - между 20 и 50 годами. Некоторые отличительные особенности опухолей в детском возрасте и у взрослых больных представлены в таблице 4.26.

Таблица 4.26.

Сравнение феохромоцитомы у взрослых и детей

Признак	Взрослые, %	Дети, %
Соотношение полов М:Ж	50:50	60:40
Двустороннее поражение	10	25-30
Множественные опухоли	8-10	35
Вненадпочечниковая локализация	10	25-30
Наследственный характер	2-3	10
Злокачественные опухоли	10-15	3

Злокачественными бывают около 10-15% феохромоцитом (2-11% феохромоцитом надпочечников, 29-40% опухолей вненадпочечниковой локализации). Гистологическая идентификация, как правило, невозможна, и злокачественность определяют по инвазивному росту. Метастазирование: регинарные лимфоузлы (в большинстве случаев забрюшинные), печень, кости, легкие, ЦНС, поджелудочная железа.

Феохромоцитома может быть компонентом множественных неопластических синдромов: синдрома множественной эндокринной неоплазии IIa типа (медуллярный рак щитовидной железы, гиперплазия/аденома околощитовидных желез, феохромоцитома, реже - двусторонняя гиперплазия коры надпочечников), синдрома множественной эндокринной неоплазии IIb типа (феохромоцитома, медуллярный рак щитовидной железы, невромы слизистых, ганглионевромы желудочно-кишечного тракта), нейрофиброматоза, синдрома Хиппеля-Линдау (ретиноцеребеллярного гемангиобластоматоза).

Классификация феохромоцитомы построена по клиническому принципу в зависимости от характера изменений АД (таблица 4.27.).

Таблица 4.27.

Классификация феохромоцитомы

Тип течения	Характеристика	%
Пароксизмальный (классический)	Наличие кризов высокой артериальной гипертензии	45-81
а).вариант с нормотонией	Вне криза АД нормальное	20-48
б).вариант с гипертонией	Вне криза сохраняется умеренно выраженная гипертензия	25-33
Постоянный	Стойкая артериальная гипертензия без кризов	17-37
Латентный (бессимптомный)	Симптомов нет	1-5 (по некоторым данным до 30!)

Клиника феохромоцитомы полиморфна, описано более 80 симптомов. Наиболее характерные из них приведены в таблице 4.28.

Таблица 4.28.

Клинические проявления феохромоцитомы

Симптомы	Частота, %
Сердечно-сосудистые нарушения:	
-артериальная гипертензия	>90
-ортостатическая гипотония	до 40
-тахикардия	50-70
-стенокардитические жалобы	20-50
Нейровегетативные симптомы:	
-головные боли	70-90
-потливость	60-79
-тремор	40-50
-раздражительность	35-40
-бледность	30-60
-акроцианоз	0-5
-мидриаз	
Желудочно-кишечные симптомы:	
-тошнота, рвота	15-43
-запоры	5-15
-желчнокаменная болезнь	5-10
Эндокрино-обменный синдром:	

-субфебрилитет	60-70
-потеря веса	30-60
-нарушенная толерантность к углеводам, сахарный диабет	практически у всех больных
-задержка роста у детей	10-24
-нарушения менструального цикла у женщин	

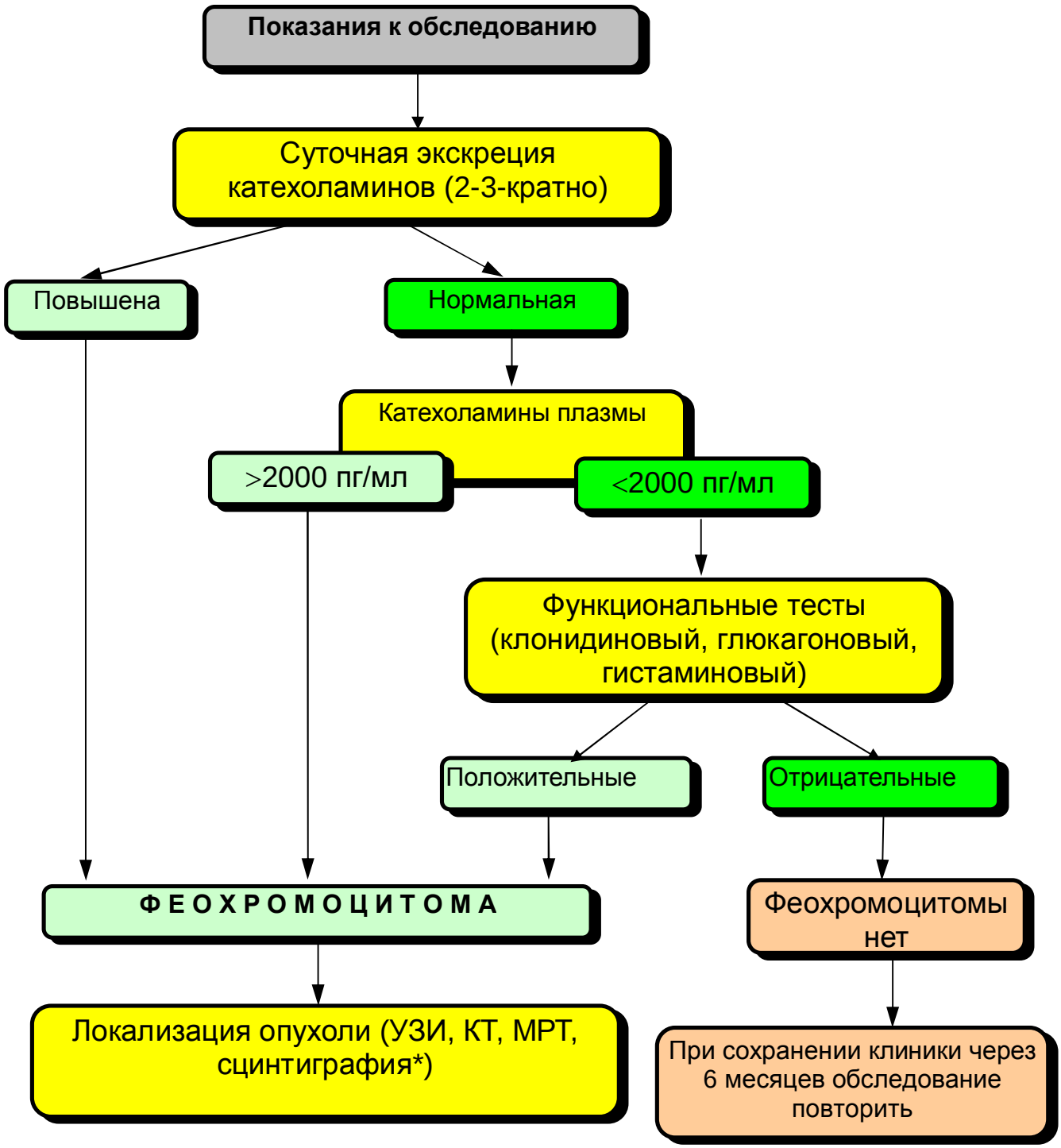
В некоторых случаях клетки феохромоцитомы могут продуцировать не только катехоламины, но и другие биологически активные вещества: серотонин, АКТГ, ВИП, соматостатин, опиаты, α-МСГ, кальцитонин, паратгормонподобные пептиды. У таких больных имеется дополнительная симптоматика, связанная с действием на ткани этих БАВ.

Показания к обследованию:

- кризовый характер артериальной гипертензии, особенно при наличии других симптомов феохромоцитомы
- постоянная артериальная гипертензия, резистентная к терапии, особенно тяжелые формы
- любая форма артериальной гипертензии у детей
- даже однократный подъем АД у больных с ассоциированными заболеваниями или отягощенной наследственностью
- приступы подъема АД после физической нагрузки, наркоза, назначения β-адреноблокаторов или ганглиоблокаторов
- необъяснимая лихорадка
- все больные с обнаруженной опухолью надпочечника

Схема 4.9.

Алгоритм диагностики феохромоцитомы



Примечание:*- Злокачественные феохромоцитомы накапливают мета-I-бензилгуанидин лишь в 50% случаев

4.8.1. ***Лечение***. Основной метод - хирургический. Для предотвращения феохромоцитомного криза во время операции необходима предоперационная подготовка в течение 7-14 дней. Разработаны 2 схемы: блокада биологических эффектов катехоламинов (сочетание α- и β-адреноблокаторов) и снижение синтеза катехоламинов опухолью. Методика предоперационной подготовки представлена в таблице 4.28.

Таблица 4.28.

Предоперационная подготовка больных с феохромоцитомой

Группы препаратов	**Препараты и дозы**	**Схема назначения**
Схема I - блокада биологических эффектов катехоламинов		
α-адреноблокаторы	• феноксибензамин (дибенциллин) 0,25-1 мг/кг/сут. (взрослым 20-40 мг) за 2 приема энтерально • фентоламин (регитин) 5 мг/кг/сут. (взрослым 25-50 мг) за 4-6 приемов энтерально • тропафен 0,5 мг/кг/сут. внутривенно капельно в течении 2 часов	Дозу повышают на 50% каждые 3-4 дня до нормализации АД Ежедневные инфузии в неизменной дозе
+ β- адреноблокаторы	-анаприлин (индерал, обзидан) 1-4 мг/кг/сут. (взрослым 40-80 мг) за 2-3 приема энтерально -атенолол (ормидол) 50-200 мг за 1 прием энтерально -метипранолол (тримепранол) 40-80 мг за 1 прием энтерально	Только на фоне достаточной блокады α-рецепторов
Схема II - снижение синтеза катехоламинов		
Ингибиторы синтеза катехоламинов	• α-метил-L-тирозин (метирозин) 5-10 мг/кг/сут. (взрослым 1000 мг) за 4 приема энтерально	Дозу повышают на 25-50% каждые 3-4 дня до нормализации АД

В ходе премедикации не применяют морфин, фентанил, дроперидол (они могут спровоцировать криз) и атропин (он усиливает тахикардию).

После удаления опухоли необходимо восполнение дефицита ОЦК. Часто развивается преходящая гипогликемия, которую купируют путем инфузии глюкозы.

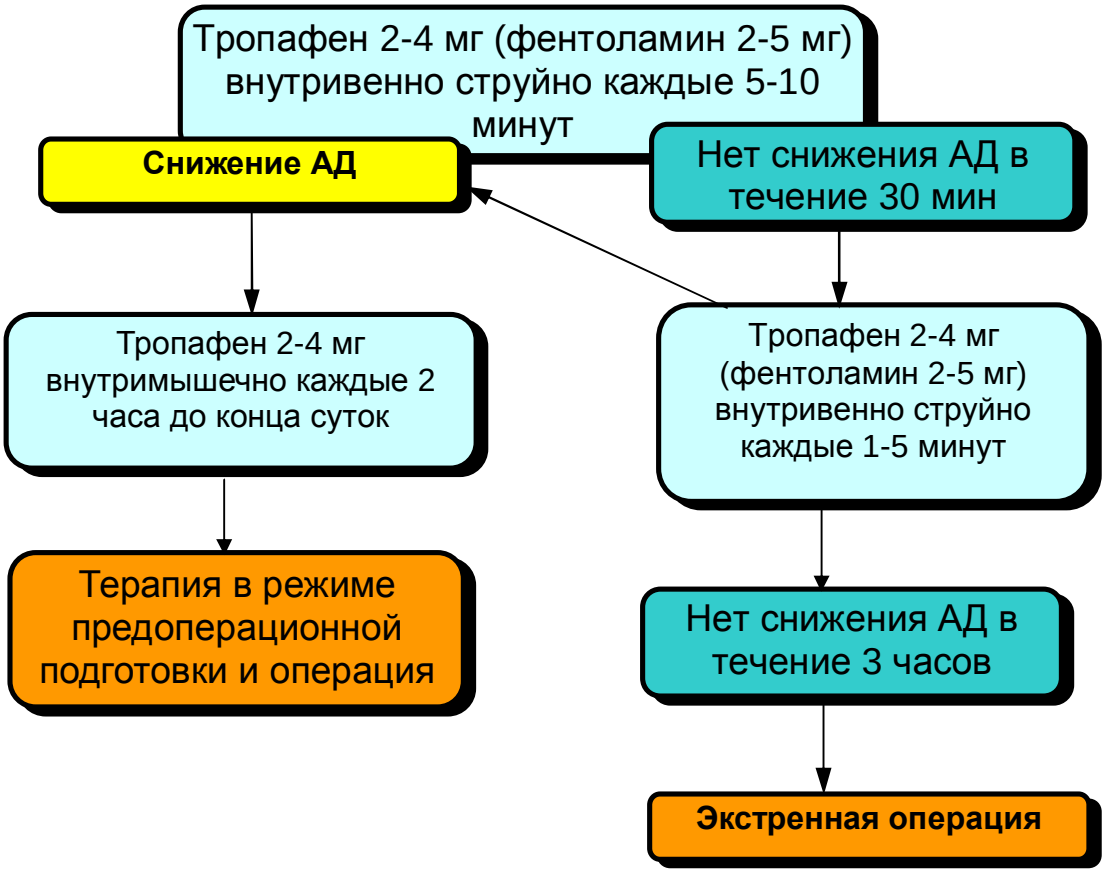
Отсутствие снижения АД после удаления опухоли свидетельствует о наличии дополнительной опухолевой ткани.

При иноперабельной злокачественной феохромоцитоме или наличии метастазов назначают сочетание α- и β-адреноблокаторов или метирозин

пожизненно. Есть попытки использовать мета-I-бензилгуанидин для лучевой терапии злокачественных феохромоцитом.

После оперативного лечения при доброкачественных феохромоцитомах пятилетняя выживаемость >95% (но у 25% больных может сохраняться артериальная гипертензия). Частота рецидивов <10%. При злокачественных феохромоцитомах пятилетняя выживаемость 44%.

Схема 4.10.
Алгоритм неотложной помощи при феохромоцитомном кризе



После снижения АД, если отмечается тахикардия более 150% от возрастной нормы (у взрослых более 120 ударов в мин) добавляют β-адреноблокаторы: индерал (обзидан) 1-2 мг внутривенно струйно (суточная доза не более 5-10 мг).

В случае успешной блокады α-адренорецепторов (снижение АД) может потребоваться восполнение ОЦК.

Глава 5.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

5.1. Физиология щитовидной железы.

Щитовидная железа (ЩЖ) - непарный орган, расположенный обычно на передней поверхности шеи, в связи с чем почти всегда доступный пальпации.

ЩЖ состоит из двух долей (правая и левая) и перешейка, а гистологически – из фолликулов и соединительнотканной стромы с проходящими в ней кровеносными, лимфатическими сосудами и нервами. Структурной единицей ЩЖ является фолликул, который представляет собой замкнутое образование округлой формы размерами от 20 до 300 мкм. Стенка фолликула сформирована тиреоцитами, представляющими собой однослойный кубический эпителий. В полости фолликула находится коллоид, продуцируемый тиреоцитами. Между фолликулами располагаются С-клетки, вырабатывающие кальцитонин.

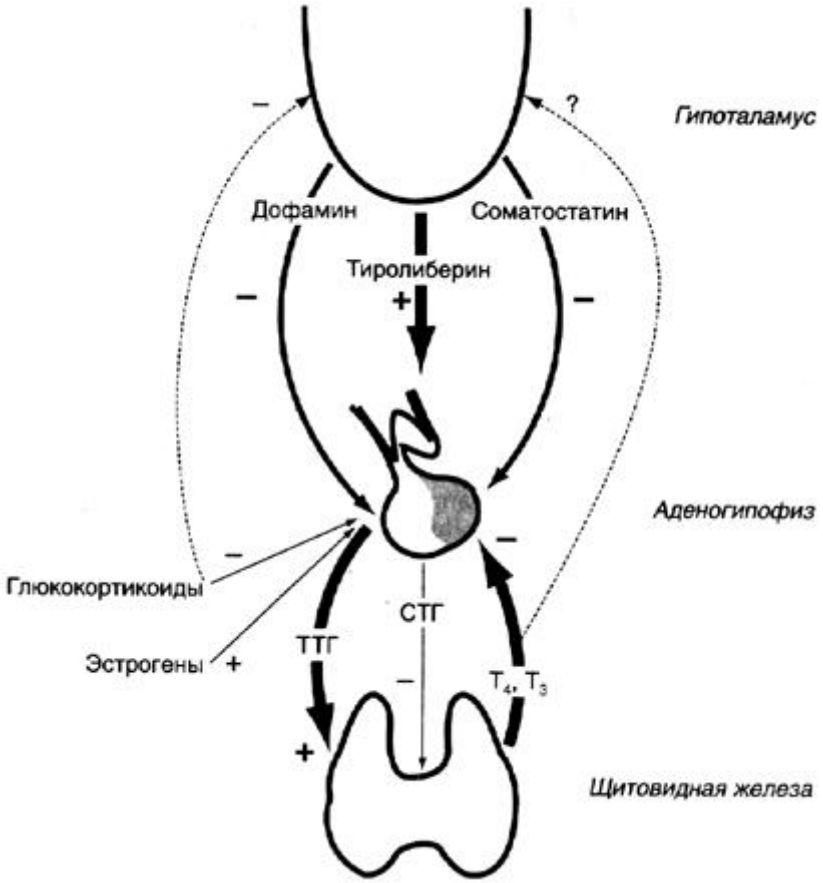
Основные гормоны, синтезируемые в клетках щитовидной железы и секретируемые в кровь - тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3). Необходимыми компонентами синтеза тиреоидных гормонов являются йод и аминокислота тирозин, поступающие в организм с пищевыми продуктами. Всосавшийся из кишечника йод в виде йодида достигает ЩЖ и активно проникает в фолликулярные клетки (тиреоциты), где окисляется до молекулярного йода. Параллельно в тиреоцитах осуществляется синтез тиреоглобулина (гликопротеида, молекула которого содержит 140 остатков тирозина). Связывание активированного йода с молекулами тирозина приводит к образованию монойодтирозина (МИТ) и дийодтирозина (ДИТ). В результате окислительной конденсации двух молекул ДИТ образуется тироксин, а молекул МИТ и ДИТ – трийодтиронин. Все окислительные процессы в щитовидной железе происходят при помощи фермента тиреопероксидазы. По мере того как на молекуле тиреоглобулина все остатки тирозина йодируются с последующим образованием тирозинов и тиронинов, она перемещается в просвет фолликула, где происходит накапливание «про запас» в форме коллоида. Секреция гормонов ЩЖ начинается с резорбции коллоида под влиянием протеолитических ферментов. В результате протеолиза освобождаются МИТ, ДИТ, T_4 и T_3. В кровоток поступают в основном T_3 и T_4, а МИТ и ДИТ подвергаются дейодированию, и йод вновь используется в синтезе гормонов ЩЖ.

Главным стимулятором биосинтеза и секреции T_4 и T_3 является тиреотропный гормон (ТТГ - гликопротеид, образующийся в тиреотрфах аденогипофиза). В свою очередь, секреция ТТГ контролируется двумя механизмами: стимулирующее влияние оказывает пептидный гормон тиролиберин, образующийся в серобугорных ядрах гипоталамуса и поступающий в воротную систему гипофиза; ингибирующее - ГЩЖ, основной мишенью отрицательного регуляторного действия которых

является аденогипофиз. Кроме тиролиберина и ГЩЖ на секрецию ТТГ прямо или косвенно влияют и многие другие факторы, но их роль не столь значительна (рисунок 5.1.).

Рисунок 5.1.

Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система. Главные механизмы регуляции показаны толстыми стрелками (Н. Лавин, 1999).



ГЩЖ находятся в сыворотке крови как в свободной так и в связанной формах, причем гормональной активностью обладают только свободные T_4 и T_3. Доля свободных T_4 и T_3 очень мала: соответственно 0,03 и 0,3% их общего содержания в сыворотке. Преобладающее количество T_4 и T_3 прочно связано с транспортными белками, в первую очередь – с тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ), на долю которого приходится 75% связанного T_4 и более 80% связанного T_3. На долю других связывающих белков - тироксинсвязывающего преальбумина и альбумина приходится примерно 15 и 10% связанного T_4 соответственно. T_3 с этими белками не связывается.

Изменения концентраций белков, связывающих тиреоидные гормоны, приводят к изменениям уровней общих T_4 и T_3: последние возрастают при повышении и снижаются при уменьшении содержания ТСГ

(таблица 5.1.).

Таблица 5.1.

Факторы, влияющие на концентрацию тироксинсвязывающего глобулина

Избыток ТСГ (приводит к повышению общих T_4 и T_3)	Дефицит ТСГ (приводит к снижению общих T_4 и T_3)
Беременность	Акромегалия
Острый гепатит	Нефротический синдром
Хронический активный гепатит	Гипопротеинемия
Эстрогенсекретирующая опухоль	Хронические заболевания печени, например цирроз
Прием эстрогенов	Андрогенсекрктирующие опухоли
Героин	Прием андрогенов
Идиопатический	Высокие дозы глюкокортикоидов
Наследственный	Наследственный

Между общим уровнем T_4 и T_3 и содержанием свободных T_4 и T_3 существует динамическое равновесие. Увеличение концентрации тироксинсвязывающего глобулина вначале приводит к кратковременному снижению свободных T_4 и T_3. Затем секреция тиреоидных гормонов усиливается, и их общее содержание в сыворотке повышается до тех пор, пока не восстановится нормальный уровень свободного T_4 и свободного T_3. Таким образом уровни свободных T_4 и T_3 в сыворотке не изменяются, поэтому не изменяется и интенсивность процессов, регулируемых T_4 и T_3 в тканях-мишенях. Изменения концентраций преальбумина или альбумина меньше влияют на содержание T_4 и T_3.

Единственным источником T_4 служит щитовидная железа. За сутки секретируется 80-100 мкг T_4. Около 30% T_4 превращается в T_3 (30 мкг/сут). T_3 образуется путем 5'-монодейодирования внешнего фенольного кольца T_4. Примерно 80% общего количества T_3 образуется в результате дейодирования T_4 в периферических тканях (главным образом в печени и почках), а 20% секретируется ЩЖ. Гормональная активность T_3 в 3 раза выше, чем у T_4. Другой путь метаболизма T_4 - 5-монодейодирование внутреннего фенольного кольца T_4, с образованием позиционного изомера T_3 - реверсивного T_3 (rT_3). Считают, что rT_3 не обладает выраженной биологической активностью и не тормозит секрецию ТТГ. Между тем rT_3 регулирует дейодирование T_4 вне ЩЖ (активность 5'-монодейодиназы типа II). При многих тяжелых заболеваниях и приеме некоторых лекарств повышение содержания rT_3 в сыворотке вызывает снижение T_3 (таблица 5.2.).

Таблица 5.2.

Факторы, нарушающие превращение T_4 в T_3

- **Системные заболевания, острые и хронические**
- Нарушения энергетического обмена: голодание, нервная анорексия, белково- энергетическая недостаточность
- Хирургические вмешательства
- Период новорожденности
- Пожилой возраст
- Глюкокортикоиды
- β-адреноблокаторы
- Амиодарон
- Рентгеноконтрастные вещества: натриевая соль иоподовой кислоты, иопановая кислота
- Пропилтиоурацил

Биологическое действие ГЩЖ очень разнообразно. Важнейшим считают так называемые ядерные или геномные эффекты. ГЩЖ индуцируют генную экспрессию (стимулируют образование мРНК, в том числе - мРНК соматотропного гормона) и тем самым повышают эффективность синтеза белка. T_4 и T_3 воздействуют также и на процессы, протекающие в митохондриях и других органеллах, в клеточной мембране и цитоплазме. У млекопитающих и человека тиреоидные гормоны особенно важны для развития ЦНС. Рецепторы гормонов ЩЖ присутствуют в нейронах и глиальных клетках головного мозга. Гормоны стимулируют пролиферацию и миграцию нейробластов, рост аксонов и дендритов, дифференцировку и миелинизацию олигодендроцитов, формирование синапсов; активируют экспрессию гена, кодирующего белок миелина, а также способствуют накоплению липидов и гликопротеидов в нервной ткани. Кроме того, ГЩЖ контролируют образование тепла, скорость потребления кислорода и протекания окислительных процессов, активность ферментативных систем, процессы роста, дифференцировку всех тканей и систем организма.

Зачаток ЩЖ возникает на 3-4-й неделе беременности как выпячивание вентральной стенки глотки между I и II парами жаберных карманов у основания языка. Из этого выпячивания формируется щитовидно-язычный проток, растущий вниз. К 8-й неделе дистальный конец тяжа раздваивается; из него впоследствии формируются правая и левая доли ЩЖ. Проксимальный конец эпителиального тяжа в норме атрофируется, и от него остается только перешеек, связывающий обе доли ЩЖ. С 10-12-й недели внутриутробного развития ЩЖ плода способна захватывать йод, синтезировать йодтиронины и накапливать коллоид. Необходимый для синтеза ГЩЖ йод поступает от матери и частично образуется в плаценте в результате дейодирования T_4. Постепенно функциональная активность ЩЖ нарастает, и к 36 неделе концентрация тироксина и трийодтиронина в

крови плода достигает уровня взрослых.

Гипофиз в виде самостоятельного образования выявляют на 4-5-й неделе беременности, а с 9-й недели определяют наличие ТТГ в гипофизе плода.

Рецепторы к T_3 в клетках головного мозга появляются с 8-й недели беременности, то есть до начала функционирования собственной гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Таким образом, материнский тироксин (а в клетках головного мозга плода единственный путь получения T_3 – внутриклеточное дейодирование T_4) способствует развитию ЦНС плода и особенно миграции нейронов в кору головного мозга в первом триместре беременности. В дальнейшем транспорт материнских гормонов ЩЖ через плаценту способен оказывать защитный эффект на мозг гипотиреоидного плода. До 50% тироксина в крови новорожденного может быть материнского происхождения.

5.2. Диагностика заболеваний щитовидной железы

Диагностика заболеваний щитовидной железы включает:

1. Визуально-пальпаторное исследование щитовидной железы.
2. Исследование функции органа по базальным уровням гормонов щитовидной железы в крови.
3. Проведение функциональных тестов.
4. Визуализация щитовидной железы.
5. Исследование серологических маркеров аутоиммунных и онкологических заболеваний щитовидной железы.
6. Определение контролируемых щитовидной железой параметров: уровней гемоглобина, холестерина, липидов в крови, ЭКГ, "костного" возраста (рентгенограмма лучезапястных суставов).
7. Морфологическое исследование биоптата или удаленной щитовидной железы.

5.2.1. *Визуально-пальпаторное исследование щитовидной железы.*

Традиционным методом определения размеров ЩЖ является пальпация.

Согласно рекомендации ВОЗ 1994г. используют следующую классификацию:

- 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.

Нормальная ЩЖ при пальпации имеет эластичную консистенцию, гладкую поверхность.

5.2.2. *Исследование функции щитовидной железы по базальным уровням гормонов щитовидной железы и ТТГ в крови.*

- *Определение ТТГ в сыворотке крови.*

Используют высокочувствительные методы исследования (иммунорадиометрический или иммуноферментный анализ, основанные на применении моноклональных антител к ТТГ), которые являются лучшими для оценки тиреоидной функции. Тем не менее, большинству пациентов необходимо определение уровней гормонов ЩЖ.

- *Определение общих T_4 и T_3 в сыворотке.*

Самый простой и распространенный способ оценки секреторной функции ЩЖ - определение концентрации *T_4 и T_3* в сыворотке крови радиоиммунологическим методом. Однако уровни общих T_4 и T_3 могут изменяться при патологии связывающих белков, симулируя заболевания ЩЖ. Определение *свободных фракций* (FT_4 и FT_3 или только FT_4) предпочтительнее, чем оценка общих тиреоидных гормонов. Для определения содержания FT_4 и FT_3 следует пользоваться только наборами, которые успешно прошли внешний и внутренний контроль качества, и обеспечивают достаточную чувствительность и специфичность измерений (таблица 5.3.).

Таблица 5.3.

Уровни тиреоидных гормонов и ТТГ в крови (Kaplan S.A.,1982).

Возраст	FT_4 (пмоль/л)	T_4 (нмоль/л)	T_3 (нмоль/л)	ТТГ (мЕД/л)
Недоношенные	6,4 – 20,6	25,7 – 83,7	0,2 – 0,77	0,8 – 5,2
Пуповинная кровь (срочные роды)	1,6 – 28,3	95,2 – 167,3	0,2 – 1,15	1,0 – 17,4
1 – 3 дня	28,3 – 68,2	151,9 – 290,9	0,5 – 3,32	1,0 – 17,4
1 – 2 недели	20,6 – 48,9	126,1 – 213,6	3,84	1,7 – 9,1
2 нед – 4 мес	11,6 – 28,3	90,1 – 193,0	1,8 – 3,7	1,7 – 9,1
4 – 12 мес	9,0 – 24,5	100,4 – 213,5	1,7 – 4,3	0,8 – 8,2
1 – 5 лет	10,3 – 29,6	94,0 – 193,0	1,6 – 4,1	0,8 – 8,2
5 – 10лет	9,0 – 27,0	82,3 – 171,2	1,44 – 3,7	0,7 – 7,0
10 – 15 лет	7,7 – 25,7	72,0 – 150,6	1,3 – 3,3	0,7 – 5,7
Взрослые	7,7 – 25,7	51,0 – 154,0	1,2 – 3,5	0,5 – 10,0
Беременные I триместр	9-26	-	-	0,3-4,6
Беременные II и III триместр	6-21	117-181	1,8-3,8	0,8-5,2

5.2.3. *Функциональные пробы*

- *Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой*.

Радиоактивные изотопы йода (^{131}I, ^{123}I) или ^{99m}Tc- пертехнетат дают внутрь или вводят внутривенно. С помощью радиометра измеряют

радиоактивность ЩЖ в любое время между 4 и 24 ч после введения изотопа и рассчитывают поглощение в процентах от введенной дозы. Эта проба дает ценные сведения при дифференциальной диагностике форм тиреотоксикоза с высоким и низким поглощением йода; у детей проведение пробы с этой целью оправдано редко, поскольку причиной тиреотоксикоза в подавляющем большинстве случаев является диффузный токсический зоб.

- *Проба с тиролиберином.*

В настоящее время с клинической целью используется редко, так как разработаны высокочувствительные методы определения ТТГ. Методика: определяют базальную концентрацию ТТГ в сыворотке, затем быстро вводят в/в тиролиберин в дозе 7 мкг/кг (взрослым 200-500 мкг) и спустя 30 мин вновь определяют концентрацию ТТГ. В норме уровень ТТГ после стимуляции в 2-10 раз превышает исходный. Для первичного гипотиреоза характерно резкое (больше чем в норме) повышение ТТГ, для первичного гипертиреоза – отсутствие подъема тиреотропина. Кроме того, проба позволяет разграничить вторичный гипотиреоз гипофизарной и гипоталамической природы: прирост концентрации ТТГ отсутствует в первом и нормальный (с максимумом на 60 мин) во втором случае. Однако клинически необходимость в такой дифференциальной диагностике возникает редко, поскольку причина вторичного гипотиреоза не важна для выбора лечения.

- *Супрессивная проба с T_3.*

Используют для проверки независимости секреции ГЩЖ от ТТГ, т.е. при дифференциальной диагностике тиреотоксикоза. Методика: больной принимает стандартную дозу трийодтиронина (50-75 мкг для детей, 70-100 мкг для взрослых) ежедневно на протяжении 7 суток, после чего определяют общий T_4 (а взрослым и измеряют поглощение радиоактивного йода ЩЖ). В норме оба показателя уменьшаются не менее чем на 50% по сравнению с исходными, в то время как при диффузном токсическом зобе они не меняются. В последнее время пробу используют редко ввиду наличия чувствительных методов определения ТТГ.

5.2.4. *Методы визуализации ЩЖ*

- *Радиоизотопное сканирование ЩЖ.*

Использование радиоактивного йода и технеция позволяет выявить в ней функционально активную ткань, определить форму и размеры органа, наличие узлов, обнаружить эктопические участки ЩЖ. В педиатрии наиболее значимо для обнаружения эктопической ЩЖ, выявления аплазии органа, диагностики метастазов в послеоперационном обследовании; используется ^{99m}Tc. За рубежом сцинтиграфию нередко используют для уточнения причины врожденного гипотиреоза (в совокупности с другими лабораторными и инструментальными методами, см. ниже).

- *Ультразвуковое сканирование ЩЖ* (УЗИ, ультрасонография).

Оптимальными для исследования ЩЖ считают датчики с частотой 7,5 Мгц и 10 Мгц. Объем каждой доли ЩЖ может быть подсчитан путем

перемножения ширины (Ш), длины (Д) и толщины (Т) с коэффициентом поправки на эллипсоидность (0,479).

Объем ЩЖ = [(Шп х Дп х Тп)] + [(Шл х Дл х Тл)] х 0,479

УЗИ используют прежде всего для подтверждения (опровержения) наличия у пациента зоба и контроля за его размерами в ходе лечения. Пределы нормальных значений объема ЩЖ у здоровых детей представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4.

Объем щитовидной железы при ультрасонографии у здоровых детей (А.Ф.Цыб с соавт.,1990).

Возраст (годы)	Объем правой доли (М, $см^3$)	SD	Объем левой доли (М, $см^3$)	SD	Общий объем (М, $см^3$)	SD	Пределы допустимых значений (±2SD)
М а л ь ч и к и							
4	0,89	0,35	0,84	0,34	1,73	0,67	0,39-3,47
5	1,1	0,56	0,95	0,43	2,05	0,96	0,13-3,71
6	1,32	0,46	1,20	0,44	2,52	0,86	0,8 -4,44
7	1,64	0,68	1,48	0,69	3,12	1,33	0,46-5,78
8	1,78	0,59	1,66	0,45	3,44	1,12	1,2 -5,68
9	1,97	0,69	1,86	0,65	3,83	1,30	1,23-6,43
10	2,16	0,67	1,97	0,69	4,13	1,30	1,53-6,73
11	2,48	0,72	2,33	0,76	4,81	1,43	1,95-7,67
12	2,89	1,04	2,74	1,07	5,62	2,05	1,52-9,72
13	3,72	1,59	3,28	1,32	7,00	2,81	1,38-12,62
14	4,13	1,45	3,64	1,45	7,77	2,81	2,15-13,39
15	4,86	1,84	4,15	1,69	9,01	3,43	2,15-15,83
16	5,78	2,08	5,13	1,63	10,91	3,48	3,95-17,87
17	6,48	2,26	5,95	2,23	12,43	4,37	3,69-21,17
	Д е в о ч к и						
4	0,87	0,37	0,81	0,37	1,69	0,71	0,27-3,11
5	0,90	0,29	0,84	0,30	1,74	0,57	0,60-2,88
6	1,23	0,53	1,15	0,47	2,37	0,97	0,43-4,31
7	1,44	0,53	1,31	0,51	2,75	1,00	0,75-4,75
8	1,86	0,61	1,71	0,62	3,57	1,19	1,19-5,95
9	2,34	1,04	2,14	0,95	4,48	1,95	0,58-8,38
10	2,33	0,69	2,18	0,74	4,51	1,39	1,73-7,29
11	2,57	0,86	2,40	0,78	4,98	1,60	1,78-8,18
12	3,67	0,67	3,49	1,10	7,18	2,00	3,18-11,1
13	4,14	1,60	3,71	1,34	7,85	2,82	2,21-13,49
14	4,39	1,40	3,87	1,45	8,26	2,69	2,88-13,64
15	5,28	2,08	4,72	2,07	10,00	3,02	1,96-18,04

16	5,00	1,60	4,39	1,36	9,37	2,76	3,85-14-89
17	6,19	1,76	5,66	1,53	11,84	3,14	5,56-18,12

Ввиду сравнительной простоты и безопасности УЗИ применимо при проведении массовых обследований с целью оценки степени распространенности зоба. Результатом эпидемиологических исследований 1500 детей в регионах Европы с адекватным обеспечением йодом стали нормативные показатели объема ЩЖ, рекомендуемые ВОЗ. ЩЖ считается увеличенной, если ее объем превышает верхнюю границу для данного возраста или площади поверхности тела (таблица 5.5.).

Таблица 5.5.

Верхний предел нормальных значений (97 перцентиль) **объема ЩЖ** (мл) **у детей в возрасте 6-15 лет,** проживающих в условиях нормального обеспечения йодом (F. Delang et al., 1997).

Возраст, лет	**Мальчики**	**Девочки**
6	5,4	4,9
7	5,7	6,3
8	6,1	6,7
9	6,8	8,0
10	7,8	9,3
11	9,0	9,8
12	10,4	11,7
13	12,0	13,8
14	13,9	14,9
15	16,0	15,6
Взрослые	Мужчины до 25,0	Женщины до 18,0

Таблица 5.6.

Верхний предел нормальных значений (97 перцентиль) **объема ЩЖ** (мл) **в расчете на площадь поверхности тела у детей,** проживающих в условиях нормального обеспечения йодом (F. Delang et al., 1997).

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

Метод ультрасонографии информативен в диагностике аутоиммунного тиреоидита. Считают, что при УЗИ отклонения от нормы выявляются у 100% больных хроническим лимфоцитарным тиреоидитом.

Показанием для проведения УЗИ является также обнаружение узла в ЩЖ при пальпации. Морфологический характер образования с помощью

УЗИ определить невозможно, однако метод позволяет подтвердить или опровергнуть наличие у пациента узлового зоба, оценить количество и размеры узлов, отличить кистозные образования от солидных, упростить проведение пункционной биопсии (биопсия под контролем УЗИ).

Таблица 5.7.

Оценка размеров и структуры щитовидной железы методом ультрасонографии при некоторых заболеваниях

(оценка по Г.А. Зубовскому с соавт, 1992)

	Размеры ЩЖ	Описание эхоструктуры ЩЖ
Норма	M ±SD	ЩЖ обычной формы и расположения. Контуры четкие, ровные; эхоструктура однородная, эхогенность обычная.
Гиперплазия ЩЖ (зоб)	Диффузное увеличение	Эхоструктура не изменена. В отдельных случаях отмечают единичные, мелкие (1-2 мм) эхонегативные участки без капсулы - «фокальные» изменения.
Гипоплазия ЩЖ	Уменьшение всех размеров	Эхогенность снижена, эхоструктура несколько неоднородна, возможно наличие линейных структур повышенной эхогенности.
Аутоиммунный тиреоидит	Чаще диффузное увеличение	Типичны диффузные изменения эхоструктуры. Эхогенность снижена, эхоструктура неоднородна; имеются множественные мелкие гипоэхогенные образования округлой или овальной формы, расположенные беспорядочно по всей паренхиме ЩЖ.
Кисты ЩЖ	Может быть увеличение ЩЖ, чаще асимметричное за счет одной доли.	Типичны очаговые изменения: эхонегативные образования правильной формы с четкими ровными контурами и гомогенным содержимым.
Узлы ЩЖ		Очаговые изменения в виде гипо-, изо- или гиперэхогенных образований с четкими (чаще) или нечеткими контурами с однородной или неоднородной структурой.
Диффузный токсический зоб	Значительное диффузное Увеличение .	Изменения диффузные; характеризуются значительным снижением эхогенности за счет мелких округлых гипоэхогенных образований, равномерно распределенных по всей паренхиме ЩЖ.

5.2.5. *Серологические пробы*

- *Маркеры аутоиммунного поражения ЩЖ.*

Антитела к тиреоглобулину (Ат к Тг), тиреопероксидазе (Ат к

ТПО). Определение титров этих антител в сыворотке высокочувствительным методом РИА используется для диагностики аутоиммунного поражения ЩЖ, однако не позволяет разграничить различные формы аутоиммунных тиреоидопатий. Диагностическую ценность метода значительно повышает одновременное определение обоих видов аутоантител. Например, у 90-95% больных с диагнозом хронического лимфоцитарного тиреоидита, подтвержденным результатами пункционной биопсии, в сыворотке присутствует по крайней мере один вид аутоантител. Следует учитывать, что повышенные титры этих антител могут выявляться у 5-20% людей, не имеющих тиреоидной патологии. В то же время отсутствие Ат к Тг или Ат к ТПО (особенно при однократном определении) не исключает аутоиммунное заболевание ЩЖ. Значение титров этих антител следует оценивать только в комплексе с данными других методов исследования ЩЖ.

Антитела к рецепторам ТТГ. Для определения рецепторных антител (ТРАт) используют их способность конкурировать с меченым ТТГ за связывание с мембранами тиреоцитов (радиорецепторный метод). Другой способ (биологический) основан на их способности стимулировать аденилциклазу – тиреостимулирующие антитела (ТСАт) или, напротив, ингибировать стимулирующее действие ТТГ на этот фермент – тиреоблокирующие антитела (ТБАт). ТСАт являются главным патогенетическим фактором диффузного токсического зоба и тиреотоксикоза при хроническом тиреоидите. С ТБАт связывают случаи первичного гипотиреоза в отсутствие зоба. Радиорецепторный метод не дает сведений о функции антител, однако, обеспечивает большую точность и стандартизацию результатов. С помощью высокочувствительного рецепторного метода ТРАт выявляют у 80-100% больных диффузным токсическим зобом. Определение этих аутоантител может быть использовано для дифференциальной диагностики тиреотоксикоза аутоиммунного и иного происхождения, а также уточнения причины и формы первичного гипотиреоза, в том числе и врожденного.

- *Маркеры рака ЩЖ.*

Тиреоглобулин (Тг). Содержание Тг в сыворотке может повышаться как
при злокачественных новообразованиях, так и при многих неопухолевых заболеваниях ЩЖ (например, при диффузном токсическом зобе). Наоборот, при некоторых формах рака уровень Тг может быть нормальным (например, нередко при папиллярном раке). Поэтому определение уровня Тг перед удалением новообразования не имеет диагностического значения, но высокоинформативно в послеоперационном контроле за больными с дифференцированными формами рака после тиреоидэктомии с последующей радиойодтерапией.

Кальцитонин. Повышенное содержание кальцитонина – надежный

маркер медулярного рака ЩЖ (нормальные значения см. в главе 2).

5.2.6. *Тонкоигольная аспирационная биопсия* (ТИАБ).

ТИАБ считают единственным дооперационным методом, позволяющим оценить структурные изменения и установить цитологические параметры узла ЩЖ. В педиатрической практике ТИАБ используют в качестве основного метода диагностики и дифференциальной диагностики новообразований ЩЖ. Биопсия позволяет прогнозировать эффективность лечения и в некоторых случаях дает основание отказаться от операции (например, если установлен гистологический диагноз недифференцированного рака). Гистологическая характеристика нормальной ЩЖ и некоторых ее заболеваний приведена в таблице 5.8.

Таблица 5.8.

Гистологическая характеристика некоторых заболеваний щитовидной железы.

Цитологическое заключение	Цитологическая характеристика
Нормальная щитовидная железа	На фоне коллоида, а также элементов периферической крови обнаруживают небольшое количество тиреоцитов, лежащих отдельно друг от друга маленькими скоплениями в виде фолликулярных структур и однослойных пластов. Тиреоциты имеют округлую или овальную форму с бледной серо-голубой цитоплазмой. Ядра нормальных фолликулярных клеток по размеру сравнимы с эритроцитами; ядрышки, как правило, не видны. С-клетки в аспирате практически не встречаются.
Доброкачественные изменения	***А. Коллоидный узел*** На фоне большого количества коллоида – скопление тиреоцитов (в виде однослойных пластов, макрофолликулярных структур или россыпью) с мелкими, часто пикнотическими ядрами; небольшое количество клеток Гюртле. Часто обнаруживают макрофаги, свидетельствующие о дегенеративно-дистрофических процессах в узле. Наличие кистозно-геморрагической жидкости. ***Б. Острый тиреоидит*** Обилие гранулоцитов, воспалительный детрит, единичные макрофаги. Тиреоцитов мало, большинство их разрушено. ***В. Подострый тиреоидит*** Основным признаком считают гигантские многоядерные клетки на фоне большого количества лимфоидных клеток. Тиреоциты находят в небольшом числе; иногда обнаруживают клетки Гюртле. ***Г. Хронический лимфоцитарный тиреоидит*** Типичной считают инфильтрацию стромы лимфоидными клетками разной степени зрелости (у детей умеренно выраженную), иногда в сочетании с фиброзом стромы, единичными клетками Гюртле. Клеточность аспирата обычно очень высокая.

Изменения неопределенные (или подозрительные на злокачественные)	***А. Фолликулярная опухоль*** (фолликулярная аденома или фолликулярный рак). Коллоид в незначительном количестве или отсутствует. Клетки расположены в виде микрофолликулярных структур; существенным признаком является наложение клеток друг на друга. Размер ядра тиреоцита обычно превышает таковой эритроцита. ***Б. Гюртлеклеточная опухоль*** (злокачественный или доброкачественный узел, состоящий из богатых митохондриями клеток, носящих название клеток Гюртле-Ашкинази, онкоцитов или оксифильных клеток). Коллоид в незначительном количестве или отсутствует. Скопления клеток Гюртле; анизонуклеоз, анизоцитоз, большое количество многоядерных клеток.
Злокачественные изменения	***А. Папиллярный рак*** Скопления опухолевых клеток обычно в виде папиллярных структур. Клетки увеличены в размерах, имеют крупные неодинаковые ядра с внутриядерными цитоплазматическими включениями и бороздами. Коллоид чаще обнаруживают в виде тяжей. Среди скоплений опухолевых клеток находят многоядерные гигантские клетки. ***Б. Медуллярный рак*** Опухолевые клетки могут иметь разнообразную форму, обычно лежат изолированно друг от друга, но могут образовывать скопления; размер их превышает, иногда значительно, таковой нормального тиреоцита. Цитоплазма розовая, может содержать красные гранулы; ядра увеличены, расположены эксцентрично, часто содержат включения. В подавляющем большинстве аспиратов обнаруживают амилоид. ***В. Анапластическая карцинома*** Клетки больших размеров, веретеновидной формы, расположены обычно изолированно друг от друга. Ядра увеличены, полиморфны, гиперхромны, расположены эксцентрично, часто содержат включения. Характерны резкий клеточный полиморфизм, патологические митозы.
Недостаточное для диагноза количество материала	Это может быть связано с недостаточным числом аспираций или с кистозным строением узла и требует проведения повторной пункции.

Заболевания щитовидной железы принято классифицировать преимущественно по признакам нарушения ее функции и размеров. Выделяют синдромы гипотиреоза и гипертиреоза, а также заболевания щитовидной железы без нарушения функции. В большинстве случаев эти синдромы сочетаются, но нередко имеется лишь один из них.

5.3. ЗАБОЛЕВАНИЯ СО СНИЖЕНИЕМ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ГИПОТИРЕОЗ).

Гипотиреоз – это синдром, обусловленный частичным или полным дефицитом T_4 и T_3, либо снижением их действия на ткани-мишени.

Классификация гипотиреоза представлена в таблице 5.9.

Таблица 5.9.

Классификация гипотиреоза

По уровню поражения	По срокам возникновения	По степени выраженности клинико-биологических нарушений*
• **Первичный.** Обусловлен дефектом биосинтеза T_4 (и T_3), вследствие нарушений в ЩЖ. • **Вторичный**. Обусловлен снижением биосинтеза T_4 (и T_3) в результате дефицита ТТГ (гипофизарный) или тиролиберина (гипоталамический). • **Резистентность** к тиреоидным гормонам.	• **Врожденный** • **Приобретенный.** Встречается реже, поэтому, решая вопрос этиологии, следует иметь в виду возможность врожденного гипотиреоза с поздними клиническими проявлениями.	• **Латентный** (субклинический). Клинические проявления отсутствуют, уровни T_4 (и T_3) нормальные, ТТГ повышен более 10 мЕД/л. • **Манифестный.** Имеются клинические признаки гипотиреоза, обусловленные низким содержанием T_4 (и T_3) в крови и тканях. • **Осложненный.** Помимо характерных для манифестной формы клинико-лабораторных изменений имеются осложнения, например, выпот в полость перикарда

Причины гипотиреоза у детей, а также распространенность некоторых его врожденных форм представлены в таблице 5.10.

Таблица 5.10.

Причины гипотиреоза у детей и распространенность некоторых его форм

Форма гипотиреоза	Этиология	Частота
Врожденный гипотиреоз		1: 4500
1. Первичный		95%

Дисгенезия ЩЖ	*В* 85-90% случаев - спорадическое состояние*:* - аплазия -гипоплазия - эктопия щитовидной железы.	
Врожденные нарушения гормоногенеза в ЩЖ	В 10-15% случаев - аутосомно-рецессивные заболевания: - снижение чувствительности к ТТГ (редко) - нарушение транспорта йодидов (редко) - нарушение органификации йода (часто) - нарушение синтеза или транспорта тиреоглобулина (редко) - нарушение дейодирования тирозинов (редко)	1: 30 000
2. Вторичный и третичный		(5%)
Гипопитуитаризм	См. главу 1.	1: 100 000
Изолированный дефицит ТТГ		
3. Транзиторный гипотиреоз	• *Прием матерью антитиреоидных средств*. Гипотиреоз проходит через 1-2 недели после рождения по мере выведения из организма тионамидов. • *Дефицит йода у матери*. Если в постнатальном периоде ребенок продолжает недополучать йод с пищей, гипотиреоз сохраняется и может привести к необратимым нарушениям физического и психического развития. • *Избыток йода* Прием в пре- и постнатальном периоде (передозировка йодсодержащих препаратов при лечении беременной, амниография с йодсодержащими контрастными веществами, использование йодсодержащих антисептиков). • *Материнские антитела* При ХЛТ у матери антитела, блокирующие рецепторы ТТГ проникают через плаценту. Распространенность не установлена.	
Приобретенный гипотиреоз		
1. Первичный		
Хронический лимфоцитарный тиреоидит (ХЛТ)	• Тиреоблокирующие антитела. • Нарушение синтеза ГЩЖ. • Фиброз. При первом обследовании у 3 – 13% больных выявляют манифестный и у 30-35% - латентный гипотиреоз. Еще у 10-15% детей, в течение 5 лет развивается стойкий гипотиреоз. Гипотиреоз без зоба (первичная микседема) бывает у 5-10% больных с ХЛТ.	
Хирургическое лечение диффузного токсического зоба или новообразования ЩЖ	Тиреоидэктомия всегда приводит к гипотиреозу. Субтотальная резекция или гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка могут вызвать гипотиреоз, если удалена слишком большая часть ЩЖ или имеется диффузный патологический процесс.	

Удаление аномально расположенной ЩЖ	ЩЖ может находиться в составе щитовидно-язычной кисты. Перед операцией рекомендуют провести радиоизотопное сканирование, чтобы убедиться в том, что не вся ткань железы локализуется в стенках кисты. Через 6-8 недель после операции для оценки функции ЩЖ определяют содержание T_4 и ТТГ в сыворотке.
Вовлечение ЩЖ в генерализованные инфильтративные или гранулематозные процессы.	Цистиноз, гистиоцитоз Х и др.
Дефицит йода	Йоддефицитный зоб с гипотиреозом
Избыток йода и другие лекарственные средства	Прием препаратов, влияющих на функцию ЩЖ (избыток йода, литий, бромиды, производные сульфанилмочевины, некоторые противосудорожные средства).
Радиационное поражение	В том числе изотопами йода.
2. Вторичный и третичный.	
• *Опухоли* (краниофарингиома) • *Гранулематозные процессы* • *Черепно-мозговые травмы* • *Лучевая терапия, химиотерапия* • *Инфекции* (менингит)	Дефицит ТТГ развивается в результате приобретенных повреждений гипофиза или гипоталамуса. Помимо ТТГ нарушается секреция и других тропных гормонов, особенно СТГ.

Клинические проявления гипотиреоза и выраженность симптомов зависят от сроков возникновения болезни, уровня поражения, степени недостаточности тиреоидных гормонов (таблица 5.11.).

Таблица 5.11.

Клинические проявления гипотиреоза у детей

Симптомы	Новорожденные	Дети грудного возраста и первых лет жизни (врожденный гипотиреоз)	Дети и подростки (приобретенный гипотиреоз)
Рост	Средний	Задержка роста, диспропорциональное телосложение (короткие конечности с широкими кистями и стопами, относительно крупные	Задержка роста

		туловище и голова)	
Вес	Средний или выше среднего	Плохие прибавки в массе тела	Избыточный вес (не всегда)
Аппетит	Снижен		
Психика, поведение	Сонливость, редкий плач, вялое сосание.	Вялость, сонливость, задержка психического развития, умственная отсталость.	Слабость, утомляемость сонливость, «оглушенность». Плохая успеваемость в школе. Снижение памяти.
Нервная система	Синдром угнетения ЦНС	Атаксия, нарушения координации движений, пирамидные симптомы (спастическая диплегия), нейросенсорная тугоухость и косоглазие.	Замедленная речь, неловкость движений
ЖКТ	Позднее отхождение мекония, вздутый живот	Метеоризм, запоры	Запоры
Кожа	Бледная, с «мраморностью», суховата; легко возникает цианоз, часто желтуха	Бледная, сухая, шелушащаяся, холодная	Бледная, сухая грубая, холодная
Терморегуляция	Плохо удерживают тепло, легко охлаждаются	Гипотермия (холодные кисти, стопы)	Зябкость, непереносимость холода, гипотермия
Подкожная клетчатка	Отечные лицо, губы, веки, надключичные ямки, тыльные поверхности кистей и стоп		
Придатки кожи	Не изменены	Позднее прорезывание зубов; ломкие сухие тусклые волосы	Запоздалая смена зубов; волосы сухие, тусклые, выпадают
Лицо	Одутловатое; полуоткрытый рот с широким, «распластанным» языком	Одутловатое; переносица широкая плоская или впалая, гипертелоризм, полуоткрытый рот с широким, «распластанным» языком; тупой сонный взгляд	Одутловатое; отечный язык с отпечатками зубов; безразличный взгляд
Кости, хрящи	Окружность головы	Голова гидроцефальной формы, большой	Артралгии, выпот в полости суставов

	увеличена, саггитальный шов, малый родничок открыты	родничок открыт. Остеохондропатия головки бедренной кости.	
Сердце	Изменения не типичны, но нередко выявляют тенденцию к брадикардии.	Границы расширены, тоны сердца приглушенные, брадикардия, АД снижено. Может быть перикардиальный выпот.	
Мышцы	Гипотония, расхождение прямых мышц живота, пупочная грыжа.		Гипотония
Голос	Хриплый низкий грубый		
Зоб	Нет	Редко	Нередко
Лабораторные показатели	Новорожденные	Врожденный и приобретенный гипотиреоз у детей	
ЭКГ	Чаще не изменена	Снижение вольтажа зубцов (уплощение зубца Т) на ЭКГ, брадикардия	
Общий анализ крови	Нормохромная нормоцитарная анемия		
Биохимический анализ крови	Чаще не изменен	Гиперхолестеринемия	
Рентгенограмма лучезапястных суставов	Исследование не проводят	Задержка появления ядер окостенения (после 3- месячного возраста). Дизгенезия (зернистость) эпифизов из-за неравномерной их оссификации.	

Врожденный гипотиреоз (ВГ)

Заподозрить (ВГ) на основании клинических признаков удается не более чем в 5% случаев. Клинические симптомы болезни в периоде новорожденности незначительны, неспецифичны или вообще отсутствуют, что может быть обусловлено защитным действием материнских гормонов, нормальным уровнем T_3 на фоне сниженного T_4. Считают, что возможности клинической диагностики ВГ можно увеличить, используя метод бальной оценки наиболее типичных симптомов (таблица 5.12.).

Таблица 5.12.

Клинический скрининг на врожденный гипотиреоз

Клинический признак	**Количество баллов***
• **Пупочная грыжа**	2
• Отечное лицо	2
• Запоры	2
• Женский пол (соотношение девочек к мальчикам ≈ 2:1)	2
• Бледность, «мраморность» кожи	1
• Макроглоссия	1
• Мышечная гипотония	1
• Желтуха более 3 недель	1
• Шелушение и сухость, гипотермия кожи	1
• Открытый задний родничок	1
• Беременность более 40 недель	1
• Масса тела при рождении более 3 500 гр.	1

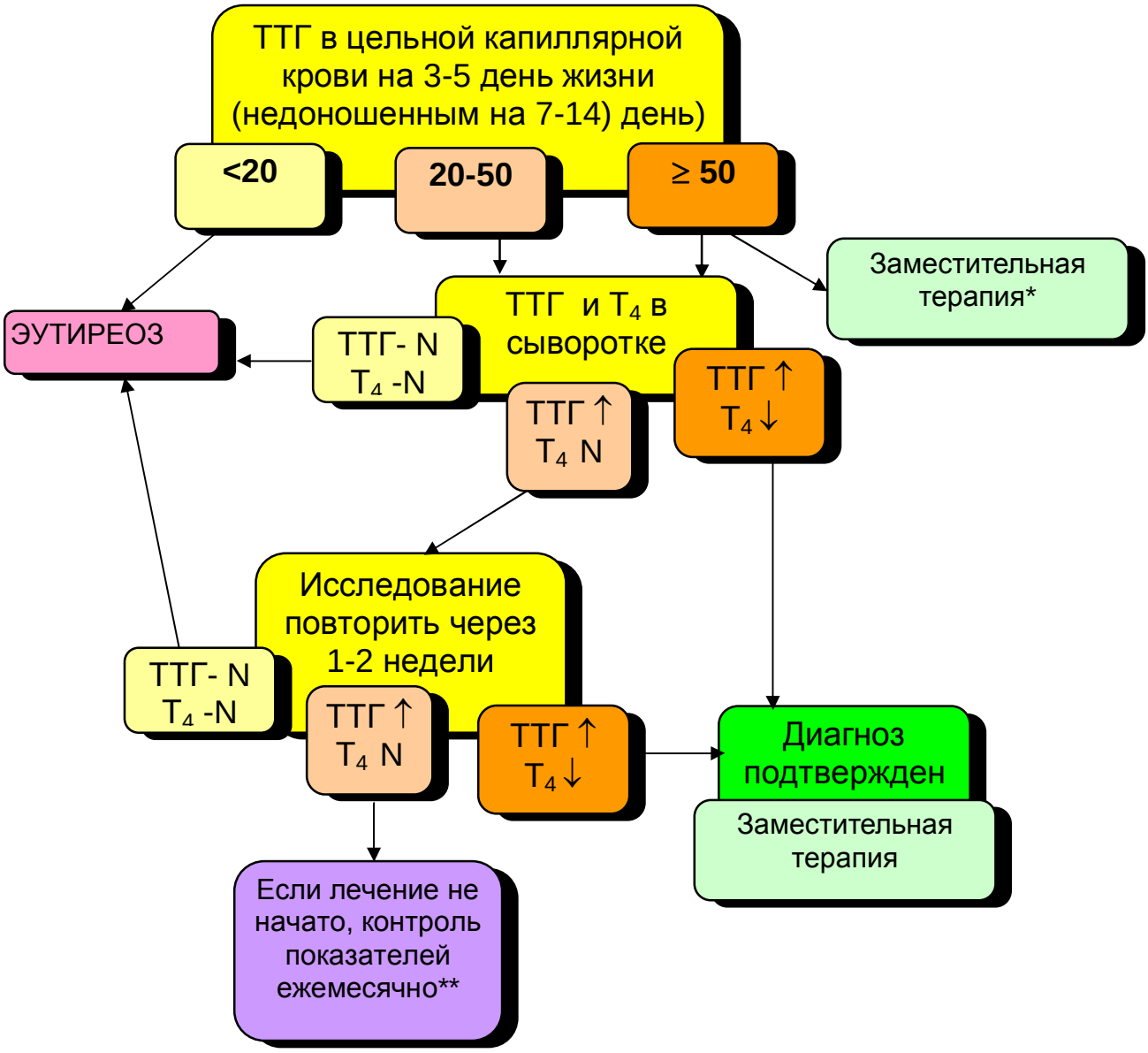
* При сумме более 5 баллов больно подозрителен на наличие врожденного гипотиреоза

Выраженность симптомов ВГ (если они есть) зависит от причины и тяжести гипотиреоза. Если явные симптомы отмечаются уже на первой неделе жизни, можно заподозрить постоянную форму гипотиреоза вследствие аплазии или резкой гипоплазии ЩЖ. Гипотиреоз вследствие умеренной гипоплазии, эктопии ЩЖ или нарушений гормоногенеза может не иметь клинических симптомов в периоде новорожденности и проявиться после 2-6-летнего возраста. Пальпируемая ЩЖ или большой зоб (встречается редко) чаще указывают на транзиторный характер гипотиреоза.

Поскольку гипотиреоз у новорожденных имеет очень слабые клинические проявления, а также из-за того, что умственную отсталость можно предотвратить лишь ранним лечением, проводят скрининг всех новорожденных на гипотиреоз (схема 5.1.).

Схема 5.1.

Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз.



* При получении нормальных ТТГ и T_4 в сыворотке крови, взятой до назначения тиреоидных гормонов, лечение отменить. Контроль через 1-2 месяца.

** Если заместительная терапия была начата, лечение следует продолжить. Уточнить диагноз после 1 года.

Диагноз первичного врожденного гипотиреоза подтверждают сниженной концентрацией T_4 (< 120 нмоль/л) и повышенным уровнем ТТГ (>20 мЕД/л). У большинства новорожденных с персистирующими нарушениями функции ЩЖ значение ТТГ превышает 50 мЕД/л.

В ходе скрининга иногда выявляют изолированную гипертиреотропинемию, и если уровень ТТГ выше 50 мЕД/л или нарастает с

течением времени, речь идет по-видимому о латентном гипотиреозе. В других случаях причины повышения уровня ТТГ остаются неясными (возможно материнские гетерофильные антитела перекрестно реагируют в системах определения ТТГ), значения тиреотропина в этих случаях нормализуются в течение 1-го года жизни без лечения.

Скрининг, ориентированный на ТТГ как на первичный маркер, не выявляет случаев гипотироксинемии без повышения уровня ТТГ. Причины гипотироксинемии:

1. Дефицит тироксинсвязывающего глобулина.

Обычно наследуется сцеплено с Х-хромосомой, частота 1: 5000 новорожденных. Уровень FT_4 при этом нормальный, клинические проявления отсутствуют.

2. Вторичный и третичный гипотиреоз.

При подозрении на эту форму гипотиреоза следует провести тесты на функцию гипофиза и использовать методы визуализации головного мозга.

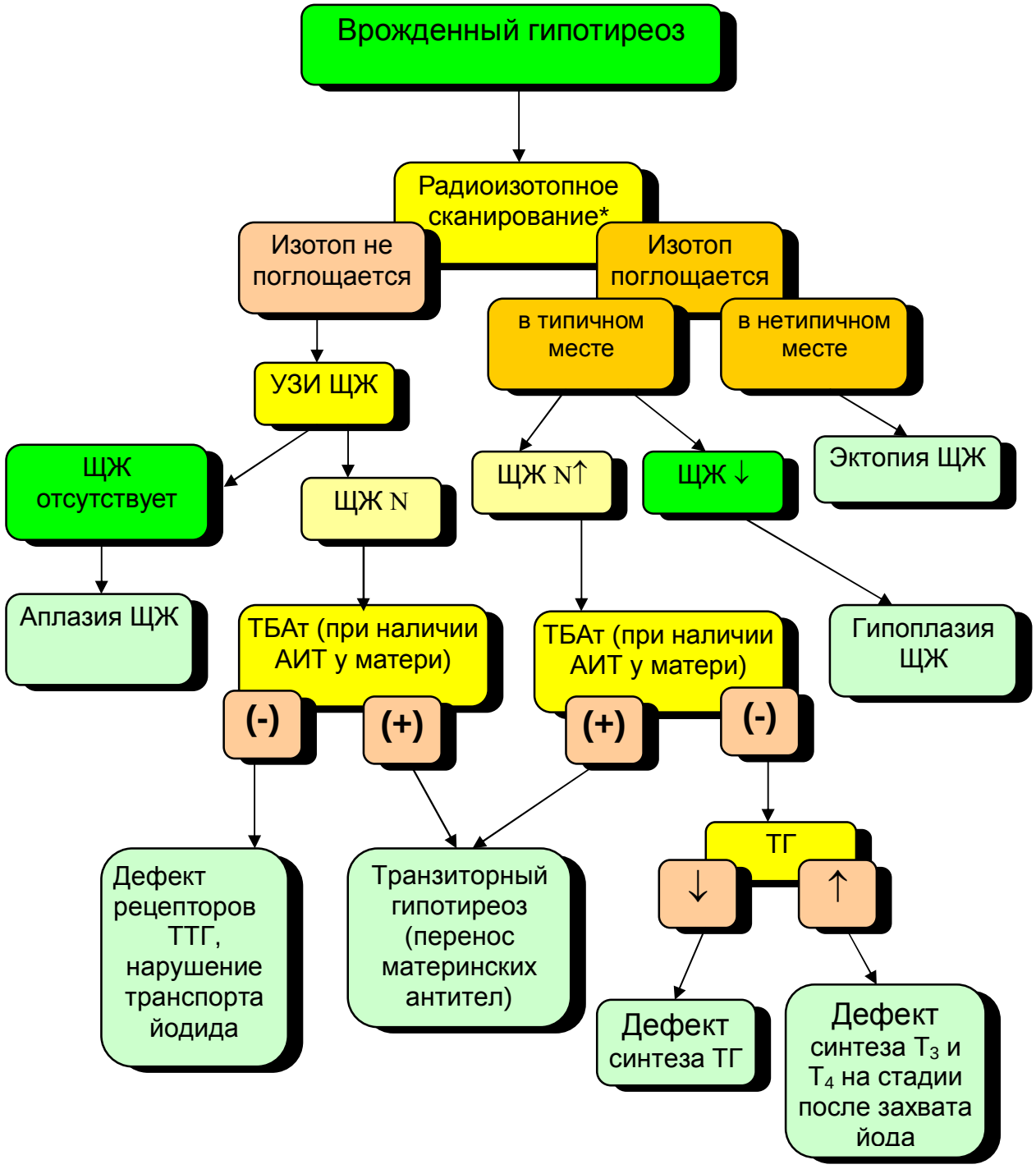
3. Транзиторная неонатальная гипотироксинемия у недоношенных.

Среди детей, родившихся до 30 нед. беременности частота таких случаев достигает 50%. Обусловлена незрелостью гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и усиливается одновременно присутствующими тяжелыми заболеваниями, влиянием лекарственных средств. Функция ЩЖ нормализуется через несколько недель или месяцев.

У недоношенных детей, новорожденных с низкой массой тела, а также в случаях гипотироксинемии, определение ТТГ и T_4 следует повторять каждые 2 недели для исключения случаев поздно проявляющегося врожденного гипотиреоза.

Вспомогательные исследования имеют цель уточнить причину или форму гипотиреоза (схема 5.2.).

Схема 5.2.
Вспомогательные исследования при врожденном гипотиреозе



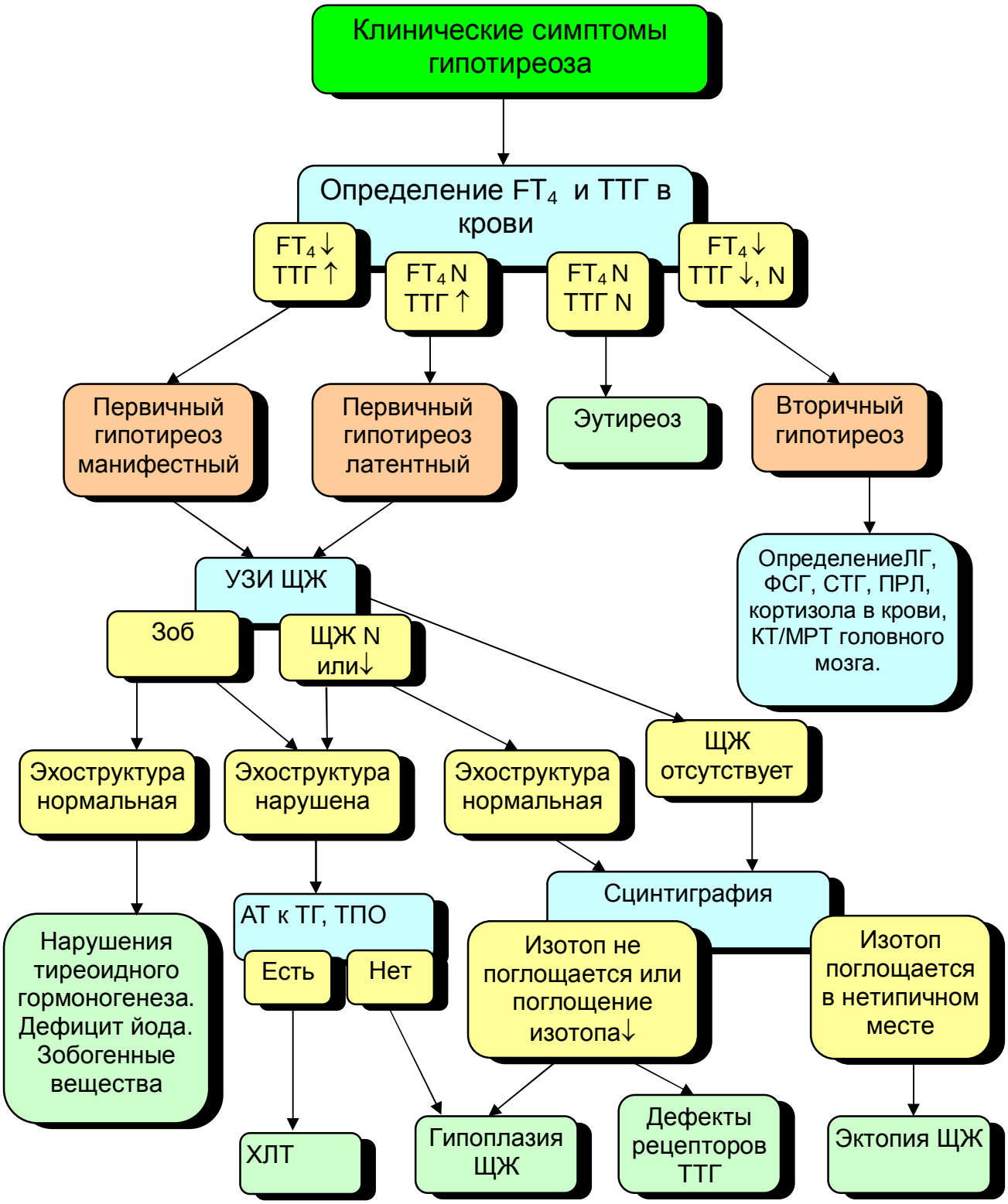
*В отечественной практике обычно используют при подозрении на эктопию ЩЖ

Необходимым и достаточным показанием для лечения гипотиреоза у новорожденного или грудного ребенка является наличие биохимических признаков заболевания, тогда как вспомогательные исследования могут быть проведены позже, на фоне терапии (за исключением сцинтиграфии, поскольку прием тиреоидного гормона блокирует поглощение изотопа щитовидной железой).

Приобретенный гипотиреоз у детей начинается скрыто (постепенно) и в течение нескольких месяцев а иногда и лет остается не выявленным. Следует иметь в виду, что иногда врожденный порок ЩЖ (например, умеренная гипоплазия или эктопия органа) остается не выявленной у новорожденных и обнаруживается позднее, когда у детей появляются признаки гипотиреоза без зоба или опухоль в основании языка или вдоль тиреоязычного протока. Нетяжелые врожденные нарушения гормоногенеза также могут выявиться лишь в детские годы, когда у ребенка разовьется зоб (схема 5.3.).

Схема 5.3.

Обследование при подозрении на гипотиреоз



Вторичный гипотиреоз в целом характеризуется менее отчетливой клинической картиной, чем первичный, поскольку при дефиците ТТГ течение заболевания не такое тяжелое. В клинической картине на первый план выходят признаки дефицита других тропных гормонов, особенно гормона роста. У новорожденных этими симптомами могут быть гипогликемия, микропенис, гипоплазия мошонки, крипторхизм, (иногда в сочетании с пороками развития лицевого черепа); у детей – отставание в росте, задержка полового развития.

Лечение. Первоочередная цель при лечении врожденного гипотиреоза – как можно быстрее повысить уровень T_4 до нормы, чтобы предотвратить или свести к минимуму поражение ЦНС. Обычно лечение проводят левотироксином. Рекомендуют начинать с дозы 10 – 14 мкг/кг/сут; считают, что такая доза безопасна и не вызывает гипертиреоз у детей раннего возраста. При этом показано, что уровень T_4 нормализуется уже через 1 нед. Однако в ряде случаев (например, более поздняя постановка диагноза) целесообразнее начать с дозы 10-15 мкг/сут, повышая ее каждые 3-5 дней до полной терапевтической. Обычные среднестатистические дозы для лечения детей с врожденным гипотиреозом представлены в таблице 5.13.

Таблица 5.13.

Дозы левотироксина для лечения врожденного гипоти*реоза*

Возраст	Левотироксин, мкг/кг/сут
0 – 3 мес	10 – 14
3 – 6 мес	8 – 12
6 – 12 мес	6 – 8
1 – 5 лет	4 – 6
6 – 12 лет	3 – 5
> 12 лет	2 – 4

Дозу корригируют исходя из клинической картины и результатов обследования (таблица 5.14.).

Таблица 5.14.

Ведение детей с врожденным гипотиреозом

Обследование	Параметры	Сроки
Клиническое обследование	Рост, скорость роста, психомоторное развитие.	Каждые 1-3 месяца в течение первого года жизни, далее каждые 6-12 месяцев
Лабораторное обследование	ТТГ, T_4 или FT_4	Через 1-4 недели после начала лечения, каждые 1-3

Цель: поддерживать уровень T_4 в сыворотке 130-150 нмоль/л, не допуская гипертиреоза, уровень ТТГ - ниже 10 мЕД/л.		месяца в течение первого года жизни, каждые 3-6 мес в течение второго и третьего года.
Рентгенографическая оценка	«Костный» возраст	Ежегодно
Пробы на психическое развитие и интеллект:		Первая – в 1 – 1,5 года, вторая – в 5 лет, при необходимости – раньше.

При подозрении на транзиторный характер гипотиреоза (уровень ТТГ остается нормальным в течение всего периода наблюдения, потребность в левотироксине минимальная, при УЗИ или сцинтиграфии ЩЖ нормальная или увеличенная) рекомендуют в возрасте после 1,5 -2-х лет временно отменить левотироксин на 1 мес и повторить определение FT_4 и ТТГ, а также использовать вспомогательные методы исследования.

В отличие от ситуации с врожденным гипотиреозом быстрое восполнение дефицита тиреоидных гормонов у детей старшего возраста не является первоочередной задачей. Это особенно касается детей с давней и тяжелой недостаточностью ЩЖ, быстрая нормализация тиреоидного статуса у которых может сопровождаться побочными эффектами. Описаны случаи внутричерепной гипертензии у детей с гипотиреозом вскоре после начала лечения.

Лечение обычно проводят левотироксином. Начальная доза – 25 мкг/сут, с постепенным повышением до полной терапевтической в течение нескольких недель или месяцев (при тяжелом и давнем гипотиреозе). *Обычная заместительная доза левотироксина* для детей: в возрасте 1 –5 лет – 4-5 мкг/кг/сут; 6-10 лет – 3-4 мкг/кг/сут; 11 лет и старше – 2-3 мкг/кг/сут.
Оценка эффективности лечения:

- определение T_4 и ТТГ через 2 месяца, после достижения эутиреоидного состояния – каждые 6 – 12 месяцев;
- оценка скорости роста – каждые 6 – 12 месяцев;
- определение костного возраста – ежегодно.

Лечение вторичного гипотиреоза у ребенка с гипопитуитаризмом начинают после оценки и нормализации (при необходимости) функции коры надпочечников. Заместительная доза левотироксина при этом составляет обычно 2-2,5 мкг/кг/сут. Критерием адекватности лечения служит нормальный уровень T_4.

5.4. ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОВЫШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ГИПЕРТИРЕОЗ).

Гипертиреоз (тиреотоксикоз) – это синдром, обусловленный длительным повышением содержания T_4 и T_3 в крови и тканях.

Причины гипертиреоза приведены в таблице 5.15.

Таблица 5.15.

Классификация и патогенез различных форм гипертиреоза

Форма гипертиреоза	**Причина гиперсекреции тиреоидных гормонов**
Гиперфункция ЩЖ	
Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса – Базедова)	Тиреостимулирующие аутоантитела
Токсическая аденома ЩЖ	Автономная секреция ГЩЖ
ТТГ-секретирующая аденома гипофиза	Автономная секреция ТТГ
Тиреотоксикоз, вызванный йодом (йод-Базедов эффект)	Избыток йода
Транзиторный тиреотоксикоз новорожденных	Материнские тиреостимулирующие антитела. Болезнь развивается только при условии достаточной активности этих антител в сыворотке матери, т.е. примерно у 1-3 % детей, родившихся от матерей с диффузным токсическим зобом.
Хронический лимфоцитарный тиреоидит (хашитоксикоз)	Тиреостимулирующие аутоантитела.
Разрушение ЩЖ	
Подострый тиреоидит (тиреотоксическая стадия)	Пассивное поступление тиреоидных гормонов в кровь
Хронический лимфоцитарный тиреоидит (начальная тиреотоксическая фаза)	То же
Прочие	
Передозировка тиреоидных гормонов	
T_4 - и T_3 - секретирующая тератома яичника	

Гипертиреоз у детей и подростков более чем в 90% случаев обусловлен диффузным токсическим зобом (ДТЗ). Это семейное заболевание с генетической предрасположенностью. У больных чаще чем среди населения встречаются аллели HLA-B8 и Bw-35. Считают, что врожденный или приобретенный дефект Т-супрессоров способствует при наличии разрешающих факторов образованию тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов (тиреостимулирующих аутоантител, ТСАт). Эти антитела связываются с рецепторами ТТГ на тиреоцитах и способствуют автономной (не зависящей от ТТГ) избыточной продукции тиреоидных гормонов и увеличению размеров ЩЖ, как за счет гиперплазии фолликулов, так и лимфоидной инфильтрации органа. Возможно, перекрестное реагирование антител с антигенами на фибробластах, адипоцитах и миоцитах

ретробульбарных отделов глаза приводит к развитию офтальмопатии почти у 50% детей с ДТЗ.

Заболевание нередко проявляется после стресса. Другими провоцирующими факторами у детей считают инфекции, чаще носоглотки (хронический тонзиллит). Пик заболеваемости приходится на пубертатный возраст; девочки болеют в 6-8 раз чаще, чем мальчики. Начало болезни обычно постепенное, симптомы нарастают медленно в течение нескольких недель или месяцев.

Таблица 5.16.
Клинические проявления диффузного токсического зоба

Орган	Симптомы
ЩЖ	• Диффузно увеличена • Консистенция плотновато-эластичная • Над железой прослушивается сосудистый шум
Кожа	• Бархатистая, теплая • Гладкая, влажная • Приливы,потливость
Сердце	• Тахикардия • Усилены верхушечный толчок, тоны сердца • Аритмии • Систолический шум (регургитация митрального клапана) • Внесердечные шумы • Увеличение пульсового давления • Возможно осложнение - мерцательная аритмия.
ЖКТ	• Понос, боли в животе • Усиленная перистальтика
ЦНС	• Мелкий тремор • Гиперрефлексия • Трудности в выполнении точных движений
Мышцы	• Мышечная слабость • Быстрая утомляемость • Атрофия • Миастения

	• Периодический паралич
Обмен веществ	• Непереносимость жары • Потеря веса • Повышенный аппетит • Жажда • Ускорение роста, дифференцировки скелета • Гиперкальцемия, гиперкальцийурия
Психика	• Возбудимость • Раздражительность • Эмоциональная лабильность • Нарушение концентрации внимания • Снижение школьной успеваемости
Глаза	• Глазные щели сильно расширены. • Экзофтальм • Испуганный или настороженный взгляд • Нечеткость зрения • Двоение • Отставание верхнего века при взгляде вниз и нижнего - при взгляде вверх
Половое развитие	У девочек – задержка менархе, нарушение менструального цикла (олигоопсоменорея, аменорея)

По степени выраженности клинико-биологических изменений различают *субклинический гипертиреоз*, когда клиническая симптоматика отсутствует, а уровни T_4 и T_3 не превышают нормальных значений и уровень ТТГ снижен. *Манифестный гипертиреоз* с явными клиническими симптомами, обусловленными повышенным содержанием T_4 и T_3 в сыворотке крови (уровень ТТГ значительно снижен).

По степени тяжести клинической симптоматики явного гипертиреоза выделяют легкий (I степень тяжести); среднетяжелый (II степень тяжести) и тяжелый гипертиреоз (III степень тяжести). Условно степень тяжести оценивают по степени тахикардии в покое. Если пульс превышает возрастную норму не более чем на 20% - I степень; на 20-50% - II; более, чем на 50% - III степень. В таблице 5.17. представлены основные клинические симптомы различных форм гипертиреоза.

Таблица 5.17.

Клиника заболеваний ЩЖ, сопровождающихся гипертиреозом

Признаки	ДТЗ	Токсическая аденома ЩЖ	ХЛТ	Подострый тиреоидит
Визуально-пальпаторная характеристика ЩЖ	Значительно диффузно увеличена, эластичная, «мясистая»	Пальпируемый узел в ЩЖ	Увеличена симметрично, плотноватая с неровной (зернистой или бугристой) поверхностью	Увеличена асимметрично, очень плотная
Болезненная ЩЖ	Нет	Нет	Нет	Есть
Офтальмопатия	Есть	Нет	Нет	Нет
Тяжесть гипертиреоза	Чаще II-III степени	Чаще I –II степени		

Транзиторный гипертиреоз. Неонатальный гипертиреоз почти всегда является транзиторным и обусловлен трансплацентарным переносом материнских антител, стимулирующих рецепторы ТТГ. Симптомы тиреотоксикоза могут появиться сразу после рождения или через несколько дней, когда закончится действие антитиреоидных средств, попавших к ребенку от матери. Если в крови ребенка присутствуют и тиреостимулирующие и тиреоблокирующие антитела, то начало гипертиреоза может быть еще более поздним при высоком сродстве блокирующих антител. Продолжительность гипертиреоза, зависящая от активности и скорости клиренса антител к рецепторам ТТГ, составляет обычно 2-3 месяца..Для неонатального транзиторного тиреотоксикоза характерны недостаточные прибавки массы тела (дети часто рождаются недоношенными или с внутриутробной задержкой развития и малым весом), тахикардия более 200 в 1 мин., повышенная нервная возбудимость, экзофтальм, у части больных - зоб, гепатоспленомегалия, желтуха, тромбоцитопения, гипопротромбинемия, аритмия, сердечная недостаточность.

Постоянный гипертиреоз у новорожденных встречается крайне редко. Предполагают, что причиной является мутация гена рецептора ТТГ, обуславливающая активацию этих рецепторов. Описано аутосомно-доминантное наследование.

Таблица 5.18.
Лабораторные признаки заболеваний щитовидной железы с гипертиреозом

Признаки	ДТЗ и неонатальный транзиторный тиреотоксикоз	Токсическая аденома ЩЖ	ХЛТ	Подострый тиреоидит

УЗИ ЩЖ	Диффузное снижение эхогенности	Очаг со сниженной эхогенностью с четкими ровными границами	Диффузное снижение эхогенности	Облаковидный участок со сниженной эхогенностью, занимающий не менее 1/3 доли ЩЖ, меняющий положение
ТТГ	↓↓	↓	↓	↓
T_3, T_4	У большинства больных уровни свободных T_4 и T_3 значительно повышены. У 10-15% повышен только уровень T_3, тогда как T_4 нормальный или повышен незначительно. Это так называемый T_3-токсикоз, характерен для ранних стадий заболевания и предшествует возрастанию уровня T_4. Менее чем в 5% случаев уровень T_4 повышен, а T_3 – нормальный. T_4-токсикоз наблюдается у больных с ДТЗ и сопутствующими тяжелыми нетиреоидными заболеваниями.			
↑ СОЭ	Нет	Нет	Нет	Есть
↑ТСАт	Да	Нет	Да/Нет, незначительно	Нет
↑Ат к ТГ, ТПО	Да	Нет	Да	Да/Нет, транзиторно
Сцинтиграфия (проводится крайне редко)	Равномерно высокое поглощение изотопа ЩЖ	Очаг, поглощающий изотоп на фоне «холодной» ткани ЩЖ	Неравномерное поглощение изотопа ЩЖ	Поглощение изотопа снижено
Поглощение радиойода (проводится крайне редко)	Высокое	Высокое	Обычно низкое (может быть любым)	Низкое
ЭКГ	Косвенными признаками гипертиреоза являются синусовая тахикардия, повышение вольтажа зубцов.			

Лечение.

Цель терапии заключается в устранении проявлений гипертиреоза и нормализации уровней тиреоидных гормонов. Применяют медикаментозный и хирургический способы лечения и редко у детей - радиойодтерапию.

На первом этапе всегда используют *медикаментозное* лечение с помощью одного из производных тиоурацила (пропилтиоурацил или тиамазол), блокирующих присоединение йода к тиреоглобулину, следовательно образование T_4 и T_3. Возможно, что применение тионамидов способствует уменьшению количества аутоантигенов на тиреоцитах (вследствие снижения их функциональной активности) и подавлению аутоиммунной реакции при ДТЗ. Предпочитают тиамазол (мерказолил, метизол, тирозол) как обладающий большим периодом полужизни.

Дозы тиамазола для лечения ДТЗ:

• Стартовая терапия. Начальная доза составляет 0,5 – 0,7 мг/кг/сут (или 10 – 20 мг/мl/сут) в зависимости от тяжести тиреотоксикоза, разделена на 2-3 приема. Каждые 10-14 дней дозу снижают до поддерживающей.
• Поддерживающий режим предполагает прием тиамазола 1 раз в день. Доза составляет примерно 50% от начальной.
В течение 6-8 недель удается обычно добиться эутиреоидного состояния. У большей части больных тиамазол тормозит секрецию T_4, приводя к повышению уровня ТТГ и гипотиреозу. В таких случаях назначают левотироксин.

Рекомендуемые дозы при комбинированной терапии: тиамазол 10-20 мг/сут, левотироксин 50-100 мкг/сут.

Доза тиамазола 2,5-7,5 мг/сут обычно не требует назначения левотироксина, однако сопряжена с большим риском рецидива тиреотоксикоза.

Монотерапию тиамазолом рекомендуют больным с невысокой исходной гипертироксинемией (T_4 < 250 нмоль/л) и небольшим зобом (объем ЩЖ превышает верхний предел нормальных значений не более чем на 50%).
Минимальная продолжительность лечения – 1,5 года, после чего ремиссия наблюдается у 36-61% больных. Средняя продолжительность лечения составляет 2-2,5 года, иногда до 5-6 лет.

С более ранней и стойкой ремиссией ассоциируются: маленький зоб, невысокая исходная гипертироксинемия, возраст старше 13 лет, мужской пол.
Как правило, консервативная терапия неэффективна при большом зобе (в том числе и на фоне лечения), персистенции антител к рецепторам ТТГ.
Режим контроля за ходом лечения ДТЗ приведен в таблице 5.19.
Таблица 5.19.

Контроль за медикаментозной терапией ДТЗ

Показатель	T_4 (иT_3), ТТГ	ТСА, АТ к ТГиТПО	УЗИ ЩЖ	Клинический анализ крови
Частота исследования	Через 4 и 8 недель после начала лечения, во время поддерживающей терапии-1 раз в 2 - 3 месяца	Исходно, затем 1 раз в 6-12 месяцев	Исходно, затем 1 раз в 6-12 месяцев	Вначале лечения 1 раз в 10 дней, на поддерживающих дозах – 1 раз в месяц

Большинство побочных эффектов тиамазола (зуд, эритематозная сыпь, крапивница, артралгия, преходящие лейкопения и тромбоцитопения) выражены слабо и не препятствуют продолжению лечения. В ряде случаев помогает переход на другой тионамид. Тяжелые осложнения (у 0,2% больных встречаются гепатит, волчаночноподобный синдром, агранулоцитоз, апластическая анемия) требуют отмены препаратов.

Лечение неонатального тиреотоксикоза начинают незамедлительно, поскольку тяжелый гипертиреоз угрожает жизни ребенка. Назначают йодсодержащие средства: раствор Люголя или 10% раствор калия йодида по 1 капле каждые 8 часов, при выраженной тахикардии - β-адреноблокаторы (анаприлин 2 мг/кг в день), при тяжелом гипертиреозе - преднизолон 2 мг/кг в день. Если гипертиреоз сохраняется дольше 3-4 недель используют тионамиды внутрь (метимазол 0,5 – 1,0 мг/кг или пропилтиоурацил 5 – 10 мг/кг в день, дробно в 3 приема).

Показания к **хирургическому** лечению:

- Тяжелые осложнения медикаментозного лечения.
- Неэффективность консервативной терапии.

-лечение в течение 2-3 лет не позволяет устранить тиреотоксикоз
-рецидивы тиреотоксикоза на фоне длительного лечения тонамидами
-зоб не уменьшается или продолжает увеличиваться на фоне медикаметозного лечения

- Нежелание или невозможность соблюдать режим медикаментозного лечения.
- Токсическая аденома ЩЖ.

Предоперационная подготовка:
-продолжают лечение тионамидами, добиваясь стойкого зутиреоза
-при невозможности- глюкокортикоиды (1 мг/кг/сут внутрь в 3 приема) или β-адреноблокаторы (2 мг/кг/сут внутрь в 3-4 приема), за 10-14 дней до операции возможно дополнительное назначение йодидов, например, раствор Люголя по 5 капель 2 раза в сутки.

Ближайшие результаты субтотальной тиреоидэктомиии: у 80% - эутиреоз, у 15% - гипотиреоз, у 5% сохраняется тиреотоксикоз.

Показания к *лечению **радиоакивным йодом**:*
-тяжелые осложнения медикаментозной терапии
-рецидивы тиреотоксикоза после тиреоидэктомии
-нежелание или невозможность соблюдать режим медикаментозного лечения

В отечественной педиатрической практике радиойодтерапия ДТЗ не нашла широкого применения. Между тем, простота и эффективность этого способа, меньшая необходимость во врачебном наблюдении сделает, возможно, радиойодтерапию целесообразной в случаях с «трудными подростками», психически отсталыми детьми.

5.5. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ЗОБОМ.

Увеличение размеров щитовидной железы без явного нарушения ее функции определяют как бессимптомный зоб.

Зоб – самая частая патология ЩЖ, встречающаяся в педиатрической практике, собирательное понятие. Частота зоба у детей составляет 4-6% и увеличивается с возрастом, отношение девочек к мальчикам 2-3:1. В йоддефицитных регионах распространенность зоба у детей препубертатного возраста превышает 5-30% в зависимости от степени недостатка микроэлемента. Зоб у новорожденных встречается редко, но может быть достаточно большим, чтобы мешать дыханию.

Хронический лимфоцитарный тиреоидит - органоспецифическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммунной реакцией на специфические для ЩЖ антигены и лимфоидной инфильтрацией с повреждением ткани ЩЖ. Редко начинается в возрасте до 4-х лет и является самым распространенным заболеванием ЩЖ у школьников, в 15-66% случаев - причиной бессимптомного зоба

Эндемический зоб - диффузное увеличение ЩЖ в регионах с недостатком йода в воде и пище. Диагностируют, если частота зоба по данным УЗИ превышает 5% , а медианная концентрация йода в моче составляет менее 100 мкг/л у детей препубертатного возраста (6-12 лет). Природный дефицит йода и наиболее широкое распространение йод-дефицитных заболеваний отмечаются в предгорных и горных местностях (республика Тыва, Северный Кавказ, Урал, Алтай, Сибирское плато, Дальний Восток), а также в Верхнем и Среднем Поволжье, на Севере России. Спектр клинических проявлений зависит от времени возникновения дефицита:

- *Плод:* аборты, мертворожденные, врожденные аномалии, повышенная перинатальная смертность, неврологический кретинизм (отсутствие или задержка психоневрологического развития, глухонемота, спастическая диплегия) или микседематозный кретинизм (к вышеперечисленным признакам присоединяется карликовость, отеки).
- *Новорожденные*: повышенная заболеваемость (асфиксия, инфекции и др.) и смертность, врожденный зоб, врожденный гипотиреоз.
- *Дети и подростки*: зоб, ювенильный (субклинический) гипотиреоз (снижение интеллекта, успеваемости, вялость, зябкость, сонливость, повышенная заболеваемость, снижение физического и полового

развития). По данным А.А. Баранова (1998) у 45% детей в регионах эндемичных по зобу выявлены нарушения в интеллектуальном развитии, обусловленные отсутствием йодной профилактики.

- *Взрослые*: зоб и его осложнения, гипотиреоз с нарушением интеллекта и репродуктивной функции. Критерии оценки наличия и тяжести йод-дефицитных заболеваний приведены в таблице 5.28 .

Таблица 5.28.

Эпидемиологические критерии оценки наличия и тяжести йод-дефицитных заболеваний

Критерии	Популяция	Степень тяжести йод-дефицитных заболеваний		
		легкая	средняя	тяжелая
Частота зоба (%) по данным пальпации	Школьники*	5 - 19,9%	20 - 29,9%	≥30%
Частота зоба (%) по увеличению щитовидной железы при УЗИ	Школьники*	5 - 19,9%	20 - 29,9%	≥30%
Концентрация йода в моче (медиана, мкг/л)	Школьники*	50 – 99	20 - 49	Менее 20
Частота уровня ТТГ более 5 мЕд/л при неонатальном скрининге	Новорожденные	3 - 19,9%	20 - 39,9%	≥40%
Уровень тиреоглобулина в крови (медиана, нг/мл)	Дети, взрослые	10 - 19,9	20 - 39,9	≥40

*Дети препубертатного возраста 6-12 лет

Диффузный нетоксический (спорадический, коллоидный, простой) зоб - диффузное увеличение ЩЖ, обусловленное врожденными или приобретенными дефектами синтеза гормонов ЩЖ. Не исключена и роль иммуноглобулинов, стимулирующих пролиферацию тиреоидных клеток. Диагноз устанавливают методом исключения.

Сравнительная характеристика основных форм зоба приведена в таблице 5.20.

Таблица 5.20.

Сравнительная характеристика хронического лимфоцитарного тиреоидита (ХЛТ), диффузного нетоксического зоба (ДНЗ), эндемического зоба (ЭЗ), врожденного зоба.

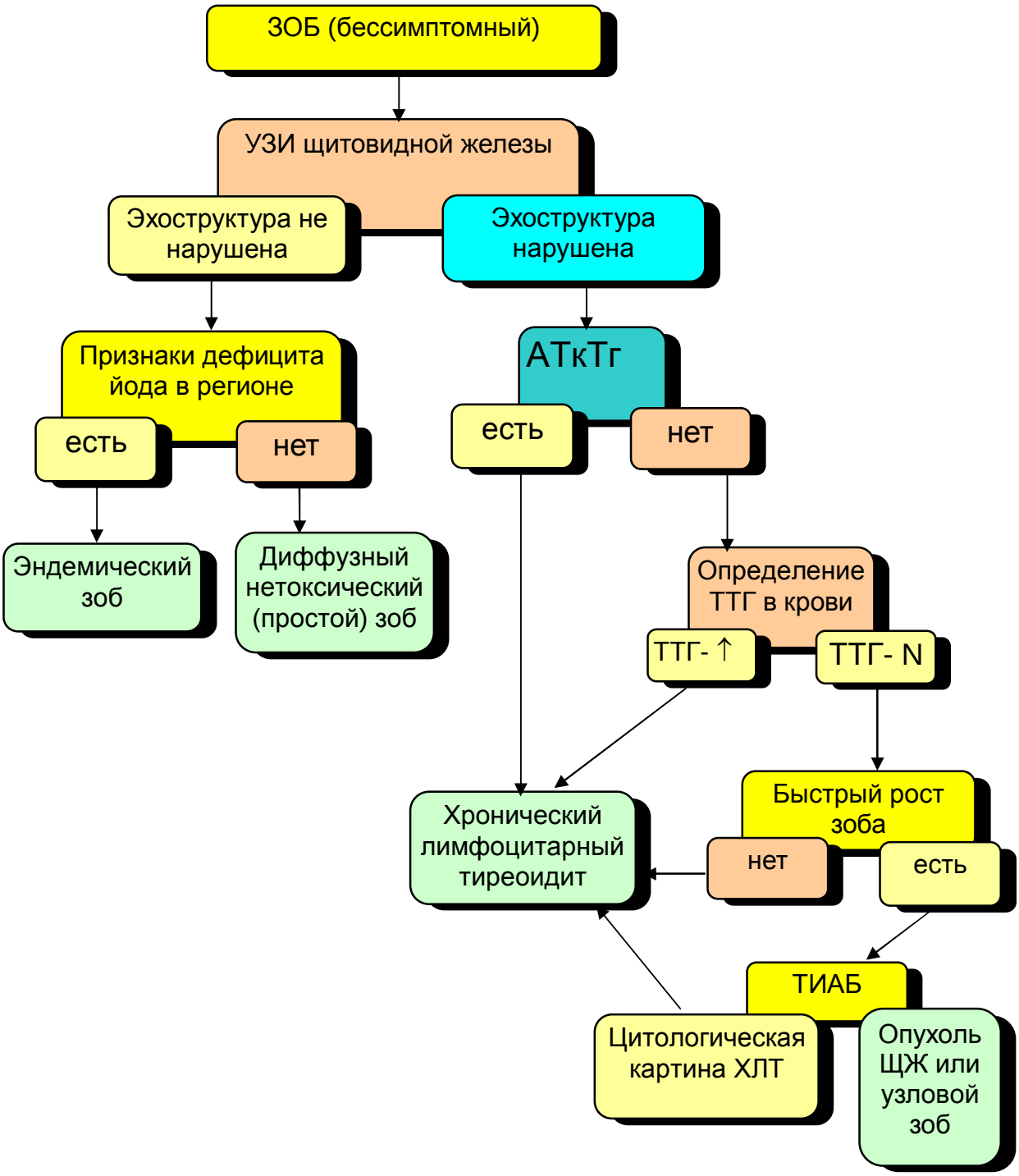
Характеристика	ХЛТ	ДНЗ	ЭЗ	Врожденный зоб
Этиология	Органоспецифическое аутоиммунное заболевание. Генетически обусловленная дисфункция специфических Т-супрессоров, приводящая к нарушению презентации определенного антигена. Активация хелперных и эффекторных Т-клеток с последующей продукцией цитокинов и стимуляцией В-лимфоцитов. Продукция антител В-лимфоцитами	Диффузное увеличение ЩЖ, обусловленное врожденными или приобретенными дефектами синтеза гормонов ЩЖ. Не исключена и роль иммуноглобулинов, стимулирующих пролиферацию тиреоидных клеток. Диагноз устанавливают методом исключения.	Диффузное увеличение ЩЖ в регионах с недостатком йода в воде и пище. Диагностируется, если частота зоба по данным УЗИ превышает 5% , а медианная концентрация йода в моче составляет менее 100 мкг/л у детей препубертатного возраста (6-12 лет).	Зоб у новорожденного вследствие приема матерью тионамидов, нарушений тиреоидного гормоногенеза (значительные ферментативные дефекты), дефицита или избытка йода.
Причина зоба	Зоб встречается в большинстве случаев ХЛТ у детей, за исключением первичной микседемы (гипотиреоз в отсутствие зоба, обусловленный тиреоблокирующими антителами). Причины зоба: 1.Лимфоидная инфильтрация 2.Компенсаторное повышение ТТГ 3.Ростстимулирующие антитела (?)	1.Компенсаторное повышение ТТГ 2.Ростстимулирующие антитела (?)	1.Компенсаторное повышение ТТГ 2.Пролиферативный эффект дефицита йода через активацию ростовых факторов	Основная причина – компенсаторное повышение ТТГ
Характеристики ЩЖ	Плотная (мягкая у детей дошкольного возраста) с неровной, бугристой (зернистой у младших детей) поверхностью	Мягко-эластичная (иногда «тестоватая») с гладкой поверхностью	Мягко-эластичная с гладкой поверхностью. Может достигать очень больших размеров	Зоб от небольшого до крупного, затрудняющего дыхание
Гормональные	У 30-35% детей уровень ТТГ	В подавляющем большинстве	Уровень T_4 N↓, Уровень T_3 ↑,	Чаще уровень ТТГ повышен на фоне

исследования	повышен на фоне нормального T_4, причем уровень ТТГ не коррелирует с размерами ЩЖ	случаев уровни T_4 (иT_3), ТТГ в норме	Уровень ТТГ N↑. Уровень ТТГ коррелирует с размерами ЩЖ	нормального T_4
УЗИ ЩЖ, нарушения структуры	У 100% детей. Как правило, диффузное снижение эхогенности	Нет. Иногда – «фокальные изменения» ткани ЩЖ (очаг измененной эхогенности малых размеров < 1,0 см в диаметре без четкой капсулы)		Чаще нет
Ат к ТГ и ТПО	У 90-95% при первом или повторных исследованиях	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
ТРАт	У небольшой части больных	В редких случаях	Отсутствуют	Отсутствуют
Прогноз, вероятные осложнения	Функция ЩЖ у одного больного может меняться, что зависит от преобладания тиреостимулирующих или тиреоблокирующих антител. При эутиреоидном варианте возможно спонтанное выздоровление или напротив, развитие стойкого гипотиреоза, единственного доказанного осложнения ХЛТ	Довольно часто подвергается спонтанной регрессии. Иногда – периоды его роста и регрессии сменяют друг друга, что приводит к образованию крупной узловатой ЩЖ	Иногда с наступлением половой зрелости зоб исчезает и появляется вновь в связи с беременностью или лактацией. В регионах со значительным дефицитом йода нередки случаи образования крупной узловатой ЩЖ.	Зоб вследствие антенатального действия антитиреоидных препаратов или химических веществ исчезает самопроизвольно по мере выведения их из организма ребенка. Неадекватное лечение «ферментного» зоба нередко приводит к формированию крупной узловатой ЩЖ и необходимости оперативного вмешательства.

Алгоритм диагностики основных вариантов зоба у детей представлен на схеме 5.4.

Схема 5.4.

Дифференциальный диагноз различных форм бессимптомного зоба



Принципы лечения зоба приведены в таблице 5.21.

Таблица 5.21.

Лечение бессимптомного зоба

Показания	Лечение	Цели	Контроль	Продолжительность

				лечения
Гипотиреоз, в том числе и субклинический	Левотироксин. В возрасте 1-12 лет – 3-4 мкг/кг/сут, подросткам – 1-2 мкг/кг/сут	Достижение эутиреоза	ТТГ, FT_4 через 2 месяца от начала лечения, после достижения эутиреоза – 1 раз в 6-12 месяцев	Неопределенно долго. Учитывая возможность восстановления функции ЩЖ при ХЛТ, лечение после завершения роста прерывают и исследуют ТТГ, T_4.
Большой зоб, вызывающий сдавление органов шеи или косметический дефект	Левотироксин. В возрасте 1-10 лет – 3-5 мкг/кг/сут, в возрасте 11 лет и старше – 2-3 мкг/кг/сут	Уменьшение (нормализация) размеров ЩЖ - поддержание уровня ТТГ ближе к нижней границе нормы (0,3-1,0 мЕД/л)	ТТГ, FT_4, УЗИ ЩЖ - 1 раз в 6 месяцев	После нормализации (уменьшения) размеров ЩЖ переходят на длительный прием профилактических доз йода
Простой зоб с «фокальными изменениями» УЗ-структуры	Левотироксин. Дозы как при большом зобе	Уменьшение зоба, нормализация УЗ-структуры, уровень ТТГ 0,3-1,0 мЕД/л	УЗИ ЩЖ, ТТГ через 4-6 месяцев от начала лечения, в дальнейшем 1 раз в 6-12 месяцев	После нормализации размеров и структуры ЩЖ переходят на длительный прием профилактических доз йода. В случае отсутствия эффекта лечение отменяют, уточняют диагноз
Зоб у новорожденного	Начинают незамедлительно сразу после забора крови: левотироксин 10-14 мкг/кг/сут. При обструкции дыхательных путей параллельно проводят мероприятия по обеспечению дыхания. К хирургическому лечению обычно не прибегают.	Быстрое уменьшение размеров ЩЖ. Поддержание эутиреоидного состояния при возможно большем подавлении уровня ТТГ (ближе к нижней границе нормы).	ТТГ и T_4 1 раз в 1-3 мес на первом году, 1 раз в 3-6 мес в дальнейшем. УЗИ ЩЖ – через 2-3 мес после начала лечения, раз в 6 мес в дальнейшем.	Непрерывно 1,5-2 года. Затем левотироксин отменяют и обследуют. При необходимости терапию возобновляют.

В остальных случаях диффузного нетоксического зоба и эутиреоидной формы ХЛТ тиреоидная терапия не требуется, так как данных об эффективности такого лечения нет. Необходимо каждые 6-12 месяцев определять уровни T_4 и ТТГ, проводить УЗИ ЩЖ.

Профилактика эндемического зоба. Установлено, что среди микроэлементозов (термин, принятый в нашей стране по предложению акад. РАМН А.П. Авцына для обозначения дефицита микроэлементов), особенно распространен на Земле дефицит йода, и в большинстве развитых стран принято йодирование пищевой поваренной соли, которое осуществляется путем йодирования пищевых продуктов, например, добавлением йодата калия к поваренной соли (10-25 мг/кг при легкой йодной недостаточности, 25-40 мг/кг – при средне-тяжелом йодном дефиците и до 100 мг/кг – при тяжелом). Это так называемая массовая профилактика. Групповая профилактика – назначение йодидов детям и беременным в местах эндемии зоба:

- детям до 12 лет – 50-100 мкг/день
- подросткам – 100-200 мкг/день
- беременным и кормящим – 200 мкг/день.

В районах зобной эндемии полезно употреблять морепродукты, богатые йодом - морские водоросли, кета, пикша, треска, морской окунь, креветки, устрицы, сардины, скумбрия, ставрида, сельдь, рыбий жир, а также боржоми, яйца, шампиньоны, фасоль, однако это не заменяет массовую и групповую профилактику.

5.6. УЗЛЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Под термином «узел» в клинической практике подразумевают любое ограниченное образование в ЩЖ, определяемое пальпаторно или при помощи визуализирующего исследования и отличающееся от остальной ткани плотностью или другими характеристиками.

«Узловой зоб» (клинический термин) - собирательное клиническое понятие, объединяющее все узлы ЩЖ, имеющие различные морфологические характеристики. В отличие от этого, «Узловой зоб» как морфологический термин означает наличие доброкачественных изменений ЩЖ в виде коллоидных узлов (таблица 5.22.).

Таблица 5.22.

Гистологическая классификация узлов щитовидной железы (ВОЗ, 1988 г.)

Тип узлов	Характеристика

I. Узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб	
II. Опухоли:	
1. Эпителиальные опухоли	**А. Доброкачественные** • Фолликулярная аденома • Прочие (например, тератома)
	Б. Злокачественные • Папиллярный рак • Фолликулярный рак • Медуллярный рак (С-клеточный) • Недифференцированный (анапластический) рак • Метастазы опухолей других локализаций
2. Неэпителиальные опухоли	**А. Доброкачественные**
	Б.Злокачественные • Фибросаркома • Лимфосаркома • Метастазы опухолей других локализаций

Кроме того, узлы различают по количеству - одиночный узел, множественные узлы (многоузловой зоб); размерам – пальпируемый узел (величина пальпируемого узла, расположенного в передних отделах ЩЖ, как правило, превышает 1,0 см) и непальпируемые (узлы меньших размеров или расположенные в задних отделах), УЗ-структуре - солидные (тканевые), солидно-кистозные (узел имеет кисотозный компонент наряду с тканевым), кистозные.

Абсолютное большинство детей с узлами ЩЖ находятся в эутиреоидном состоянии (в том числе и лабораторно); одиночные функционирующие аденомы или токсический многоузловой зоб у ребенка встречаются чрезвычайно редко.

Вместе с тем пальпируемые «узлы/узел», асимметричная ЩЖ могут быть признаками воспалительных заболеваний ЩЖ, при которых нередко функция ЩЖ нарушена (таблица 5.23.). Следует так же отличать от узлов ЩЖ нетиреоидные узловые образования (срединная киста шеи, дермоидные кисты и др.). Поэтому обследование проводят по единому плану, включающему сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные исследования (основными из которых считают УЗИ, определение содержания ТТГ и T_4 в сыворотке, тонкоигольную аспирационную биопсию - ТИАБ).

Таблица 5.23.

Дифференциальный диагноз узлового зоба, хронического лимфоцитарного тиреоидита, подострого вирусного тиреоидита

Характеристика	Узловой зоб	ХЛТ	Подострый тиреоидит
Начало заболевания	Постепенное. Заболевание начинается обычно задолго до выявления. Обнаруживают, как правило, случайно.		Острое, часто после вирусной инфекции, сопровождается повышением температуры тела.
Асимметрия ЩЖ	Характерна	Нет	Характерна
Болезненность ЩЖ при пальпации	Нет	Нет	Есть, резкая
Быстрый рост зоба (быстро прогрессирующая асимметрия ЩЖ)	Встречается редко	Не характерен	Типичен
Функция ЩЖ	Эутиреоз (клинически и лабораторно)	Симптомы стадий ХЛТ (гипотиреоз, гипертиреоз). При клинике эутиреоза нередко выявляют повышенный уровень ТТГ	Симптомы стадий тиреоидита (обычно легкий гипертиреоз 1-4 нед, затем субклинический гипотиреоз 2-9 мес, затем эутиреоз)
Другие клинические проявления	Как правило, отсутствуют		Повышение температуры тела, общее недомогание. Болезненность в проекции ЩЖ, при повороте головы.
Ускорение СОЭ	Нет	Нет	Есть, значительное
УЗИ	Образования различной эхогенности, имеющие капсулу	Диффузные изменения эхогенности (разнокалиберные участки с резко сниженной эхогенностью без капсулы на фоне гипоэхогенной стромы ЩЖ)	Облаковидный участок со сниженной эхогенностью без четкой капсулы, занимающий обычно не менее 1/3 доли ЩЖ, меняющий размеры и локализацию в ходе наблюдения
Ат к Тг, ТПО	Нет	Есть	Могут появиться на 3 неделе заболевания и сохраняться в течение 6-12 месяцев.
Цитологическая картина	Коллоидного узла или опухоли	ХЛТ	Подострого тиреоидита

Узлы в ЩЖ могут быть как доброкачественными, так и злокачественными образованиями. Абсолютных клинико-анамнестических

и лабораторных признаков рака нет, но можно выделить факторы риска злокачественной природы узлов ЩЖ (таблица 5.24.).

Таблица 5.24.

Факторы риска рака щитовидной железы

Анамнез	• **Облучение** головы, шеи, средостения. ЩЖ детей особенно чувствительна к облучению, причем канцерогенный эффект зависит от его дозы. Считают, что низкие поглощенные дозы (2-15 Гр) вызывают рак ЩЖ почти у 30% облученных. • **Семейный анамнез:** случаи медулярного рака в семье. • **Быстрый рост** узла в период наблюдения.
Клиническая картина	• Региональная **лимфоаденопатия**. • **Спаянность** узла с окружающей тканью. • **Парез** голосовых связок. • **Плотный** или **твердый безболезненный** узел. Однако надо признать, что консистенция узла имеет ограниченное диагностическое значение: плотными могут быть и обызвествленные доброкачественные образования.
УЗИ	• Узел -**солидный** (солидно-кистозный) **-гипоэхогенный** **-с нечеткими** («изъеденными») **границами** • **Изменения в лимфоузлах**.
ТИАБ*	• Папиллярный рак • Медулярный рак • Анапластический рак • Фолликулярная опухоль

*Является наиболее надежным методом дооперационной диагностики рака (чувствительность 83% и специфичность 92%). Окончательный диагноз устанавливают на основании гистологического исследования ткани ЩЖ.

Одиночный узел у ребенка в 30% случаев оказывается раковой опухолью; прогноз во многом определяется гистологической формой карциномы (таблица 5.25.).

Таблица 5.25.

Сравнительная характеристика злокачественных новообразований

Характеристика	Папиллярный рак	Фолликулярный рак	Медуллярный рак	Недифференцированный рак
Относительная частота	60-80%	10-15%	Менее 7%	Около 10%
Особенности клинической	Характерны метастазы в	Часто метастазы в	В 20% случаях наследуется как	Возникает главным

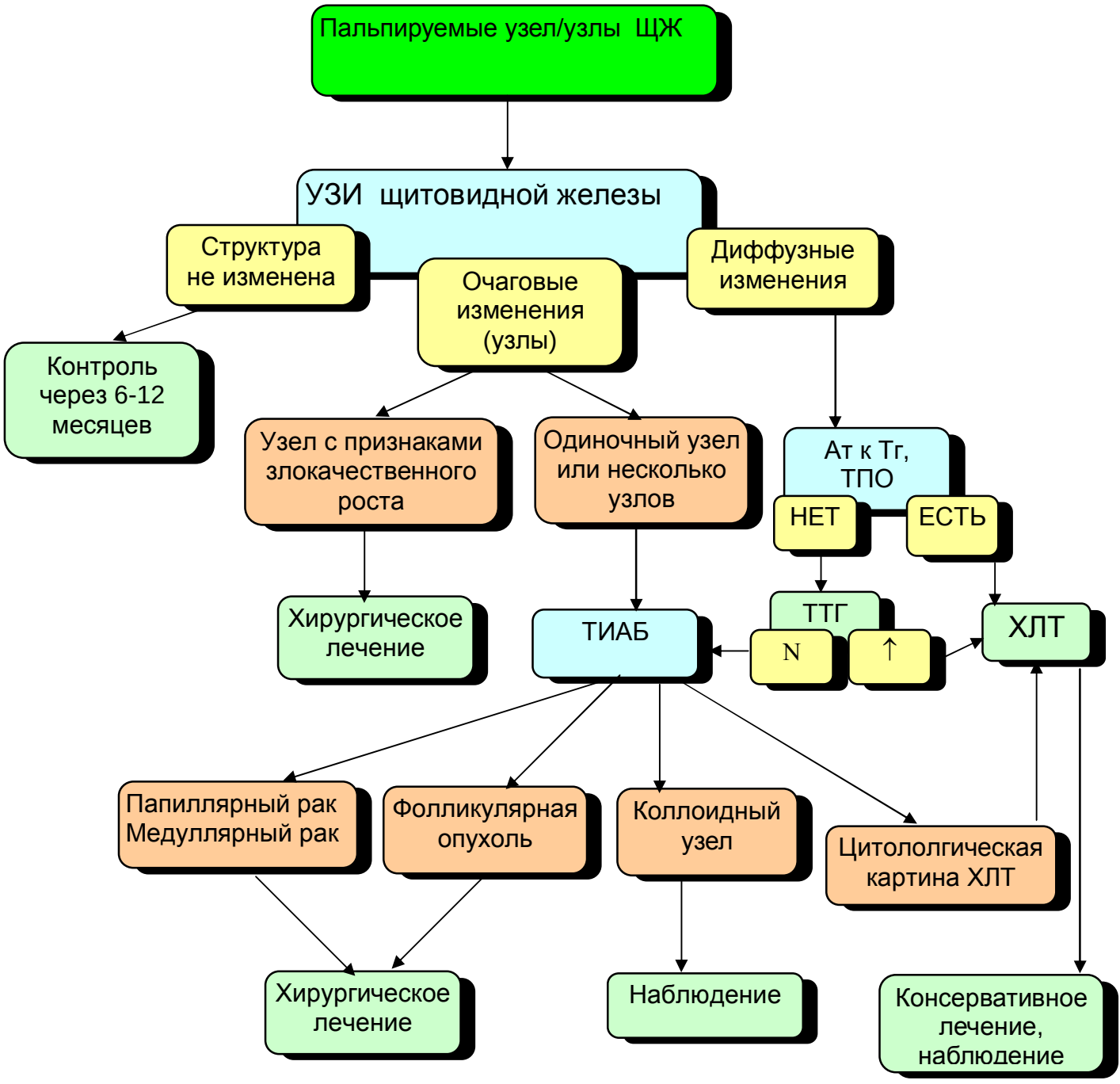
картины	регионарные лимфатические узлы (к моменту операции почти у 75% детей имеются метастазы в шейных лимфатические узлах)	легкие, кости, головной мозг, печень)	аутосомно-доминантный признак: просто семейный рак или в составе синдромов множественной эндокринной неоплазии (МЭН) IIа типа (в сочетании с гиперпаратиреозом и феохромоцитомой) или IIб типа (в сочетании с феохромацитомой, марфаноидным типом, невромами слизистых, ганглионевромами ЖКТ)	образом у пожилых (в возрасте 60-70 лет), является агрессивной солидной опухолью человека.
Метод дооперационной диагностики	ТИАБ	ТИАБ. Нет достаточно четких различий между фолликулярным раком и фолликулярной аденомой.	Генетический скрининг членов семей с медуллярным раком: идентификация мутации прото-онкогена RET. ТИАБ. Повышенный уровень кальцитонина	ТИАБ
Объем операции	Тиреоидэктомия или гемитиреоидэктомия (при микрокарциноме, не выходящей за пределы ЩЖ)	Тотальная тиреоидэктомия (после гистологического подтверждения наличия фолликулярного рака)	Тотальная тиреоидэктомия	Определяют целью получения достаточного для диагноза количества ткани с освобождением дыхательных путей.
Маркер послеоперационных (при тотальной тиреоидэктомии) метастазов и рецедивов	Повышенный уровень тиреоглобулина		Повышенный уровень кальцитонина	-
Послеоперационное лечение	Супрессивные дозы левотироксина. При необходимости-лечение радиоактивным йодом.		Заместительные дозы левотироксина. При необходимости химиотерапия	Не эффективно

Прогноз	Зависит от размеров первичной опухоли, наиболее благоприятный при микркарциномах (<1,5 см). В целом 10-летняя выживаемость составляет 80-95%; обычно дети даже с отдаленными метастазами после операции живут более 20 лет.	Более агрессивное клиническое течение и высокая частота отдаленных метастазов определяют менее благоприятный (чем при папиллярном раке) прогноз. 10-летняя выживаемость составляет 80-85%.	Менее благоприятный, чем при папиллярном или фолликулярном раке. Прогноз хуже для рака, входящего в МЭН IIб. 5-летняя выживаемость составляет 70%	Неблагоприятный. Срок жизни после диагноза редко превышает 1 год.

При наличии злокачественных или подозрительных (фолликулярная опухоль) изменений в результате ТИАБ или узла с клинико-анамнестическими признаками злокачественного роста показано оперативное лечение. При полной уверенности в доброкачественности узла можно на время отложить проведение операции, ограничившись наблюдением и ТИАБ - контролем (схема 5.5).

Схема 5.5.

Лечебно-диагностическая тактика при пальпируемых узлах/узле в ЩЖ



Основные принципы хирургического лечения и послеоперационного наблюдения за детьми с узлами ЩЖ представлены в таблице 5.26.

Таблица 5.26.

Принципы лечения и мониторинга узлов ЩЖ

Меропри	Папиллярный рак	Папиллярный рак*	Доброкачествен	Многоузловой

тия	Медуллярный рак	Фолликулярная опухоль	ный узел	зоб
Операция	Тиреоидэктомия. Биопсия лимфатических узлов из мест регионального метастазирования.	Гемитиреоидэктомия. Биопсия лимфатических узлов из мест регионального метастазирования **.	Гемитиреоидэктомия или резекция доли	От резекци доли до тиреоидэктомии в зависимости от распространенности патологического процесса
Послеоперационное лечение и наблюдение				
Препараты тиреоидных гормонов	Супрессивная терапия левотироксином в дозе 125 мкг/м^2/сут для поддержания уровня ТТГ в пределах 0,05-0,1 мЕД/л в первые 5 лет наблюдения и 0,1-0,3 мЕД/л в дальнейшем при удовлетворительных показателях. При медуллярном раке – заместительная терапия.		При гипотиреозе	При гипотиреозе
Обзорная сцинтиграфия с ?i№I	Проводят для выявления метастазов через 6 нед после отмены левотироксина*** (Доза 185-370 МБк). В дальнейшем – через 3-5 лет, если уровень тиреоглобулина повышен, то чаще.	Не проводят. Для выявления рецидива опухоли в ложе железы и структурах шеи используют УЗИ ЩЖ.	Не проводят	Не проводят
Лечение радиоактивным йодом (используют редко)	Проводят для разрушения остаточной ткани ЩЖ (1,1-1,85 ГБк) и для разрушения метастазов (3,7-5,55 ГБк). Через 24 часа после радиойодтерапии возобновляют прием левотироксина. При необходимости лечение повторяют раз в 6-12 мес.	Не проводят	Не проводят	Не проводят
Определение тиреоглоб	Каждые 6-12 месяцев у больных после	Не проводят	Не проводят	Не проводят

улина в сыворотке	тиреоидэктомии и послеоперационного разрушения остатков тиреоидной ткани.			
Рентгенография грудной клетки	Ежегодно	Ежегодно	Не проводят	Не проводят
Пальпация, УЗИ ЩЖ	Раз в 3 мес	Раз в 3 мес	Раз в 6-12 мес	Раз в 6 мес
ТТГ, T_4	Через 4 нед после операции, затем раз в 3-6 мес		Раз в 6-12 мес	Через 2-3 мес после операции, затем раз в 6-12 мес

*****Унифокальная, не выходящая за пределы ЩЖ папиллярная карцинома <1,5 см

**Если при гистологическом исследовании препарата подозрительное новообразование оказывается фолликулярным раком, завершают тиреоидэктомию, и последующие мероприятия осуществляют согласно объему выполненной операции и потенциальной агрессивности фолликулярной карциномы.

***Повышенный уровень ТТГ после отмены гормона усиливает захват изотопа опухолевыми клетками).

5.7. БОЛЕЗНЕННАЯ ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА.

Болезненность и увеличение щитовидной железы в детском возрасте наблюдают при подостром и остром тиреоидите.

В педиатрической практике болезненное увеличение ЩЖ встречается редко и свидетельствует либо об остром (гнойном) либо о подостром (негнойном) тиреоидите. Выше клинико-лабораторные признаки подострого тиреоидита приводились в свете дифференциального диагноза с другими формами гипертиреоза, а также с узловым зобом, хроническим лимфоцитарным тиреоидитом. Сравнительная характеристика воспалительных заболеваний ЩЖ приведена в таблице 5.27.

Таблица 5.27.

Сравнительная характеристика острого и подострого тиреоидита

Характеристика	Острый тиреоидит	Подострый тиреоидит
Эиология	Бактериальная (чаще *Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae*).	Вирусная
Анамнез, жалобы	• Связь с бактериальной инфекцией, например, лимфогенный путь расространения инфекции при гнойном очаге в носоглотке. • Травма. • Порок развития щитовидно-язычного протока (щитовидно-язычный свищ, щитовидно-язычная киста).	Связь с предшествующей вирусной инфекцией.
Температура тела	Высокая	Обычно умеренно повышена
ЩЖ	Типично очень быстрое увеличение ЩЖ, (чаще асимметричное). Характерны уплотнение и болезненность в проекции ЩЖ, особенно при пальпации, иррадиация боли в ухо, затылок, нижнюю челюсть. Кожа над ней красная и горячая; может определяться флюктуация.	Увеличена (чаще асимметрично), болезненная, плотная.
Функция ЩЖ	Обычно не нарушена	Характерна стадийность течения: Первые 1-4 нед нередко легкий тиреотоксикоз, затем 2-9 мес может быть легкий гипотиреоз, затем эутиреоз.
Клинический анализ крови	Лейкоцитоз со сдвигом влево. СОЭ слегка повышена.	Число лейкоцитов нормальное. Может быть лимфоцитоз. СОЭ значительно повышена.
УЗИ	Участки формирования абсцесса	Облаковидный участок со сниженной эхогенностью без четкой капсулы, занимающий обычно не менее 1/3 доли ЩЖ, меняющий размеры и локализацию в ходе наблюдения
Антитиреоидные аутоантитела	Отсутствуют	Могут появиться на 3 неделе заболевания и сохраняться в течение 6-12 месяцев.
ТИАБ*	Картина острого тиреоидита	Картина подострого тиреоидита
Лечение	• Парентеральное введение антибиотиков. • Вскрытие абсцесса и	• Нестероидные противовоспалительные средства, например, аспирин

	дренирование. • При выявлении пороков развития щитовидно-язычного протока – их устранение.	65 мг/кг/сут в 6-8 приемов. • Глюкокортикоиды только при неэффективности аспирина. • При тиреотокикозе – я-адреноблокаторы
Исход	Возможны осложнения: самопроизвольное вскрытие абсцесса, шейный тромбофлебит; рецидивирующее течение при неустраненных анатомических дефектах.	Как правило, полное выздоровление

*При подозрении на острый тиреоидит считают обязательным получение аспирата и определение чувствительности флоры к антимикробным препаратам.

Глава 6.

НАРУШЕНИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА

6.1. Гормональная регуляция водно-солевого обмена

Количество и распределение воды в организме зависит от возраста, пола, соотношения мышечного, жирового и костного компонентов массы тела. Общее содержание воды в организме включает внеклеточную и внутриклеточную жидкость. В свою очередь внеклеточная жидкость состоит из интерстициальной (около 3/4) и внутрисосудистой (1/4) воды.

Вода, которая находится в различных протоках и полостях тела (цереброспинальная, внутриглазная, перитонеальная, перикардиальная, плевральная, синовиальная жидкости, секреты потовых, слюнных, слезных желез, желчного пузыря, ЖКТ и т.д.), называется трансцеллюлярной жидкостью. Вода свободно перемещается через клеточные мембраны в зависимости от величины осмотического давления, определяющегося концентрацией растворенных в жидкости веществ.

Регуляция общего баланса воды необходима для поддержания нормальных значений осмоляльности плазмы крови, составляющей от 280 до 295 мОсм/кг. В этих пределах баланс воды устанавливается в основном за счет изменения уровня почечной экскреции воды и почечного концентрационного механизма. Экскрецию или задержку соли и воды почками контролирует несколько гормональных и негормональных факторов - *антидиуретический гормон* (АДГ, вазопрессин, аргинин-вазопрессин), *предсердный натрийуретический пептид* (ПНУП), *альдостерон, простагландины, ангиотензин II, ПНУП-подобный гормон* в почках (уродилатин) и другие. Главным регулятором задержки и выделения воды является АДГ.

6.1.1. *Регуляция почечной экскреции воды.*

АДГ представляет собой нонапептид, состоящий из шести

аминокислот, замкнутых в кольцо с боковой цепью из трех аминокислот. Основное количество АДГ синтезируется в нейронах супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса в виде предшественника, который в составе нейросекреторных гранул транспортируется по аксонам нейронов в нейрогипофиз. В процессе транспорта проАДГ расщепляется на зрелый АДГ и белок нейрофизин, которые накапливаются в терминальных расширениях аксонов и нейрогипофизе. Секреция АДГ и нейрофизина в системный кровоток и в гипоталамо-гипофизарную портальную систему происходит путем экзоцитоза. Некоторые нейроны выделяют АДГ вместе с кортиколиберином (КРГ). АДГ синтезируется и в других тканях - надпочечниках, гонадах, симпатических ганглиях. В крови основное количество АДГ содержится в тромбоцитах. Период полураспада гормона короткий - 15-20 минут, деградация происходит в печени, почках, ткани мозга, частично АДГ выводится с мочой.

Важнейшая функция АДГ – поддержание осмотического гомеостаза и объема циркулирующей жидкости путем регуляции диуреза. На мембране клеток дистальных отделов почечных канальцев и собирательных трубочек почек расположены рецепторы к АДГ типа V_2, сопряженные с аденилатциклазой. Проницаемость клеток этих отделов почечных канальцев для воды определяется числом водных каналов в апикальной мембране. В отсутствие АДГ число водных каналов невелико и эпителий становится почти непроницаемым для воды, поэтому почки выделяют большое количество мочи с низкой удельной плотностью. Гормон-рецепторный комплекс (АДГ + V_2) активирует аденилатциклазу; образующийся цАМФ стимулирует встраивание водных каналов в апикальную мембрану, и эпителий становится проницаемым для воды, что обеспечивает ее пассивную реабсорбцию в гипертоническое мозговое вещество почек. Около 20% рецепторов АДГ в почках представлены V_1-рецепторами, которые активируются только при очень высоких концентрациях АДГ, в результате чего блокируется реабсорбция воды и кратковременная петля отрицательной обратной связи предупреждает избыточный эффект АДГ. Именно благодаря этому механизму поддерживается постоянство осмоляльности и объема жидких сред организма. V_1-рецепторы имеются также в сосудах. Сосудосуживающий эффект АДГ проявляется только при высокой концентрации гормона на фоне резкого падения АД.

Регуляция секреции АДГ, как и регуляция жажды, осуществляется, в первую очередь, посредством осморецепторов гипоталамуса: сдвиг осмоляльности всего на 1% приводит к существенным изменениям секреции АДГ. Когда осмоляльность плазмы снижается ниже порогового уровня (около 280 мОсм/кг), секреция АДГ тормозится, что приводит к выделению большого объема максимально разведенной мочи. При повышении осмоляльности плазмы приблизительно до 295 мОсм/кг,

секреция АДГ усиливается и становится достаточной для обеспечения максимального антидиуретического эффекта. Одновременно активируется механизм жажды, что приводит к увеличению потребления воды.

Второй механизм регуляции секреции АДГ - изменение объема циркулирующей крови (ОЦК) регулируется барорецепторами легочных артерий (барорецепторами системы низкого давления). Гиперволемия стимулирует эти рецепторы и вызывает снижение секреции АДГ. Барорецепторная система регуляции менее чувствительна, чем осморецепторная: для стимуляции секреции АДГ необходимо снижение ОЦК в сосудах малого круга на 5-10%, и тот же эффект возникает при изменении осмоляльности на 1%.

Существенное влияние на секрецию АДГ оказывают сигналы, поступающие с барорецепторов, расположенных в каротидном синусе и дуге аорты (барорецепторы высокого давления). Гипотония, в первую очередь в результате кровотечения, вызывает очень быстрое и значительное повышение секреции АДГ и, как следствие, резкое сужение сосудов, способствующее нормализации АД.

Жажду контролируют осморецепторы сосудистого сплетения вентральных отделов гипоталамуса и в меньшей степени рецепторы ротоглотки; жажда усиливается при сухости в полости рта . Осмотическая регуляция жажды тесно сопряжена с секрецией антидиуретического гормона (АДГ), однако повышение осмотического давления стимулирует жажду при более высоких значениях осмоляльности, чем требуется для высвобождения АДГ, поэтому, вероятно, регуляция жажды и секреции АДГ происходит разными осморецепторами.

Чрезвычайно сильный и быстродействующий стимулятор АДГ - тошнота. Другие факторы, влияющие на секрецию АДГ, перечислены в таблице 6.1.

Таблица 6.1.

Факторы, влияющие на секрецию АДГ

Факторы (состояния), стимулирующие секрецию АДГ	**Основные ингибиторы секреции АДГ**
Гиперосмолярность	Гипоосмолярность
Гиповолемия	Гиперволемия
Тошнота	Этиловый спирт
Боль	Фенитоин
Стресс	Норадреналин
Никотин	Простагландин E_2
Человеческий хорионический гонадотропин (при беременности)	Простациклин
Гипогликемия	
Окситоцин	

Бактериальные и вирусные инфекции ЦНС	
Сосудистые поражения и опухоли ЦНС	
Тяжелые заболевания легких	
Лекарственные препараты: морфин, карбамазепин, галоперидол, клофибрат, циклофосфамиды, винкристин, винбластин, амитриптилин, бромкриптин, хлорпропамид, толбутамид, карбамазепин, ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные средства, циклофосфамид, фенобарбитал.	**Лекарственные препараты:** резерпин, глюкокортикоиды, сосудосуживающие средства, демеклоциклин, литий, ацетогексамид, толазамид, клонидин, глибутид, пропоксифен, резерпин, амфотерицин, метоксифлуран, колхицин.

Предсердный натрийуретический пептид (ПНУП) – гормон, секретирующийся в предсердиях и обладающий гипотензивным эффектом. Эффект ПНУП осуществляется за счет усиления диуреза (выделения солей и воды) путем торможения секреции альдостерона и ренина и блокады действия АДГ и ангиотензина II на ткани-мишени. В почках образуется гормон, подобный ПНУП – уродилатин, обладающий таким же эффектом.

Механизм действия альдостерона, ангиотензина, ренина описаны в главе 4.

6.1.2. *Почечный концентрационный механизм*

Широкие физиологические пределы уровня экскреции воды связаны широкими колебаниями осмоляльности мочи, составляющими от 50 до 1400 мОсм/кг. Известно, что образование мочи начинается с выработки в клубочках изотонического ультрафильтрата плазмы крови. По мере прохождения жидкости через последующие сегменты нефрона ее состав и осмоляльность меняются за счет избирательной реабсорбции солей и воды. Если солевая нагрузка нормальна (около 600 мОсм/сут), до тех пор, пока осмоляльность мочи не становится ниже 200 мОсм/кг, сохраняется физиологический объем мочи. В таких случаях с мочой теряется в основном вода без значительного количества солей. Если нарушен процесс концентрации мочи в результате поражения нефронов, и максимальная ее осмоляльность составляет 300 мОсм/кг, полиурия возникает только в тех случаях, когда дневная солевая нагрузка превышает обычную. В таких случаях с мочой теряются и соли и вода. Диурез, превышающий 5 литров в сутки, наблюдается только при очень низкой концентрации мочи (50-100 мОсм/кг) или чрезвычайно высокой солевой нагрузке (более 1500 мОсм/сут.).

Электролитный баланс организма наиболее точно отражает концентрация ионов Na^+ в плазме. Кроме того, *концентрация ионов Na^+ в плазме является информативным показателем для определения объема воды в плазме*, *общего содержания воды в организме, осмоляльности*

плазмы. Если концентрация Na^+ в плазме высокая, то содержание воды - низкое. При низкой концентрации Na^+ воды в плазме много.

6.2. Диагностика нарушений водно-солевого обмена

Основные синдромы, возникающие при нарушении водно-солевого обмена – гиповолемия, гипо- и гипергидратация, гипо- и гипернатриемия, гипо- и гиперкалиемия, гипо- и гиперкальциемия, гипо- и гипермагниемия - проявляются повышенным выделением жидкости и жаждой или задержкой жидкости.

Исследование состояния водного обмена включает следующие этапы:

1. Определение суточного диуреза и количества выпитой жидкости.
2. Исследование относительной плотности мочи, осмоляльности или осмолярности плазмы и мочи.
3. Определение уровней глюкозы, белка, калия, натрия, кальция, магния, фосфата, мочевины, креатинина в сыворотке крови.
4. Общий анализ мочи. Определение суточной экскреции глюкозы, натрия, калия, кальция, фосфата, белка, креатинина с мочой.
5. Проведение функциональных тестов для оценки концентрационной функции почек и чувствительности к АДГ.
6. МРТ или КТ головного мозга при выявлении нейрогенного несахарного диабета.

6.2.1. *Определение диуреза*

Обычный суточный диурез определяется поступлением воды и количеством осмотических продуктов метаболизма с одной стороны, и внепочечными потерями воды с другой. Экскреция воды у взрослого здорового человека может варьировать от 0,8 (при максимальной концентрации) до 20 л (при максимальном разведении) в сутки. Больные не всегда могут различить учащенное мочеиспускание и полиурию, поэтому полиурия должна быть подтверждена исследованием суточной мочи. Для более точного исследования суточного диуреза проводят пробу по С.С. Зимницкому (таблица 6.2.).

Таблица 6.2.

Объем и относительная плотность суточной мочи.

Возраст	Объем мочи		Скорость диуреза		Относительная плотность мочи
	мл/сут	мл/час	мл/кг/сут	мл/кг/час	
Новорожденные 1-2 дней	30-60	2	12-60	0,5-2,5	1,012

3-10 дней		100-300	8	24-60	1-5	
10-60 дней		250-450	15			1,002-1,006
Дети 2 мес - 1 год		400-500	18			
1-3 года		500-600	22			1,002-1,030
3-5 лет		600-700	27			
5-8 лет		650-1000	34			
8-14 лет		800-1400	46			
Взрослые	М	800-1800	50			
	Ж	600-1600				
Старше 60 лет		250-2400				

- *Проба по С.С. Зимницкому.*

При обычном питьевом режиме и потреблении соли собирают мочу в отдельную посуду за каждые 3 часа в течение суток. За эти же промежутки времени учитывают количество выпитой жидкости. Определяют объем и удельную плотность мочи в каждой из восьми 3-часовых порций. У здоровых имеется значительная разница между максимальной и минимальной относительной плотностью мочи (1,002-1,030), суточный диурез составляет 50-80% от всей выпитой жидкости и дневной диурез преобладает над ночным в соотношении 2:1.

6.2.2. *Определение осмолярности или осмоляльности биологических жидкостей.*

Осмолярность - это концентрация активных частиц в 1 кг воды. Осмолярность внутриклеточной жидкости всегда равна осмолярности внеклеточной жидкости и, в частности, осмолярности плазмы крови. Поэтому с диагностической целью обычно достаточно исследовать осмолярность или осмоляльность плазмы. Осмолярность плазмы определяется количеством диссоциированных молекул электролитов (ионов), преимущественно натрия, недиссоциированных молекул (глюкоза, мочевина), белка. Этот показатель можно измерить методом прямой осмометрии или криоскопическим методом, однако его можно рассчитать по формуле:

$$\text{Осмолярность плазмы} = 2\times(K+Na)+\text{глюкоза}+\text{мочевина}+(\text{белок}\times 0{,}243)$$

где осмолярность - мОсм/кг, K, Na, глюкоза, мочевина - ммоль/л, белок - г/л

В клинической практике чаще исследуют осмоляльность биологической жидкости - осмотическое давление биологической жидкости, свободной от белков, и зависящее от количества ионов, глюкозы и мочевины или рассчитать этот показатель по формуле:

Осмоляльность плазмы = 2✕(K+Na)+глюкоза+мочевина

где осмоляльность - мОсм/кг, K, Na, глюкоза, мочевина - ммоль/л.

Физиологические границы осмоляльности мочи у здорового взрослого человека колеблются от 50 до 1400 мОсм/кг при относительной плотности от 1,000 до 1,040.

Таблица 6.3.

Концентрация натрия (спектрофотометрия) и осмоляльность плазмы крови (криоскопический метод)

(Н.У.Тиц,1997).

Возраст	Уровень натрия в плазме (ммоль/л; мэкв/л)	Осмоляльность плазмы (мОсм/кг H_2O)
Новорожденные	133-146	266
Дети и взрослые	138-145	275-295
Старше 60 лет	132-146	280-301

Таблица 6.4.

Осмоляльность мочи (криоскопический метод)

(Н.У.Тиц,1997).

	Осмоляльность * мочи (мОсм/кг H_2O)	Соотношение осмоляльность мочи/осмоляльность плазмы (ОМ/ОП)
Референтные пределы	50-1200	-
При среднем уровне потребления жидкости	300-900	1,0-3,0
После 12-часового ограничения жидкости	> 850	3,0-4,7

*Показатель осмоляльности мочи 300 мОсм/кг соответствует относительной плотности мочи 1,010; осмоляльность мочи ниже 150 мОсм/кг бывает при относительной плотности ниже 1,005.

6.2.3. Уровни гормонов в крови

Таблица 6.5.

Уровень антидиуретического гормона в плазме крови (РИА)

(Н.У.Тиц,1997).

Осмоляльность плазмы (мОсм/кг H_2O)	АДГ плазмы	
	пг/мл	пмоль/л

270-280	< 1,5	<1,4
280-285	< 2,5	<2,3
285-290	1 - 5	0,9-4,6
290-295	2 - 7	1,9-4,5
295-300	4 -12	3,7-11,1

Зависимость между уровнем АДГ в крови и осмоляльностью плазмы выражается формулой:

Концентрация АДГ(нг/дл) = 0,38✕{осмоляльность плазмы (мОсм/л) } - 280

Уровни альдостерона, АРП приведены в главе 4.

6.2.4. Функциональные пробы для исследования регуляции водно-солевого обмена.

- *Проба с лишением жидкости (концентрационный тест Миллера).*

Пробу проводят только в стационаре в связи с необходимостью постоянного наблюдения за больным, чтобы он не употреблял жидкость и для своевременного выявления осложнений. При легкой степени полиурии тест начинают в 22-23 часа, при тяжелой и у детей - в 6 часов утра. Больного взвешивают, берут пробу крови для исследования осмоляльности, уровня креатинина, глюкозы, натрия и АДГ и определяют осмоляльность, уровень натрия и калия в порции мочи до начала теста. Прием жидкости и еды прекращают. Следует обеспечить тщательное наблюдение за признаками обезвоживания и следить, чтобы больной тайком не пил воду. Далее каждые 1-2 часа больного взвешивают, измеряют объем, относительную плотность и осмоляльность мочи. Дегидратация, достаточная для стимуляции секреции АДГ развивается обычно через 4-9 часов, максимум 18 часов после начала пробы. Тест прекращают, когда осмоляльность мочи не увеличивается больше, чем на 30 мОсм/кг на протяжении 3 часов подряд, а осмоляльность крови достигает 295-300 мОсм/кг, или когда потеря веса достигнет 3-5%. Все первоначальные исследования повторяют по окончании теста.

Затем взрослым и подросткам старше 12 лет вводят препарат АДГ подкожно (аргипрессин в дозе 5 ед. или десмопрессина ацетат в дозе 1 мкг). Все измерения повторяют в пробах крови и мочи, взятых через 30, 60 и 120 минут. Подсчитывают соотношение осмоляльность мочи/осмоляльность плазмы (ОМ/ОП).

Детям 1-12 лет вводят адиуретин СД интраназально в дозе 3,5 мкг (1 капля) на 5 кг массы тела и исследование повторяют каждый час в течение 4 часов. Детям до 1 года тест с адиуретином СД проводят в исключительных

случаях, поскольку концентрационная функция почек в этом возрасте снижена.

У здоровых после прекращения приема воды скорость выделения мочи снижается и существенно не изменяется после введения АДГ. Относительная плотность мочи повышается, осмоляльность мочи достигает 800-1400 мОсм/кг и не возрастает (или возрастает менее, чем на 10%) после введения АДГ. Максимальная осмоляльность мочи превышает осмоляльность плазмы как перед, так и после введения АДГ (ОМ/ОП>1). Уровни креатинина и натрия не изменяются. Уровень АДГ в крови на фоне лишения воды возрастает пропорционально степени увеличения осмоляльности плазмы.

6.3. ПОЛИУРИЯ И ПОЛИДИПСИЯ

Полиурию диагностируют при выделении мочи более 5 мл/кг в час (более 120 мл/кг в сутки). Выделяют **гипотоническую, изотоническую и гипертоническую** полиурию.

А. Гипотоническая полиурия характерна для ряда заболеваний, объединенных термином ***несахарный диабет***, для которых типична *полиурия* более 120 мл/кг в сутки, *жажда*, *низкая осмоляльность мочи* (менее 300 мОсм/кг), *низкая относительная плотность мочи* (ниже 1,010). Гипотоническая полиурия может быть обусловлена дефицитом АДГ, резистентностью почек к АДГ, чрезмерным потреблением воды (таблица 6.6.).

Таблица 6.6.

Этиология и клиника различных форм гипотонической полиурии

Нозологическая форма	Этиология	Клиника
• ***Центральный (нейрогенный, церебральный) несахарный диабет***		
Семейная форма	Генетические дефекты синтеза препроАДГ в гипоталамусе либо дефекты процессинга и транспорта проАДГ. Предполагают дефект генов на 20 хромосоме. Тип наследования - аутосомно-доминантный. В результате возникает недостаточность	Может проявляться в раннем возрасте, причем полиурия и жажда обычно не распознаются. Ребенок беспокойный, жадно сосет и пьет воду, срыгивает. Типичны недостаточные прибавки в массе тела. При лишении воды (перерыв в кормлении) быстро, в течение нескольких часов развивается

	АДГ, приводящая к снижению концентрирования мочи.	эксикоз, гипертермия, судороги, кома.
Идиопатическая форма	Несемейная, спорадическая форма, вероятно, включает случаи с аутосомно-рецессивным типом наследования.	Может проявиться в любом возрасте. Диагноз устанавливают после исключения органического поражения ЦНС.
DIDMOAD-синдром (синдром Вольфрама)	Не известна	Несахарный диабет, сахарный диабет I типа, атрофия зрительный нервов, нейросенсорная глухота.
Посттравматический	Возникает после травмы ЦНС, в том числе хирургической, чаще после повреждения на уровне воронки гипофиза или выше (около 1/5 всех случаев несахарного диабета).	Часто (около 60%) несахарный диабет транзиторный.
Неопластический	Около 1/3 всех случаев несахарного диабета обусловлены опухолями ЦНС (краниофарингиомы, пинеаломы, герминомы, опухоли гипофиза, в том числе гормонально неактивные и пр.) или метастазами рака (легких, молочной железы).	Нередко именно несахарный диабет является первым симптомом опухоли гипоталамо-гипофизарных отделов мозга. Ввиду не избирательности поражения, редко бывает изолированным, чаще сочетается с другими эндокринными нарушениями (гипопитуитаризмом, гигантизмом, адипозо-генитальной дистрофией, преждевременным половым развитием), зрительной и неврологической симптоматикой.
При инфильтративных, инфекционных, сосудистых, аутоиммунных поражениях ЦНС, приеме лекарственных препаратов.	Развивается при поражении гипоталамуса, воронки или ножки гипофиза. Может быть при гранулематозе, саркоидозе, гистиоцитозе Х (синдром Хенда-Шюллера-Крисчена), туберкулезе, сифилисе, после базального менингита, энцефалита, токсических поражений ЦНС, кровоизлияний, аутоиммунного воспаления, приеме клонидина или других лекарственных препаратов.	То же. Несахарный диабет сочетается со специфическими для каждого заболевания симптомами, например, дефектами плоских костей черепа при гистиоцитозе Х. Заболевание может проявляться в периоде новорожденности у детей, перенесших тяжелую гипоксию, при внутрижелудочковых кровоизлияниях, менингитах, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы В, листериозном сепсисе.

• ***Нефрогенный несахарный диабет***		
Наследственный семейный	Мутации гена рецептора АДГ типа V_2 на Xq28. Заболевание наследуется рецессивно, сцеплено с Х-хромосомой.	У гомозиготных мужчин заболевание проявляется всегда. Клиника как при врожденной форме церебрального несахарного диабета. У гетерозиготных женщин могут наблюдаться жажда, особенно в ночное время, и неспособность почек концентрировать мочу.
При метаболических расстройствах	Гипокалиемия стимулирует образование простагландина E_2 и тем самым препятствует активации аденилатциклазы. Гиперкальциемия блокирует взаимодействие рецепторов АДГ с аденилатциклазой.	Полиурия умеренная, обычно проходит после компенсации электролитных нарушений.
Иатрогенный	Препараты лития, демеклоциклин, амфотерицин В и др., подавляющие образование цАМФ, стимулированное АДГ.	Нарушение концентрационной функции чаще транзиторные и проходят после отмены препаратов, но при длительном приеме возможен интерстициальный фиброз почек.
Алиментарные нарушения	Увеличение приема воды при уменьшенном потреблении соли, например при голодании.	Транзиторная полиурия.
• ***Нервная полидипсия***		
Первичная полидипсия (дипсогенный несахарный диабет)	Заболевание развивается вследствие органических или функциональных нарушений отделов ЦНС, контролирующих утоление жажды.	Характеризуется стойкой полидипсией.
Безудержное потребление воды	Наблюдается при некоторых психических расстройствах.	Избыток воды вызывает увеличение объема и разведение внеклеточной жидкости с подавление секреции АДГ.
• ***Несахарный диабет у беременных***		
Несахарный диабет у беременных	Обусловлен повышенным разрушением АДГ в крови плацентарными ферментами.	Полиурия обычно возникает в третьем триместре беременности, а после родов проходит бесследно.

6.3.1. ***Центральный (нейрогенный, церебральный) несахарный диабет*** может начинаться в любом возрасте, в том числе в периоде

новорожденности, чаще остро, хотя возможно постепенное начало с нарастанием интенсивности симптомов. Больной выделяет большое количество мочи, число мочеиспусканий увеличено (иногда каждые 30-60 минут), появляется никтурия, в детском возрасте характерны ночной, иногда и дневной энурез. Типичны невыносимая жажда, анорексия, отсутствие потоотделения, уменьшение слюноотделения, сухость кожи и слизистых оболочек. Больной обычно худеет, а при длительном течении заболевания имеется отставание в массе тела и росте, задержка полового развития. Дегидратация возникает только при намеренном лишении воды в течение нескольких часов. Характерны психические и эмоциональные нарушения: головные боли, раздражительность, плаксивость, эмоциональная лабильность. Степень выраженности симптомов может быть разной - от тяжелых до субклинических в зависимости от степени недостаточности АДГ - абсолютной или относительной. При длительном течении заболевания возникают нарушения желудочно-кишечного тракта (запоры, хронический гипоацидный гастрит, колит, гастроптоз) и мочевыводящей системы (растяжение мочевого пузыря и мочеточников).

6.3.2. ***Нефрогенный несахарный диабет*** - это синдром гипотонической полиурии, обусловленной резистентностью почек к антидиуретическому действию АДГ. В детском возрасте чаще встречаются врожденные формы, клинически не отличающиеся от церебрального несахарного диабета. При частичной резистентности к АДГ нередко заболевание остается не диагностированным. Приобретенные формы нефрогенного несахарного диабета чаще развиваются у взрослых при тяжелых хронических заболеваниях почек.

6.3.3. ***Нервная полидипсия.*** В основе заболевания - избыточное потребление воды из-за сильной жажды вследствие поражения отделов нервной системы, контролирующих чувство жажды. У больных порог осмоляльности плазмы для появления жажды становится более низким, чем для запуска секреции АДГ (в норме наоборот). Такое извращенное соотношение между жаждой и секрецией АДГ обусловливает стойкую полидипсию и полиурию.

В типичных случаях диагностика гипотонической полиурии (несахарного диабета) не представляет трудности и базируется на данных анамнеза и простейших лабораторных исследованиях: подтверждении полиурии и полидипсии (проба по Зимницкому), выявлении гиперосмолярности плазмы, гипернатриемии, гипоосмоляльности мочи с низкой относительной плотностью (таблица 6.7.).

Таблица 6.7.

Лабораторная диагностика гипотонической полиурии.

Нозологическая форма	Относительная плотность мочи	Осмоляльность мочи (мОсм/кг)	Осмоляльность плазмы (мОсм/кг)	Уровень натрия в крови	Базальный уровень АДГ
Центральный несахарный диабет полный	<1,005	<200	>290 зависит от потребления воды	↑ >155	↓
Центральный несахарный диабет частичный	<1,010	<300	≥290	N	N
Нефрогенный несахарный диабет полный	<1,005	<200	>290	N	↑
Нефрогенный несахарный диабет частичный	<1,010	<300	≥290	N	N
Нервная полидипсия	<1,010	<300	<280	↓	↓

Для выяснения природы заболевания и, по возможности, его причины, а также, если после первоначального обследования диагноз остается не ясным, проводят пробу с лишением воды (таблица 6.8., рисунок 6.1.) *У больных с центральным и нефрогенным несахарным диабетом симптомы тяжелой дегидратации могут появиться при потере 3-5% жидкости. В этих случаях пробу прерывают и начинают регидратацию.*

Таблица 6.8.

Оценка теста с лишением жидкости у больных с гипотонической полиурией.

Заболевание	Норма	Центральный несахарный диабет полный	Центральный несахарный диабет частичный	Нефрогенный несахарный диабет полный	Нефрогенный несахарный диабет частичный	Нервная полидипсия
Исходный диурез (мл/кг-час)	1-5	>5	≥4	>5	≥4	>4
Диурез после лишения воды (мл/кг-час)	<0,5	Не изменяется	Не изменяется	Не изменяется	Не изменяется	↓
Диурез после АДГ	Почти не меняется	↓	↓	Не изменяется	Не изменяется	↓↓

ОПМ * после лишения воды	↑	Не изменяется	↑ <10%	Не изменяется	↑ <10%	↑
ОПМ после АДГ	↑	↑, но <1,010	↑	Не изменяется	↑ <10%	↑
Исходная ОП*	N	↑	↑	↑	↑	↓
ОП после пробы	N <290	↑	↑	↑	↑	N,↑
Исходная ОМ	300-900	↓	↓	↓	↓	↓
ОМ после пробы	↑ 800-1400	<300	Повышается незначительно	<300	Повышается незначительно	>300
Соотношение ОМ/ОП после лишения воды	>1	<1	<1, но бывает >или =1	<1	<1, но бывает >или =1	>1
ОМ/ОП после введения АДГ	>1	>1	>1	<1	<1, но бывает >или =1	>1
АДГ после лишения воды	↑	↓↓	↓	↑↑	↑	N

*ОПМ - относительная плотность мочи
ОП - осмоляльность плазмы (мОсм/кг),
ОМ- осмоляльность мочи (мОсм/кг),
ОМ/ОП - соотношение осмоляльность мочи/осмоляльность плазмы.

При нервной полидипсии на фоне дегидратации, как и у здоровых, снижается скорость выделения мочи, а после введения АДГ это снижение становится более значительным, относительная плотность мочи повышается, осмоляльность мочи превышает осмоляльность плазмы (ОМ/ОП>1), а после введения АДГ осмоляльность мочи повышается незначительно (менее, чем на 10%). У этих больных реакция на лишение воды может быть замедленной и появиться через 9-12 часов. Уровень АДГ в крови на фоне лишения воды нормализуется, но также с запозданием.

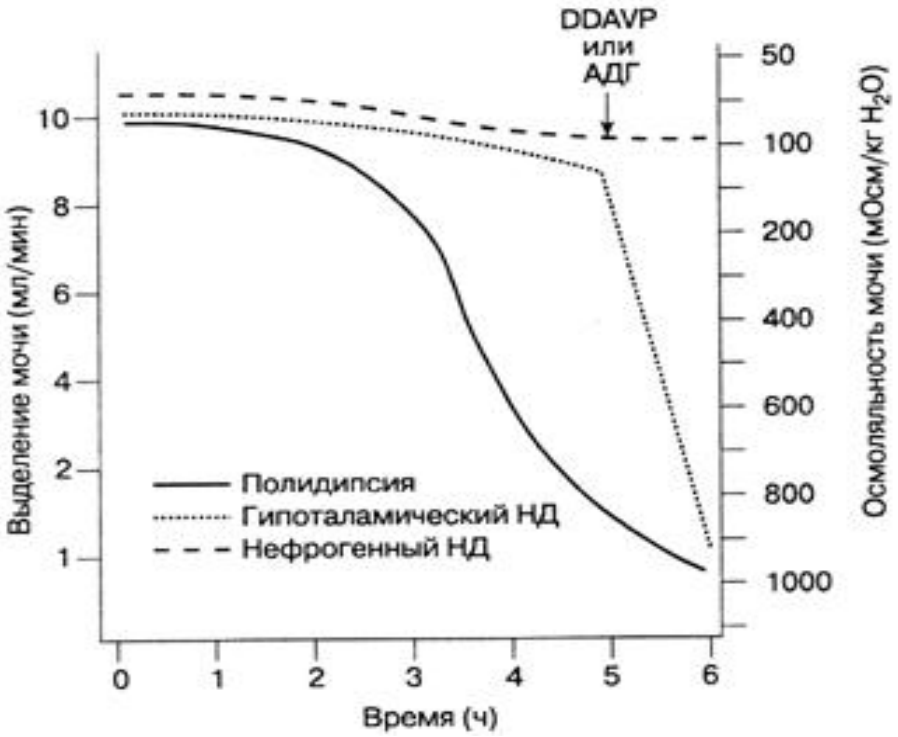
При центральном и нефрогенном несахарном диабете на фоне лишения воды скорость диуреза и относительная плотность мочи не изменяются, осмоляльность мочи всегда ниже осмоляльности плазмы (ОМ/ОП<1).

При центральном несахарном диабете после введения АДГ диурез снижается, а относительная плотность и осмоляльность мочи возрастают более, чем на 50%. Уровень АДГ в крови снижен даже после лишения воды.

При нефрогенном несахарном диабете после введения АДГ диурез не изменяется и относительная плотность и осмоляльность мочи не возрастают (полная нечувствительность к АДГ), но при неполных формах возможно умеренное снижение диуреза и увеличение относительной плотности и осмоляльности мочи (менее, чем на 50%). Уровень АДГ в крови повышен.

Рисунок 6.1.

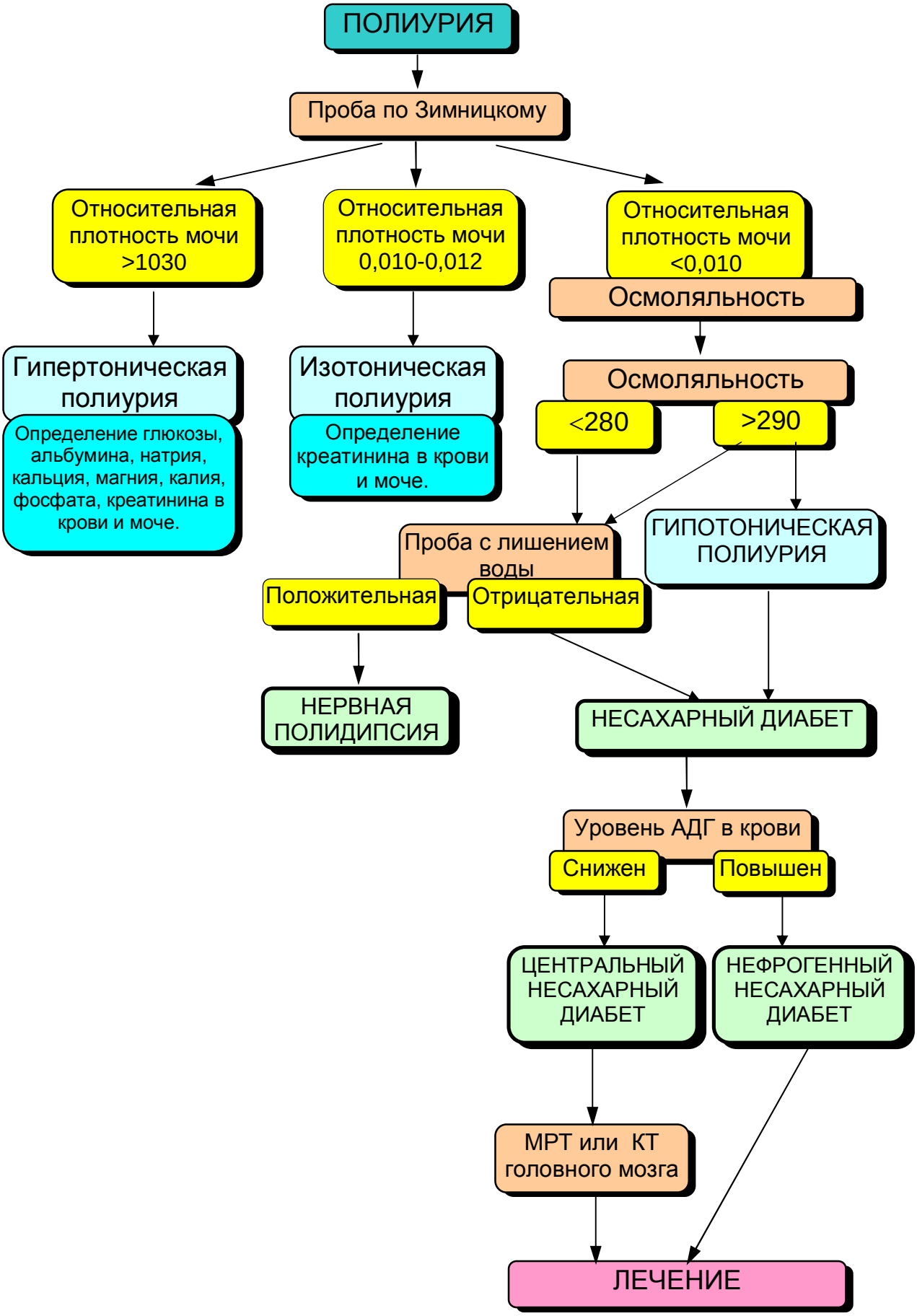
Проба с ограничением приема жидкости у больных с различными формами гипотонической полиурии.



Поскольку частой причиной центрального несахарного диабета являются опухоли ЦНС, дальнейшее обследование предполагает МРТ или КТ мозга. Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики несахарного диабета приведен на схеме 6.1.

Схема 6.1.

Алгоритм дифференциальной диагностики полиурий


ПОЛИУРИЯ
Проба по Зимницкому
Относительная плотность мочи >1030
Относительная плотность мочи 0,010-0,012
Относительная плотность мочи <0,010
Осмоляльность
Гипертоническая полиурия
Определение глюкозы, альбумина, натрия, кальция, магния, калия, фосфата, креатинина в крови и моче.
Изотоническая полиурия
Определение креатинина в крови и моче.
Осмоляльность
<280
>290
Проба с лишением воды
ГИПОТОНИЧЕСКАЯ ПОЛИУРИЯ
Положительная
Отрицательная
НЕРВНАЯ ПОЛИДИПСИЯ
НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ
Уровень АДГ в крови
Снижен
Повышен
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ
НЕФРОГЕННЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ
МРТ или КТ головного мозга
ЛЕЧЕНИЕ

6.3.4. ***Лечение несахарного диабета*** заключается в устранении полиурии и, по возможности, ее причины. В питании больных необходимо предусмотреть ограничение соли. Жидкость в виде прохладной воды, лимонного, яблочного, клюквенного морса не ограничивают. Дополнительно назначают витамины и микроэлементы в физиологических дозах. В случае обнаружения опухоли применяют хирургическое и/или лучевое лечение, при инфекционной природе заболевания - антибактериальные и противовоспалительные препараты, при гемобластозах назначают цитостатические средства.

Специфическую заместительную терапию при несахарном диабете центрального генеза проводят синтетическим аналогом АДГ пролонгированного действия - десмопрессином (адиуретин-СД, Минирин/DDAVP). Антидиуретический эффект десмопрессина начинается через 30 минут и продолжается 8-20 часов, препарат вводят интраназально, начиная с минимальной дозы 1-2 капли на ночь (в 1 капле содержится 5 мкг десмопрессина). В дальнейшем подбирают минимальную эффективную дозу препарата и кратность его (1-3 раза в сутки), чтобы диурез, относительная плотность мочи, осмоляльность плазмы и мочи были близкими к нижней границе физиологической нормы. Доза для заместительной терапии не зависит от возраста, тяжести заболевания и всегда должна подбираться индивидуально. Если невозможно интраназальное введение, препарат вводят внутривенно или внутримышечно в разовой дозе 2-4 мкг.

Минирин выпускают в таблетках по 0,1 и 0,2 мг. Стартовая доза 0,1 мг в сутки, поддерживающая – 0,1-0,3 мг/сут.

Для лечения частичного центрального несахарного диабета рекомендуют использовать хлорпропамид, клофибрат, карбамазепин, стимулирующие секрецию АДГ и повышающие чувствительность почек к нему. В связи с токсичностью указанных препаратов и возможностью побочных эффектов у детей их применение не оправдано.

Лечение нефрогенного несахарного диабета включает только свободный питьевой режим и добавочное назначение витаминов, препаратов калия и кальция, ограничение соли. При тяжелом течении заболевания улучшению состояния могут способствовать тиазидовые диуретики (гипотиазид), и ингибиторы синтеза простагландинов (индометацин, аспирин).

При нервной полидипсии десмопрессин и тиазидовые диуретики противопоказаны, поскольку снижают диурез, но не влияют на чувство жажды, в связи с чем возможна тяжелая водная интоксикация.

В. ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ ПОЛИУРИЯ

Гипертоническая полиурия характеризуется высокой осмоляльностью мочи, выше 300 мОсм/кг и значительными потерями солей

и воды. Гипертонический диурез бывает при избыточном потреблении солей и воды, чаще при парентеральном введении солевых и белковых растворов, сахарном диабете, некоторых заболеваниях почек, применении диуретиков (таблица 6.9.).

Таблица 6.9.

Этиология и клиника различных форм гипертонической полиурии

Нозологическая форма	Этиология	Клиника
• Солевая полиурия	1.Развивается при одновременном поступлении в организм избытка солей и воды, чаще парентеральном введении солевых и белковых растворов, применении любых диуретиков, особенно маннитола, фуросемида, этакриновой кислоты.	Полиурия транзиторная, представляет собой нормальную гомеостатическую реакцию, направленную на сохранение общего солевого баланса. Полиурия продолжается, пока не прекратится введение солевых растворов или диуретиков.
	2.При гипоальдостеронизме и псевдогипоальдостеронизме (почечный солевой диабет).	См. главу 4.
• Осмотическая полиурия	Чаще всего развивается при *сахарном диабете* в результате значительного поступления глюкозы в мочу при гипергликемии. Кроме того, возможна при *почечной глюкозурии, галактоземии, фруктоземии.*	Ведущие симптомы сахарного диабета - полиурия и жажда. Поскольку потери жидкости преобладают над ее поступлением, возникает дегидратация, потеря солей, кома. При почечной глюкозурии, избыточном выведении фруктозы, галактозы симптомы менее выражены.
• Заболевания почек	У детей полиурией сопровождаются большинство наследственных тубулопатий: *почечный тубулярный ацидоз, врожденная гиперкальциурия, фосфат-диабет, синдром Дебре - де Тони-Фанкони, синдром Баттера, синдром Лоу.*	Клиническая картина определяется основным заболеванием. Полиурия, как правило, выражена умеренно.

Таблица 6.10.

Лабораторная диагностика гипертонической полиурии.

Нозологическая форма	Относительная плотность мочи	Осмоляльность мочи (мОсм/кг)	Осмоляльность плазмы (мОсм/кг)	Другие лабораторные показатели

• Солевая полиурия	> 1,025	↑↑	N	Натрийурия. При гипоальдостеронизме уровень натрия в крови низкий.
• Осмотическая полиурия	> 1,030	↑↑	N, ↑	Гипергликемия, глюкозурия↑↑ при сахарном диабете;
• Заболевания почек	> 1,025	↑	N	В зависимости от типа поражения почек бывают гиперкальцийурия, фосфатурия, глюкозурия при нормогликемии, галактозурия, фруктозурия, протеинурия.

С. ИЗОТОНИЧЕСКАЯ ПОЛИУРИЯ

Изотоническая полиурия характеризуется нормальной осмоляльностью мочи при удельной плотности 1,010-1,012. Обычно развивается при хронической почечной недостаточности – полиурическая стадия ХПН.

Таблица 6.11.

Характеристика основных форм изотонической полиурии.

Нозологическая форма	Этиология	Клиника
При паренхиматозных заболеваниях почек	Хронические заболевания почек, при которых еще до снижения клубочковой фильтрации имеются выраженные повреждения канальцев и почечного интерстиция, обструкция мочевых путей, серповидноклеточная анемия.	Полиурия обычно умеренная и появляется только при повышении потребления воды.

Глава 7.

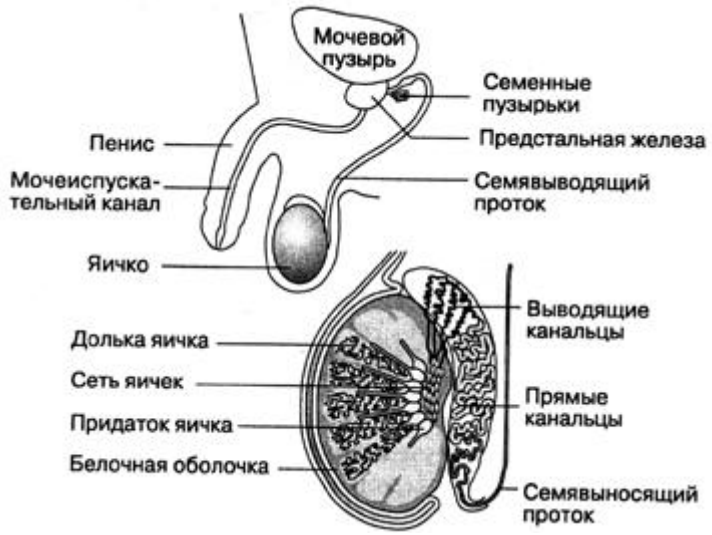
НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У МАЛЬЧИКОВ

7.1. Физиология мужской репродуктивной системы.

Мужская репродуктивная система представлена мужскими гонадами – семенниками (яичками) – парными органами, располагающимся в мошонке, придатками семенников, семявыносящими и семявыбрасывающими протоками, а также предстательной железой, семенными пузырьками (рисунок 7.1.).

Рисунок 7.1.

Схема строения мужских половых органов (W.M. Kettyle, R.A. Arky, 2001).



Эндокринная система семенников включает два типа клеток: интерстициальные клетки Лейдига, располагающиеся в строме яичек и продуцирующие тестостерон, и клетки Сертоли, находящиеся в семенных канальцах и синтезирующие ряд гормонов, регулирующих сперматогенез (рисунок 7.2.).

7.1.1. Формирование семенников.

Формирование семенников из недифференцированных зачатков половых желез (половые тяжи) начинается с 5-6 недели под влиянием гена SRY, расположенного на коротком плече Y-хромосомы. К 6-7 неделям из целомического эпителия коркового вещества половых тяжей образуются половые шнуры - зачатки извитых семенных канальцев. Поверхностный слой клеток коркового вещества впоследствии превращается в белочную оболочку яичка. От внутреннего слоя коркового вещества в строму железы

врастают половые шнуры – зачатки извитых семенных канальцев, содержащие первичные половые клетки. Под влиянием тестостерона с 22 недели первичные половые клетки начинают дифференцироваться в *сперматогонии.*

Эпителиальные клетки половых шнуров дифференцируются в клетки Сертоли, а мезехимные клетки мозгового вещества - в клетки Лейдига. Около 9 недели начинается секреция гормонов яичек. В клетках Лейдига синтезируется тестостерон (Т), а в клетках Сертоли - фактор регрессии мюллеровых протоков или антимюллеров гормон (АМГ).

Рисунок 7.2.

Схема строения семенника (W.M. Kettyle, R.A. Arky, 2001).

7.1.2. Формирование внутренних и наружных половых органов.

Около 4-5 недели внутриутробного развития у зародышей независимо от пола рядом с половыми тяжами из мезодермы образуются парные зачатки внутренних половых органов – мезонефральные (вольфовы) и парамезонефральные (мюллеровы) протоки. Если рядом с вольфовым протоком находится яичко, под влиянием АМГ к 10 неделе происходит дегенерация мюллеровых протоков - зачатков женских внутренних половых органов, и к 14 неделе из вольфовых протоков под контролем Т *формируются придатки яичек, семявыносящие и семявыбрасывающие протоки и семенные пузырьки.*

Наружные половые органы формируются на 12-14 неделе внутриутробного развития вместе с уретрой и дистальными отделами кишечника. Под влиянием дигидротестостерона (ДГТ), образующегося из тестостерона в клетках полового бугорка и губно-мошоночных складок в присутствии фермента 5-α-редуктазы, образуется губчатая часть мочеиспускательного канала и мошонка. Формирование полового члена и

мошонки заканчивается к 16-17 неделе гестации.

После 20 недели происходит *миграция яичек* из забрюшинной области в мошонку, причем первый этап - опускание яичек до уровня внутреннего пахового кольца - контролирует АМГ, а второй этап - через паховый канал в мошонку - тестостерон. Миграция яичек завершается в основном к 35-36 неделе, а к 38-40 неделе у большинства новорожденных окончательно формируется паховый канал и прерывается сообщение между брюшной полостью и полостью яичек.

7.1.3. Гормональная регуляция эндокринной функции мужской репродуктивной системы.

Основной гормон семенников - тестостерон синтезируется клетками Лейдига из холестерина под влиянием ряда ферментов (схема 7.1.). Секреция Т, а так же промежуточных метаболитов в кровь происходит постоянно со скоростью, зависящей от скорости биосинтеза гормонов. Существует суточный ритм секреции половых стероидов. У молодых мужчин максимальный их уровень выявляют в 5-7 часов, а минимальный - в 19-21 часов, хотя амплитуда колебаний составляет всего 10-25%. В семенниках, благодаря связыванию с андрогенсвязывающим белком (АСБ), создается более высокая концентрация тестостерона, чем в периферической крови, где около 97% андрогенов также связаны с АСБ, вследствие чего становятся биологически неактивными.

Как любые стероидные гормоны, тестостерон в клетках может превращаться в более или менее активные метаболиты, и тем самым локально создается необходимая концентрация гормона с особыми свойствами. Так под влиянием фермента 5-α-редуктазы в семенниках, половых органах и коже тестостерон превращается в 2-3 раза более активный метаболит 5-α-дигидротестостерон (ДТС); в семенниках, жировой ткани и печени при участии фермента ароматазы из тестостерона образуется эстрадиол ($Э_2$), а под влиянием 5-β-редуктазы образуются 5-β-дигидротестостерон и этиохоланолон, не обладающие андрогенным эффектом, но стимулирующие эритропоэз.

Физиологическая роль тестостерона во внутриутробном периоде заключается в регуляции развития половых протоков и индукции дифференцировки первичных половых клеток в сперматогонии. Кроме того, тестостерон необходим для половой дифференцироки мозга. В постнатальном периоде тестостерон стимулирует развитие вторичных половых признаков, сперматогенез, рост мышечной и костной ткани, функцию сальных и потовых желез, перераспределение жировой клетчатки, во многом определяет половое поведение.

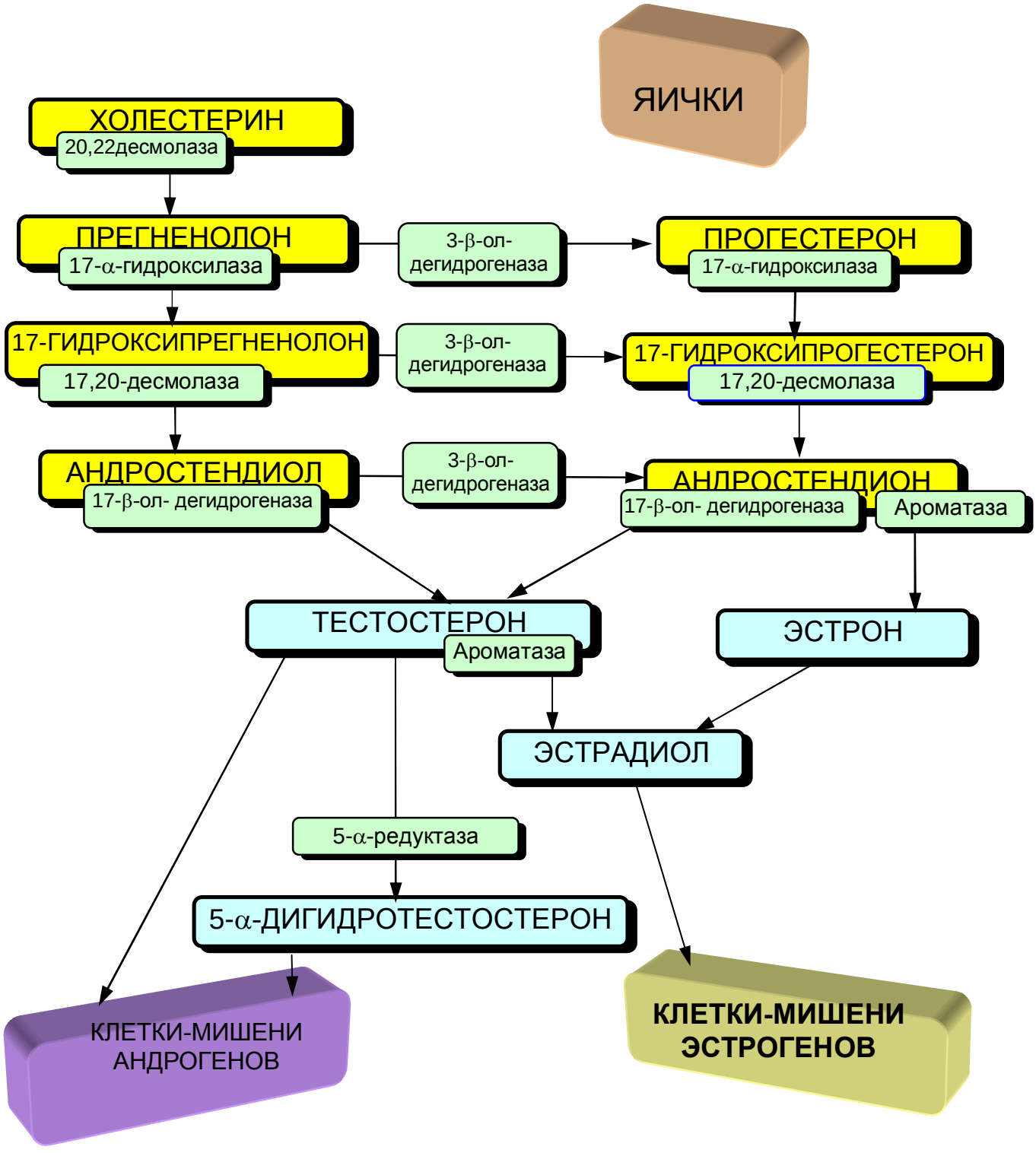
Дигидротестостерон стимулирует внутриутробный рост и

дифференцировку семенников, наружных половых органов, а в пубертатном возрасте – рост семенников, наружных и внутренних половых органов, развитие и сохранение вторичных и третичных половых признаков, сперматогенез.

Физиологическая роль эстрадиола заключается в подавлении секреции гонадотропин-рилизинг-гормона, а, следовательно, ЛГ в гипоталамусе (отрицательная обратная связь). В семенниках эстрадиол принимает участие в регуляции сперматогенеза.

Схема 7.1.

Схема стероидогенеза в семенниках и клетках-мишенях андрогенов



Клетки Сертоли, располагающиеся в канальцах, помимо эндокринной, выполняют трофическую, опорную, фагоцитарную функции. Внутриутробно в клетках Сертоли происходит синтез АМГ, в допубертатном - образуется ингибин – гормон, подавляющий секрецию ФСГ и тормозящий сперматогенез. Начиная с пубертатного возраста, в клетках Сертоли синтезируется активин, стимулирующий сперматогенез и секрецию ФСГ.

Регуляция эндокринной функции семенников осуществляется гипоталамо-гипофизарной системой. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГРГ, гонадолиберин) синтезируется и секретируется в нейронах аркуатных ядер гипоталамуса (схема 7.2.). Эти нейроны формируются за пределами гипоталамуса в области назальной пластинки вместе с обонятельными нейронами и в процессе эмбриогенеза мигрируют сначала в передние отделы мозга, где формируются обонятельные луковицы, а затем достигают места их окончательной локализации – аркуатных ядер. Нейроны секретируют ГРГ в импульсном режиме, причем частота импульсов сравнительно постоянна. Многочисленные биологически активные вещества ЦНС (нейропептиды, опиаты, моноамины, половые гормоны) могут менять амплитуду импульсов, но не частоту.

ГРГ стимулирует продукцию гонадотропных гормонов гипофиза – лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ). ЛГ, ФСГ, а также ТТГ и плацентарный хорионический гонадотропин (ХГ) являются гликопротеидами, состоящими из общих для всех α-субъединиц и специфических β-субъединиц. Кроме того, ХГ и ЛГ имеют высокогомологичные β-субъединицы, что позволяет использовать для лечения больных более дешевые препараты хорионического гонадотропина. В первом триместре беременности секреция Т и АМГ осуществляется автономно, со второго триместра - под влиянием ХГ плаценты. В 13 недель начинается синтез ЛГ и ФСГ гипофизом и созревание нейросекреторных ГРГ-секретирующих нейронов, и к третьему триместру беременности биосинтез и секрецию половых гормонов контролируют и плацентарный ХГ и гонадотропные гормоны гипофиза. При этом концентрация Т в крови плода к 20 неделе внутриутробного развития сопоставима с его уровнем у взрослых мужчин и постепенно уменьшается к концу беременности.

Основной биологический эффект ЛГ – стимуляция секреции тестостерона клетками Лейдига. ФСГ обладает премиссивным эффектом в отношении синтеза тестостерона и в основном стимулирует функцию клеток Сертоли (схема 7.2.).

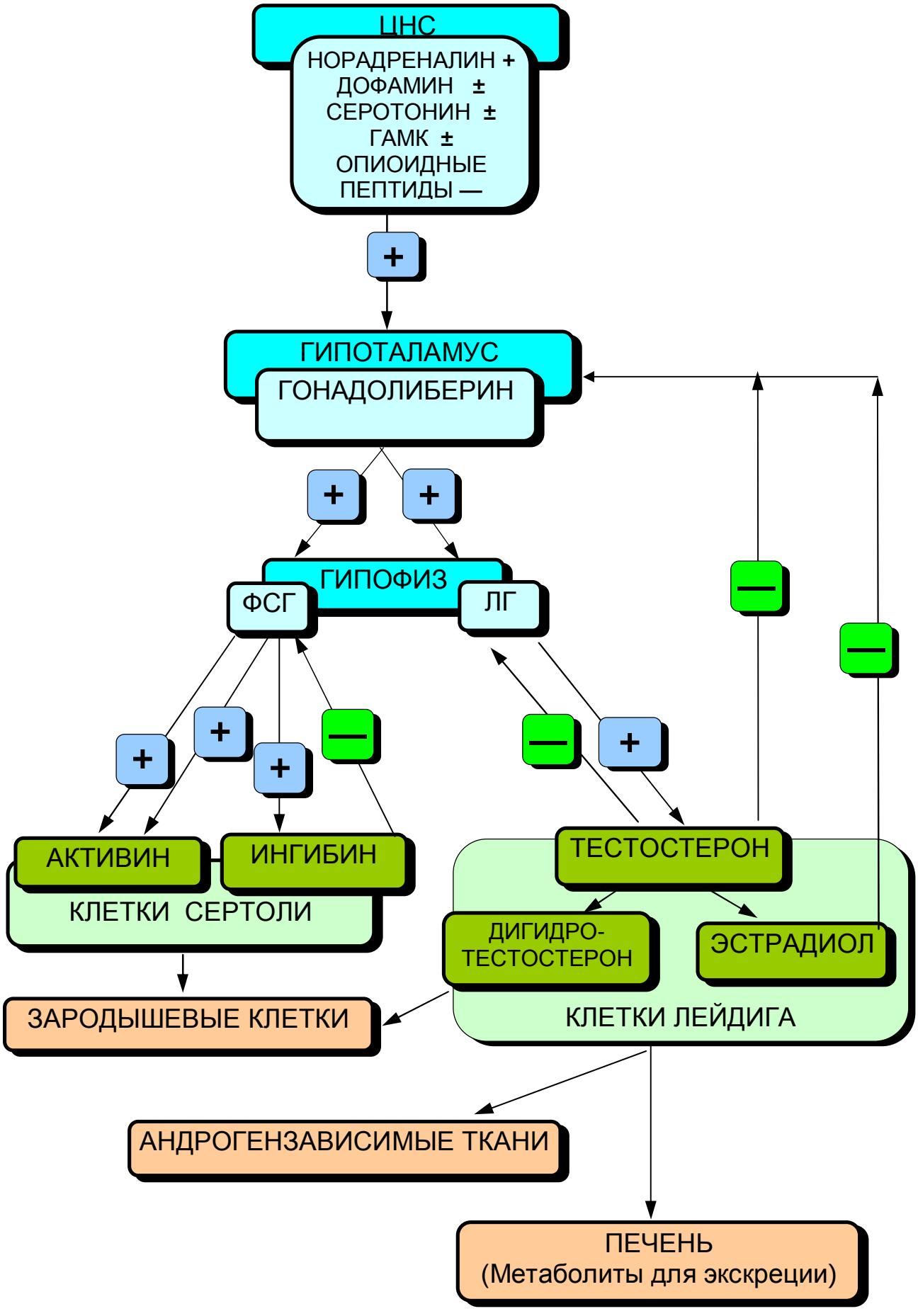
Дополнительное значение в регуляции андрогенеза в мужском организме имеет пролактин (ПРЛ), способствующий увеличению числа рецепторов к ЛГ на клетках Лейдига, повышая тем самым их чувствительность к гонадотропинам и синтез андрогенов. Кроме того ПРЛ

стимулирует стероидогенез в семенниках и чувствительность андрогензависимых тканей к тестостерону.

В печени андрогены превращаются в неактивные сульфаты и глюкурониды и выводятся преимущественно с мочой в виде 17-кетостероидов (17-КС).

Схема 7.2.

Регуляция гормональной функции семенников


ЦНС
НОРАДРЕНАЛИН +
ДОФАМИН ±
СЕРОТОНИН ±
ГАМК ±
ОПИОИДНЫЕ
ПЕПТИДЫ —
+
ГИПОТАЛАМУС
ГОНАДОЛИБЕРИН
+
+
ГИПОФИЗ
ФСГ
ЛГ
—
—
+
+
+
—
—
+
АКТИВИН
ИНГИБИН
КЛЕТКИ СЕРТОЛИ
ТЕСТОСТЕРОН
ДИГИДРО-
ТЕСТОСТЕРОН
ЭСТРАДИОЛ
КЛЕТКИ ЛЕЙДИГА
ЗАРОДЫШЕВЫЕ КЛЕТКИ
АНДРОГЕНЗАВИСИМЫЕ ТКАНИ
ПЕЧЕНЬ
(Метаболиты для экскреции)

Хотя гипоталамо-гипофизарная регуляция половой функции осуществляется по классической схеме, основанной на принципах прямой и обратной связи, она имеет уникальную особенность - волнообразный характер активности. Первый пик повышенной активности, как уже указано, относится к эмбриональному периоду, и у плодов мужского пола повышенный уровень андрогенов и АМГ обеспечивает нормальную дифференцировку семенников, внутренних и наружных половых органов.

В течение первой недели жизни из организма новорожденного интенсивно выводятся гормоны плацентарного происхождения (прогестерон, эстрогены, плацентарный лактоген, ХГ, ПРЛ), в результате чего уровни гонадотропных гормонов и тестостерона в крови снижаются, а затем начинают повышаться, и с 12 дня и примерно до 6-месячного возраста наблюдают второй период повышенной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. У мальчиков уровни ЛГ и ФСГ нарастают постепенно, достигая максимальных значений к 3-месячному возрасту и постепенно снижаются к 6 месяцам. Уровень тестостерона в крови в этот период достигает нижней границы нормы для взрослых мужчин. Именно в этом возрасте в результате высокой чувствительности клеток Лейдига к экзогенному ХГ наиболее эффективно консервативное лечение крипторхизма.

Период постнатальной активации гипоталамо-гипофизарной системы сменяется длительным периодом торможения. Со второго полугодия жизни снижается активность центров гипоталамуса, контролирующих секрецию гонадотропинов, в результате снижаются уровни ЛГ, ФСГ и тестостерона в крови. *Период физиологического "покоя"* или «ювенильной паузы» продолжается до конца препубертатного периода (около 9-10 лет).

Период полового созревания начинается с постепенного снижения сдерживающего влияния ЦНС и чувствительности гипоталамо-гипофизарного комплекса к отрицательному влиянию половых стероидов, что сопровождается увеличением секреции ЛГ и ФСГ, формированием связанной со сном импульсной секреции ЛГ и повышением продукции андрогенов семенниками. Одновременно увеличивается секреция андрогенов корой надпочечников.

В пубертатном периоде под влиянием андрогенов происходит рост внутренних и наружных половых органов, придаточных желез, формируются вторичные и третичные половые признаки, повышается продукция СТГ и ускоряется линейный рост, развитие мышц, распределение жировой ткани. Кроме того, начинают созревать зародышевые клетки и формируются зрелые сперматозоиды.

7.2. Диагностика нарушений полового развития у мальчиков.

Исследование функции гонад у мальчиков включает:

1. Оценку состояния семенников, стадии полового развития, типа телосложения, роста и "костного" возраста.
2. Исследование содержания гонадотропных и половых гормонов в крови и экскреции их метаболитов с мочой с учетом суточных ритмов.
3. Проведение функциональных проб для оценки стероидогенеза в гонадах и состояния гипоталамо-гипофизарной системы.
4. Визуализацию гонад и внутренних половых органов у мальчиков (ультрасонография). Этот метод может быть использован у мальчиков с крипторхизмом, а так же у детей с неясным полом
5. Диагностическую лапароскопию или лапаротомию обязательно проводят у больных с гермафродитизом и врожденным крипторхизмом с подозрением на брюшную ретенцию яичка (яичек).
6. У подростков старше 16 лет иногда исследуют сперматограмму.
7. Цитогенетическое исследование показано всем детям с аномальным строением наружных гениталий, задержкой полового развития, гетеросексуальным половым рразвитием. Определяют кариотип и (или) X и Y хроматин. В ряде случаев показано молекулярно-генетическое исследование половых хромосом.
8. При подозрении на опухоль, дисгенезию яичек, а так же у взрослых при бесплодии проводят биопсию гонад.

7.2.1. *Оценка полового развития мальчиков*

Оценку размеров, положения, формы, консистенции семенников, степени развития наружных половых органов, выраженности вторичных и третичных половых признаков проводят путем осмотра, пальпации семенников, измерения размеров яичек и полового члена.

Нормальное половое созревание у мальчиков обычно начинается между 9 и 14 годами, в среднем в 11,5-12 лет, причем у 98% первым признаком пубертата является увеличение размеров яичек (продольный размер - 2,5 см и более). Примерно через 6-12 месяцев начинается рост волос на лобке, а через 12-18 месяцев - увеличение размеров полового члена (таблицы 7.1., 7.2., 7.3.). В течение периода полового созревания выделяют 5 стадий, каждая из которых характеризуется совокупностью признаков: степенью развития *наружных гениталий* (G I-V), *лобкового* (P I-V) и *подмышечного* (A I-III) *оволосения,* а у юношей и степенью оволосения на лице (F I-V). Кроме того, учитывают время появления первой поллюции, выраженность третичных половых признаков (мутация голоса, acnae, изменение щитовидного хряща), пубертатного ускорения роста, маскулинизации телосложения (таблицы 7.4., 7.5., 7.6.).

Таблица 7.1.

Размеры наружных половых органов мальчиков
(Л.М. Скородок, О.Н. Савченко, 1984).

Возраст	Половой член (см)*				Продольный размер яичек (см)				Поперечный размер яичек (см)			
	длина		диаметр		правое		левое		правое		левое	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
7 лет	3,3	0,8	1,3	0,2	1,9	0,2	2,1	0,3	1,3	0,2	1,4	0,2
8 лет	3,2	0,8	1,1	0,2	1,8	0,4	1,9	0,4	1,2	0,3	1,2	0,3
9 лет	3,2	0,6	1,5	0,2	2,0	0,3	2,0	0,3	1,4	0,2	1,4	0,2
10 лет	3,5	0,7	1,6	0,2	2,1	0,2	2,1	0,2	1,5	0,2	1,5	0,2
11 лет	3,5	0,6	1,6	0,2	2,3	0,3	2,2	0,4	1,7	0,2	1,6	0,2
12 лет	3,8	0,9	1,9	0,3	2,7	0,5	2,8	0,6	2,1	0,5	2,0	0,5
13 лет	6,3	1,7	2,3	0,3	3,6	0,4	3,7	0,4	2,5	0,4	2,6	0,4
14 лет	6,5	1,5	2,6	0,5	3,7	0,6	3,8	0,6	2,8	0,5	2,9	0,6
15 лет	7,2	1,3	2,8	0,4	4,0	0,6	4,1	0,6	3,1	0,3	3,1	0,2
16 лет	7,6	1,3	2,8	0,5	4,0	0,5	4,1	0,5	3,1	0,3	3,2	0,4
17 лет	8,7	0,5	3,2	0,3	4,2	0,3	4,3	0,3	3,2	0,4	3,2	0,4

* Длину полового члена измеряют без учета крайней плоти от лонной кости до венечной борозды.

Таблица 7.2.

Средний объем яичек у мальчиков в зависимости от стадии полового развития по данным разных авторов.

Средний объем яичка ($см^3$), измеренный различными методами	Стадия полового развития (J.Tanner,1966).				
	I	**II**	**III**	**IV**	**V**
Орхидометр (M.A. Zachmann)	2,5	3,4	9,1	11,8	14,0
Орхидометр (P.E. Waater)	1,8	4,2	10,0	11,0	15,0
Кронциркуль (P.E. Waater)	1,8	5,0	9,5	12,5	17
Орхидометр (Л.М. Скородок, О.Н. Савченко)	1-3	4-6	6-10	12-15	15-25

Таблица 7.3.

Длина полового члена у здоровых мальчиков и мужчин
(P.A. Lee et al., 1980)

Возраст	Длина полового члена (см)		
	M	SD	M - 2,5SD*
Недоношенные новорожденные			
30 недель	2,5	0,4	1,5
34 недели	3,0	0,4	2,0
Доношенные новорожденные	3,5	0,4	2,5
0-5 месяцев	3,9	0,8	1,9
6-12 месяцев	4,3	0,8	2,3
1-2 года	4,7	0,8	2,6
2-3 года	5,1	0,9	2,9
3-4 года	5,5	0,9	3,3
4-5 лет	5,7	0,9	3,5
5-6 лет	6,0	0,9	3,8
6-7 лет	6,1	0,9	3,9
7-8 лет	6,2	1,0	3,7
8-9 лет	6,3	1,0	3,8
9-10 лет	6,3	1,0	3,8
10-11 лет	6,4	1,1	3,7
11-13 лет	6,5	1,3	3,4
13-15 лет	7,0	1,2	4,0
15-16 лет	9,0	1,6	5,0
16-18 лет	10,0	1,7	5,7
Взрослые	13,3	1,6	9,3

*Минимальный нормальный показатель

Таблица 7.4.

Степени выраженности полового оволосения и развития наружных гениталий у мальчиков и подростков (J.Tanner,1966).

Степень	Лобковое оволосение (P)	Подмышечное оволосение (A)	Состояние наружных гениталий(G)	Оволосение лица (F)
I	Отсутствует	Отсутствует	Половой член и мошонка детские.	Отсутствует
II	Единичные прямые или слегка вьющиеся, слабо пигментированные волосы у корня полового члена	Единичные прямые волосы в подмышечных впадинах	Увеличение и гиперемия мошонки. Заметного роста полового члена нет	Начало роста стержневых волос на верхней губе.
III	Волосы более толстые, вьющиеся,	Вьющиеся волосы в подмышечных	Рост полового члена в длину и увеличение его	Продолжается рост волос на

	распространяются за лонное сочленение	впадинах	диаметра. Дальнейшее увеличение мошонки	верхней губе, появляются единичные волосы на подбородке
IV	Оволосение как у взрослого, не распространяется на медиальную поверхность бедер		Дальнейшее увеличение диаметра и длины полового члена, размеров мошонки, пигментация половых органов.	Начало роста волос на щеках и шее.
V	Распространение волос на живот и внутреннюю поверхность бедер	-	Размеры и форма гениталий как у взрослого	Волосяной покров на лице как у взрослого

Таблица 7.5.

Оценка стадии полового развития

(J.Tanner,1980; Л.М. Скородок, О.Н. Савченко, 1984).

Стадия	**Возраст (годы)**	**Степень развития гениталий**	**Объем яичка ($см^3$)**	**Размеры полового члена (см)**		**Степень оволосения**		
				Длина	**Диаметр**	**Лобковое**	**Аксиллярное**	**На лице**
I-а	7-10	GI	1-3	3,5-4,5	1,0-1,5	PI	AI	FI
I-б	11-13	GII	4-6	4,0-4,5	1,5-2,0	PI	AI	FI
II	12-14	GII	6-10	4,0-5,0	1,5-2,0	PII	AI	FI
III	13-15	GIII	12-15	5,0-7,0	2,5-3,0	PIII	AII	FII
IV	14-16	GIV	15-25	6,0-9,0	3,0-4,0	PIV	AIII	FIII
V	16-18	GV	15-25	6,0-12,0	3,5-5,5	PV	AIII	FIV

Таблица 7.6.

Средние сроки появления признаков полового созревания

(Л.М. Скородок, О.Н. Савченко, 1984).

Степень развития признака по J. Tanner	Средний возраст (годы)	SD
GII	11,6	1,07
GIII	12,8	1,04
GIV	13,8	1,02
GV	14,9	1,1
PII	13,4	1,09
PIII	13,9	1,04
PIV	14,4	1,08
PV	15,2	1,07

AII	13,6	1,03
AIII	14,8	0,99
Пик скорости роста	14,0	0,92
Первые поллюции	14,9	1,3

7.2.2. *Исследование содержания гонадотропных и половых гормонов в крови и экскреции их метаболитов с мочой.*

Лабораторные исследования включают определение общего тестостерона (Т), свободного тестостерона (FT), дигидротестостерона (ДГТ), эстрадиола ($Э_2$), секс-связывающего глобулина, базальных и стимулированных уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ), дегидроэпиандростерона (ДЭАС) в крови (глава 4), экскреции 17-КС с мочой (глава 4).

Таблица 7.7.

Уровни гонадотропных и половых гормонов в крови у здоровых мальчиков (пределы нормальных значений от-2 - +2SD) (Н.У. Тиц, 1997).

Возраст	ЛГ(МЕ/л) *	ФСГ(МЕ/л)**	Т общий (нмоль/л)	FT (пмоль/л)	$Э_2$ (пмоль/л)	ДГТ (нмоль/л)
Пуповинная кровь	0,04-2,6	0,05-4,7	0,45-1,91	17,4-76,3	11010-106430	0,07-0,28
Недоношенные новорожденные			1,28-6,87			0,34-1,82
Доношенные новорожденные	4,6-14	0,2-5,0	2,6-13,9	5,2-107,5	37-117	0,17-2,06
1-5 мес.	0,02-8,0	0,19-11,3	0,03-6,14	11,5-62,5		
6-11 мес.	0,02-8,0	0,19-11,3	0,07-0,24	1,4-16,6		
1-10 лет	0,04-3,6	0,3-4,6	0,07-1,04	0,3-11,1	<55	<0,1
Стадия полового развития по Tanner						
I	0,04-3,6	0,3-4,6	0,07-0,80	2,1-19,8	11-55	<0,1
II	0,26-4,8	0,3-4,6	0,17-2,43	4,9-541	11-37	0,1-0,58
III	0,56-6,3	1,24-6,8	0,52-9,72	4,9-541	18-55	0,27-1,14
IV	0,56-7,8	1,53-15,4	3,64-18,91	278-552	11-147	0,76-1,79
V	0,56-7,8	1,53-6,8	9,19-27,76	278-552	55-165	0,83-2,24
Взрослые	1,24-7,8	1,42-15,4	0,52-38,17	174-729	37-184	1,03-2,92

* - ВОЗ, первый международный референтный препарат ЛГ

** - ВОЗ, второй международный референтный препарат ФСГ/ЛГ

Таблица 7.8.

Уровни пролактина (ПРЛ) в крови у мальчиков (РИА).

(Н.У. Тиц, 1997).

Возраст	Уровень ПРЛ в крови	
	мкг/л (референтные пределы)	мМЕ/мл (M ± SD)
Пуповинная кровь	45 - 539	6712 ± 564
1-7 дней	30 - 495	6580 ± 480
1-5мес		400 ± 76
1-2года		240 ± 40
4-8 лет		284 ± 48
Стадия полового развития по J.Tanner		
I	<10	240 ± 20
II-III	<6,1	240 ± 20
IV-V	2,8-11,0	240 ± 20
Взрослые	3,0-14,7	208 ± 20

7.2.3.*Тесты для оценки функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.*

При помощи функциональных проб в андрологии исследуют ответную реакцию клеток Лейдига на стимуляцию (ХГ) и гонадотропинов и пролактина гипофиза на гонадолиберины и ряд других стимуляторов.

- *Тест с гонадолиберином.*

Уровни ЛГ и ФСГ определяют в двух пробах крови - за 15 минут и непосредственно до внутривенного струйного введения гонадолиберина (гонадорелин) в дозе 2,5 мкг/кг (не более100 мкг), затем через 15, 30, 45, 60 и 90 минут после его введения. У здоровых взрослых уровень ЛГ увеличивается в 3-10 раз через 30-45 минут, а ФСГ - в 1,5-3 раза через 30-90 минут.

Проба с гонадолиберином позволяет выявить дефицит ЛГ и ФСГ, нарушение реакции гипофиза на стимуляцию ГРГ у взрослых и подростков. У здоровых мальчиков препубертатного возраста реакция на ГРГ почти отсутствует (таблица 7.9.), поэтому только при задержке полового развития перед самым началом полового созревания проба может оказаться

положительной. Тест с ГРГ не применяют для дифференциальной диагностики гипоталамического и гипофизарного гипогонадизма, поскольку при любой форме реакция может оказаться сниженной.

Осложнения - жажда во время проведения пробы.

Таблица 7.9.

Динамика уровней гонадотропинов в ходе теста стимуляции гонадолиберином у мальчиков. (Н.У.Тиц,1986)*.

Возраст	ЛГ(МЕ/л)				ФСГ (МЕ/л)			
	Базальный		Пик		Базальный		Пик	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	S
Препубертатный	1,8	0,2	4,0	0,3	2,1	0,3	5,1	0,6
Пубертатный	3,1	0,3	12,5	0,8	3,0	2,0	4,6	0,3
Взрослые	12,0	1,5	95,0	7,5	9,0	1,2	19,0	1,8

* Вследствие значительного совпадения ответов у больных с различными заболеваниями гипоталамуса и гипофиза тест более информативен при оценке резервов гипофизарных гонадотропинов, чем для определения локализации дисфункции.

* У детей препубертатного возраста выброс ЛГ больше, чем ФСГ, иногда имеет двуфазный характер.

- *Проба с нафарелином* (D. Ehrmann с соавт.)

Тест с нафарелином (синтетический аналог ГРГ) применяют для диференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма (ИГГ) и задержки полового развития (ЗПР) у мальчиков пубертатного возраста. Определяют уровни ЛГ и ФСГ в крови до пробы и каждые 30 минут в течение 4 часов после подкожного введения нафарелина в дозе 1 мкг/кг. При ЗПР уровень ЛГ повышается до нормальных для мальчиков пубертатного возраста значений, тогда как при гипогонадизме не меняется или повышается незначительно.

- *Проба с тиролиберином* (протирелин).

Для оценки секреции гонадотропных гормонов применяют пробу с введением протирелина (синтетический аналог тиролиберина) в малой дозе, в отличие от исследования тиреотропной функции гипофиза, для которой необходимо использование гораздо более высоких доз (500-600 мкг).

Натощак берут пробу крови из вены для определения пролактина (ПРЛ), затем вводят протирелин в дозе 1 мкг/кг (взрослым 100 мкг) в/в струйно. Через 15 и 30 минут определяют ПРЛ в крови. У здоровых мужчин и подростков уровень ПРЛ повышается более, чем в 3 раза (выше 12-20 нг/мл) через 15-20 минут. Для гипогонадотропного гипогонадизма (ИГГ, гипопитуитаризм, изолированный дефицит ПРЛ) типичен сниженный базальный уровень ПРЛ и сниженный ответ на препарат. При

гипоталамическом поражении реакция обычно бывает замедленной. У подростков с ЗПР базальный уровень ПРЛ обычно нормальный и проба, как у здоровых, чаще положительная.

При исходной гиперпролактинемии сниженная реакция или ее отсутствие позволяют предположить автономную секрецию пролактина (пролактинсекретирующие опухоли). При функциональной гиперпролактинемии ответ как у здоровых.

В ходе теста могут быть тошнота, повышение АД, чувство жара, учащенные мочеиспускания.

- *Тест стимуляции хорионическим гонадотропином для мальчиков.*

Предложено несколько вариантов фунциональной пробы тестикул (ФПТ) с хорионическим гонадотропином. В основе любого варианта ФПТ лежит феномен повышения уровня тестостерона в крови после введения ХГ у здоровых мальчиков, а также больных с вторичным гипогонадизмом и отсутствие реакции или сниженная реакция при первичном гипогонадизме. Кроме того, некоторые варианты пробы применяют для дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и задержки полового развития. Определяют исходный уровень тестостерона в крови, затем через 24-48 часов после последней внутримышечной инъекции ХГ (таблица 7.10.).

Осложнения при проведении пробы бывают редко: возможны аллергические реакции, перекрут (ущемление) эктопированного яичка.

Таблица 7.10.

Оценка ФПТ с хорионическим гонадотропином по данным разных авторов

Вид пробы, автор	Доза ХГ	Т после пробы	Степень повышения Т в крови у здоровых.	Интерпретация ФПТ при заболеваниях
Grant D.B., 1976	1000 ЕД в/м 3 дня подряд	через2 4 часа	Более, чем в 2 раза	Проба отрицательная при первичном гипогонадизме, положительная при гипогонадотропном гипогонадизме
Hall R. et Besser G.M, 1989	2000 ЕД в/м 2 раза с интервалом 72 часа	через4 8 часов	Более, чем в 3 раза	Проба отрицательная или сомнительная при первичном гипогонадизме, положительная при гипогонадотропном гипогонадизме
Zachmann M.,	5000ЕД/м^2	Через	В 5-10 раз.	При ЗПР* тестостерон

1972 (для мальчиков препубертатного возраста)	в/м на 1,3,5,8,10 день	48 часов		повышается как у здоровых, при гипогонадотропном гипогонадизме - менее, чем в 5 раз, при первичном гипогонадизме - не меняется
Н.У. Тиц, 1997	1500 ЕД на 1,3,5 день	Через 24 часа	До 8-10 лет - в 2-10 раз; при I-II стадии пубертата - в 5-10 раз; при III-V стадии - в 2-3 раза. Пик выше 10 нмоль/л.	При ЗПР тестостерон повышается до 10 нмоль/л и более, при гипогонадотропном гипогонадизме - ниже 5 нмоль/л, при первичном гипогонадизме - не меняется
Л.М. Скородок, О.Н. Савченко, 1984 *Однодневный тест*	2000 ЕД/м^2 в/м однократно.	Через 48 часов	В 2 раза и более у мальчиков 11-14 лет, у допубертатных детей повышения может не быть.	Тест положительный при ЗПР, чаще у мальчиков 12-14 лет, отрицательный при гипогонадизме.
Л.М. Скородок, О.Н. Савченко, 1984 *Трехдневный тест*	1500 ЕД/м^2 в/м 3 дня подряд	Через 24 часа	В 2 раза и более и достигает нормальных для возраста значений	Тест положительный при ЗПР, отрицательный при первичном гипогонадизме и сомнительный при гипогонадотропном гипогонадизме.

* ЗПР - задержка полового развития

7.2.4. *Другие исследования*

Визуализация гонад и внутренних половых органов при помощи УЗИ в допубертатном возрасте не информативна. При подозрении на брюшную ретенцию яичек и при гермафродитизме рекомендуют обязательную диагностическую лапароскопию или лапаротомию с последующим гистологическим исследованием биоптата или удаленных органов.

Таблица 7.11.

Физико-химическое и биологическое исследование эякулята

(О.Л. Тиктинский, 1990.).

Исследование	Нормальные величины
Объем (мл)	3-5

Вязкость (отн.ед.)	6,0-6,6
Общее число сперматозоидов (млн)	250-300
Число сперматозоидов (млн/мл)	60-120
Подвижные сперматозоиды (%)	75-80
Морфологически нормальные сперматозоиды (%)	81
Клетки сперматогенеза (%)	1-2
pH	7,2-7,6
Фруктоза (ммоль/л)	>10
Лимонная кислота (ммоль/л)	>20
Витамин С (мкмоль/л)	148-200
Кислая фосфатаза простатическая (МЕ/л)	200
Общий белок (г/л)	30-50
Подвижность (в баллах) 0-отсутствует 1-плохая 2-умеренная 3-хорошая 4-отличная	3 и 4 балла не менее70%
Число лейкоцитов в 1 мм^3	<2000

Поражение репродуктивной системы может сопровождаться нарушением секреции тестостерона или чувствительности к нему. В зависимости от клинических проявлений и степени нарушения секреции половых гормонов можно выделить:

1. Заболевания, обусловленные снижением секреции тестостерона или чувствительности к нему.
2. Заболевания с повышением секреции половых гормонов.
3. Аномалии половых органов без нарушения секреции тестостерона.
4. Заболевания с неопределенным строением гениталий - гермафродитизм (глава 10).

7.3. ГИПОФУНКЦИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Гипофункция гонад у мальчиков - снижение секреции андрогенов или чувствительности к ним - проявляется двумя синдромами – ***гипогонадизмом и задержкой полового развития (ЗПР)****.*

7.3.1. ***Гипогонадизм*** у лиц мужского пола развивается в результате стойкого, часто необратимого снижения секреции тестостерона. Общие

причины гипогонадизма у детей могут быть связаны с внутриутробным или постнатальным поражением гонад - *первичный или гипергонадотропный гипогонадизм;* изолированным или в сочетании с другими тропными гормонами нарушением секреции гонадотропинов в результате врожденного или приобретенного поражения гипофиза (*вторичный гипогонадизм*) или гипоталамуса (*третичный гипогонадизм*). Две последние формы характеризуются снижением секреции гонадотропинов и их иногда объединяют под названием *гипогонадотропный гипогонадизм.* Гипогонадизм может быть самостоятельным заболеванием (изолированный гипогонадизм), или одним из симптомов в структуре врожденных или приобретенных, в том числе эндокринных заболеваний (*симптоматический гипогонадизм).* Иногда у детей и подростков выявляют *гиперпролактинемический гипогонадизм* (глава 9). Причины и клинические особенности наиболее распространенных форм гипогонадизма приведены в таблице 7.12.

Таблица 7.12.

Классификация и характеристика основных форм гипогонадизма у мальчиков.

Название формы	Этиология
I. ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫЙ (ПЕРВИЧНЫЙ) ГИПОГОНАДИЗМ	
1.Врожденная анорхия (синдром анорхизма).	Внутриутробное, возможно, генетически детерминированное поражение семенников.
2.Первичная гипоплазия яичек	Этиология неизвестна. Предполагают возможность врожденной и приобретенной формы.
3.Синдром Клайнфельтера и другие сходные синдромы	Кариотип 47,XXY, 48,XXXY, 49,XXXXY (синдром Жозефа) или мозаицизм. Встречается с частотой 1:500 лиц мужского пола.
4.Первичная недостаточность клеток Лейдига	Генетически обусловленные дефекты биосинтеза тестостерона.
5.Синдром Нунан	Частота 1:16000 лиц мужского пола. Аутосомно-доминантный тип наследования, но кариотип нормальный.
6. Первичная недостаточность канальцев (Сертоли-клеточный синдром дель-Кастильо)	Предполагается сцепленное с Х-хромосомой наследование.
7.Приобретенные формы анорхизма или гипоплазии яичек	Развивается вследствие хирургической или травматической кастрации, вирусного орхита (эпидемический паротит, Коксаки В, ECHO и др.), лучевого или медикаментозного поражения гонад..

II. ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ (ВТОРИЧНЫЙ И ТРЕТИЧНЫЙ) ГИПОГОНАДИЗМ	
1.Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (ИГГ) а) с пониженной продукцией ЛГ и ФСГ	Наследуется аутосомно-рецессивно. Чаще обусловлен нарушением секреции ГРГ в результате блокирующих мутаций ГРГ-рецепторного гена, приводящих к нарушению связывания ГРГ с рецептором на гонадотропинсекретирующих клетках гипофиза. Возможно, у части больных имеется вариант синдрома Kallmann.
б) с пониженной продукцией ЛГ (синдром Paskuliany, синдром фертильных евнухов)	Обусловлен недостаточностью ЛГ гипофиза вследствие мутации в гене β-субъединицы ЛГ.
в) с пониженной продукцией ФСГ	Обусловлен недостаточностью ФСГ гипофиза вследствие мутации в гене β-субъединицы ФСГ, приводящей к неспособности связываться с α-субъединицей и образовывать активный гормон.
2. Идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм	
3. Адипозо-генитальная дистрофия (синдром Бабинского-Фрелиха)	Развивается в результате инфекционного, травматического, в том числе хирургического, лучевого поражения ЦНС, но чаще причиной бывает опухоль гипоталамо-гипофизарных отделов мозга, гистиоцитоз Х. Может развиваться у больных гемохроматозом и большой талассемией.
4. Синдром Kallmann I, II и III.	I тип обусловлен мутациями в гене KALIG1(Xp22.3). Тип наследования - аутосомно-рецессивный. При II типе отмечается генетическая гетерогенность, при III типе - Х-сцепленнный рецессивный и аутосомно-доминантный типы наследования. При всех вариантах нарушена миграция гонадолиберинсекретирующих нейронов в обонятельные луковицы и далее в гипоталамус. Дефекта гена ГРГ нет.
5. Синдром Prader- Willi	У большинства обнаруживают делецию 15q 11.2-q13 отцовской хромосомы или дисомию того же фрагмента 15 хромосомы материнского происхождения. Частота – 1:25000.
6. Синдром Laurence- Moon.	Заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования.
7. Синдром Bardet- Biedl.	Заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Выделяют три генетические формы: BBS1 картирован 11q; BBS2 -16q21; BBS3 -3p.
8. Гипопитуитаризм	Один из наследственных вариантов обусловлен мутациями гена PROP1, приводящими к нарушению дифференцировки клеток аденогипофиза, в том числе гонадотрофов (глава 1).
9. Синдром Rod	Сцепленный с полом рецессивный или доминантный тип наследования.
10. Синдром Meddok.	Мутации гена DAXI, контролирующего эмбриональное развитие аркуатных ядер

	гипоталамуса и надпочечников.
11. Другие формы гипогонадизма.	Гипогонадизм при гермафродитизме и др.
III. ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИЙ ГИПОГОНАДИЗМ	
1.Микро- или макропролактинома.	У мальчиков встречается редко.

Клиника разных форм гипогонадизма достаточно однообразна и зависит от возраста больного и времени начала заболевания. Объем яичек у мальчиков уменьшен, они могут быть расположены в мошонке, но чаще первым симптомом врожденного гипогонадизма является внемошоночное расположение семенников (одно- или двусторонний крипторхизм). Иногда яички аплазированы, часто имеют плотную или дряблую консистенцию, в пубертатном возрасте не происходит их увеличения. Половой член уменьшен в размерах, мошонка без складок, подтянута, вторичные половые признаки в пубертатном возрасте отсутствуют или выражены слабо.

Недостаточность андрогенов приводит к постепенному формированию экстрагенитальных симптомов гипогонадизма: евнухоидизма, ожирения, уменьшения костной и мышечной массы, нередко высокорослости. Евнухоидные пропорции тела характеризуются удлинением конечностей при относительно коротком туловище, преобладанием ширины таза над шириной плеч. Ожирение может возникнуть еще в допубертатном возрасте, но чаще небольшой степени, поскольку увеличение жировой массы сочетается со слабым развитием мышц и уменьшением костной массы. Типично перераспределение жировой ткани по феминному типу с преимущественным отложением в области бедер, живота, груди (ложная гинекомастия), иногда бывает истинная гинекомастия. Как правило, в детстве больные растут нормально, но в связи с задержкой формирования костной ткани и отставанием дифференцировки скелета, рост продолжается дольше обычного и их окончательный рост может быть высоким. Мышцы слабые, дряблые. Экстрагенитальные признаки гипогонадизма обычно начинают формироваться в 9-12 лет и становятся очевидными у подростков старше 13-14 лет, редко в более раннем возрасте.

Симптоматический гипогонадизм чаще диагностируют в раннем возрасте, и основанием для диагностики заболевания обычно бывает сочетание ряда фенотипических признаков, пороков развития и симптомов, не обусловленных гипогонадизмом. Клинические особенности разных форм гипогонадизма приведены в таблицах 7.13., 7.14.

Таблица 7.13.

Наиболее частые симптомы гипогонадизма у мальчиков.

Возраст	Симптомы
Младенческий	• Крипторхизм

	• Микропенис • Гипоплазия мошонки • Некоторые стигмы дисэмбриогенеза и пороки развития, характерные для симптоматического гипогонадизма.
Допубертатный	• Крипторхизм, микрогенитализм • Ускоренный (реже замедленный или средний) рост • Ожирение • Некоторые стигмы дисэмбриогенеза, задержка психо-моторного развития и пороки развития, характерные для симптоматического гипогонадизма.
Пубертатный	• Крипторхизм, микрогенитализм • Отсутствие увеличения яичек и наружных гениталий • Отсутствие вторичных половых признаков • Диспропорциональное (чаще евнухоидное) телосложение. • Ожирение с феминным типом отложения жира • Гинекомастия
Взрослые	• Уменьшение размеров яичек • Инволюция вторичных половых признаков • Ожирение с феминным типом отложения жира • Гинекомастия • Отсутствие эрекций

Таблица 7.14.

Характеристика основных форм гипогонадизма у мальчиков.

Название формы	Размеры и расположение гонад	Наружные половые органы	Вторичные половые признаки	Другие симптомы
I. ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫЙ (ПЕРВИЧНЫЙ) ГИПОГОНАДИЗМ				
1.Врожденная анорхия (синдром анорхизма)	Яички в мошонке и паховых каналах отсутствуют с рождения.	При рождении наружные половые органы сформированы правильно, обычных размеров, но иногда размеры полового члена и мошонки уменьшены.	Половое созревание в пубертатном возрасте отсутствует, но иногда появляется скудное половое оволосение	В допубертатном возрасте рост средний, телосложение маскулинное. В препубертатном и пубертатом возрасте появляется ожирение, ускорение роста,

2.Первичная гипоплазия яичек	При рождении яички в мошонке. Иногда в раннем возрасте бывает водянка яичек. В допубертатном возрасте типична псевдоретенция яичек при нормальных или уменьшенных их размерах. Гипоплазия семенников становится очевидной в пубертатном возрасте.	Наружные половые органы сформированы правильно. В допубертатном возрасте их размеры нормальные или уменьшенные, но отсутствует их увеличение в пубертатном возрасте.		формируются евнухоидный тип телосложения. Интеллект нормальный.
3.Синдром Клайнфельтера и другие сходные синдромы	В пубертатном возрасте наиболее типичный признак - уменьшенные и плотные яички. Иногда при рождении имеется крипторхизм.	В большинстве случаев развитие полового члена и мошонки нормальное и имеются их пубертатные изменения. Иногда возможен микрогенитализм.	Вторичные половые признаки могут быть нормальными, слабо развитыми или отсутствовать. В пубертатном возрасте типичны высокорослость, ожирение, гинекомастия и евнухоидизм.	В допубертатном возрасте обращает внимание ускоренный рост и нарушения поведения. У взрослых мужчин почти всегда обнаруживают бесплодие.
4.Первичная недостаточность клеток Лейдига	Яички уменьшены, возможен крипторхизм.	При рождении наружные гениталии сформированы правильно, отсутствует их пубертатное увеличение.	Клиника евнухоидизма с ожирением, недоразвитием половых органов, отсутствием полового оволосения формируется в пубертатном возрасте.	
5.Синдром Нунан	У части мальчиков может быть крипторхизм.	Может быть микропенис и гипоплазия мошонки.	У части больных клиника евнухоидизма формируется в пубертатном возрасте.	Крыловидные складки на шее, треугольное лицо, вальгусная деформация локтевых суставов, низкорослость, лимфатические отеки кистей и стоп, птоз, впалая грудная клетка, пороки правых отделов сердца, умственная

				отсталость.
6. Первичная недостаточность канальцев (Сертоли-клеточный синдром дель-Кастильо)	Заболевание в детском возрасте не диагностируют, поскольку в половом и физическом развитии отклонений нет. У подростков и взрослых отмечают уменьшение размеров яичек при нормальном развитии наружных гениталий и вторичных половых признаков. Крипторхизм бывает редко. Диагностируют у взрослых с бесплодием.			
7.Приобретенные формы анорхизма или гипоплазии яичек	При возникновении в допубертатном возрасте - отсутствуют признаки полового созревания. У взрослых происходит инволюция вторичных половых признаков, формируется ожирение и евнухоидизм			
II. ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ (ВТОРИЧНЫЙ И ТРЕТИЧНЫЙ) ГИПОГОНАДИЗМ				
1.Изолированный (идиопатический) гипогонадотропный гипогонадизм (ИГГ) а) с пониженной продукцией ЛГ и ФСГ б) с пониженной продукцией ЛГ (синдром Paskuliany, синдром фертильных евнухов) в) с пониженной продукцией ФСГ	Чаще всего выявляют одно- или двусторонний крипторхизм с паховой дистопией гипоплазированных яичек. В ряде случаев имеется только уменьшение размеров яичек, а при изолированном дефиците ЛГ размеры яичек могут быть нормальными.	При рождении выявляют микропенис и недоразвитие мошонки. В пубертатном возрасте отсутствует их увеличение.	В препубертатном возрасте типично ожирение, в дальнейшем - евнухоидизм, отсутствие полового созревания.	Больные чаще высокого роста, интеллект нормальный.
2.Адипозо-генитальная дистрофия (синдром Бабинского-Фрелиха)	Яички при рождении в мошонке, у подростков их размеры уменьшены, возможна псевдоретенция.	У подростков нет пубертатных изменений, у взрослых обычно отсутствуют эрекции, исчезает складчатость и пигментация мошонки.	Вторичные половые признаки отсутствуют или исчезают	Гипогонадизм, как правило, сочетается с ожирением, снижением скорости роста, иногда гипотиреозом, несахарным диабетом, нарушением зрения, неврологической симптоматикой в различных комбинациях.
3.Синдром Kallmann I, II и III.	Чаще всего выявляют одно- или двусторонний крипторхизм с паховой дистопией гипоплазированных яичек. В ряде случаев имеется	При рождении выявляют микропенис и недоразвитие мошонки. В пубертатном возрасте отсутствует их увеличение.	.При всех вариантах синдрома отсутствуют вторичные половые признаки и имеется **аносмия** в результате агенезии обонятельных центров мозга. Кроме того, при I типе бывают билатеральная синкинезия, атаксия, агенезия почки; при II типе - умственная отсталость, атрезия хоан, нейросенсорная глухота, пороки	

	только гипоплазия яичек.		сердца, низкий рост; при III типе - расщелины губы и неба, гипотелоризм, агенезия почки.	
4.Синдром Prader-Willi	Двусторонний крипторхизм и гипоплазия яичек с рождения.	Половой член и мошонка резко гипоплазированы, отсутствуют их пубертатные изменения.	Вторичные половые признаки отсутствуют	В раннем возрасте имеется мышечная гипотония вплоть до атонии, снижение рефлексов. С 2-3 месяцев появляется полифагия, высокий болевой порог, олигофрения. С 1-1,5 лет развивается диэнцефальное ожирение, а в подростковом возрасте - сахарный диабет.
5.Синдром Laurence- Moon.	Двусторонний крипторхизм и микроорхидизм с рождения.	Половой член и мошонка резко гипоплазированы, отсутствуют их пубертатные изменения.	Вторичные половые признаки отсутствуют	Типичные признаки проявляются в первые годы жизни - олигофрения, спастическая параплегия, пигментная ретинопатия.
6.Синдром Bardet-Biedl.	Двусторонний крипторхизм и микроорхидизм с рождения.	Половой член и мошонка резко гипоплазированы, отсутствуют их пубертатные изменения.	Вторичные половые признаки отсутствуют	Типичны ожирение, олигофрения, полидактилия, пигментная ретинопатия.
7.Гипопитуитаризм	При врожденных формах иногда бывает крипторхизм и микроорхидизм. В пубертатном возрасте нет увеличения яичек.	При врожденных формах обычно бывает микропенис и гипоплазия мошонки. Пубертатные изменения отсутствуют.	Вторичные половые признаки отсутствуют или скудные.	Обязательные симптомы в детском возрасте - задержка роста с отставанием костного возраста. У подростков и взрослых клиника адипозо-генитальной дистрофии.
8. Синдром Rod	У части больных двусторонний крипторхизм и	Половой член и мошонка гипоплазирован	У большинства мальчиков клиника гипогонадизма	Постоянный симптом - врожденный

	микроорхидизм с рождения.	ы, отсутствуют их пубертатные изменения.	появляется только в пубертатном возрасте. Вторичные половые признаки отсутствуют или скудные.	ихтиоз. Может быть умственная отсталость и эпилепсия.
9. Синдром Meddok.	Двусторонний крипторхизм и микроорхидизм с рождения. У части больных крипторхизма нет.	Половой член и мошонка гипоплазированы, отсутствуют их пубертатные изменения.	Вторичные половые признаки отсутствуют или скудные.	Симптомы первичной врожденной недостаточности надпочечников (см. главу 4).
10.Другие формы симптоматического гипогонадизма.	Клиническая картина определяется основным заболеванием.			
III. ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИЙ ГИПОГОНАДИЗМ				
1.Микро- или макропролактинома.	. У мальчиков симптомы гиперпролактинемического гипогонадизма разнообразны. В части случаев имеется задержка роста, микрогенитализм, отсутствие признаков полового развития пубертатном возрасте. У некоторых подростков микрогенитализм сочетается с ранним половым оволосением, средним или высоким ростом, евнухоидностью, гинекомастией. Возможно сочетание гипогонадзма, ожирения с распределением жира по кушингоидному типу и розовыми стриями. Большинство больных жалуются на слабость, избыточные прибавки массы тела, сонливость. К моменту установления диагноза более 80% пациентов имеют неврологические и зрительные нарушения.			

Лабораторные критерии различных форм гипогонадизма представлены в таблице 7.15.

Таблица 7.15.

Лабораторная диагностика гипогонадизма

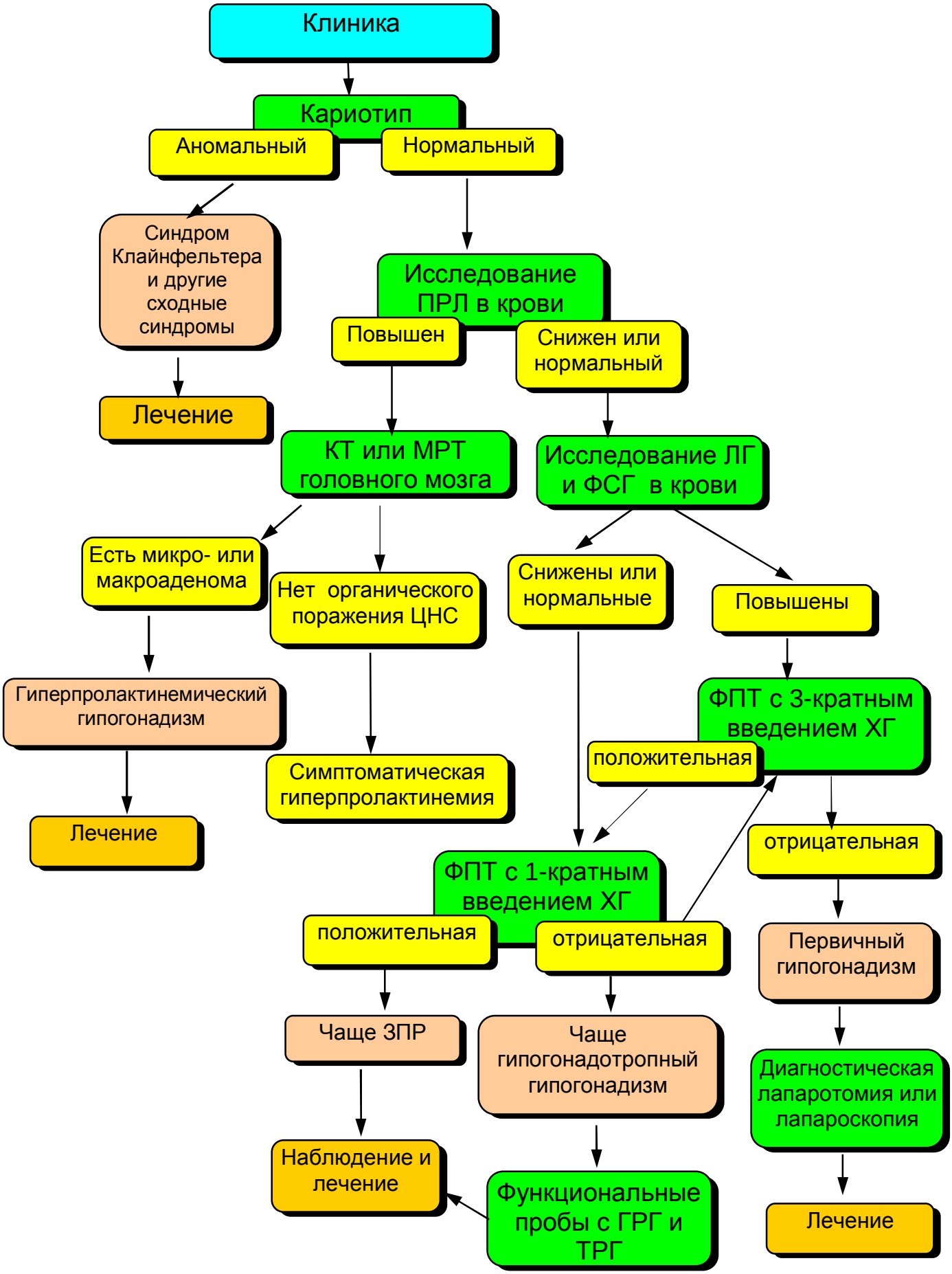
Форма гипогонадизма	Кариотип	Базальные уровни гормонов в крови				Результаты функциональных проб с ХГ	
		ЛГ	ФСГ	ПРЛ	Т	с 1-кратным введением	с 3-5-кратным введением
I. ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫЙ (ПЕРВИЧНЫЙ) ГИПОГОНАДИЗМ							
1. Синдром анорхизма*	46,XY	↑↑	↑↑	N	↓↓	отр.	отр.
2.Первичная гипоплазия яичек	46,XY	↑↑	↑↑	N или↑	↓↓	отр.	отр.
3.Синдром Клайнфельтера и другие сходные синдромы	47,XXY, 48,XXXY, 49,XXXXY или мозаицизм	N, ↓или ↑	↑↑	N	N или↓	отр.	+ или ±

4.Первичная недостаточность клеток Лейдига	46,XY	↑↑	N, или↑	N	↓↓	отр.	отр.
5.Синдром Нунан	46,XY	↑↑	↑↑	N	↓↓	отр.	отр.
6. Первичная недостаточность канальцев (Сертоли-клеточный синдром дель-Кастильо)	46,XY	N, или↑	↑↑	N	N или ↓	+ или ±	+ или ±
7.Приобретенные формы анорхизма или гипоплазии яичек	46,XY	↑↑	↑↑	N	↓↓	отр.	отр.
II. ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ (ВТОРИЧНЫЙ И ТРЕТИЧНЫЙ) ГИПОГОНАДИЗМ							
1.Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (ИГГ)							
а) с пониженной продукцией ЛГ и ФСГ	46,XY	↓↓	↓↓	N или ↓	↓↓	отр.	+ или ±
б) с пониженной продукцией ЛГ	46,XY	↓↓	N	N или ↓	↓↓	+	+ или ±
в) с пониженной продукцией ФСГ	46,XY	N	↓↓	N или ↓	↓↓	отр.	отр. или ±
2.Адипозо-генитальная дистрофия	46,XY	↓↓	↓↓	N, ↑ или ↓	↓↓	+	+ или ±
3.Синдром Kallmann I, II и III.	46,XY	↓↓	↓↓	N или ↓	↓↓	отр.	+ или ±
4.Симптоматический гипогонадизм.	46,XY	↓↓	↓↓	N или ↓	↓↓	отр.	отр. или ±
5.Гипопитуитаризм	46,XY	↓↓	↓↓	N, ↑ или ↓	↓↓	+	+ или ±
III. ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИЙ ГИПОГОНАДИЗМ							
1.Микро- или макропролактинома.	46,XY	↓	↓	↑↑	↓	+	+

- У мальчиков допубертатного возраста уровни гонадотропных гормонов могут быть повышены незначительно.

Схема 7.3.

Алгоритм дифференциальной диагностики гипогонадизма



7.3.2. ***Задержку полового развития*** (ЗПР) определяют как функциональное, темповое запаздывание появления признаков полового созревания более, чем на 2 года по сравнению со средними сроками, т.е. ЗПР характеризуется временной, только в периоде полового созревания, недостаточностью андрогенов. Причины ЗПР зависят от конституциональных особенностей индивидуума (семейная форма) - позднего созревания гонадостата (системы, регулирующей функцию гонад) и рецепторов тканей-мишеней, взаимодействующих с гонадотропными и половыми гормонами. У части мальчиков причиной ЗПР может быть тяжелая хроническая соматическая (заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, легких, печени, крови и т.д.) или эндокринная (ожирение, гипотиреоз, тиреотоксикоз, гипопаратиреоз, сахарный диабет и т.д.) патология, а так же заболевания ЦНС (последствия травмы, инфекции, гипоксии). Иногда имеется сочетание причин.

ЗПР, в отличие от гипогонадизма, диагностируют только у подростков от 13,5-14 до 16-17 лет, хотя предполагать возможность ретардированного пубертата (угрожаемый по ЗПР) можно у детей 9-11 лет. Нередко один или оба родителя в семье или старшие сибсы имели замедленное половое развитие. Характерно уменьшение размеров наружных гениталий и яичек, хотя их размеры и соответствуют нормальным для допубертатного возраста, позднее появление вторичных половых признаков. Основные симптомы и лабораторные данные при различных формах ЗПР у мальчиков приведены в таблице 7.16.

Таблица 7.16.

Классификация и характеристика основных форм задержки полового развития у мальчиков

Название формы	Характеристика	Лабораторные данные
1.Конституциональная.	Семейная форма ЗПР, обычно сочетающаяся с задержкой роста, но иногда рост может быть средним. Масса тела нормальная или низкая. Телосложение маскулинное, соматической патологии нет. Наружные гениталии сформированы правильно, но соответствуют допубертатным. Часто у мальчиков старше 9-11 лет сохраняется псевдоретенция яичек. Вторичные половые признаки в пубертатном возрасте отсутствуют.	Уровни гонадотропных гормонов и тестостерона в крови соответствуют допубертатным значениям. Тесты с одно- и трехкратным введением хорионического гонадотропина положительные. Половое созревание начинается в 15-17 лет или позже, темпы его обычные. "Костный" возраст отстает от паспортного на 2-3 года.
2.Соматогенная.	Развивается на фоне тяжелой	То же. Степень отставания

	соматической или эндокринной патологии. Клинику определяет основное заболевание. Всегда следует иметь в виду возможность недоедания, гиповитаминоза, дефицита минералов и микроэлементов. Типично правильное строение наружных гениталий и отсутствие признаков полового созревания в пубертатном возрасте.	"костного возраста" от паспортного зависит от тяжести и продолжительности заболевания.
3.Ложная адипозо-генитальная дистрофия.	Развивается у мальчиков с поражением ЦНС инфекционного, гипоксического или травматического генеза, возникшего в любом возрасте, но чаще в перинатальном периоде. В отличие от адипозо-генитальной дистрофии, нарушения гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы имеют преходящий характер и обычно сочетаются с хроническими инфекциями (тонзиллит) и ожирением. Характеризуется ожирением с феминным типом отложения жира, ускоренным ростом, микрогенитализмом, псевдоретенцией яичек, отсутствием вторичных половых признаков в пубертатном возрасте.	Снижен уровень тестостерона и гонадотропных гормонов. Тесты с одно- и трехкратным введением хорионического гонадотропина положительные. Половое созревание начинается после 15-16 лет.
4. Синдром неправильного пубертата.	Характеризуется появлением раннего или своевременного полового оволосения в результате надпочечниковой гиперандрогении при инфантильных размерах семенников и наружных гениталий. Всегда сопровождается ожирением.	Уровень ЛГ повышен или нормальный, ФСГ и тестостерона - низкий. Повышен уровень АКТГ, кортизола и надпочечниковых андрогенов (ДЭА и ДЭАС). Часто определяют умеренную гиперпролактинемию. Проба с хорионическим гонадотропином слабо положительная.

ЗПР чаще бывает самостоятельным синдромом, но может быть одним из симптомов (иногда единственным) гипогонадизма. Поскольку при гипогонадизме требуется длительная, часто пожизненная заместительная

терапия, дифференциальный диагноз с ЗПР в препубертатном и пубертатном возрасте приобретает важное значение. Однако клинические и лабораторные данные не всегда позволяют надежно дифференцировать некоторые формы заболевания, например, изолированный гипогонадотропный гипогонадизм и ложную адипозо-генитальную дистрофию. Поэтому важное значение приобретает наблюдение за больным и эффективностью лечения в динамике и повторное обследование.

Таблица 7.17.

Дифференциальный диагноз некоторых форм гипогонадизма и ЗПР.

Симптомы	Первичная гипоплазия яичек	ИГГ	ЗПР конституционально-соматогенного генеза	Ложная АГД
Рост	Средний или выше среднего		Задержан	Средний или выше среднего
Масса тела	Средняя. Начинает увеличиваться в пубертатном возрасте.	Ожирение с раннего возраста.	Чаще средняя или дефицит массы тела.	Ожирение с раннего возраста.
Нарушения гонад и наружных половых органов.	Уменьшение размеров яичек, часто крипторхизм, микропенис.		Крипторхизма нет (возможна псевдоретенция яичек). Размеры гонад и наружных половых органов соответствуют допубертатному возрасту.	
Вторичные половые признаки	Признаки полового созревания в пубертатном возрасте отсутствуют			
"Костный возраст"	Соответствует паспортному		Отстает от паспортного	Соответствует паспортному
Тест 1-кратным введением ХГ	Отрицательный	Чаще отрицательный	Чаще положительный	
Тест с 3-5-кратным введением ХГ	Отрицательный	Слабо положительный или сомнительный	Положительный	
Суточный ритм ЛГ, ФСГ и Т	Отсутствует	Отсутствует	Появляется за 1-2 года до начала полового созревания	
Уровень ПРЛ в крови	Повышен или нормальный	Снижен	Нормальный	
Проба с нафарелином	Не проводят	Отрицательная	Положительная	
Проба с	Не проводят	Отрицательная	Положительная	

тиролиберином			

Лечение. Мальчикам с *гипергонадотропным гипогонадизмом* в допубертатном возрасте, если необходима коррекция размеров полового члена, проводят лечение анаболическими стероидами в возрастных дозах до получения желаемого результата. Зачатки гонад удаляют или, по возможности, выводят в мошонку.

Начиная с 12-13 лет, назначают постоянную заместительную терапию препаратами тестостерона. Основные препараты приведены в таблице 7.18.

Таблица 7.18.

Фармакокинетика препаратов тестостерона.

Препарат	Форма выпуска	Эффективная доза (для взрослых)	Среднее время циркуляции в крови	Примечание
Препараты для приема внутрь				
Местеролон (Proviron-25) – метаболит 5α-ДГТ	Таблетки 25 мг	75-150 мг/сут в 3 приема	2-6 часов	Не подвергается первичному печеночному метаболизму при приеме внутрь, замещает только ДГТ-зависимые функции, т.е. нет полного спектра эффектов Т, необходимых для длительной заместительной терапии.
Тестостерона ундеканоат (Andriol) – эфир естественного тестостерона	Капсулы 40 мг	80-120 мг/сут в 3 приема	3,7 часа	Не подвергается первичному печеночному метаболизму, однако обладает коротким периодом полувыведения, что требует частого приема препарата в заведомо высоких дозах.
Т-циклодекстрин – эфир естественного тестостерона	Капсулы 40 мг	80-120 мг/сут в 3 приема сублингвально	6 часов	Из-за наличия циклодекстриновой оболочки медленнее, чем андриол метаболизируется в организме. В остальном не отличается от андриола.
Препараты для внутримышечного введения				
Тетрастерон (Sustanon-250, Omnadren-250) – комбинация из 4 эфиров тестостерона	Ампулы 250 мг в 1 мл масляного раствора	250 мг в/м 1 раз в 3-4 недели	21 день	Через 24-48 часов после введения концентрация тестостерона в крови резко увеличивается, постепенно снижается к 10-14 дням и достигает исходной к 21 дню. Наиболее частое побочное

				действие – гинекомастия.
Тестэнат 10% (Testoviron-Depo-100) (Тестостерона энантат 0,11 и тестостерона пропионат 0,024).	Ампулы 100 мг в 1 мл масляного раствора	100 мг в/м 1 раз в 10-14 дней	8,5 суток	Затрудняет использование препарата необходимость сравнительно частых инъекций.
Тестостерона ундеканоат	Ампулы 1000 мг в 1 мл масляного раствора	1000 мг в/м 1 раз в 6-8 недель	34,9 суток	Имеет длительный период полужизни (до 8 недель), а начальный пик концентрации – невысокий, что позволяет избежать осложнений.
Тестостерона буциклат	Ампулы 500 и 1000 мг в 1 мл водной суспензии	500-1000мг в/м 1 раз в 3 месяца	60 суток	Наиболее приемлемый препарат для постоянной заместительной терапии.
Препараты для трансдермального применения				
Андродерм, андропач – пластырь для аппликации на любой участок кожи, кроме мошонки.		Содержит 10 или 15 мг естественного тестостерона, поддерживающего физиологическую концентрацию гормона в течение суток. Смена пластыря производится ежедневно утром.		У 10% больных появляется раздражение кожи.
Тестодерм (TTS) – пластырь для аппликации на мошонку				
Андрактим (2% ДГТ в водно-спиртовом геле)		Наносят на грудную клетку или живот 1 раз в 2-3 дня.		Гель не обеспечивает полный спектр эффектов тестостерона.

Целесообразно начинать заместительное лечение с введения препаратов тестостерона длительного или средней продолжительности действия при внутримышечном их применении, например, тетрастерон (сустанон-250) вводят, начиная с 50 мг 1 раз в месяц. Каждые 6-12 месяцев разовую дозу повышают на 50 мг, и с 16-17-летнего возраста продолжают лечение в полной заместительной дозе для взрослых (250 мг в/м 1 раз в 3-4 недели). Контроль дозы вводимого препарата осуществляют по клиническим симптомам - необходимо, чтобы скорость роста, телосложение, степень развития вторичных и третичных половых признаков соответствовали средним возрастным показателям - и нормализации уровня тестостерона и гонадотропинов в крови на 7-10 день после введения препарата. Осложнения лечения бывают редко. При избыточной дозе возможна задержка жидкости и отечность лица и конечностей в течение 5-7 дней после введения препарата, а также развитие гинекомастии в результате усиленной конверсии тестостерона в эстрадиол. Наиболее серьезным осложнением является поражение печени, что чаще бывает при приеме больших доз препаратов внутрь. Взрослым в качестве

поддерживающей терапии можно рекомендовать пероральные андрогены, при регулярном контроле функции печени или использовать трансдермальные аппликаторы. С косметической целью в пубертатном возрасте можно имплантировать протезы яичек.

При *гипогонадотропном* гипогонадизме, если есть крипторхизм, больным допубертатного возраста назначают хорионический гонадотропин (Profasi, гонадотропин хорионический), обладающий ЛГ-активностью, в/м в разовой дозе 1000 ЕД/м^2 поверхности тела 2-3 раза в неделю в течение 5-6 недель или препараты ГРГ (криптокур) интраназально 3-4 раза в день в течение 6 недель. При необходимости курс лечения повторяют через 2-3 месяца. Если на фоне консервативного лечения сохраняется крипторхизм, показано хирургическое низведение яичек.

В качестве заместительной терапии, начиная с 12-13-летнего возраста, обычно применяют препараты тестостерона, как при первичном гипогонадизме. Лечение хорионическим гонадотропином (в/м в разовой дозе 1000 ЕД/м^2 поверхности тела 2-3 раза в неделю), либо синтетическими гонадотропинами (Humegon, Pergonal, Neopergonal в разовой дозе 25-75 ЕД внутримышечно 2-3 раза в неделю) можно проводить курсами по 2-2,5 месяца с перерывом 1-1,5 месяца, однако ввиду быстрого снижения эффекта, применение этих препаратов с заместительной целью не оправдано. Назначение препаратов ГРГ требует специального оборудования: гонадорелин эффективен у больных с третичным гипогонадизмом при импульсном, каждые 2 часа внутривенном введении при помощи автоматических дозаторов.

Мальчикам с ЗПР проводят комплекс лечебно-оздоровительных мероприятий (полноценное питание, витаминотерапия, закаливание, ЛФК, санация очагов инфекции), способствующих стимуляции физического развития. Больным с ожирением назначают гипокалорийную диету. До 14-15-летнего возраста лечение, стимулирующее половое созревание, включает курсы витаминов B_1, B_6, Е, препараты цинка. Если отсутствует четкий эффект от указанных мероприятий, подросткам старше 14-15 лет, не имеющим признаков полового созревания дополнительно проводят гормональную коррекцию в зависимости от формы задержки полового развития. При низком уровне гонадотропных гормонов (ложная адипозо-генитальная дистрофия) можно назначить 1-2 курса хорионического гонадотропина по 1000 ЕД/м^2 поверхности тела по 10-15 инъекций). Возможно применение препаратов депо-тестостерона (омнадрен, сустанон) по 50-100 мг внутримышечно 1 раз в 4 недели в течение 3-6 месяцев. Иногда курсы гонадотропинов чередуют с препаратами тестостерона. Обязательным условием терапии ЗПР является использование минимальных доз препаратов и непродолжительное их применение.

При соматогенной форме ЗПР лечение гормональными препаратами может быть эффективным только при компенсации основного заболевания.

7.4. ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОВЫШЕННОЙ СЕКРЕЦИЕЙ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

Повышение секреции андрогенов у мальчиков допубертатного возраста сопровождается преждевременным или ранним половым развитием.

Преждевременное половое развитие (ППР) характерно для ряда заболеваний, при которых появление всех или некоторых вторичных половых признаков опережает средние сроки более чем на 3 SD (для мальчиков это возраст менее 8 лет). Опережение сроков появления вторичных половых признаков более чем на 2, но менее чем на 3SD (у мальчиков от 8 до 9 лет) расценивают как ***раннее (ускоренное) половое развитие.*** ППР и раннее половое развитие бывает у 0,5% населения, чаще у девочек (Ж:М=4-5:1).

Выделяют 2 типа ППР: истинное (pubertas praecox vera) и ложное (psevdopubertas praecox). Истинное ППР обусловлено преждевременной активацией гипоталамо-гипофизарной системы. Оно может быть полным, если развиты все вторичные половые признаки (включая сперматогенез) или неполным, если появились еще не все вторичные половые признаки. Ложное ППР может быть вызвано автономной гиперсекрецией половых гормонов или хорионического гонадотропина. Ложное ППР всегда неполное. Патогенетическая классификация ППР представлена в таблице 7.19.

Таблица 7.19.

Классификация преждевременного полового развития у мальчиков.

Тип	Этиология
Истинное ППР	
А.Полное Б.Неполное	• Идиопатическое • Патология миграции ГРГ-секретирующих нейронов: эктопия в область серого бугра (гипоталамическая гамартрома) • Опухоли ЦНС (глиома, астроцитома, дисгерминома, тератома) • Гонадотропинпродуцирующие опухоли гипофиза • Непаренхиматозные опухоли эпифиза (глиома, астроцитома, тератома) • Органические неопухолевые поражения ЦНС (последствия инфекций, травм, гипертензионно-гидроцефальный синдром)

	• Аномалии развития черепа и головного мозга (септо-оптическая дисплазия) • Нелеченный первичный гипотиреоз • Позднее лечение при избытке надпочечниковых андрогенов (ВГКН, андрогенпродуцирующей опухоли надпочечника) • Генетические синдромы (Мак-Кьюна-Олбрайта, Рассела-Сильвера)
Ложное ППР	
А. По изосексуальному типу	• ВГКН • Андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников • Андрогенпродуцирующие опухоли яичек (лейдигома, сертолиома) • Семейная двусторонняя гиперплазия клеток Лейдига (тестотокстоз) – тип наследования аутосомно-доминантный. • Опухоли, секретирующие ХГ (гепатобластома, герминогенные опухоли) • Тератома, содержащая клетки коры надпочечников • Экзогенный ХГ • Экзогенные андрогены
Б. По гетеросексуальному типу	• Эстрогенпродуцирующие опухоли надпочечников • Эстрогенпродуцирующие опухоли яичек (сертолиома) • Экзогенные эстрогены
Неполные формы ППР	
Преждевременное изолированное адренархе	• Обусловлено ранним усилением секреции надпочечниковых андрогенов. Функция семенников не повышена.

Клиника ППР характеризуется преждевременным увеличением размеров наружных и внутренних половых органов, появлением вторичных и третичных половых признаков, пубертатного ускорения роста, маскулинизации телосложения, ускорением дифференцировки скелета с ранним прекращением роста. Для истинного ППР характерно преждевременное увеличение семенников в дебюте заболевания. Ложное ППР по изосексуальному типу чаще начинается с появления вторичных половых признаков. Основным симптомом ППС по гетеросексуальному типу у мальчиков является гинекомастия. Особенности клиники разных форм ППР приведены в таблице 7.20.

Таблица 7.20.

Клиника преждевременного полового развития у мальчиков

Клинические проявления	Истинное ППР	Ложное ППР по изосексуальному типу	Ложное ППР по гетеросексуальному типу
Размеры яичек	Увеличение яичек как в пубертатном	При адреналовой гиперандрогении яички	Яички маленькие, плотные.

	возрасте.	маленькие. При "костном возрасте" более 12 лет начинается их увеличение. Возможно одностороннее увеличение или деформация яичка при опухоли или двустороннее увеличение яичек при тестотоксикозе.	
Последовательность появления вторичных половых признаков	Правильная: • рост полового члена • половое оволосение • сперматогенез, поллюции	В большинстве случаев до увеличения яичек начинается рост полового члена и формируются вторичные половые признаки.	Гинекомастия. Вторичные половые признаки отсутствуют
Ускорение физического развития	Практически всегда имеется диспропорциональность телосложения (длинное туловище, относительно короткие конечности)		Отсутствует
Изменение морфотипа	Маскулинизация		Феминизация
Интеллектуальное развитие	Соответствует паспортному возрасту, при тяжелых органических поражениях ЦНС может быть снижение интеллекта		

Таблица 7.21.

Оценка лабораторных тестов при основных формах ППР по изосексуальному типу у мальчиков

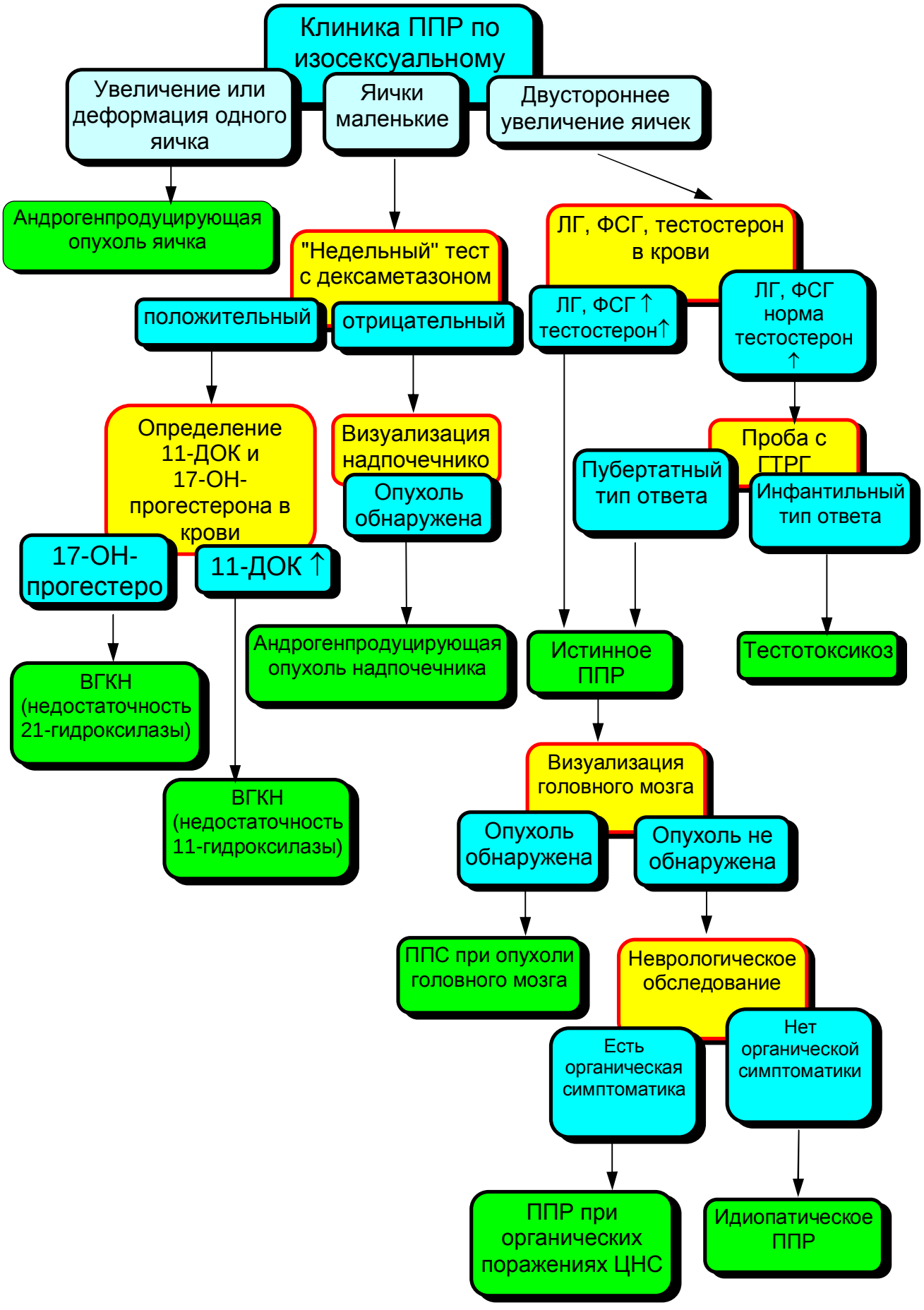
Методы исследования	Истинное ППР	Ложное ППР			
		ВГКН	опухоль надпочечника	опухоль яичка	тестотоксикоз
Пальпация яичек	двустороннее увеличение	яички маленькие		**одностороннее увеличение или деформация**	двустороннее увеличение
"Костный" возраст	значительно ускорен				
Экскреция 17-КС	↑	↑↑	↑↑	↑/N	↑/N
"Недельный" тест с дексаметазоном	отр.	**+**	отр.		
17-ОН-прогестерон	N	**↑↑**	N/↑	N	N
Тестостерон	**↑**	↑	↑	↑	**↑**
ДЭАС, андростендион	N для стадии пубертата	↑↑	↑↑	↑/N	↑/N
ЛГ, ФСГ	**↑/N**	↓	↓	↓	**↓/N**

Проба с ГТРГ	**пубертатный тип ответа**	не проводят			**инфантильный тип ответа**
Визуализация надпочечников	N	можно выявить двустороннюю гиперплазию	**опухоль**	N	N
Визуализация головного мозга	**опухоль/нет опухоли**	не проводят			
Аналогичные случаи в семье	редко	могут быть	нет	нет	**часто**

- жирным шрифтом выделены диагностически значимые изменения

Схема 7.4.

Алгоритм дифференциальной диагностики ППР по изосексуальному типу у мальчиков



Лечение истинного ППР вследствие опухоли головного мозга начинают с решения вопроса о возможности и необходимости нейрохирургического вмешательства. Если операция в настоящее время не показана, а также во всех других случаях истинного ППР, проводят консервативную антигонадотропную терапию. Препараты, тормозящие продукцию гонадотропных гормонов, представлены в таблице 7.22.

Таблица7.22.

Медикаментозная терапия истинного ППР

Группы препаратов	Суперагонисты гонадолиберина	Гестагены	Дериваты тестостерона
Препараты, средние дозы	-**бусерелин** (супрефакт) 600-1800 мкг/сут интраназально в 2-3 приема -**нафалерин** (синарел) 800-1600 мкг/сут интраназально в 2 приема -**трипторелин** (декапептил-депо) 50-100 мкг/кг внутримышечно 1 раз в 4 недели -**лейпрорелин** (люпрон-депо) 300 мкг/кг внутримышечно 1 раз в 4 недели	-**ципротерона ацетат** (андрокур) 50-100 мг/м^2 энтерально в 1 прием -**медроксипрогестерона ацетат** (депо-провера) 100-200 мг внутримышечно 1 раз в 2 недели	-**даназол** (дановал, данол) 100-400 мг/сут энтерально в 1 прием
Контроль адекватности дозы	-Обратное развитие вторичных половых признаков -Стабилизация темпов окостенения: Δ «костного» возраста/Δ хронологического возраста$\leq$ 1 -Нормализация уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона (эстрадиола)		
Длительность лечения	До 12-13 лет	До 9-10 лет (отменять постепенно!)	До 9-10 лет

При ложном ППР вследствие ВГКН назначают глюкокортикоидные, а при необходимости – и минералокортикоидные препараты (подробнее см. главу 4). При опухолях надпочечников или гонад проводят хирургическое лечение. Наименее разработано лечение тестотоксикоза у мальчиков. Предлагают использовать медроксипрогестерона ацетат (депо-провера) в дозе 100-150 мг внутримышечно 1 раз в 2 недели или кетоконазол 600 мг/сут энтерально в 3 приема.

7.5. АНОМАЛИИ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ БЕЗ НАРУШЕНИЯ СЕКРЕЦИИ ТЕСТОСТЕРОНА

Внемошоночное расположение яичек, так же как и другие аномалии наружных или внутренних гениталий могут быть изолированными или сочетаться с другими пороками развития. В ряде случаев крипторхизм или микропенис обусловлены недостаточностью половых гормонов и являются симптомами гипогонадизма или гермафродитизма, но чаще эндокринные расстройства отсутствуют.

7.5.1. *Крипторхизм*

Крипторхизм - порок развития, характеризующийся внемошоночным расположением (дистопией) или отсутствием яичка. Крипторхизм может быть самостоятельным заболеванием и в этом случае формируется во второй половине беременности при недостаточности плацентарного хорионического гонадотропина, пороках развития направительного тяжа, семенного канатика, транзиторном снижении секреции гонадотропинов у плода или задержке созревания рецепторов гонад. Крипторхизм является частым симптомом хромосомных и генных заболеваний, и односторонний крипторхизм в 40% случаев бывает семейным. Иногда гипогонадизм, в том числе вследствие аплазии или гипоплазии семенников, в раннем возрасте проявляется только крипторхизмом. Причиной редко встречающегося *приобретенного крипторхизма* могут быть травмы паховой области, облучение, орхит.

Крипторхизм может быть одно- и двусторонним. Выделяют крипторхизм в виде ретенции, с расположением яичек по ходу естественных путей их миграции (паховая, брюшная ретенция) или эктопии (бедренная, промежностная, на переднюю брюшную стенку, в корень полового члена и т.д.). Нередко крипторхизм сочетается с паховой грыжей, водянкой оболочек яичек, другими пороками развития пахового канала. Наиболее часто встречающиеся варианты крипторхизма приведены в таблице 7.23.

Таблица 7.23.

Причины и клинические особенности крипторхизма.

Заболевание	Этиология	Клиника
1. Крипторхизм новорожденных	Крипторхизм имеется у 2,5-3% доношенных и 20-30% недоношенных новорожденных. Обусловлен недостаточностью ЛГ и тестостерона у плода и/или ХГ плаценты.	В большинстве случаев крипторхизм двусторонний, но может быть и односторонним. Яички имеют нормальные размеры, пальпируются в паховых каналах или у корня мошонки и в течение первых 2-3 месяцев опускаются в мошонку. Половой член и мошонка сформированы

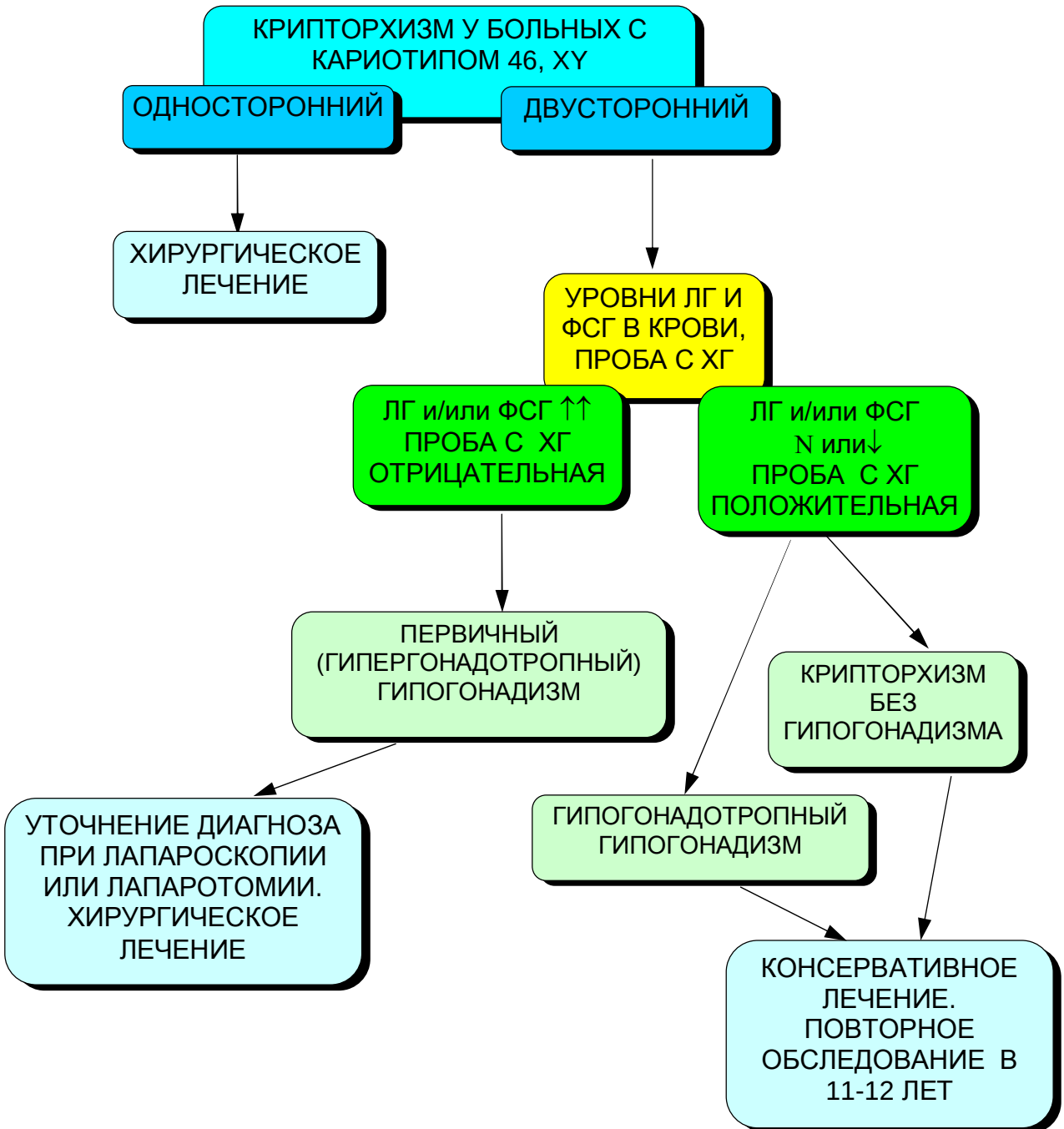
		правильно. К 1 году крипторхизм сохраняется у 0,9-1% мальчиков.
2. Ложный крипторхизм (псевдоретенция яичек)	В периоде новорожденности в норме отсутствует кремастерный рефлекс, поэтому данный вариант крипторхизма бывает чаще у детей допубертатного возрста (25-50% всех случаев крипторхизма) и иногда сохраняется у подростков и взрослых.	Мошонка симметричная, нормально сформирована. Яичко (яички) нормальных размеров, располагается в области наружного пахового кольца или в нижней трети пахового канала и легко низводится при пальпации.
3. Истинный крипторхизм (ретенция яичка)	Крипторхизм обусловлен аномалиями семенного канатика (короткий семявыносщий проток, пороки артерии, вен), пороками пахового канала (самый частый - соединительнотканный тяж между наружным паховым кольцом и входом в мошонку, а также другие перепонки, карманы в области пахового канала). Может сочетаться с пахово-мошоночной грыжей, водянкой яичка и семенного канатика.	Яичко (яички) может располагаться в брюшной полости (брюшная ретенция, 10%), в паховом канале (паховая ретенция, 20%), в углублении под апоневрозом наружной косой мышцы живота (40%) или у входа в мошонку (30%). Даже в последнем случае яичко вывести в мошонку не удается. Наружные гениталии сформированы правильно, их размеры нормальные. Половое развитие начинается в обычные сроки. Нередко у больных имеются многочисленные стигмы дисэмбриогенеза, нарушения роста и интеллекта, пороки развития.
4. Эктопия яичка	Обусловлена аномалиями направительного тяжа, вследствие чего семенник(и) может находиться вне путей его естественной миграции.	Возможна эктопия яичка на промежность, медиальную поверхность бедра, переднюю брюшную стенку, на дорзальную поверхность полового члена.
5.Крипторхизм при гипогонадизме	Неопущение яичек обусловлено или их первичным поражением (анорхизм, первичная гипоплазия яичек), или дефицитом гонадотропинов при вторичном или третичном гипогонадизме	Крипторхизм обычно двусторонний в форме брюшной или паховой ретенции. Нередко обнаруживают уменьшение размеров семенников, полового члена, гипоплазию мошонки, а в пубертатном возрасте формируется клиника гипогонадизма.
6.Крипторхизм при гермафродитизме	См. главу 10.	

Диагноз крипторхизма устанавливают при осмотре и пальпации, при этом иногда можно обнаружить вид дистопии (эктопия или ретенция) и сопутствующие пороки развития, что важно при выборе метода лечения.

Обследование и лечение больных с крипторхизмом рекомендуют проводить после 6-месячного возраста. К этому времени происходит спонтанное опускание яичек у большинства мальчиков с крипторхизмом новорожденных. При истинном крипторхизме обследование начинают с исключения хромосомной патологии. Для дифференциальной диагностики с гипогонадизмом при ***двустороннем крипторхизме*** обязательно определяют уровни ЛГ, ФСГ, ПРЛ и тестостерона в крови и проводят функциональную пробу с 3 или 5-дневным введением хорионического гонадотропина, особенно при подозрении на аплазию яичек и гипогонадизм (схема 7.5.).

Схема 7.5.

Дифференциальный диагноз и показания к лечению при различных вариантах крипторхизма.



При одностороннем крипторхизме и нормальном коллатеральном яичке, а также сочетании крипторхизма с грыжей, водянкой яичка, семенного канатика или другими явными аномалиями в паховой области, всех формах эктопии гормональное обследование не проводят. Обследование при псевдоретенции яичек проводят, если она, особенно в сочетании с уменьшенными размерами полового члена сохраняется после 9-11- летнего возраста.

Абсолютным показанием к орхидопексии является сочетание крипторхизма с явными пороками развития паховой области, эктопия, а так же перекрут, ущемление, опухоли яичка. Относительные показания к хирургическому низведению яичка - односторонний крипторхизм при нормальном втором семеннике или отказ от гормонального лечения. В остальных случаях обычно проводят консервативную терапию препаратами хорионического гонадотропина по 1000 ЕД/м^2 в/м 2 раза в неделю в течение 5 недель. При необходимости через 2-3 месяца можно назначить повторный курс. Эффективность применения хорионического гонадотропина достаточно высока - около 50%. Препаратом выбора являются производные гонадолиберина (криптокур) интраназально в дозе 1200 мкг/сут в 3-4 приема в течение 4 недель. Положительные результаты получены у 30-60% больных. При неэффективности 1-2 курсов консервативного лечения показано хирургическое вмешательство. Считают, что оптимальный возраст для консервативного или хирургического лечения крипторхизма от 6 до 12 месяцев.

Псевдоретенция яичек чаще всего лечение не требует.

7.5.2. *Микропенис.*

Микропенис диагностируют в тех случаях, когда длина полового члена более, чем на 2,5 SD меньше средних показателей у мальчиков того же возраста. Микропенис может быть изолированным или, гораздо чаще - одним из симптомов гипогонадизма (таблица 7.24.). Следует помнить, что нередко ошибочно предполагают микропенис при аномалиях мошонки ("шалевидная мошонка", "парусовидная мошонка"), фимозе, ожирении.

Таблица 7.24.

Причины и клинические особенности микропениса.

Заболевание	Этиология	Клиника	Лечение
1.Изолированный микропенис	Обусловлен неполной резистентностью к андрогенам	Возможна изолированная гипоплазия пещеристых тел	В допубертатном возрасте назначают короткий курс тестостерона для коррекции размеров полового члена, однако эффект

			экзогенных андрогенов часто недостаточный.
2. Микропенис при гипогонадизме	Может быть при всех формах первичного и гипогонадотропного гипогонадизма.	Клиника определяется формой заболевания.	Лечение основного заболевания.
3. Идиопатический микропенис	Причина не известна, но в ряде случаев может быть следствием приема матерью во время беременности ряда препаратов (фенитоин).	Возможна изолированная гипоплазия пещеристых тел.	Детям допубертатного возраста назначают препараты тестостерона в течение 3 месяцев, обычно с положительным эффектом.

Коррекцию размеров полового члена можно попытаться провести еще в 1-2-летнем возрасте. Удовлетворительный клинический эффект получают при использовании препаратов активного метаболита тестостерона - 5α-ДГТ (провирон-25 по 5-10 мг внутрь в течение 1-2 месяцев или андрактим-гель в виде аппликаций 1 раз в 2-3 дня в течение 1-3 месяцев). Менее эффективны препараты тестостерона (сустанон-250 или омнадрен-250 по 25 мг в/м 1раз в месяц в течение 3 месяцев). В периоде полового созревания также может возникнуть необходимость в назначении андрогенов, однако, к сожалению, эффективность гормонального лечения часто недостаточная. Именно по результату лечения андрогенами дифференцируют идиопатический и изолированный микропенис: во втором случае эффект лечения в любом возрасте отсутствует или слабый. Взрослым больным с изолированным микропенисом рекомендуют пластическую операцию.

Глава 8

НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕВОЧЕК

8.1. Физиология женской репродуктивной системы.

Эндокринная часть женской репродуктивной системы представлена яичниками. Яичник - парный орган, овальной формы имеющий наружный - корковый, средний - мозговой слои и внутренний - ворота (hilus). Корковое вещество яичников состоит из стромы и фолликулярного комплекса, содержащего ооциты (рисунки 8.1.,8.2.). Яичники выполняют две функции – генеративную, в результате которой формируются яйцеклетки и эндокринную, заключающуюся в продукции стероидов и полипептидов, играющих важную роль в поддержании структур, необходимых для продолжения рода. Гормоны яичников участвуют в регуляции овуляции, развитии вторичных половых признаков, в том числе и молочных желез, подготовке к беременности и родам.

Рисунок 8.1.

Схема строения женских половых органов

(William M. Kettyle, Ronald A. Arky, 2001).

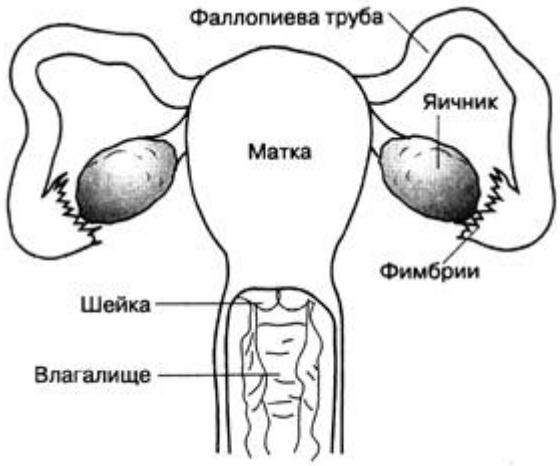
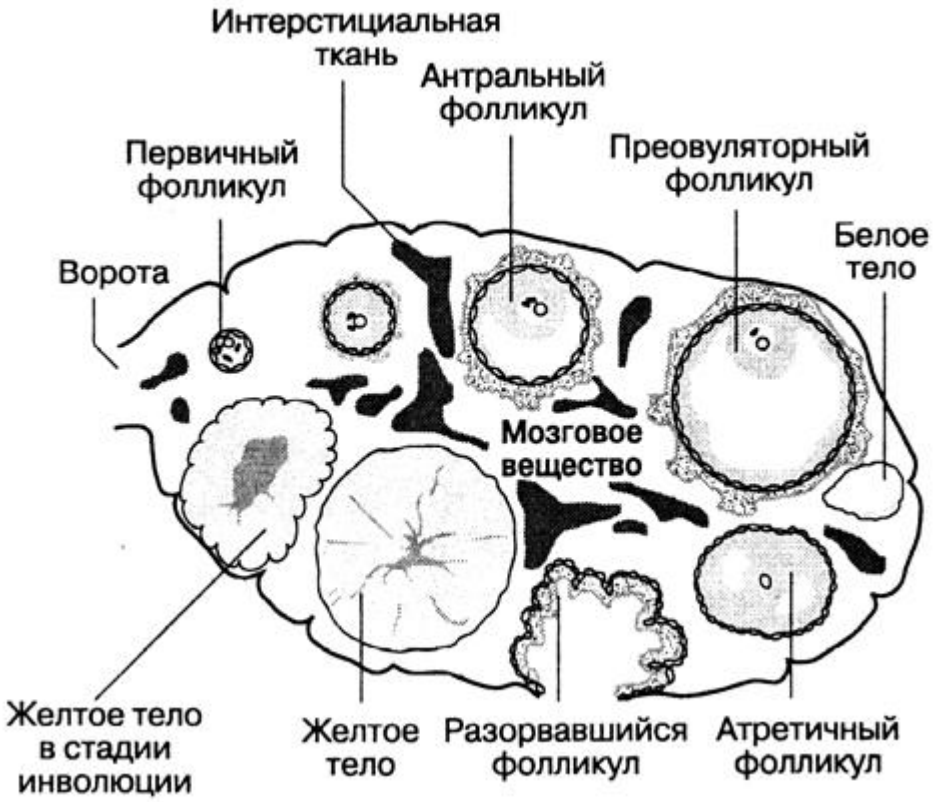


Рисунок 8.2.

Гистологическое строение яичника.

Показаны фолликулы яичника на разных стадиях развития

(William M. Kettyle, Ronald A. Arky, 2001).



8.1.1. Формирование яичников.

Яичники формируются на 8-9 неделе внутриутробного развития из индифферентной гонады, состоящей из коркового и мозгового слоя. Для развития яичников необходимо наличие в кариотипе двух Х хромосом с нормальной структурой. Первичные половые клетки митотически делятся до 6-7 месяцев гестации и превращаются в оогонии. В это время их количество достигает 6-7 миллионов. Отдельные оогонии прекращают митотическое деление, вступают в профазу 1 мейоза и превращаются в первичные ооциты (9-13 недели гестации). Первичные ооциты окружаются предшественниками клеток гранулезы и базальной мембраной, что приводит к формированию примордиального фолликула (16неделя). Когда клетки гранулезы начинают пролиферировать (5-6 месяцев гестации), стромальные клетки снаружи базальной мембраны превращаются в клетки теки, которые в дальнейшем дифференцируются и гипертрофируются и образуется предполостной или вторичный фолликул (27 недель гестации). Фолликулы увеличиваются в размере, в центре их появляется жидкость и полость. Полостные или третичные фолликулы появляются к 29 неделе гестации (рисунок 8.3.). Рост фолликулов продолжается с 7-го месяца внутриутробного развития до менопаузы. Одновременно с появлением фолликулов в яичниках плода начинается процесс их атрезии. Из 2-4 миллионов фолликулов, имеющихся при рождении, ко времени менархе остается около 400 тыс.

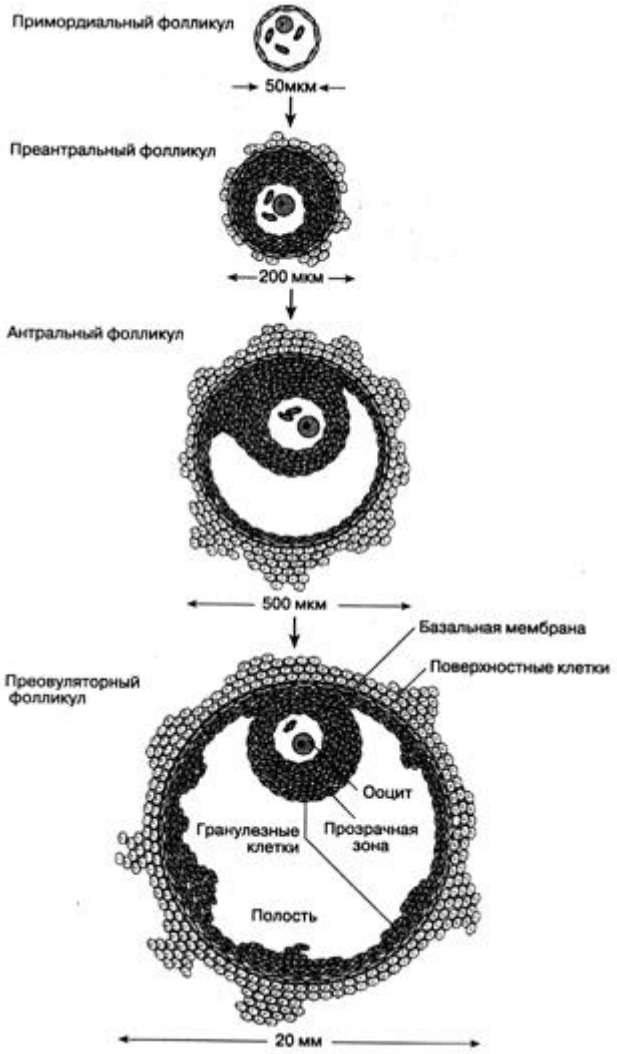
Даже после формирования овуляторных циклов, 99% ооцитов исчезают вследствие атрезии. У младших девочек атрезия фолликулов происходит без кистозных изменений, полость фолликула зарастает соединительной тканью. Более многочисленные и более крупные фолликулы обнаруживают у девочек старше 6 лет. Увеличение диаметра фолликулов идет параллельно возрастному увеличению массы предменархеальных яичников: от 1 г после рождения до 5-10 г ко времени менархе.

Гормональная активность яичников во внутриутробном периоде низкая. Она начинается с 18 недели гестации и связана с массовой гибелью оогоний и примордиальных фолликулов. Гормональная активность фетальных яичников возрастает в сроки 32-34 недели гестации и не снижается до родов. Яичники новорожденной девочки расположены в брюшной полости, имеют цилиндрическую или призматическую форму.

Рисунок 8.3.

Последовательность развития фолликула яичника

(William M. Kettyle, Ronald A. Arky, 2001).



8.1.2. Формирование внутренних и наружных половых органов.

Внутренние половые органы у эмбриона женского пола развиваются из мюллеровых протоков, которые дают начало трубам, матке и верхней трети влагалища. Маточные трубы начинают формироваться на 10 неделе внутриутробного развития, и почти полностью анатомически сформированы к 16 неделе гестации. Развитие тела матки происходит на 11 неделе. У 12-недельного плода матка имеет двурогую форму а к 14 неделе приобретает седловидную, которая сохраняется до 18 недели гестации. В дальнейшем, под действием материнских и собственных эстрогенов, матка увеличивается в размерах и ее морфогенез завершается. К рождению матка располагается в брюшной полости и имеет чечевицеобразную форму со слегка вогнутым (седловидным дном). Завершение гистогенеза эндометрия происходит к 24 неделе развития.

Наружные половые органы девочки формируются из индифферентной закладки: полового бугорка, половых складок и половых валиков. Из полового бугорка развивается клитор, из половых складок малые половые губы, из половых валиков большие половые губы. Нижние 2/3 влагалища образуются из урогенитального синуса. До 10 недели строение наружных гениталий девочки бисексуальное. С 11 по 13 неделю у плода женского пола изменяется лишь направление полового бугорка и становится дорсокаудальным. На 14-16 неделе состояние наружных половых органов существенно не меняется – они только увеличиваются в размерах. Половой бугорок выглядит большим и резко выступает из слаборазвитых больших половых губ. На 17-19 неделях внутриутробного развития наружные гениталии приобретают специфические женские черты: происходит быстрое развитие больших половых губ, клитор увеличивается в поперечных размерах, из краев урогенитальной щели формируется малые половые губы, которые смыкаются над клитором. На последующих стадиях развития наружные гениталии равномерно увеличиваются. К рождению большие половые губы по длине равны длине половой щели и полностью замыкают ее. У доношенного плода соотношение длины клитора к его ширине приближается к 1:1. У плодов женского пола зависимость морфогенеза наружных гениталий от состояния яичников очень слабая, тем не менее, при синдроме Шерешевского-Тернера и других формах дисгенезии яичников у части больных гипоплазию больших половых губ можно выявить уже при рождении.

8.1.3. Гормональная регуляция женской репродуктивной системы.

Дифференцировка яичников и рост фолликулов во внутриутробном периоде происходит под воздействием ФСГ и ЛГ, вырабатываемых гипофизом плода с 10-12 недели беременности, а во 2 и 3 триместре и под влиянием ХГ. С 6 недели беременности в гипоталамусе начинает секретироваться гонадотропин-рилизинг-гормон (ГРГ), который стимулирует

секрецию гонадотропных гормонов гипофизом с конца первого триместра беременности. Секреция ЛГ и ФСГ увеличивается к 25-26 неделе, что совпадает с появлением первых вторичных и третичных фолликулов. К родам уровни гонадотропных гормонов снижаются, что объясняют созреванием механизмов отрицательной обратной связи.

В первые дни после рождения у новорожденной девочки половые стероиды плацентарного происхождения (прогестерон, эстрогены) выводятся и, следовательно, их уровни в крови снижаются, в ответ на это концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке повышаются. Импульсная секреция ЛГ и ФСГ, сопровождающаяся транзиторным повышением уровней эстрадиола ($Э_2$), сохраняется у девочек с 12 дня жизни до 12 месячного возраста, причем уровень ФСГ у девочек на первом году жизни выше, чем у мальчиков того же возраста.

После первого года жизни механизм отрицательной обратной связи, контролирующий секрецию ЛГ и ФСГ, приобретает высокую чувствительность к половым стероидам. К 2-4-х летнему возрасту формируется так называемая «низкая точка настройки» гипоталамо-гипофизарной системы. Импульсный характер секреции ГРГ заторможен, секреция гонадотропинов и половых гормонов низкая. Высокая чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к половым гормонам сохраняется до конца препубертатного периода.

В позднем препубертатном периоде происходит снижение чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к половым стероидам, увеличивается амплитуда и частота выбросов ГРГ во время ночного сна. Повышается чувствительность гонадотрофов к действию ГРГ и увеличивается секреция ЛГ и ФСГ, что приводит к увеличению секреции эстрадиола.

В периоде полового созревания происходит дальнейшее ослабление сдерживающего влияния ЦНС на гипоталамо-гипофизарную систему. Эпизодическая секреция ГРГ приобретает характер импульсной секреции с интервалом 120 минут. Импульсная секреция ЛГ появляется сначала в ночное, а затем и в дневное время, и продукция эстрадиола в яичниках увеличивается. Повышение продукции эстрогенов в фолликулах сопровождается развитием молочных желез, ростом внутренних и наружных гениталий феминизацией фенотипа, появлением менархе и становлением двухфазного менструального цикла.

8.1.4. Менструальный цикл.

В каждый менструальный цикл овулирует, как правило, один фолликул, хотя иногда в яичнике можно обнаружить более чем одно желтое тело. Интервал между началом созревания фолликула и его овуляцией точно не установлен, но минимальное время для созревания фолликула до готовности к овуляции составляет 10-12 дней. Фаза менструального цикла, во время которой под воздействием гонадотропных гормонов происходит

рост фолликулов, называется фолликулярной фазой (рисунок 8.4.).

Инициация предовуляторного пика секреции гонадотропинов является следствием увеличения секреции эстрадиола созревающим фолликулом (схема 8.1.). Прогестерон (П), вырабатываемый предовуляторным фолликулом, увеличивает продолжительность и интенсивность овуляторного пика ЛГ. Овуляция заключается в быстром увеличении фолликула, который выпячивает, растягивает корковый слой яичника и, наконец, разрывает его; ооцит вместе с прилегающим яйценосным бугорком попадает на фимбрии, а затем в ампулярную часть маточной трубы. Этот процесс начинается за 5-6 дней до овуляторного пика ЛГ и заканчивается разрывом фолликула, происходящим в среднем через 16 часов после пика. Вслед за разрывом фолликула капилляры и фибробласты из теки пролиферируют и пенетрируют базальную мембрану. Гранулезные клетки стенки фолликула лютеинизируются, и вместе с окружающими тека-клетками и сосудами образуют желтое тело (рисунок 8.2.). Желтое тело является основным источником половых гормонов ($Э_2$ и П) яичника в лютеиновую фазу цикла. Основными гормонами, регулирующими активность гормонпродуцирующих клеток желтого тела, являются ЛГ и ПРЛ. Желтое тело функционирует в среднем 14 $\pm$ 2 дня, затем подвергается спонтанному регрессу и замещается бессосудистым рубцом, называемым белым телом. Если же возникает беременность, хорионический гонадотропин, выделяемый трофобластом плода, продлевает срок секреции желтым телом прогестерона, который необходим для поддержания беременности на ранних сроках.

Рисунок 8.4.

Гормональная регуляция менструального цикла

(William M. Kettyle, Ronald A. Arky, 2001).

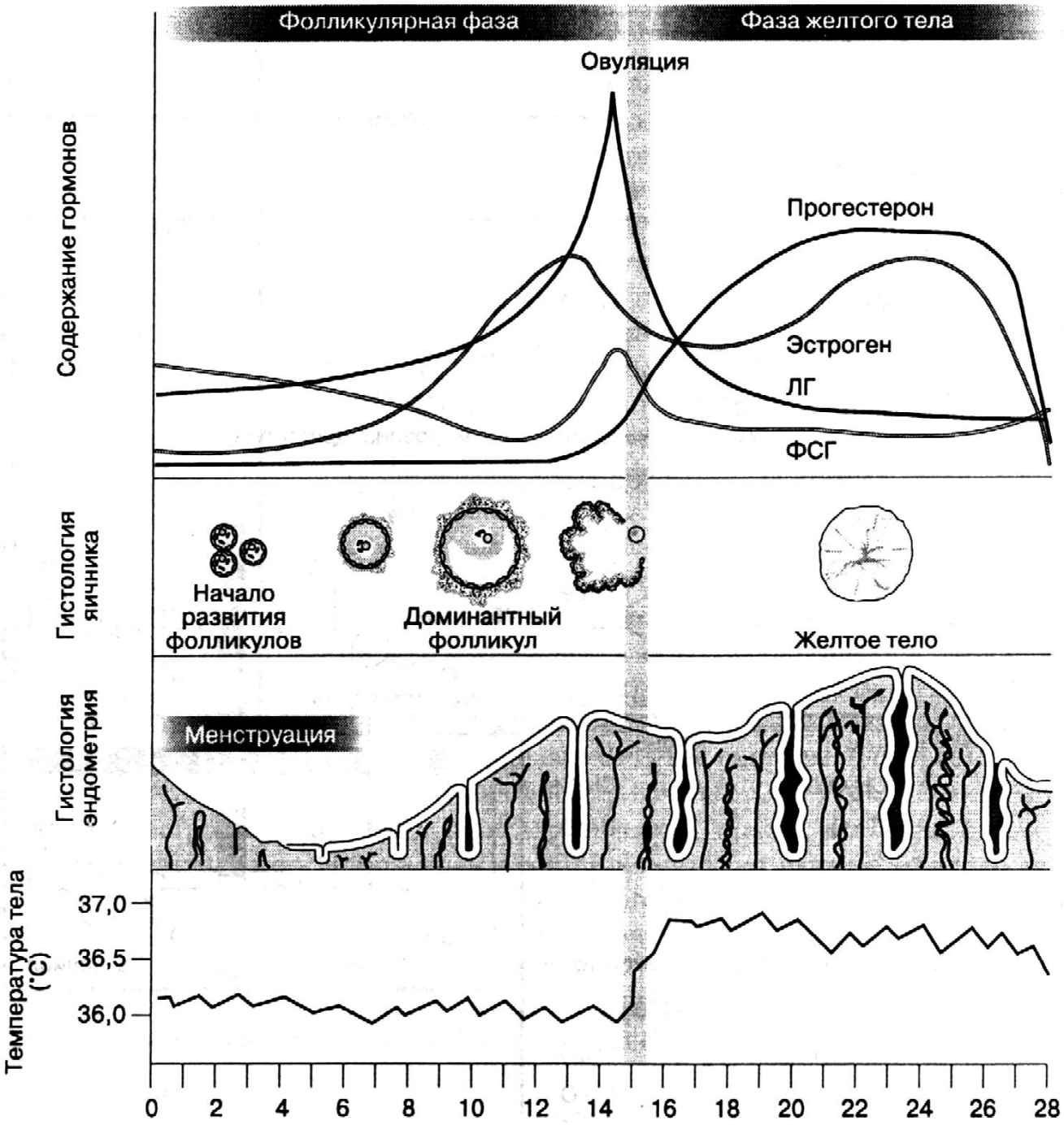
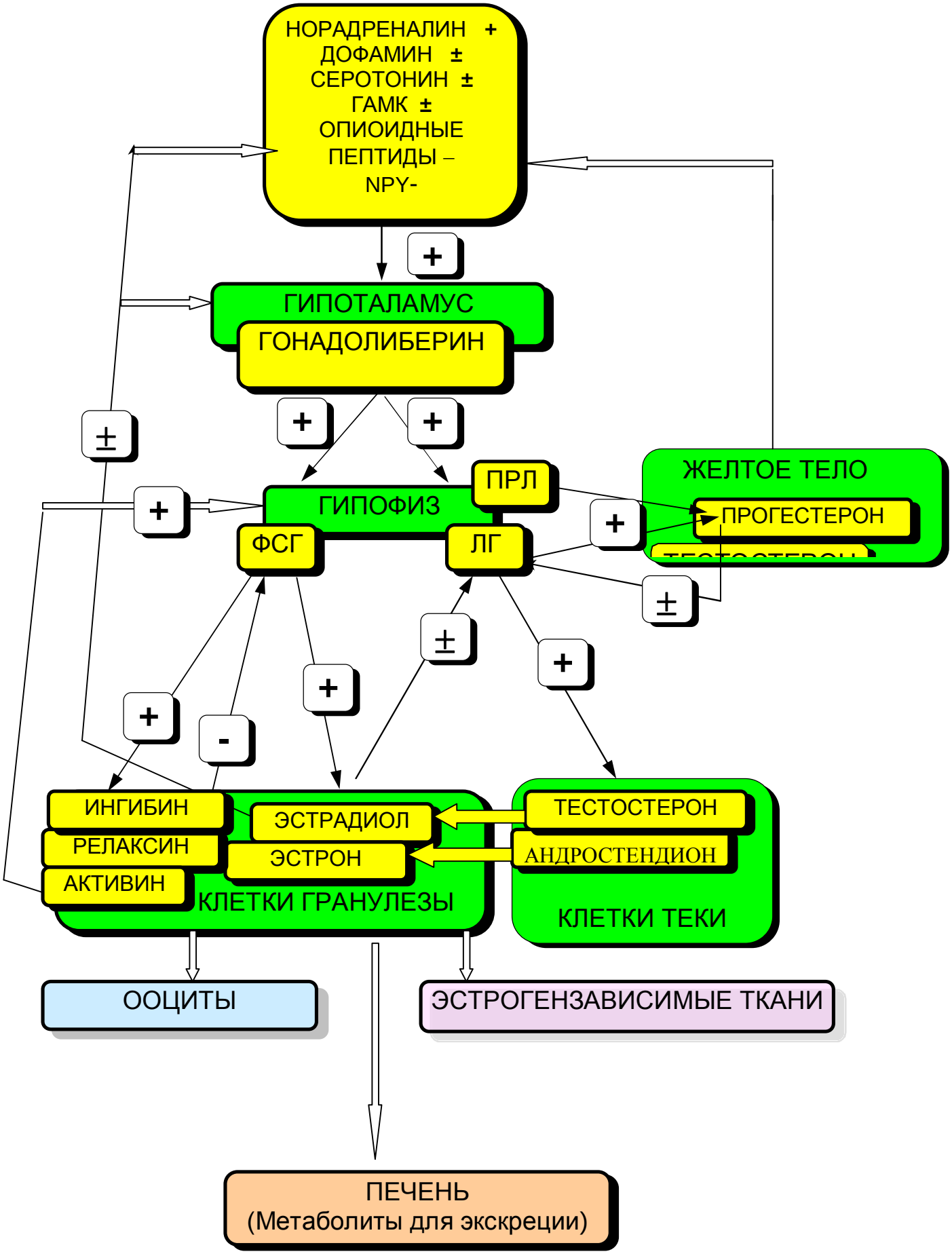


Схема 8.1.

Регуляция функции яичников.


НОРАДРЕНАЛИН +
ДОФАМИН ±
СЕРОТОНИН ±
ГАМК ±
ОПИОИДНЫЕ
ПЕПТИДЫ –
NPY-
+
ГИПОТАЛАМУС
ГОНАДОЛИБЕРИН
+
+
±
ПРЛ
ГИПОФИЗ
+
ЖЕЛТОЕ ТЕЛО
ПРОГЕСТЕРОН
ФСГ
ЛГ
+
±
±
+
+
+
-
ИНГИБИН
РЕЛАКСИН
АКТИВИН
ЭСТРАДИОЛ
ЭСТРОН
КЛЕТКИ ГРАНУЛЕЗЫ
ТЕСТОСТЕРОН
АНДРОСТЕНДИОН
КЛЕТКИ ТЕКИ
ООЦИТЫ
ЭСТРОГЕНЗАВИСИМЫЕ ТКАНИ
ПЕЧЕНЬ
(Метаболиты для экскреции)

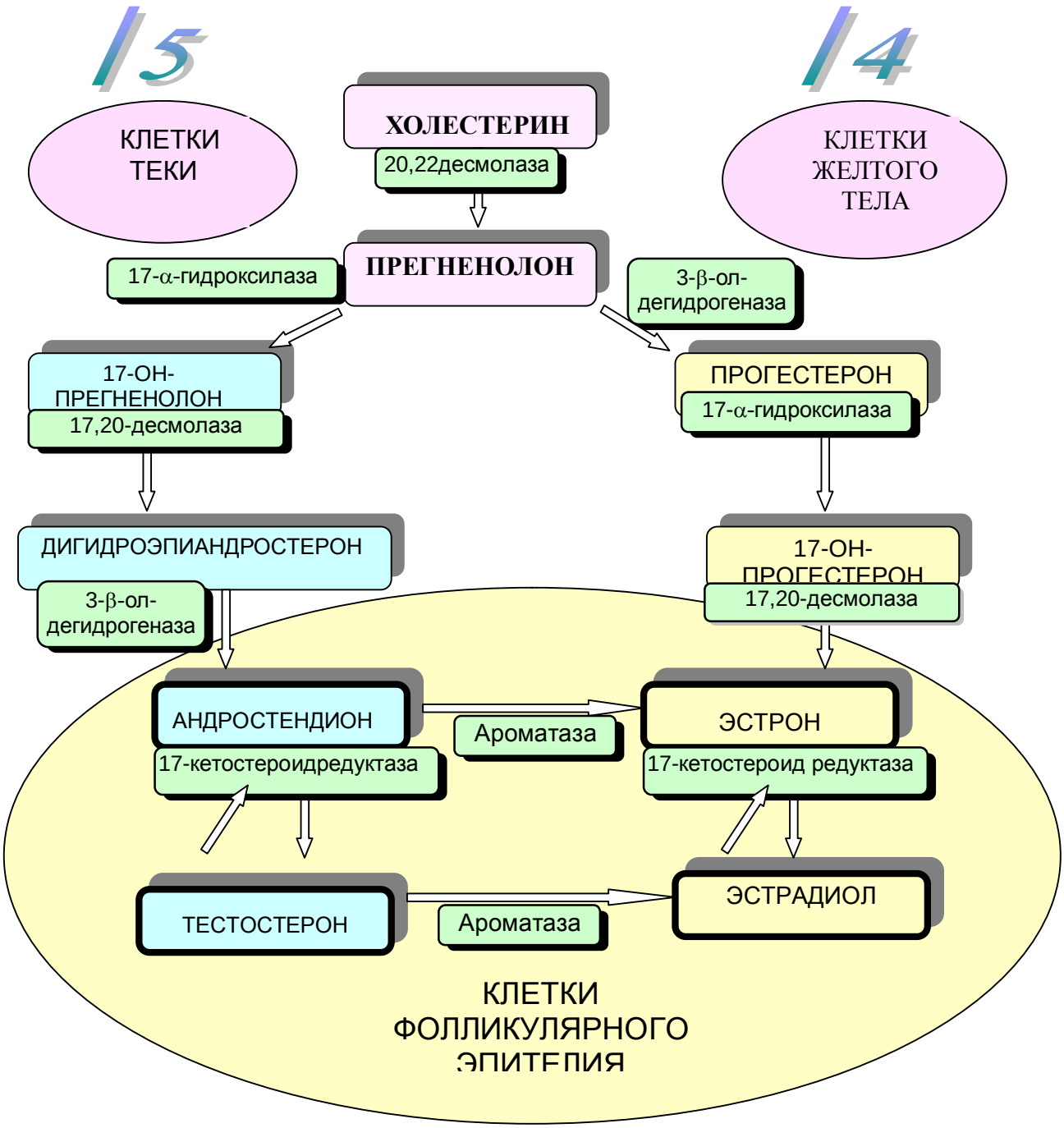
8.1.5. Женские половые гормоны.

В яичниках синтезируется три типа половых стероидных гормонов: гестогены, эстрогены и андрогены. Все они синтезируются из холестерина.

Эстрогены. Из биологических жидкостей человека выделено более 30 эстрогенов. Основными из них являются эстрон ($Э_1$), 17-β эстрадиол ($Э_2$) и эстриол ($Э_3$). Наиболее выраженным действием обладает 17-β эстрадиол, 95% которого секретируется зреющими фолликулами яичника, наименее - эстриол. $Э_2$ и $Э_1$ секретируются овариальными фолликулами в прямой зависимости от стадии менструального цикла под влиянием гонадотропных гормонов. Кроме того, $Э_1$ является метаболитом $Э_2$, а также образуется вне яичников из андростендиона. В отсутствии созревающих фолликулов эстрогены представлены в плазме только $Э_1$, который образуется путем ароматизации андрогенных предшественников преимущественно в жировой ткани и печени. Основными субстратами для синтеза эстрогенов в фолликуле являются андрогены (андростендион и тестостерон), которые вырабатывают клетки теки, под воздействием ЛГ. Превращение андрогенов в эстрогены обеспечивается ароматазой – ферментом клеток гранулезы, активность которого зависит от действия ФСГ (схема 8.2.).

Схема 8.2.

Схема биосинтеза стероидных гормонов в яичниках.


/5
/4
КЛЕТКИ ТЕКИ
ХОЛЕСТЕРИН
20,22десмолаза
КЛЕТКИ ЖЕЛТОГО ТЕЛА
17-α-гидроксилаза
ПРЕГНЕНОЛОН
3-β-ол-дегидрогеназа
17-ОН-ПРЕГНЕНОЛОН
17,20-десмолаза
ПРОГЕСТЕРОН
17-α-гидроксилаза
ДИГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН
3-β-ол-дегидрогеназа
17-ОН-ПРОГЕСТЕРОН
17,20-десмолаза
АНДРОСТЕНДИОН
Ароматаза
ЭСТРОН
17-кетостероидредуктаза
17-кетостероид редуктаза
ТЕСТОСТЕРОН
Ароматаза
ЭСТРАДИОЛ
КЛЕТКИ ФОЛЛИКУЛЯРНОГО ЭПИТЕЛИЯ

Биологическое действие эстрогенов заключается в стимуляции развития влагалища, матки, грудных желез, формировании костей таза и распределении жировой ткани по женскому типу, анаболическом эффекте. Эстрогены являются регуляторами секреции гонадотропинов по принципу отрицательной и положительной обратной связи, обеспечивают цикличность выделения гонадотропинов в ходе нормального менструального цикла. Они также индуцируют рост фолликулов, воздействуют на рост и развитие яичников, вызывают пролиферацию эндометрия и совместно с прогестероном циклические изменения в нем. $Э_1$ и $Э_2$ подвергаются быстрому метаболизму и конъюгации в печени, около 50% экскретируется с мочой и 50% попадает с желчью в кишечник откуда большая часть возвращается в печень по портальной системе.

Гестагены. Семейство прогестагенов включает прогестерон, 17-гидроксипрогестерон и 20α- гидроксипрогестерон. Основным гестагеном является прогестерон. Вне беременности прогестерон секретируются в основном желтым телом. Однако, в небольших количествах он секретируется и в первую - фолликулярную фазу. П обеспечивает возможность имплантации зародыша во время беременности и индуцирует секреторную гиперплазию эндометрия во время менструального цикла, кроме того, он является промежуточным соединением на пути биосинтеза надпочечниковых и половых стероидных гормонов из холестерина. Биологические эффекты П включают в себя торможение пролиферативных процессов в матке и влагалище, увеличение секреторной активности желез эндометрия, стимуляцию роста альвеол грудных желез, образование долек и протоков желез и совместно с ПРЛ обеспечивает лактацию. Кроме того, П тормозит синтез и секрецию ЛГ, обеспечивая нарастание активности ФСГ в течение менструального цикла. Неспецифический эффект П заключается в воздействии на ядра гипоталамуса, регулирующие температуру тела, в результате чего во вторую фазу цикла температура тела у женщины увеличивается в среднем на 0,5 градуса. Метаболизируется П преимущественно в печени; основные метаболиты - прегнандиол и прегнанолон.

Андрогены. Основными андрогенами, которые продуцируют яичники, являются андростендион и тестостерон. Синтез стероидов в яичнике в преовуляторную фазу протекает по Δ^5- пути и включает ароматизацию андрогенов - андростендиона и тестостерона, которые вырабатывают клетки теки. Превращение андрогенов в 17β-эстрадиол – основной путь образования эстрогенов в яичнике. Синтез андрогенов осуществляется интерстициальными клетками и стромальными текаклетками. Уровень тестостерона плазмы не связан с фазами менструального цикла. Концентрация андростендиона выше в

лютеиновую, чем в фолликулярную фазу. Тестостерон и андростендион метаболизируются до 17-кетостероидов и экскретируются с мочой. Андрогены совместно с эстрогенами в женском организме осуществляют анаболический эффект, влияют на ускорение роста и созревание костной ткани, вызывают развитие полового оволосения и формирование либидо.

8.2. Диагностика нарушений полового развития у девочек.

1. Оценка данных анамнеза.
2. Оценка стадии полового развития и строения наружных гениталий.
3. Исследование содержания гонадотропных и половых гормонов в крови и экскреции их метаболитов с мочой.
4. Проведение функциональных проб для оценки функции гонад, органов мишеней и состояния гипоталамо-гипофизарной системы.
5. Ультросонография органов малого таза.
6. Цитогенетическое исследование (X и Y половой хроматин, кариотип) показано всем девочкам с аномальным строением наружных гениталий, признаками синдрома Шерешевского-Тернера, и синдромом задержки полового развития.
7. При подозрении на опухоль проводят лопароскопию и биопсию гонад с цитологическим исследованием биоптатов.
8. При подозрении на объемный процесс головного мозга проводят консультацию невропатолога, окулиста и МРТ.

8.2.1. Оценка полового развития девочек

Оценку *степени развития наружных и внутренних половых органов*, выраженности вторичных половых признаков проводят путем осмотра и проведения ультросонографии органов малого таза.

Нормальное половое развитие у девочек начинается между 8,5 и 13 годами, в среднем в возрасте 10,5 лет. Первым признаком полового созревания является изменение в молочных железах на начальных этапах затрагивающее лишь ареолу, которая становится сочной, пигментируется. В последующем происходит формирование железистой ткани: сначала в виде субареолярного узелка, а затем процесс распространяется за пределы ареолы. Одновременно происходит рост тазовых костей и усиливается отложение жира по женскому типу (таблица 8.1.).

Начало роста молочных желез сопровождается увеличением яичников, ростом малых половых губ, матки и утолщением стенок влагалища. Максимальный рост внутренних половых органов приходится на период от 10 до 14 лет (таблица 8.2.). Оволосение лобка появляется в среднем через 6-9 месяцев после начального увеличения

молочных желез, но у 15% девочек - одновременно с ним. Оволосение в аксиллярных областях появляется через 9-12 месяцев после оволосения лобка. Средний возраст менархе приходится на 12,5-13 лет. Первые овуляторные циклы формируются через 10-12 месяцев после менархе. Через 1,5-2 года частота овуляторных циклов достигает 80%, хотя примерно у 1/3 девушек первые 3-5 лет менструальные циклы чаще бывают ановуляторными или характеризуются недостаточностью желтого тела. Оценку стадий полового созревания проводят по шкале J. Tanner. В течение периода полового созревания выделяют 5 стадий, каждая из которых характеризуется совокупностью признаков: степенью развития молочных желез (Ma I-V), лобкового (P I-V) и подмышечного (A I-III) оволосения. Кроме того, учитывают время появления первой менструации - menarche и регулярность менструаций (таблица 8.3.).

В 14-17 лет завершается созревание гипоталамических структур, регулирующих репродуктивную функцию, и устанавливается стабильный ритм секреции ГРГ. От начала полового созревания до полной половой зрелости проходит в среднем 6-7 лет.

Таблица 8.1.

Степень развития полового оволосения и увеличения грудных желез у девочек. (J.Tanner,1980).

Степень	**Лобковое оволосение** (P)	**Подмышечное оволосение** (A)	**Грудные железы** (Ma)
I	Отсутствует	Отсутствует	Допубертатные
II	Единичные прямые волосы в области больших половых губ и лобка.	Единичные прямые волосы в подмышечных впадинах.	Набухание железы, увеличение ареолы.
III	Вьющиеся волосы на лобке и в области больших половых губ.	Вьющиеся волосы в подмышечных впадинах.	Увеличение железы и ареолы без разделения их контуров.
IV	Лобковое оволосение как у взрослых, но не распространяется на промежность и внутреннюю поверхность бедер.	-	Выступание ареолы и соска с образованием вторичного бугорка.
V	Лобковое оволосение распространяется на внутреннюю поверхность бедер.	-	Железа как у взрослых.

Таблица 8.2.

Размеры матки и яичников при физиологическом половом развитии от 2 до 20 лет по данным ультрасонографии.

(Н.С. Мартыш, Н.Н. Киселева, 1986, М.А. Жуковский, 1989).

Возраст (годы),		**Размеры матки** (см)			**Длина шейки матки** (см)	**Размеры яичников** (см)	**Объем яичника** (мл)
		длина	ширина	передне -задний			
2-7	M	3,2	1,5	0,9		1,7-1,3-1,6	1,73
	SD	0,08	0,05	0,07		0,04	0,25
8-9	M	3,6	1,7	1,1		1,9-1,4-1,8	2,49
	SD	0,06	0,06	0,04		0,07	0,29
10-11	M	4,9	2,0	1,5	2,4	2,0-1,6-2,0	3,3
	SD	0,16	0,13	0,12	0,1	0,07	0,19
12-13	M	5,8	3,1	2,2	2,5	2,5-1,8-2,2	5,15
	SD	0,15	0,07	0,08	0,1	0,03	0,22
14-16	M	6,8	3,8	2,8	2,6	3,0-2,0-3,0	6,88
	SD	0,14	0,82	0,08	0.1	0,05	0,27
17-19	M	7,2	4,1	3,3	2,7	3,2-2,0-2,6	8,81
	SD	0,12	0,07	0,04	0,2	0,05	0,36

Таблица 8. 3.

Оценка стадии полового развития здоровых девочек

(J. Tanner, 1969, S. Frasier, 1980).

Стадия полового развития	**Грудные железы** (Ma)	**Оволосение**		**Menarche** (Me)	**Возраст**
		Лобковое (P)	Подмышечное (A)		
I-а	MaI	PI	AI	Me нет	до 9лет
I-б	MaII	PI	AI	Me нет	9-10лет
II	MaIII	PII	AI	Me нет	10-11лет
III	MaIV	PIII-IV	AII	Menarche	12-13лет

IV	MaIV	PIII-V	AIII	Овуляция	14-15лет
V	MaV	PIV-V	AIII		15-17лет
Акне, снижение тембра голоса, остановка роста, 80% менструальных циклов овуляторные.					

*Начиная с IV стадии полового развития, у девушек регистрируют вначале непостоянные, а затем, в V стадии, более регулярные овуляторные циклы.

8.2.2. Исследование содержания гонадотропных и половых гормонов в крови и экскреции их метаболитов с мочой.

Лабораторные исследования (таблица 8.4.) включают определение общего эстрадиола ($Э_2$), общего прогестерона (П), общего тестостерона (Т), базальных и стимулированных уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ), пролактина (ПРЛ) (таблица 8.5.), дегидроэпиандростерона (ДЭАС), андростендиона (А) в крови, экскреции 17-КС с мочой (глава 4). При сформировавшемся менструальном цикле (28 дней), ЛГ, ФСГ, $Э_2$ определяют на 5-7 день цикла, ПРЛ и П- на 21-23 день цикла.

Таблица 8.4.

Уровни гонадотропных и половых гормонов крови у здоровых девочек (Н.У. Тиц, 1997).

Возраст и/ или стадия пубертата	ЛГ мМЕ/мл (МЕ/л)	ФСГ мМЕ/ мл (МЕ/ л)	$Э_2$ пмоль/.л	П нмоль/л	Т нмоль/л
Кровь из пуповины	0,04-2,6		11010-106430	254-1780	0,17-1,56
Недоношенные				2,7-43,2	0,17-0,76
Новорожденные					0,69-2,22
2-11мес	0,02-8,0	0,10-11,3	18-184		0,03-0,17
1-10 лет	0,03-3,9	0,68-6,7	<55	0,2-1,7	0,07-0,69
Пубертатный период					
стадии по Tanner					
I	0,03-3,0	0,68-6,7	18-37	0,3-1,0	0,07-0,35
II	0,10-4,1		18-422	0,3-1,7	0,17-1,04
III	0,2-9,1	1,0-7,4	18-661	0,3-14,3	0,35-1,04
IV	0,50-15,0	1,0-9,2	92-1266	0,3-41,3	0,52-1,39
V			92-1505	0,3-30,2	0,35-1,39

Взрослые					
Фолликулярная фаза	1,68-15	1,37-9,9	р.ф. 73-551 п.ф. 147-1285	0,5-2,2	0,52-2,43
Овуляторный пик	21,9-56,6	6,17-17,2	551-2753		
Лютеальная фаза	0,61-16,3	1,09-9,2	110-1652	6,4-79,5	
Постменопауза	14,2-52,3	19,3-100,6	73		0,28-1,22

Таблица 8.5.

Уровни пролактина в крови у здоровых девочек (Н.У. Тиц, 1997).

Возраст и/ или стадия пубертата	ПРЛ нг/мл (мкг/л)	ПРЛ (мМЕ/мл)
Кровь из пуповины	45-539	6712 ± 564
новорожденные: 1-7 сутки	30-495	6580 ± 480
стадии по Tanner		
I	3,6-12	360 ± 52
II -III	2,6-18	164 ± 44
IV-V	3,2-20	276 ± 32
Взрослые	3,8-23,2	296 ± 32

8.2.3. Ультрасонографическая характеристика гонад и внутренних гениталий у девочек.

Ультразвуковое исследование внутренних половых органов позволяет определить положение, размеры внутренних гениталий, осуществлять динамическое наблюдение и определять степень зрелости внутренних гениталий.

Форма матки зависит от возраста ребенка. В течение неонатального периода и младенчества матка имеет каплевидную форму. К возрасту 8 лет приобретает цилиндрическую форму и достигает типичной грушевидной формы во время пубертата. Соотношение длины тела матки к ее шейке составляет 1:2 в допубертатном возрасте и 2:1 в постпубертатном периоде. Типичный угол между шейкой матки и ее телом может быть виден только после наступления пубертата.

Матка новорожденной девочки располагается в брюшной полости, ее средняя длина около 3 см, соотношение длины тела и шейки 3:1, угол между телом и шейкой не выражен. После рождения размеры матки уменьшаются, и к концу первого года жизни ее длина составляет 2,5 см. К 3-4-х летнему возрасту матка опускается в малый таз, медленно увеличивается в длину и ширину и к 6-7 годам ее длина достигает 3 - 3,5 см, а соотношение тела и шейка матки составляет 1,5 : 1. Более

значительное увеличение матки начинается в возрасте 8-9 лет.

Особенно быстрый рост внутренних половых органов и, в частности, матки наблюдается с наступлением менархе (12-13 лет). Кроме того, с началом менструальной функции изменяется форма матки: она становится грушевидной отмечается изменение ее размеров в ходе менструального цикла: во 2-ю фазу цикла размеры матки превышают таковые в 1-ю фазу. К 17 годам размеры матки приближаются к размерам у взрослых женщин.

Шейку матки удается определить с 8-9 летнего возраста, когда она составляет 2/3 всей матки и несколько шире, чем тело матки. В 10-11 летнем возрасте шейка матки четко дифференцируется и намечается образование угла между телом и шейкой матки, соотношение длины тела матки к длине шейки составляет 1:1. Угол между телом и шейкой матки отчетливо проявляется с наступлением менархе.

К 17 годам заканчивается половое созревание, и эхографические характеристики внутренних половых органов следующие: угол между телом и шейкой матки хорошо выражен, отношение длины тела матки к длине шейки матки составляет 2:1. У большинства девушек в начале цикла *эндометрий* не определяется или имеет толщину 1-2 мм. К концу менструального цикла толщина эндометрия достигает 8-10 мм, а у девушек со сформировавшимся 2-х фазным циклом может доходить до 10-15 мм. Структура эндометрия в 1-ю фазу цикла однородная, во 2-ю фазу на границе эндометрия и миометрия возникает зона отторжения в виде эхонегативного ободка. К концу 2-й фазы весь эндометрий становится гипоэхогенным.

Яичники являются сложным объектом для исследования. Они имеют овальную форму, негомогенную структуру и низкую эхогенность. В структуре яичника часто могут быть видны мелкие кисты. Овариальные фолликулы могут определяться в яичниках при УЗ исследовании, начиная с младенческого возраста. Их количество и размеры прогрессивно увеличиваются после 8,5 лет. Три-четыре мелкие «кисты» (среднего диаметра 5мм), выявленные в яичнике при УЗ исследовании, считаются нормой в любом возрасте. Объем яичников в раннем детстве относительно стабилен, отмечается только некоторое увеличение размеров в препубертатном возрасте. В течении пубертата объем яичников резко увеличивается и продолжает нарастать после менархе.

Яичники новорожденной девочки расположены в брюшной полости, имеют цилиндрическую или призматическую форму, вытянуты в длину; в периоде детства по размерам меняются незначительно, лишь к 6-7 годам происходит их небольшое увеличение.

В допубертатном возрасте яичники располагаются высоко в малом тазу или на границе входа в малый таз у его стенок, а с 10-11 лет

смещаются в полость малого таза и располагаются приблизительно на 2-4 см выше от углов матки.

В 12-13 лет у менструирующих девоче яичники располагаются у углов матки. Расположение яичников у углов матки, выраженный угол между телом и шейкой матки, соотношение тела матки к шейке 2:1 является признаком зрелости внутренних половых органов. У девушек не отмечается разницы между величиной правого и левого яичника ни в 1-ю ни во 2-ю фазу менструального цикла. Обычно на 10 день овуляторного менструального цикла в одном из яичников появляется фолликул диаметром 8-10 мм, который увеличивается на 2 мм в сутки и на 15 день достигает 18-20 мм, максимум 25 мм.

Ультрасонографическая характеристика яичников и внутренних гениталий у девочек и девушек представлена в таблице 8.6.

Таблица 8.6.

Показатели развития вторичных половых признаков и половых органов у практически здоровых девочек и девушек

(Н.С. Мартыш и И.А. Киселева, 1990).

Возраст	Половая формула по Tanner	Шейка матки	Симптом зрачка	Данные ректального исследования	Размеры при УЗ- исследовании				
					Длина матки	Длина шейки	Ширина матки	Передне -задний размер	яичники
2-7	Ma.I PI AI $Me_{_нет}$	Субконическая	«-»	Матка маленькая	3,2		1,5	0,9	1,7-1,3-1,6
8-9	Ma.I-II PI AI $Me_{нет}$	»	«-»	»	3,6		1,7	1,1	1,9-1,4-1,8
10-11	Ma II PII AI-II $Me_{нет}$	»	«-»	»	4,9		2,0	1,5	2,0-1,6-2,0
	Ma I PI AI $Me_{нет}$	»	«-»	»	4,0		2,3	1,7	1,7-1,3-1,6
12	Ma II-III P II A II Me нет	»	+-	Намечается угол	3,7	2,4	2,6	2,2	2,4-1,8-2,0
	Ma III-IV PIII-IV A III Menarche	Цилиндрическая	++	Угол выраженный	3,9	2,4	3,3	2,6	3,0-2,1-3,0
	Ma I-II PI AI $Me_{нет}$	Субконическая	--	Матка маленькая	4,0		2,0	1,5	2,1-1,6-1,0
13	Ma II-III PII-III A II-III $Me_{нет}$	Коническая	+-	Намечается угол	3,9	2,0	3,2	2,1	2,2-1,6-1,0
	Ma III-IV PIII-IV AIII Menarche	Цилиндрическая	++	Угол выраженный	4,0	2,5	3,7	2,5	3,5-2,0-2,3
14-16	Ma III-IV P III-IV AIII Me+	»	++	»	4,2	2,6	3,8	2,8	3,0-2,0-2,0
17-19	Ma IV-V PIV A III Me+	»	++	»	4,8	2,6	4,1	3,3	3,2-2,0-3,0

8.2.4.Функциональные тесты для исследования эндокринной функции яичников.

При помощи функциональных проб исследуют ответную реакцию гонадотропинов на гонадолиберин, также оценивают ответную реакцию эндометрия на введения экзогенных половых гормонов.

- *Тест стимуляции гонадолиберином:*

Уровни ЛГ и ФСГ определяют в двух пробах крови - за 15 минут и непосредственно до внутривенного струйного введения гонадолиберина (гонадорелин) в дозе 2,5 мкг/кг (не более100 мкг), затем через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 минут после его введения. У здоровых девочек в препубертатном периоде уровень ЛГ после введения гонадорелина возрастает в 2-4 раза, а в пубертатном периоде в 8-10 раз. Секреция ФСГ также усиливается в ответ на гонадорелин, однако разница между пубертатным и допубертатным периодом не так велика. Поэтому изменения уровня ФСГ менее надежный показатель функциональной зрелости гипоталамо-гипофизарной системы.

Повышение уровней ЛГ и ФСГ в ответ на введение гонадорелина свидетельствует о способности гипофиза реагировать на стимуляцию, но не позволяет различить функциональную незрелость и заболевание гипоталамуса. Проба с гонадолиберином позволяет выявить дефицит ЛГ и ФСГ и нарушение реакции гипофиза на стимуляцию ГРГ у взрослых и подростков.

Тест с ГРГ не применяют для дифференциальной диагностики гипоталамического и гипофизарного гипогонадизма, поскольку при любой форме реакция может оказаться сниженной.

- *Проба с прогестероном.*

Проводят при аменорее и нормальном развитии вторичных половых признаков, если обнаружена матка и уровни эстрогенов в сыворотке крови не отличаются от нормы.

Назначают медроксипрогестерон ацетат в дозе 10 мг в сутки в течении 10 дней. Кровотечение через 3-10 суток после начала приема препарата свидетельствует о том, что эндометрий реагирует на эстрогены. Это означает, что уровень ЛГ и ФСГ достаточен для нормальной секреции эстрогенов, и аменорея обусловлена нарушением овуляции и формирования желтого тела. Отсутствие кровотечения предполагает либо дефицит ЛГ и ФСГ, либо гипоплазию эндометрия.

- *Проба с эстрогенами и гестагенами.*

Чтобы исключить заболевания или повреждения эндометрия, при отрицательной пробе с гестагенами проводят пробу с эстрогенами и

гестагенами: после приема эстрогенов в комбинации с гестагенами у девочек с нормальным эндометрием наступает кровотечение.

Назначают микрофоллин в дозе 0,1 мг (2 таблетки по 0,05мг) 1 раз в сутки в течение 8-10 дней, затем гестагены (нарколут, 5 мг в сутки или медроксипрогестерон ацетат, 10 мг в сутки) в течении 5-7 дней. Через 2-4 дня после окончания пробы начинается менструальноподобная реакция. Отрицательный результат указывает на маточную форму аменореи.

- *«Симптом зрачка»* позволяет судить о продукции эстрогенов яичниками. При двухфазном менструальном цикле наружное отверстие шеечного канала с 5-го дня цикла начинает расширяться, достигая максимума к овуляции, в нем появляется стекловидная, прозрачная слизь. Во второй фазе цикла маточный зев начинает постепенно закрываться, а слизь в его просвете отсутствует. При ановуляторных циклах симптом «зрачка» существует в течение длительного времени.
- *Измерение базальной температуры*

Измерение ректальной температуры на протяжении нескольких месяцев (не менее 3 месяцев) позволяет получить данные о становлении менструальной функции, продолжительности отдельных фаз цикла, наличии или отсутствии овуляции. Измерять ректальную температуру следует одним и тем же термометром, в течение 5 минут утром в постели, после посещения туалета (Ю.А. Гуркин, 1998).

При овуляторном цикле с полноценной первой и второй фазой базальная температура повышается на 0,5° непосредственно после овуляции и держится на таком уровне в течение 12-14 дней (точность метода- 80%).

Изометрическая кривая указывает на отсутствие циклических изменений в яичнике и отсутствие овуляции. Небольшая разница температуры (менее 0,4°) между фазами цикла указывает на недостаточность функции желтого тела. При недостаточности функции желтого тела также наблюдается укорочение гипертермической фазы до 8-10 дней, ступенеобразный ее подъем или периодические падения t° ниже 37°С. Тенденция к изометрической кривой, смещенной в сторону 37°, указывает на гипоэстрогению; в тоже время смещение ее к отметке 36,2°-36,4°, свидетельствует о, возможно, избыточном эстрогенном фоне. Температурная кривая начинает приобретать двухфазный характер после 15-16- летнего возраста. При лихорадке и субфебрилитете диагностическая ценность метода исчезает.

- *Кольпоцитологические исследования*

При проведении этого вида исследований мазки берут из бокового свода влагалища. Мазки желательно исследовать несколько раз в течение менструального цикла. Кольпоцитологическая картина

изменяется в различные возрастные периоды и соответствует уровню эстрогенной насыщенности организма. В нейтральном периоде наблюдаются базальные и парабазальные клетки, отражающие низкий уровень эстрогенов в крови. В препубертатном и особенно в пубертатном периоде появляются поверхностные клетки. Чем больше поверхностных (ороговевающих и промежуточных) и чем меньше базальных клеток, тем выше концентрация эстрогенов. В это время можно отметить циклические изменения цитологической картины, подсчитать кариопикнотический индекс (КПИ - соотношение количества ороговевающих и промежуточных клеток при подсчете на 200 клеток) и его динамику. В течении овуляторного менструального цикла у женщин наблюдаются следующие колебания КПИ: в первой фазе-25-30%, во время овуляции –60-80%, в середине второй фазы-25-30%.

8.2.5. Медико-генетическое исследование

- *Цитогенетическое исследование*

Цитогенетическое исследование с определением кариотипа проводят при синдроме задержки полового развития, аномалии внутренних и наружных гениталий, первичной и вторичной аменорее.

8.2.6. Определение аутоантител к антигенам яичников

Это исследование показано при подозрении на аутоимунную природу яичниковой недостаточности. Наиболее информативным считается исследование аутоантител к микросомальной фракции стероидобразующих клеток яичников.

8.3. Нарушения функции женской репродуктивной системы

Нарушение функции женской репродуктивной системы может сопровождаться изолированным или сочетанным повышением или снижением секреции половых гормонов или чувствительности к ним. В зависимости от времени возникновения заболевания и степени его выраженности у женщин выделяют:

1. Заболевания, обусловленные снижением секреции эстрадиола, прогестерона и андрогенов или чувствительности к ним.
2. Заболевания с повышением секреции половых гормонов.
3. Нарушения менструального цикла.
4. Заболевания с неопределенным строением гениталий - гермафродитизм (глава 10).

Гипофункция гонад у девочек - снижение секреции женских половых гормонов или чувствительности к ним - проявляется двумя синдромами – гипогонадизмом и задержкой полового развития (ЗПР).

8.3.1. Женский гипогонадизм.

Женский гипогонадизм - группа заболеваний, характеризующихся стойким, необратимым (органическим) снижением секреции эстрогенов или чувствительности к ним.

Выделяют врожденный и приобретенный гипогонадизм, а так же в зависимости от уровня поражения - *первичный или гипергонадотропный гипогонадизм,* при котором поражаются яичники, *вторичный гипогонадизм* вследствие поражения гипофиза и *третичный* - гипоталамуса. Вторичный и третичный гипогонадизм объединяют термином *гипогонадотропный гипогонадизм. Гиперпролактинемический гипогонадизм* обусловлен избыточной продукцией пролактина.

Гипогонадизм может быть самостоятельным заболеванием, или одним из симптомов в структуре врожденных или приобретенных, в том числе сочетаться с гермафродитизмом. Причины и клинические особенности наиболее часто встречающихся форм гипогонадизма приведены в таблицах 8.7., 8.8.

Таблица 8.7.

Классификация и этиология основных форм гипогонадизма у девочек.

Нозологическая форма	**Этиология**	**Строение гонад**
I. Гипергонадотропный гипогонадизм		
Синдром Шерешевского-Тернера	Встречается с частотой: 1 на 2500-3300 девочек. Причины: • *Мейотические мутации:* Кариотип 45, X встречается у 40-60% больных В 70-80% единственная X хромосома имеет материнское происхождение, в 20-30% отцовское. • *Соматические* мутации, чаще всего являются причиной мозаицизма. Мозаичный кариотип 45,X/46,XX встречается у 25-38% , 45,X/46,XY- у 5 - 10%, 45,X/47,XXX - у 2-7% больных. Реже второй клеточный клон содержит структурно перестроенную X хромосому: изохромосому по длинному плечу i(Xq), кольцевую X хромосому r(X), делецию короткого плеча (Xp-).	У большинства пациентов имеются тяжеобразные соединительно-тканные тяжи на месте гонад или агенезия гонад. При кариотипе 45,X/46,XX гонады могут быть представлены гипоплазированными яичниками. При кариотипе 45,X/46,XY - соединительно-тканными тяжами с единичными канальцевыми структурами и клетками Лейдига. При наличии в геноме Y хромосомы или ее фрагмента риск развитие гонадобластомы (опухоли гонад) у больных составляет 30%.

Смешанная дисгенезия гонад (см. главу 10).	Кариотип: 45,X/46,XY, реже 46,XY. Причиной мозаицизма по половым хромосомам являются соматические мутации	Streak-гонада с одной стороны, дисгенетичное яичко - с другой. Риск развития гонадобластомы у больных составляет 30%-60%.
Чистая дисгенезия гонад с кариотипом 46,XX	Встречается с частотой 1 на 25000 новорожденных девочек. Тип наследования: аутосомно-рецессивный или X сцепленный. У части пациентов выявляют перестройку локуса Xq26-28.	Гонады представлены соединительнотканными тяжами (streak-гонады), или имеется агенезия гонад.
Чистая дисгенезия гонад с кариотипом 46,XY (Синдром Swyer)	Встречается с частотой 1 на 100000 новорожденных девочек. Тип наследования аутосомно-рецессивный или заболевание обусловлено мутациями в гене SRY, DAX1.	Гонады представлены соединительнотканными тяжами (streak-гонады), или имеется агенезия гонад, риск развития гонадобластомы у больных составляет 30%.
Полисомия по X хромосоме	Кариотип 47,XXX встречается с частотой 1 на 1000 новорожденных девочек. У остальных может быть кариотип 48,XXXX, 49,XXXXX. Причиной заболевания является нерасхождение половых хромосом в мейозе.	При кариотипе 47,XXX у части девочек может быть гипоплазия яичников. При тетра- и пентосомии по X хромосоме яичники гипоплазированы.
Синдром Нунан (Noonan)	Тип наследования аутосомно-доминантный. Бывает спорадическим. Возможна микроперестройка 12 хромосомы.	У части девочек могут быть гипоплазированные яичники
Наследственные дефекты синтеза и биологического эффекта гонадотропных гормонов	Мутации в генах, кодирующих рецептор ФСГ, нарушение связывания α- и β-субъединиц ФСГ.	Дисгенетичные яичники.
Наследственно обусловленные дефекты синтеза эстрогенов.	Тип наследования аутосомно–рецессивный. Мутации в генах, кодирующих 20-22 десмолазу, 17-α гидроксилазу, 17-20- лиазу (STAR, CYP17).	Яичники.
Иатрогенные	-Хирургическое вмешательство -Инфекция, воспаление -Лучевая терапия -Химиотерапия -Двусторонний перекрут яичников -Аутоиммунное воспаление -Травма	Яичники отсутствуют или гипоплазированы и /или с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией.
Синдром истощенных яичников	Преждевременная недостаточность яичников, возможно, генетически обусловлена.	Яичники резко уменьшены в размерах, сморщены, фолликулы отсутствуют.
Синдром	Нечувствительность рецепторов ткани	Яичники уменьшены, в них

резистентных яичников	яичников к гонадотропным гормонам. Предполагаемая причина - аутоимунный оофорит.	обнаруживают только примордиальные фолликулы.
II. Гипогонадотропный гипогонадизм		
С пониженной продукцией ЛГ и ФСГ.	Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Причина - мутации в гене рецептора ГРГ.	Гипоплазированные яичники
С пониженной продукцией ЛГ.	Тип наследования аутосомно - рецессивный. Мутации в гене β-субъединицы ЛГ. Гомозиготы по мутации у женщин не описаны.	Гипоплазированные яичники
С пониженной продукцией ФСГ	Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Мутации в гене β-субъединицы ФСГ	Гипоплазированные яичники
Синдром Каллманн (Kallmann I,II,III) (Ольфактогенитальная дисплазия, синдром De Morsier)	I тип обусловлен мутациями в гене KALIG1(Xp22.3), при II типе отмечается генетическая гетерогенность, при III типе - Х-сцепленнный рецессивный и аутосомно-доминантный типы наследования.	Гипоплазированные яичники
Синдром Барде-Бидля (Bardet-Biedl)	Тип наследования -- аутосомно-рецессивный. С высокой частотой встречается в арабской популяции и Кувейте. Выделяют три генетические формы: BBS1 картирован 11q; BBS2 -16q21; BBS3 -3p.	Гипоплазированные яичники
Синдром Лоуренса-Муна (Laurence-Moon)	Тип наследования - аутосомно-рецессивный	Гипоплазированные яичники
Синдром Прадера-Вилли (Prader-Willi)	Встречается с частотой 1:25000. Причиной у большинства (75-80%) больных является делеция фрагмента 15q11-13 отцовского происхождения или удвоение того же фрагмента материнского происхождения.	Гипоплазированные яичники
Гипоплазия гипофиза и/или гипоталамуса	См. главу 1	Гипоплазированные яичники
Септооптическая дисплазия	См. главу 1.	Гипоплазированные яичники
Адипозогенитальная дистрофия	1.Объемные образования ЦНС: краниофарингиома, опухоли гипоталамуса, аденома гипофиза. 2. Инфильтративные и деструктивные процессы ЦНС (гистиоцитоз Х, гемосидероз, саркоидоз, туберкулема). 3. Травма, гипоталамо-гипофизарной области, хирургическое вмешательство,	Гипоплазированные яичники

	лучевая терапия. 4.Последствия воспалительных процессов.	
III. Гиперпролактинемический гипогонадизм		
	Макропролактинома и микропролактинома	Поликистозные яичники

Клиника различных форм гипогонадизма однообразна и зависит от времени начала заболевания.

Симптомы гипогонадизма в допубертатном возрасте:

- Гипоплазия больших и малых половых губ.
- Уменьшение размеров матки и яичников, выявляемые при УЗИ.
- Некоторые фенотипические признаки, сопровождающие врожденные формы гипогонадизма

Симптомы гипогонадизма в пубертатном возрасте:

- Отсутствие признаков полового созревания.
- Уменьшение размеров яичников
- Гипоплазия наружных и внутренних гениталий
- Низкий рост и признаки синдрома Шерешевского-Тернера
- Клиника гипопитуитаризма.
- Высокорослость в сочетании с евнухоидными пропорциями тела

Симптомы гипогонадизма у взрослых:

- Нарушение менструального цикла сначала по типу олигоопсоменореи, затем аменореи
- Регресс вторичных половых признаков
- Уменьшение размеров матки и яичников
- Гипоплазия наружных половых органов
- Вегетативные нарушения (приливы)

В большинстве случаев диагностировать гипогонадизм у девочек в *допубертатном возрасте* не представляется возможным, хотя можно заподозрить заболевание по совокупности некоторых признаков.

В *пубертатном возрасте* при гипогонадизме увеличение грудных желез отсутствует, а скудное половое оволосение чаще встречается при гипогонадотропном гипогонадизме. Кроме того, в 13-14 лет у ряда больных из-за нарушения секреции половых гормонов формируются высокорослость, ожирение с отложением жира на груди и животе (ожирение, как правило, не превышает I степени) и евнухоидные пропорции тела: увеличение длины конечностей при относительно коротком туловище, ширина таза равняется ширине плеч.

Классические варианты синдрома Шерешевского-Тернера диагностируют, как правило, в допубертатном возрасте, но мозаичные

варианты иногда удается выявить только в пубертатном возрасте или у взрослых женщин.

Если гипогонадизм развивается в *постпубертатном возрасте*, первым симптомом может быть нарушение менструального цикла по типу олигоопсоменореи или вторичной аменореи и инволюция вторичных половых признаков.

Таблица 8.8.

Характеристика основных форм гипогонадизма у девочек

Нозологическая форма	**Клиника**	**Лабораторные данные**
	I. ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ	
Синдром Шерешевского-Тернера и варианты	**Низкий рост,** короткая шея (гипоплазия шейных позвонков), нарушение соотношения верхнего и нижнего сегмента, cubitus valgus, genu valgum, короткие метакарпальные и метатарзальные кости, деформация Маделунга, сколиоз. Характерное лицо с микрогнатией (недоразвитие лицевого скелета: теменных костей, мыщелковых хрящей, сочленения основной и затылочной костей), **широкая (щитообразная) грудная клетка с широко расставленными сосками.** **Крыловидные складки на шее**, низкий рост волос, ротированные ушные раковины, отечность кистей, стоп, тяжелая форма ногтевой дисплазии. **Пороки развития** сердечно-сосудистой системы: чаще всего стеноз устья аорты, коарктация аорты, дилатация аорты, аневризма. Почечные и реноваскулярные дефекты: у 2/3 – подковообразная почка а также удвоение, аплазия почки. **Другие аномалии развития**: множественные пигментные невусы, косоглазие, птоз, эпикант, деформация ушных раковин. **Сопутствующие заболевания:** Тиреоидит Хашимото, гипотиреоз, алопеция, витилиго, гастроинтестинальные нарушения, нарушения толерантности к углеводам, сахарный диабет, эссенциальная артериальная гипертония.	Уровни ЛГ и ФСГ значительно повышены в первые 3-4 года жизни. К 5-8 годам снижаются до возрастной нормы, а в возрасте старше 10-12 лет опять возрастают: сначала ФСГ, затем ЛГ.
Смешанная дисгенезия гонад (глава 10).	Описаны три наиболее близких к женскому фенотипа с низкорослостью и признаками синдрома Тернера: • наружные гениталии по женскому типу	Уровни ЛГ и ФСГ значительно повышены в первые 3-4 года жизни и в

	имеются матка, трубы, влагалище. • Умеренная вирилизация наружных гениталий - гипертрофия клитора, но имеются влагалище, матка, маточные трубы. • Неопределенное строение наружных гениталий при сохраненных мюллеровых дериватах.	возрасте старше 10-12 лет. Раньше повышается ФСГ, затем ЛГ.
Чистая дисгенезия гонад с кариотипом 46,XX	В допубертатном возрасте не диагностируют. Фенотип женский. Рост средний или выше среднего, евнухоидное телосложение. Описаны семейные формы, с различной степенью овариального дисгенеза от гипоплазии до преждевременной менопаузы	Высокие уровни гонадотропных гормонов и низкий уровень эстрадиола в пубертатном возрасте.
Чистая дисгенезия гонад с кариотипом 46,XY.	В допубертатном возрасте не диагностируют. Рост выше среднего, евнухоидное телосложение. Возможно сочетание с сенсорно-невральной тугоухостью - синдром Перролт (Perrault's). Увеличение молочных желез в пубертатном возрасте свидетельствует о развитии гормонпродуцирующей опухоли гонад.	Высокие уровни гонадотропных гормонов и низкий уровень эстрадиола в пубертатном возрасте
Полисомия по Х хромосоме	При кариотипе 47,XXX – интеллект нормальный, но имеются психологические особенности (эмоциональная незрелость, нарушения речи и трудности обучения). Кроме того, типичны малые аномалии развития: клинодактилия, эпикант, гипертелоризм. Половое созревание происходит у большинства в нормальные сроки, способность к деторождению также не изменена. У части девочек выявляют первичный гипогонадизм. При кариотипе 48,XXXX и 49,XXXXX имеется умственная отсталость, эпикант, гипертелоризм, клинодактилия, единственная поперечная складка на ладонях, радиоульнарный синостоз и врожденные пороки сердца. Половое созревание может быть не полным или отсутствовать совсем.	Высокие уровни гонадотропных гормонов и низкий уровень эстрадиола в пубертатном возрасте
Синдром Нунан	Кариотип 46,XX. Фенотип синдрома Шерешевского -Тернера, но имеется задержка умственного развития, пороки развития правых отделов сердца. Репродуктивная функция чаще всего нормальная, но встречается первичный гипогонадизм.	Высокие уровни гонадотропных гормонов и низкий уровень эстрадиола в пубертатном возрасте.
Наследственные дефекты синтеза и биологического эффекта гонадотропных	Фенотип женский. В периоде полового созревания характерна первичная аменорея и бесплодие в зрелом возрасте.	

гормонов		
Наследственно обусловленные дефекты биосинтеза эстрогенов	**Дефицит 20-22 десмолазы** Фенотип женский. Врожденная липоидная гиперплазия надпочечников. Признаки надпочечниковой недостаточности с периода новорожденности. Летальность до 70%. **Дефицит 17-α гидроксилазы** Фенотип женский. Кроме синтеза половых гормонов нарушается синтез кортизола. Синтез минералокортикоидов не нарушен, но из-за высокой концентрации 11-дезоксикортикостерона и кортикостерона у многих больных наблюдается артериальная гипертензия иногда с периода новорожденности, но чаще всего во втором десятилетии жизни. Дефицит 17-20- лиазы Дефицит половых гормонов, при нормальных уровнях глюко- и минералокортикоидов. Повышены уровни 17-гидроксипрегненалона и 17-гидроксипрогестерона.	Уровни гонадотропных гормонов резко повышены, половые гормоны снижены. (см. главу 4).
Приобретенные формы недостаточности яичников	В зависимости от времени начала заболевания возможно отсутствие признаков полового созревания в пубертатном возрасте, неполное половое созревание, первичная аменорея, вторичная аменорея, регресс вторичных половых признаков.	Уровни ЛГ в 2-4 и более раз превышают овуляторный пик, ФСГ повышен, $Э_2$ - снижен.
Синдром резистентных яичников	Первичная или вторичная аменорея, первичное бесплодие, фенотип женский, нормальное развитие внутренних и наружных половых органов	Уровень ФСГ повышен, $Э_2$ - на нижней границе нормы или снижен.
Синдром истощенных яичников (преждевременная недостаточность яичников)	Менархе своевременное. Репродуктивная и менструальная функция в течение 12-20 лет нормальная, затем олигоменорея или вторичная аменорея.	Высокие уровни гонадотропных гормонов, эстрадиол - снижен.
II. ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ		
С пониженной продукцией ЛГ и ФСГ	Увеличение грудных желез в пубертатном возрасте отсутствует, половое оволосение может появиться в нормальные сроки, первичная аменорея. К 13-14 годам формируются евнухоидные пропорции тела (ширина таза ровна ширине плеч, короткое туловище, длинные конечности), ожирение с избыточным отложением жира на животе и груди.	Низкие уровни гонадотропных гормонов, низкие эстрадиола
С пониженной продукцией ЛГ	Гомозиготы по мутации у женщин не описаны, у гетерозигот может быть нарушение	Уровни ЛГ и $Э_2$ снижены.

	менструального цикла, невынашивание, бесплодие.	
С пониженной продукцией ФСГ	Фенотип женский, первичная аменорея.	ФСГ и $Э_2$ снижены, ЛГ повышен.
Синдром Каллманн (Kallmann I,II,III) (Ольфактогенитальная дисплазия, синдром De Morsier)	Признаки полового развития в пубертате отсутствуют. Типичны евнухоидные пропорции, ожирение, первичная аменорея и аносмия. У некоторых больных наблюдаются аномалии головного мозга и черепа по средней линии. У девочек встречаются реже, чем у мальчиков. Кроме того, при **I типе** бывает агенезия лобных долей, бимануальная синкинезия (зеркальные движения рук), атаксия, агенезия почки, готическое небо. Для **II типа** характерны умственная отсталость, атрезия хоан, врожденный порок сердца, нейросенсорная тугоухость, низкий рост. При **III типе** описаны дефекты средней линии лица: расщелины губы и неба, гипотелоризм, а также агенезия почки. У женщин с неполным проявлением заболевания могут быть частичная или полная аносмия, позднее менархе, нарушение менструального цикла.	Низкие уровни гонадотропных и половых гормонов
Синдром Барде-Бидля (Bardet-Biedl)	Характерны аномалии строения половых органов: удвоение матки, эктопия матки, гипоплазия матки, труб, яичников, атрезия или перегородки влагалища. В пубертатном возрасте отсутствуют признаки полового созревания. Гипогонадизм обычно вторичный, но может сочетаться с первичным поражением яичников. Кроме того типичны ожирение, пигментный ретинит, полидактилия, синдактилия, брахидактилия, умственная отсталость, артериальная гипертензия, малые аномалии почек, почечная недостаточность, сахарный диабет, фиброз печени.	Низкие уровни гонадотропных и половых гормонов
Синдром Лоуренса-Муна (Laurence-Moon)	Минимальные диагностические признаки: гипогонадизм, умственная отсталость, пигментная ретинопатия, гипогенитализм, спастическая параплегия. Признаки полового созревания в пубертатном возрасте отсутствуют.	Низкие уровни гонадотропных и половых гормонов.
Синдром Прадера-Вилли (Prader-Willi)	Минимальные диагностические признаки: мышечная гипотония на 1 году жизни, гипогонадизм (гипогенитализм, гипоплазия больших половых губ), ожирение, умственная отсталость, маленькие размеры кистей и стоп. В пубертатном возрасте признаки полового созревания отсутствуют.	Низкие уровни гонадотропных и половых гормонов.
Гипоплазия	Задержка роста и другие симптомы	Множественная

гипофиза и/или гипоталамуса	гипопитуитаризма с раннего возраста (см. главу 1).	недостаточность тропных гормонов гипофиза.
Адипозогенитальная дистрофия	Гипогонадизм, как правило, сочетается с ожирением, снижением скорости роста, иногда гипотиреозом, несахарным диабетом, нарушением зрения, неврологической симптоматикой в различных комбинациях. В подростковом возрасте отсутствуют вторичные половые признаки, хотя может быть скудное половое оволосение. При начале заболевания у взрослых вторичные половые признаки регрессируют, вторичная аменорея.	Множественная недостаточность тропных гормонов
	III. Гиперпролактинемический гипогонадизм	
	У девочек как причина нарушения полового созревания встречается крайне редко. Аменорея бывает у 74,4% больных, причем только у 8% первичная. Олигоменорея имеется у 20,4% пациентов, а у 5% нарушение менструального цикла отсутствует. Галакторея развивается у взрослых женщин (70% больных) только на фоне нормального или повышенного содержания эстрогенов. Гиперпролактинемия нередко сопровождается синдромом поликистозных яичников. У части больных бывает ожирение, с быстрым нарастанием массы тела, головная боль. При супраселлярном росте опухоли и давлении на перекрест зрительных нервов снизу снижается острота зрения, и появляется нарушение его полей. Самым частым признаком является битемпоральная гемианопсия.	Уровни ЛГ, ФСГ и $Э_2$ снижены, уровень ПРЛ повышен (глава 9). У части пациентов отмечается повышение уровней ДЭАС, ДЭА и А и снижение уровней $Э_2$ и П.

Лабораторные критерии различных форм гипогонадизма представлены в таблице 8.9.

Таблица 8.9.

Лабораторная диагностика гипогонадизма.

Заболевание	Кариотип	Размеры и положение яичников (УЗИ)	ЛГ и ФСГ	$Э_2$	Проба с ГТРГ
Гипергонадотропный гипогонадизм	-45,X и варианты, -47,XXX и варианты, -46,XX, -46,XY.	Уменьшены или полностью отсутствуют. Расположены на границе входа в полость малого таза.	↑↑	↓	Не проводят

Гипогонадотропный гипогонадизм	46,XX	Располагаются на 2-4 см выше углов матки,	↓	↓	Отрицательная
Задержка полового развития	46,XX	Располагаются на 2-4 см выше углов матки,	↓	↓	Положительная в пубертатном возрасте. Отрицательная в допубертатном возрасте.
Гиперпролактинемический гипогонадизм	46,XX	Поликистоз яичников	ЛГ - ↓, ФСГ - N,↓, ПРЛ -↑	↓	Не проводят

Лечение гипогонадизма

Заместительную терапию женскими половыми гормонами в пубертатном возрасте проводят вне зависимости от формы гипогонадизма. Для индукции полового развития принято применять малые дозы эстрогенов, начиная с 12-13-летнего возраста. Примерно через год переходят к циклической заместительной терапии эстрогенами и гестагенами. Первоначальное лечение эстрогенами и последующее добавление гестагенов должно имитировать естественную последовательность событий пубертатного периода.

Этинилэстрадиол назначают в суточной дозе 0,02-0,1мг, конъюгированные эстрогены - 0,3-1,25, внутрь, или используют пластырь с эстрадиолом (0,05-0,1мг) 1-2 раза в неделю. Лечение лучше начинать с минимальных доз эстрогенов для приема внутрь или накладывать пластырь 1 раз в неделю. Чем меньше начальная доза препарата, тем медленнее наступает эффект и легче его регулировать. Если на фоне ежедневного приема эстрогенов появляются маточные кровотечения, циклическую терапию начинают раньше, чем через год.

В качестве циклической терапии эстрогены принимают ежедневно с 1 по 21 число каждого месяца. С 12 или 15 по 21 число добавляют гестагены (медроксипрогестерона ацетат 5-10мг в сутки внутрь или норэтистерон 5мг в сутки внутрь). С 22 числа до конца месяца прием препаратов прекращают, а с 1 числа следующего календарного месяца цикл лечения повторяют. Вместо отдельных препаратов эстрогенов и гестагенов можно применять пероральные контрацептивы с низким содержанием эстрогенов.

При синдроме Шерешевского-Тернера заместительную терапию эстрогенами начинают при достижении «костного» возраста 12 лет. Сначала назначается этинилэстрадиол в дозе 5мкг в сутки в течение 6 месяцев. Далее в течение 12-18 месяцев суточную дозу повышают до

10-12,5 мкг. Повышение дозы эстрогенов зависит от степени развития грудных желез и динамики роста матки, которое контролируют при помощи УЗИ не реже, чем один раз в год.

Терапию гестагенами начинают через 18-24 месяцев после начала терапии этинилэстрадиолом для того, чтобы имитировать физиологический менструальный цикл. Используют следующую схему: с 1 по 23 день месяца назначают этилэстрадиол в дозе 10 -12,5 мкг в сутки. С 15 по 23 день добавляют прогестерон в дозе 2-5мкг, затем в течение пяти дней - перерыв. Менструальноподобное кровотечение возникает через 2-3 дня после прекращения приема препаратов. Таким образом формируют 28-дневный цикл. Специалисты также рекомендуют 25+3=28, вместо 23+5=28 цикл.

После достижения достаточной феминизации фенотипа переходят на поддерживающую терапию комбинированными эстроген-гестагеновыми препаратами (таблицы 8.10., 8.11.).

Таблица 8.10.

Препараты половых гормонов, применяемые для индукции полового развития при женском гипогонадизме.

Эстрогены	**Гестагены**
Микрофоллин (этинил –эстрадиол) - 0,01мг	Нарколут -5 мг
Микрофоллин "форте"- 0,05мг	Прегнин 0,01г
Прогинова (эстрадиола валерат) 2мг (Schering)	Дюфастон (дидрогестерон) 10мг

Таблица 8.11.

Комбинированные препараты для заместительной терапии при женском гипогонадизме.

Препарат	Эстрогеновый компонент	Эстрогеновый и гестагеновый компоненты	Схема приема
Цикло-прогинова (21др) (Schering)	эстрадиол-валерат – 2 мг (11др.)	эстрадиол-валерат 2 мг + 0,5мг норгестрела (10др)	21+7=28
Климен (21др) (Schering)	эстрадиол-валерат – 2 мг (11др.)	эстрадиол-валерат 2 мг + 1мг ципротерона ацетета (10др)	21+7=28
Дивина **(21др) (Orion corporation)**	эстрадиол-валерат – 2 мг (11др.)	эстрадиол-валерат 2 мг + 10мг медроксипрогестерона ацетата (10др)	21+7=28
Дивитрен **(21др) (Orion corporation)**	эстрадиол-валерат – 2 мг (11др.)	эстрадиол-валерат 2 мг + 10мг норгестрела (10др)	21+7=28
Климонорм **(21др) (Schering)**	эстрадиол-валерат – 2 мг (9др.)	Эстрадиол- валерат 2 мг + 0,15мг левоноргестрела(12др)	21+7=28
Трисеквенс	Эстрадиол - 2 мг	Эстрадиол 2мг +	28 дней,

(Novo Nordisk)	(12др) Эстрадиол - 1 мг (6др)	1 мг норэтистерон ацетата (10др)	без перерыва
Фемостон (28др) (Solvay Pharma)	17- β-эстрадиол – 2 мг (14др)	17- β-эстрадиол- 2мг + дидрогестерон (дюфастон) -10мг (14др)	28 дней, без перерыва

8.3.2. Задержка полового развития.

Задержкой полового развития принято считать временное, функциональное нарушение секреции эстрогенов, приводящее к замедлению полового созревания.

Таким образом, ЗПР определяют как темповое отставание появления признаков полового развития более, чем на 2 года по сравнению со средними сроками. ЗПР диагностируют у девочек-подростков старше 12,5-13 лет, не имеющих признаков полового созревания.

На начало полового созревания влияют как «внутренние», так и «внешние факторы». К «внутренним» факторам относят конституциональные (семейные) особенности созревания гонадостата, вес девочки и содержание жировой ткани в организме. Известно, что для наступления менархе, средний вес девочки должен быть не менее 47,0±2,0 кг при содержании жировой ткани не менее 10-15%. Пубертатное ускорение роста начинается при количестве жировой ткани не менее 16%, адренархе – не менее19%, а менархе - при количестве жировой ткани не менее 24%. Основные формы ЗПР у девочек приведены в таблице 8.12.

Таблица 8.12.

Классификация и характеристика основных форм ЗПР у девочек

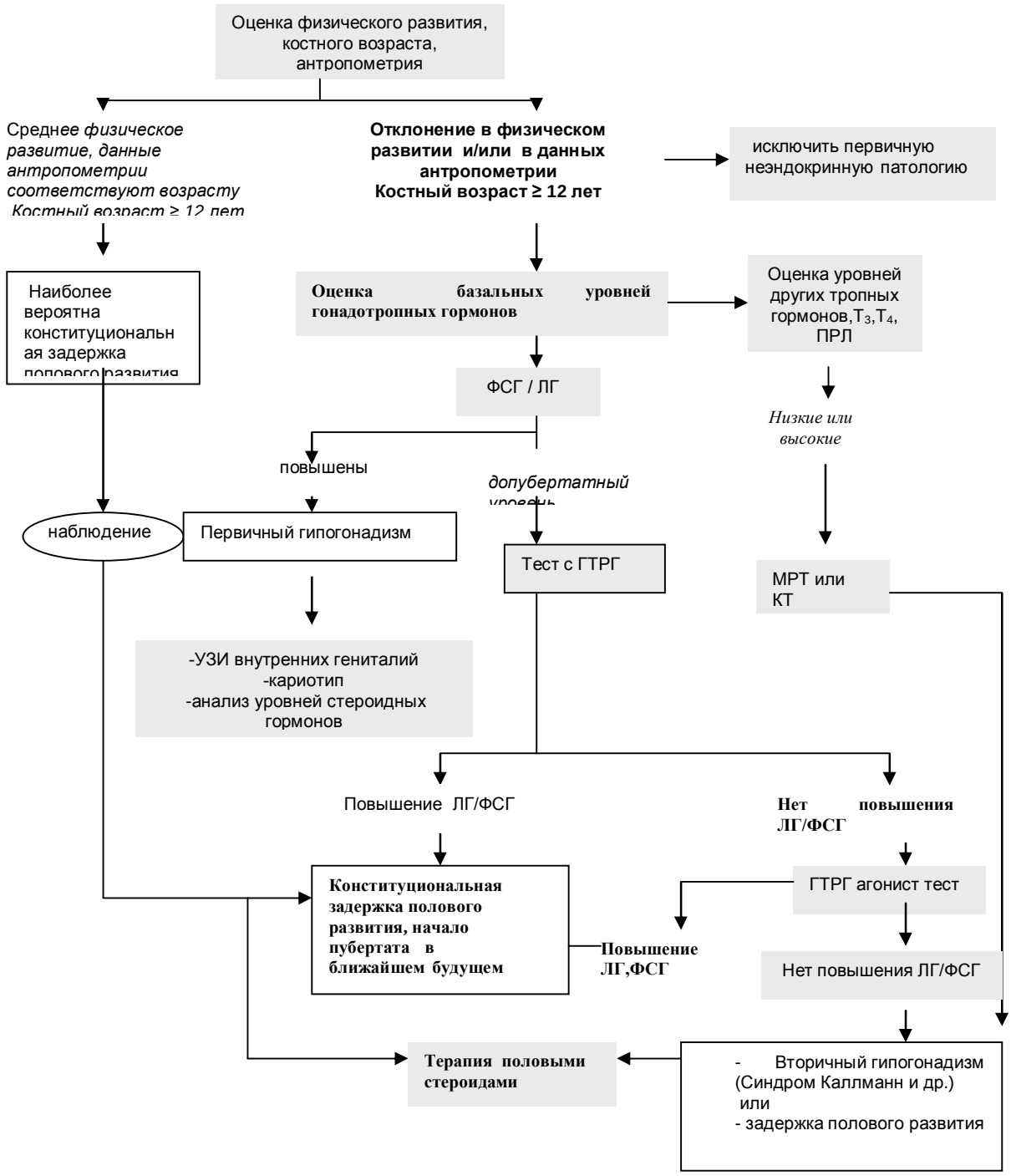
Клиническая картина	Лабораторные данные
I. Конституциональная	

Задержка полового развития у родителей или сибсов при нормальной репродуктивной функции впоследствии. Имеется отставание "костного" возраста на 2-3 года. Скорость роста и физическое развитие соответствует костному возрасту. При обследовании соматической патологии не выявляют. Половое развитие начинается при достижении "костного" возраста 12 лет. Последовательность и темпы полового созревания обычно нормальные. Повышение уровней гонадотропинов и эстрадиола на несколько месяцев опережает появление признаков полового созревания Повышение уровней ЛГ на пробе с ГРГ соответствующее пубертатному возрасту и опережает появление первого признака полового созревания почти на 1 год.	Базальные уровни ЛГ, ФСГ и $Э_2$ соответствуют допубертатным значениям. Реакция ЛГ на стимуляцию ГРГ может быть по допубертатному типу - отрицательная или по пубертатному типу положительная.
II. Соматогенная и при дефиците массы тела	
Потеря 10% жировой ткани в периоде полового созревания приводит к прекращению менструаций. Превышение веса по росту менее, чем на 30%, вызывает более раннее начало полового развития, а избыток веса более 30% вызывае замедление полового развития. ЗПР может развиваться при системных хронических заболеваниях (пороки сердца, хроническая пневмония и другие заболевания легких, заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек и др.) а так же нарушения питания, в том числе при нервной анорексии, гипо- или авитаминозе, дефиците белка или минеральных веществ. Если при энтерите или хронических легочных или почечных заболеваниях поддерживается адекватное питание и масса тела, то нарушение секреции гонадотропинов обычно не развивается. При массе тела, не достигшей 80% от идеальной по росту, может развиться недостаточность гонадотропинов. Через некоторое время, после восстановления массы тела функция гипоталамо-гипофизарной системы нормализуется.	То же. Степень отставания костного возраста зависит от продолжительности и тяжести основного заболевания
III. При интенсивной физической нагрузке	
У занимающихся спортом и балетом девочек –подростков масса тела и содержание жира меньше, чем у физически менее активных девочек. У них часто наблюдается задержка полового созревания, первичная или вторичная аменорея. Когда интенсивная физическая нагрузка прекращается, процесс полового созревания возобновляется и наступает менархе. Причинами ЗПР в данном случае являются как дефицит жировой ткани, так и интенсивная физическая нагрузка, оба фактора действуют как синергисты. Несмотря на торможение гонадархе, задержки адренархе как правило не бывает.	То же.

К сожалению, клинические и лабораторные данные позволяют провести дифференциальную диагностику только между первичным гипогонадизмом и другими формами нарушения полового развития (схема 8.3.). Дифференцировать изолированный гипогонадотропный гипогонадизм от ЗПР достаточно сложно, поэтому важное значение приобретает наблюдение за больным, эффективностью лечения в динамике и повторное обследование.

Схема 8.3.

Алгоритм диагностики некоторых форм гипогонадизма и ЗПР



Лечение ЗПР чаще не включает гормональные препараты. В первую очередь проводят:

- санацию очагов инфекции,
- при помощи диеты и рациональной физической нагрузки нормализуют массу тела,
- циклическую витаминотерапию

Первый вариант:

I фаза (15дней) - фолиевая кислота 0,02 3 раза в день; глутаминовая кислота 0,25 3 раза в день; витамин Е по 0,2 через день.

II фаза(15дней) - витамин Е по 0,2 каждый день и витамин С по 1,0 в день.

Второй вариант:

I фаза (20дней) - комплекс витаминов группы В и глутаминовой кислоты по 0,25 3 раза в день.

II фаза (10дней)- витамин Е по 0,2 1 раз в день; витамин С по 1,0 в день.

- *при неэффективности терапии и девочкам старше 16 лет назначают циклическую гормонотерапию малыми дозами эстрогенов*: микрофоллин – по 1/4 таблетки в день 15 дней подряд, зате 6 дней гестагены –нарколут или прегнин по 1т 1раз в день.

8.4. НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Нарушение менструальной функции включает отсутствие менструаций у девушек и женщин репродуктивного возраста, нарушение продолжительности и *интенсивности кровотечений и интервалов между ними.*

Менструальный цикл здоровой женщины репродуктивного возраста имеет следующие характеристики: время кровотечения 5 ± 2 дня, средняя продолжительность менструального цикла 28 дней.

Таблица 8.13.

Типы нарушения менструального цикла

Тип нарушения менструального цикла	Клиника
Первичная аменорея	Отсутствие менструаций у девушек старше 16 лет (менструаций никогда не было).
Вторичная аменорея	Отсутствие менструаций в течение 3-6 месяцев и более у ранее менструирующих женщин репродуктивного возраста. У девушек под вторичной аменореей понимают прекращение менструаций более, чем на 6 месяцев.
Гиперменорея (меноррагия)	Обильные менструации, наступающие в срок.
Полименорея	Длительные менструации более 7 дней.

Пройоменорея	Укорочение менструального цикла менее 21 дня.
Олигоменорея	Короткие, 1-2 дня, циклически возникающие менструации.
Гипоменорея (спаниоменорея)	Скудные менструации, наступающие в срок.
Опсоменорея	Редкие, с интервалом от 35 дней до 3 месяцев менструации.
Гипоменструальный синдром	Одновременное сочетание редких скудных менструаций с укорочением их длительности.
Метроррагия	Ациклические кровотечения.
Альгоменорея	Болезненные менструации.

Нарушения менструального цикла могут возникать при поражении на любом уровне системы ЦНС- гипоталамус - гипофиз – яичники – органы мишени. Необходимо учитывать, что одинаковые по клинической характеристике нарушения менструальной функции могут иметь различный генез. С другой стороны, при одном и том же заболевании могут наблюдаться как маточные кровотечения, так и гипоменструальный синдром и аменорея. Аменорея, как правило, сочетается с более тяжелыми поражениями репродуктивной системы.

Аменорея – отсутствие менструаций у женщин репродуктивного возраста. Физиологическая аменорея развивается при беременности, лактации, менопаузе, патологическая - в результате анатомических аномалий, генетических, эндокринных и других причин.

Первичная аменорея может быть истинной и ложной. Истинная первичная аменорея не сопровождается циклическими изменениями в эндометрии. Ложная аменорея развивается при пороках развития половых органов (аплазия влагалища, заращение девственной плевы и др.), когда, несмотря на циклические процессы в эндометрии, менструальная кровь не изливается и задерживается в полости матки и/или во влагалище.

В зависимости от уровня поражения репродуктивной системы первичную аменорею делят на церебральную, гипоталамическую, гипофизарную, надпочечниковую, яичниковую и маточную. Для практического врача рекомендуют выделение форм первичной аменореи в зависимости от клинической картины патологического процесса, на фоне которого возникает аменорея (таблица 8.14.).

Таблица 8.14.

Клинические формы первичной аменореи

Форма аменореи	Причины
При отсутствии признаков полового развития	Генетически обусловленный порок развития гонад (гипергонадотропный гипогонадизм) или органическое поражение гипоталамо-гипофизарной системы (гипогонадотропный гипогонадизм).
При недостаточном развитии вторичных половых признаков	Функциональные нарушения системы гипоталамус-гипофиз-яичники. Отставание в половом развитии связано с более поздним по сравнению с популяционными сроками созреванием репродуктивной системы (ЗПР).

На фоне симптомов вирилизации	Чаще всего развивается в результате гиперпродукции андрогенов в коре надпочечников при адреногенитальном синдроме. Может быть обусловлена опухолями надпочечников или гонад продуцирующими андрогены, в том числе при ложном мужском гермафродитизме.
При нормальном женском фенотипе	Пороки развития матки и влагалища (синдром Рокитанского – Кюстнера, заращение девственной плевы и др.) или полная форма тестикулярной феминизации.

*Редкими причинами первичной аменореи может быть гипепролактинемия, гипоталамический синдром пубертатного периода, синдром Штейна-Левенталя.

Вторичная аменорея, так же как первичная, может быть симптомом различных заболеваний (таблица 8.15). Вторичная аменорея может развиться при эндокринных заболеваниях: гиперкортицизме, надпочечниковой недостаточности, гипотиреозе, тиреотоксикозе, длительно декомпенсированном сахарном диабете и др. Вторичная аменорея может возникнуть также после длительных соматических заболеваний, приема психотропных препаратов, длительного приема гормональных контрацептивов и является одним из симптомов синдрома поликистозных яичников, гипоталамического синдрома и др. В структуре вторичной аменореи преобладают центральные - гипоталамо-гипофизарные формы, которые составляют 54,3%. Частота яичниковых форм - 33,6%. Вторичная аменорея, обусловленная патологией надпочечников и щитовидной железы, встречается соответственно у 4,9 и 4,3% больных. Около 3% составляют маточные формы вторичной аменореи.

Таблица 8.15.

Клинические формы вторичной аменореи

Форма аменореи	Причины
Психогенная аменорея	Аменорея при воздействии стрессовых факторов, например, аменорея военного времени.
Гипоталамическая форма	Аменорея на фоне потери массы тела.
Гипоталамо-гипофизарная форма	1. Гиперпролактинемия: 1)Функциональная гиперпролактинемия 2)Органическая гиперпролактинемия (пролактинома). 2.Гипогонадотропная аменорея. 3.Послеродовой гипопитуитаризм (синдром Шиена).
Надпочечниковая форма	1. Адреногенитальный синдром 2. Вирилизующая опухоль надпочечников
Яичниковая форма	1. Синдром истощения яичников 2. Синдром рефрактерных яичников 3. Вирилизирующие опухоли яичников
Маточная форма	1. Внутриматочные синехии 2. Специфический эндометрит

Наиболее часто встречающиеся нарушения менструального цикла представлены в таблице 8.16.

Таблица 8.16.

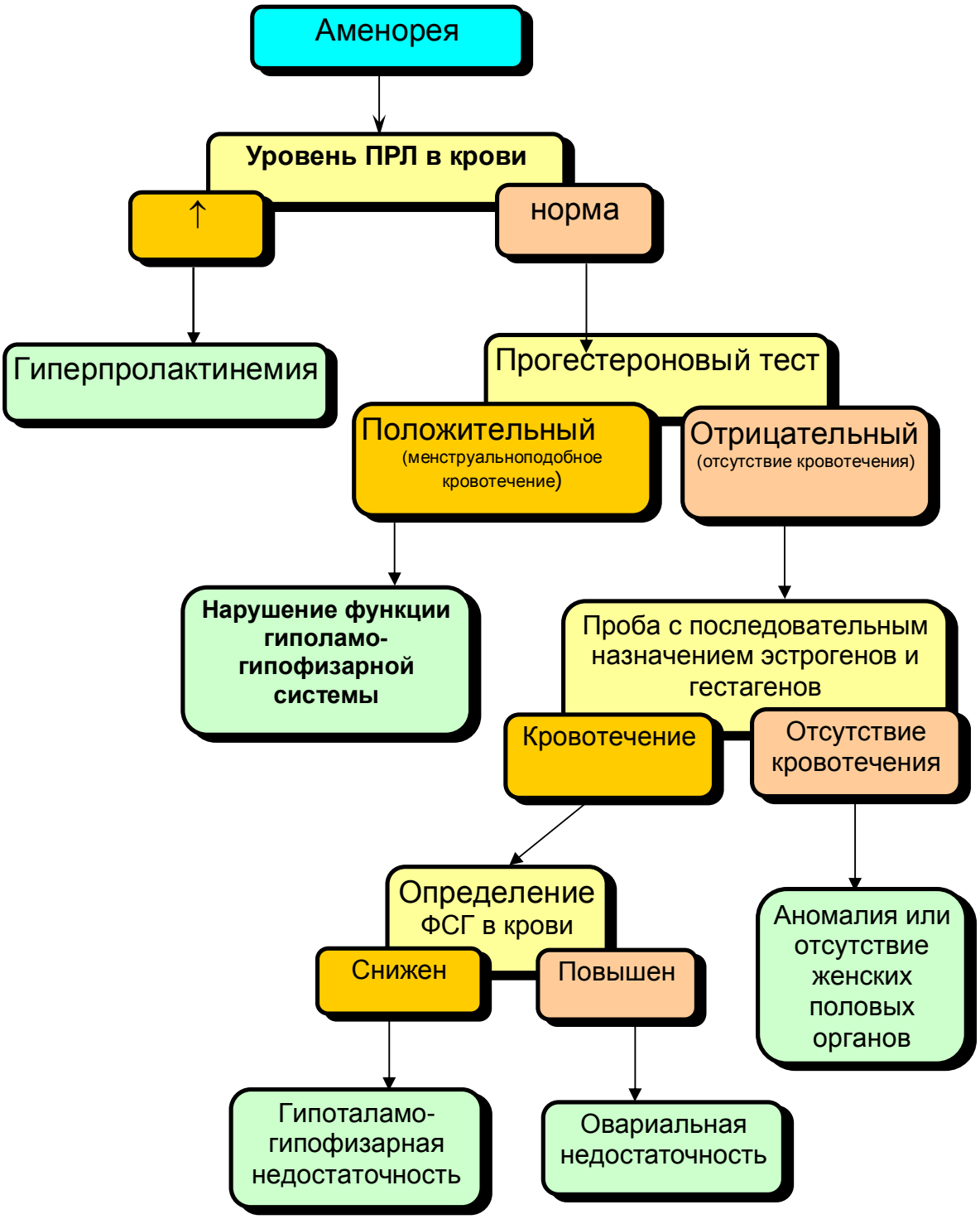
Типы нарушения менструального цикла

Причины	Заболевания	Диагностические критерии
Олигоопсоменорея, аменорея		
При поражении ЦНС	Психические потрясения, психические и нервные заболевания (энцефалит, эпилепсия, шизофрения, острые психозы), интенсивные и длительные физические нагрузки, нарушения питания (неврогенная анорексия или ожирение).	Клинические признаки основного заболевания. Резкое снижение массы тела более, чем на 10-15%. Избыток массы тела более 30%.
Поражение гипоталамо-гипофизарной области	Травмы, опухоли, лучевая терапия, хирургические вмешательства.	Сочетание ожирения, нарушения роста и проявлений дефицита других тропных гормонов. У части больных имеются неврологические симптомы и нарушение зрения.
Эндокринные заболевания	Заболевания щитовидной железы с нарушением функции (чаще гипотиреоз), хроническая недостаточность надпочечников, болезнь Иценко-Кушинга, хроническая инсулиновая недостаточность, гипофизарный нанизм, гиперпролактинемия, акромегалия.	Клинические признаки основного заболевания.
Заболевания репродуктивной системы.	Гипогонадизм,	Отсутствие или слабое развитие вторичных половых признаков, гипоэстрогения.
	Синдром Штейна-Ливенталя (первичные поликистозные яичники), синдром поликистозных яичников (вторичные поликистозные яичники).	Ожирение, гирсутизм, при УЗИ яичники увеличены в размерах, содержат множество кист, гипертекоз, повышение уровней андрогенов.
Соматические и инфекционные заболевания	Хронические заболевания почек, печени, ЖКТ, сердечно-сосудистой, кроветворной систем, легких, туберкулез, ангины, грипп, хронический тонзиллит, ревматизм, гиповитаминозы B_1,C, P.	Клинические признаки основного заболевания
Экзогенные интоксикации	Воздействие некоторых химических веществ (свинец, другие тяжелые металлы), радиоактивного излучения	
Медикаментозная терапия.	Анаболические стероиды, андрогены, антиандрогены, транквилизаторы, цитостатики, антигипертензивные препараты.	

Гиперполименорея, ювенильные маточные кровотечения		
Нарушения гемостаза	Геморрагические диатезы и геморрагические заболевания (болезнь Виллебранда, Верльгофа и др.)	Длительные, более 7 дней обильные кровотечения, которые возникают после задержки менструаций на 1,5-6 месяцев. Как правило, развиваются в течение 1,5-2 лет после менархе. Обычно сочетаются с другими проявлениями кровоточивости при нарушениях системы гемостаза. Характерны гиперэстрогения при гипопрогестеронемии и/или гипоэстрогенемия.
Инфекционные и соматические заболевания или эмоциональное напряжение.	Ангины, грипп, хронический тонзиллит, ревматизм, пневмония, туберкулез, пороки сердца, цирроз печени.	
Эндокринные заболевания	Тиреотоксикоз, редко гипотиреоз.	
Заболевания репродуктивной системы.	Синдром поликистозных яичников, гранулезоклеточная опухоль яичников, текома, полипы эндометрия, эндометриоз, кисты яичников.	См. выше

Схема 8.4.

Диагностический алгоритм при аменорее.



8.5. ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОВЫШЕННОЙ ПРОДУКЦИЕЙ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У ДЕВОЧЕК.

К состояниям с повышенной продукцией половых гормонов у девочек относятся ***преждевременное половое созревание*** (ППС) и ***вирильный синдром*** (ВС).

8.5.1. Преждевременное половое созревание.

Преждевременное половое созревание *диагностируют при появлении всех или некоторых вторичных половых признаков на 3 SD и более раньше средних сроков (у девочек ранее 7 лет). Опережение сроков появления признаков полового созревания от 2 до 3 SD (у девочек от 7 до 8 лет) расценивают как* ***раннее (ускоренное) половое созревание.***

Частота ППС и раннего полового созревания составляет 0,5% в популяции, причем у девочек его диагностируют в 4-5 раз чаще, чем у мальчиков. Выделяют 2 типа ППС: *истинное* (pubertas praecox vera) и *ложное* (psevdopubertas praecox). Истинное ППС обусловлено преждевременной активацией гипоталамо-гипофизарной системы и может быть *полным*, если развиты все вторичные половые признаки, включая менархе, или *неполным*, если появились еще не все вторичные половые признаки. Ложное ППС вызвано автономной (вне системы гонадостата) гиперсекрецией половых гормонов и всегда неполное. Более подробно патогенетическая классификация ППС представлена в таблице 8.17.

Таблица 8.17.

Классификация преждевременного полового созревания

Тип	Этиология
	I. Истинное ППС
А. Полное Б. Неполное	• Идиопатическое • Опухоли ЦНС (глиома, астроцитома, дисгерминома, тератома) • Гамартома серого бугра • Гонадотропинпродуцирующие опухоли гипофиза • Непаренхиматозные опухоли эпифиза (глиома, астроцитома, тератома) • Органические неопухолевые поражения ЦНС (последствия инфекций, травм, гипертензионно-гидроцефальный синдром) • Аномалии развития черепа и головного мозга (септо-оптическая дисплазия) • Нелеченный первичный гипотиреоз • Лечение раннего избытка надпочечниковых андрогенов (ВГКН, андрогенпродуцирующей опухоли надпочечника)

	• Генетические синдромы (Мак-Кьюна-Олбрайта, Рассела-Сильвера)
ii.Ложное ППС	
А. По изосексуальному типу	• Эстрогенпродуцирующие опухоли яичников (гранулезоклеточная, лютеома), фолликулярные кисты • Эстрогенпродуцирующие опухоли надпочечников • Экзогенные эстрогены
Б. По гетеросексуальному типу	• ВГКН • Андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников • Андрогенпродуцирующие опухоли яичников (арренобластома) • Тератома, содержащая клетки коры надпочечников • Экзогенные андрогены
III.Неполные формы ППС	
	• Изолированное телархе • Изолированное адренархе • Изолированное менархе

Таблица 8.18.

Клиника преждевременного полового созревания у девочек

Клинические проявления	Истинное ППР	Ложное ППР по изосексуальному типу	Ложное ППС по гетеросексуальному типу
Последовательность появления вторичных половых признаков	Правильная: увеличение молочных желез ⇒ половое оволосение ⇒ менархе.	Увеличение молочных желез, маточные кровотечения (чаще ациклические). Половое оволосение развито слабо.	Появление полового оволосения. Увеличение молочных желез, менструации отсутствуют
Наружные половые органы	Строение правильное, пубертатные изменения.		Вирилизация: гипертрофия клитора, при врожденных формах типичны тяжелые степени вирилизации (II - V)
Ускорение физического развития	Характерно, но при очень раннем начале заболевания (до 2-3 лет) может проявляться с запозданием. Диспропорциональность телосложения выражена умеренно.	Отсутствует	Характерно, диспропорциональность телосложения
Изменение морфотипа	Феминизация		Маскулинизация

Интеллектуальное развитие	Соответствует паспортному возрасту, при тяжелых органических поражениях ЦНС может быть снижение интеллекта.

При преждевременном появлении одного или нескольких вторичных половых признаков обследование девочек должно включать следующие методы:

- Клинический осмотр с оценкой роста, скорости роста, пропорций тела, типа отложения жира, развития мышечной системы, развития наружных половых органов и выраженности вторичных половых признаков.
- Определение "костного" возраста.
- УЗИ матки и яичников.
- Гормональное обследование: определение уровней ЛГ, ФСГ, ПРЛ, эстрадиола, тестостерона в крови, исследование функции надпочечников (концентрации ДЭАС, андростендиона, 17-гидроксипрогестерона, 11-дезоксикортизола в крови, суточной экскреции 17-КС с мочой).
- Проведение функциональных проб ("недельный" дексаметазоновый тест, проба с гонадотропин-рилизинг-гормоном).
- Визуализация надпочечников, МРТ или КТ мозга.

Таблица 8.19.

Лабораторная диагностика основных форм ППС по изосексуальному типу у девочек

Методы исследования	Истинное ППС	Ложное ППС	
		Опухоль/киста яичника	Эстрогенпродуцирующая опухоль надпочечника
"Костный" возраст	Ускорен		
УЗИ матки и яичников	**Соответствует стадии пубертата; яичники с множественными фолликулами**	**Один яичник увеличен, содержит опухоль** (кисту)	Матка и оба яичника несколько увеличены
Уровень $Э_2$ в крови	↑	↑	↑
Уровни ЛГ, ФСГ в крови	**↑/норма**	норма	норма
Проба с ГТРГ	Пубертатный тип ответа	Не проводят	
Визуализация надпочечников	норма	норма	**опухоль**
Визуализация головного мозга	**опухоль/нет опухоли**	Не проводят	

*Примечание: жирным шрифтом выделены диагностически значимые изменения.

Таблица 8.20.

Лабораторная диагностика основных форм ППС по гетеросексуальному типу у девочек

Методы исследования	**ВГКН**	**Андрогенпродуцирующая опухоль надпочечника**	**Андрогенпродуцирующая опухоль яичника**
"Костный" возраст	значительно ускорен		
Экскреция 17-КС	↑↑	↑↑	↑/норма
"Недельный" тест с дексаметазоном	**положительный**	отрицательный	отрицательный
Уровень 17-ОН-прогестерона в крови	**↑↑**	норма/умеренно ↑	норма/умеренно ↑
Уровень тестостерона в крови	↑	умеренно ↑	↑
Уровни ДЭАС, андростендиона в крови	↑↑	↑↑	↑
Уровни ЛГ, ФСГ в крови	↓	↓	↓
Визуализация надпочечников	может выявляться двусторонняя гиперплазия	**опухоль**	норма
Визуализация матки, яичников	норма	норма	**опухоль**

*Примечание: жирным шрифтом выделены диагностически значимые изменения.

Схема 8.5.

Алгоритм дифференциальной диагностики при ППС по изосексуальному типу у девочек

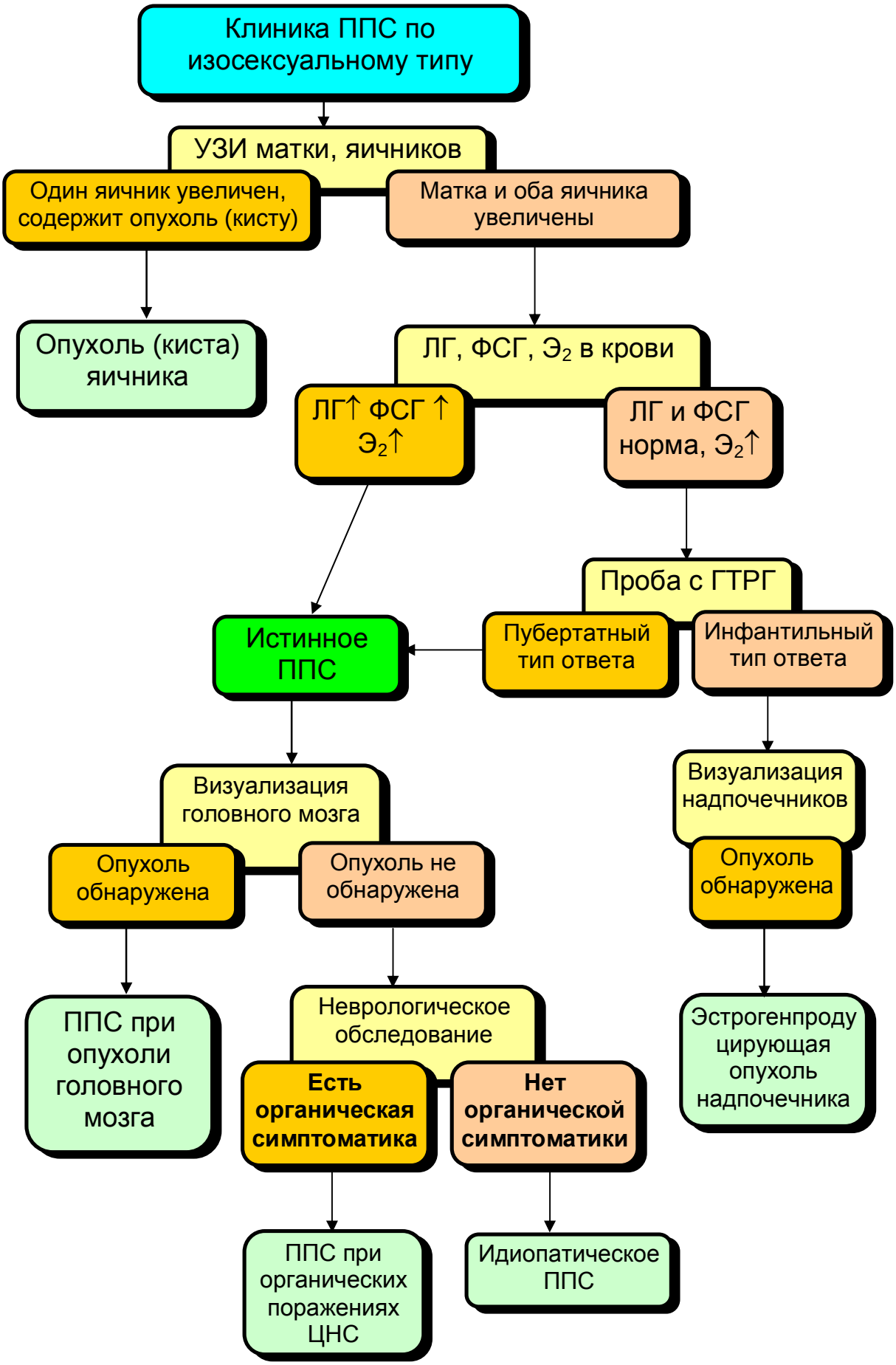
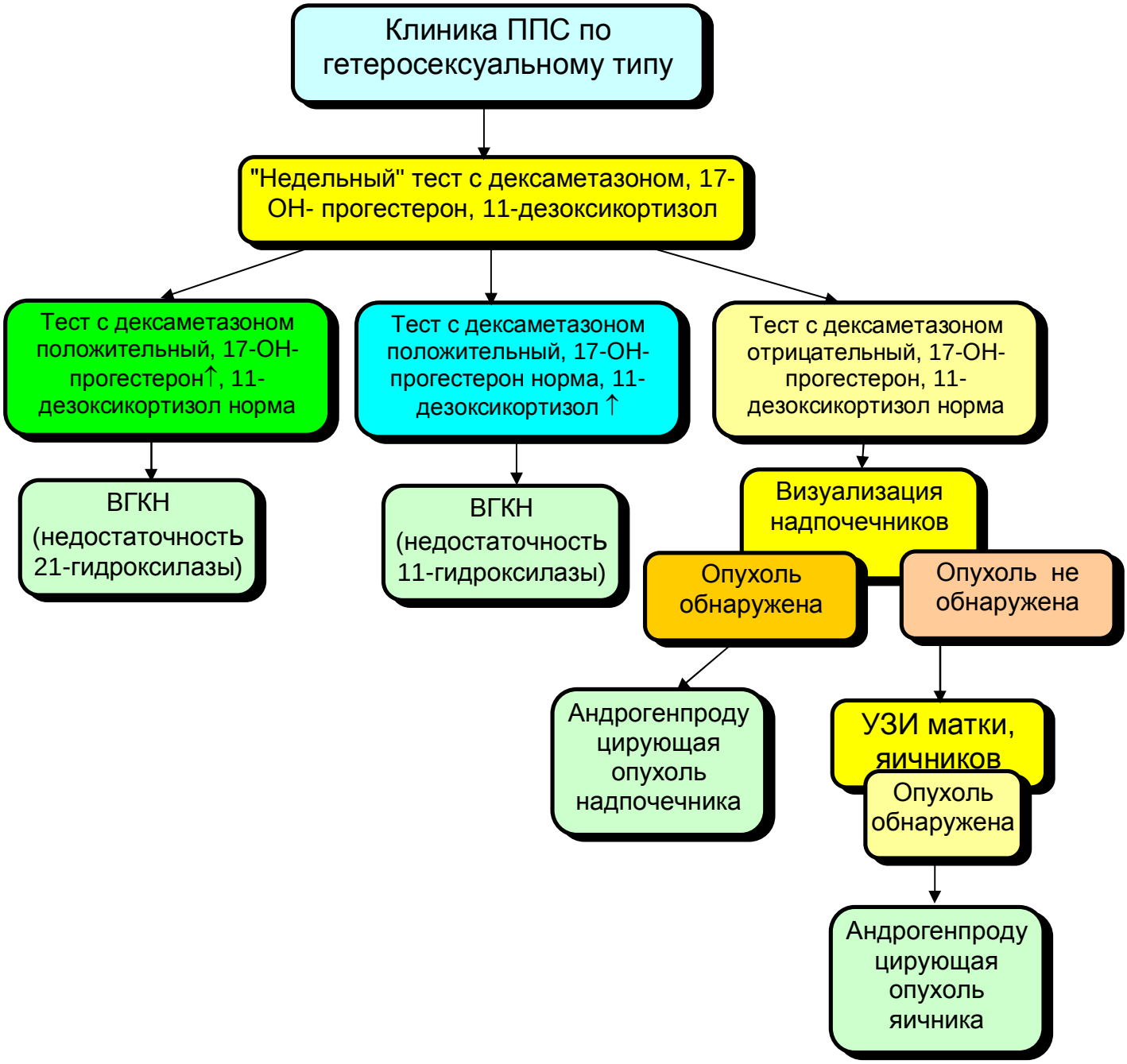


Схема 8.6.

Алгоритм дифференциальной диагностики при ППС по

гетеросексуальному типу у девочек



Лечение ППС.

А. Истинное ППС

При истинном ППС вследствие опухоли головного мозга решают вопрос о возможности и необходимости нейрохирургического вмешательства. Если операция в настоящее время не показана, а также во всех других случаях истинного ППС, проводят консервативную антигонадотропную терапию. Препараты, тормозящие продукцию гонадотропных гормонов, представлены в таблице 8.21.

Таблица 8.2.

Медикаментозная терапия истинного ППС

Группы препаратов	Суперагонисты гонадолиберина	Гестагены	Дериваты тестостерона
Препараты, средние дозы	-Бусерелин (Buserelin 0,2%-8,5 и 17,5 мл во флаконе, супрефакт) 600-1800 мкг/сут интраназально в 2-3 приема -Нафалерин (синарел) 800-1600 мкг/сут интраназально в 2 приема. -Трипторелин (Triptorelin, Decapeptyl-Depot, Diphereline) 50-100 мкг/кг внутримышечно 1 раз в 4 недели. -Лейпрорелин (люпрон-депо) 300 мкг/кг внутримышечно 1 раз в 4 недели	-Ципротерона ацетат (Androcur, Androcur depot, Cyproterone) 50-100 мг/м^2 энтерально в 1 прием -Медроксипрогестерона ацетат (Medroxyprogesterone, Provera) 100-200 мг внутримышечно 1 раз в 2 недели.	-Даназол (Danazol, Danol, Vero-danazol) 100-400 мг/сут энтерально в 1 прием.
Контроль адекватности дозы	-Обратное развитие вторичных половых признаков -Стабилизация темпов окостенения: Δ «костного» возраста/Δ хронологического возраста$\leq$ 1 -Нормализация уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола		
Длительность лечения	До 12-13 лет	До 9-10 лет (отменять постепенно!)	До 9-10 лет

Б. Ложное ППС

При ложном ППС вследствие ВГКН назначают глюкокортикоидные, а при необходимости – и минералокортикоидные препараты (подробнее см. главу 4). Опухоли надпочечников или гонад, приводящие к ложному ППС, требуют хирургического лечения.

8.5.2. Вирильный синдром.

Вирильный синдром – ***симптомокомплекс, развивающийся в женском организме вследствие избытка андрогенов или усиления их эффектов в тканях-мишенях.***

Классификация вирильного синдрома (ВС) построена по этиопатогенетическому принципу (таблица 8.22.)

Таблица 8.22.

Классификация вирильного синдрома

Тип вирильного синдрома	Нозологические формы
1.ВС адреналового генеза	-стертая форма ВГКН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы

	-андрогенпродуцирующая опухоль надпочечника -ВС при гиперпролактинемии
2.ВС овариального генеза	-идиопатический синдром поликистозных яичников (синдром Штейна-Левенталя) -андрогенпродуцирующая опухоль яичника
3.ВС смешанного (овариально-адреналового) генеза	-стертая форма ВГКН вследствие недостаточности 3-βол-дегидрогеназы -вторичный поликистоз яичников при адреналовой гиперандрогении
4.Экзогенный (иатрогенный) ВС	использование лекарственных средств, обладающих андрогенной активностью (андрогены, анаболические стероиды, даназол, некоторые прогестины и комбинированные препараты, их содержащие)
5.ВС вследствие дефицита секссвязывающего глобулина	-ВС при гипотиреозе
6.ВС вследствие нарушения тканевого метаболизма тестостерона и/или повышенной чувствительности андрогеновых рецепторов	-идиопатический гирсутизм

Возможные клинические проявления ВС:

- Гиперандрогенная дермопатия (гирсутизм, жирная себорея, вульгарные угри, алопеция);
- Маскулинизация телосложения;
- Вирилизация наружных гениталий (II-V степени возможны лишь в случае гиперандрогении, начавшейся внутриутробно; I степень встречается и при постнатальной гиперадрогении);
- Ларингомегалия и барифония (снижение тембра голоса);
- Ускорение роста и темпов окостенения (встречается при гиперадрогении, начавшейся в детском возрасте);
- Преждевременное адренархе (встречается при гиперадрогении, начавшейся в детском возрасте);
- Запоздалое, недостаточное или обратное развитие молочных желез;
- НМЦ по типу олигоопсоменореи (в тяжелых случаях – аменорея);
- Бесплодие.

Наиболее ранним и постоянным признаком ВС является ***гирсутизм*** – избыточный рост терминальных (стержневых) волос в андрогензависимых зонах кожи, не соответствующий полу и/или возрасту. К андрогензависимым зонам кожи относятся: верхняя губа, подбородок, грудь, спина, поясница, верхняя половина живота, нижняя половина живота, плечи, бедра. В тех случаях, когда имеется избыточное развитие пушковых волос, если поражаются преимущественно индифферентные зоны, или оволосение носит асимметричный характер, говорят о ***гипертрихозе***. Гипертрихоз не относится к клиническим признакам ВС.

Наиболее объективным способом оценки степени тяжести гирсутизма является полуколичественный метод с использованием шкалы D. Ferriman и J. Gallway (1961). Шкала Ферримена и Голлвея представлена в таблице 8.23.

Таблица 8.23.

Шкала Ферримена и Голлвея для количественной оценки гирсутных зон

Зоны	Баллы	Описание
Андрогензависимые		
Верхняя губа	1	Отдельные волосы на наружном крае
	2	Небольшие усики на наружном крае
	3	Усы, располагающиеся на половину расстояния до «фильтра»
	4	Усы, достигающие «фильтра»
Подбородок	1	Отдельные разрозненные волосы
	2	Разрозненные волосы и небольшие скопления
	3/4	Сплошное покрытие (редкое/или густое)
Спина	1	Отдельные разрозненные волосы
	2	Большое число разрозненных волос
	3/4	Сплошное покрытие (редкое/или густое)
Поясница	1	Пучок волос на крестце
	2	Тот же пучок, расширяющийся в стороны
	3	Волосы покрывают ¾ поверхности поясницы
	4	Сплошное покрытие поясницы
Грудь	1	Волосы вокруг сосков
	2	В дополнение к ним отдельные волосы между грудными железами
	3	Слияние этих зон с покрытием ¾ поверхности
	4	Сплошное покрытие
Верхняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
	2	Большое число волос вдоль средней линии («дорожка»)
	3/4	Покрытие половины/или всей поверхности
Нижняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
	2	Полоса волос вдоль средней линии («дорожка»)
	3	Широкая лента волос вдоль средней линии
	4	Рост волос в форме перевернутой буквы V («мужской треугольник»)
Плечо	1	Редкие волосы, покрывающие не более ¼ поверхности
	2	Более обширное,но не полное покрытие
	3/4	Сплошное покрытие (редкое/или густое)
Бедро	1-4	Как на плече
Индифферентные		
Предплечье	1-4	Сплошное покрытие дорсальной поверхности: 2 балла – для редкого + 2 балла – для густого покрытия
Голень	1-4	Сплошное покрытие передней поверхности (далее – как на предплечье)

Сумма баллов, соответствущих выраженности оволосения в 9 андрогензависимых зонах, называется ***«гормональным» числом***. Его значение определяет степень тяжести гирсутизма (таблица 8.24.).

Таблица 8.24.

Оценка степени тяжести гирсутизма (Шилин Д. Е.,1992)

“Гормональное” число	Степень тяжести гирсутизма
0-3 балла	Гирсутизма нет. Нормальное развитие оволосения*
4-14 баллов	Гирсутизм I степени (легкий)
15-25 баллов	Гирсутизм II степени (умеренный)
26-36 баллов	Гирсутизм III степени (тяжелый)

* - для девочек до начала пубертата нормальное значение «гормонального» числа – 0.

ВС, обусловленный различными причинами, может иметь некоторые характерные особенности течения, которые представлены в таблице 8.26.

Таблица 8.26.

Клинические особенности течения ВС при некоторых заболеваниях

Нозологические формы	Особенности течения ВС
Стертая форма ВГКН при недостаточности 21-гидроксилазы или 3-βол-дегидрогеназы	Клинические признаки ВС появляются с препубертатного (редко – с постпубертатного) возраста: гирсутизм, ускорение роста и темпов окостенения, часто преждевременное адренархе, позднее и недостаточное развитие молочных желез, часто позднее менархе, НМЦ, как правило, – первичное бесплодие.
Идиопатический синдром поликистозных яичников (синдром Штейна-Левенталя)	До начала пубертата клинические проявления у большинства больных отсутствуют, менархе, как правило, своевременное. Спустя несколько месяцев – несколько лет после менархе появляются НМЦ, гирсутизм, первичное бесплодие, у 40-50% больных – ожирение I-II степени.
Андрогенпродуцирующая опухоль надпочечников или яичников	Сроки появления симптомов зависят от времени формирования опухоли. Характерен тяжелый, быстро прогрессирующий ВС, возможны местные проявления (болевой синдром и т.д.)
ВС при гиперпролактинемии	Сроки появления симптомов зависят от времени развития гиперпролактинемии. Признаки ВС выражены слабо (умеренный гирсутизм) и сочетаются с клиническими проявлениями избытка пролактина (см. главу 9).
Идиопатический гирсутизм	Гирсутизм различной степени выраженности с раннего возраста, может прогрессировать в течение пубертата, затем стабилизируется. Других проявлений ВС нет.

Методы обследования больных с проявлениями ВС

1. Темпы окостенения («костный возраст»).
2. Экскреция 17-КС с мочой.
3. УЗИ матки, яичников.
4. Определение уровней Т, A_4, ДЭАС, 17-ОН-П, ЛГ, ФСГ, ПРЛ в крови.
5. Функциональные тесты: АКТГ-тест, «недельный» дексаметазоновый тест.
6. Визуализация надпочечников (УЗИ, КТ, МРТ) и гипофиза (КТ, МРТ).
7. ДНК-диагностика.

Изменения лабораторных тестов при основных формах вирильного синдрома представлены в таблице 8.27.

Таблица 8.27.

Лабораторная диагностика ВС

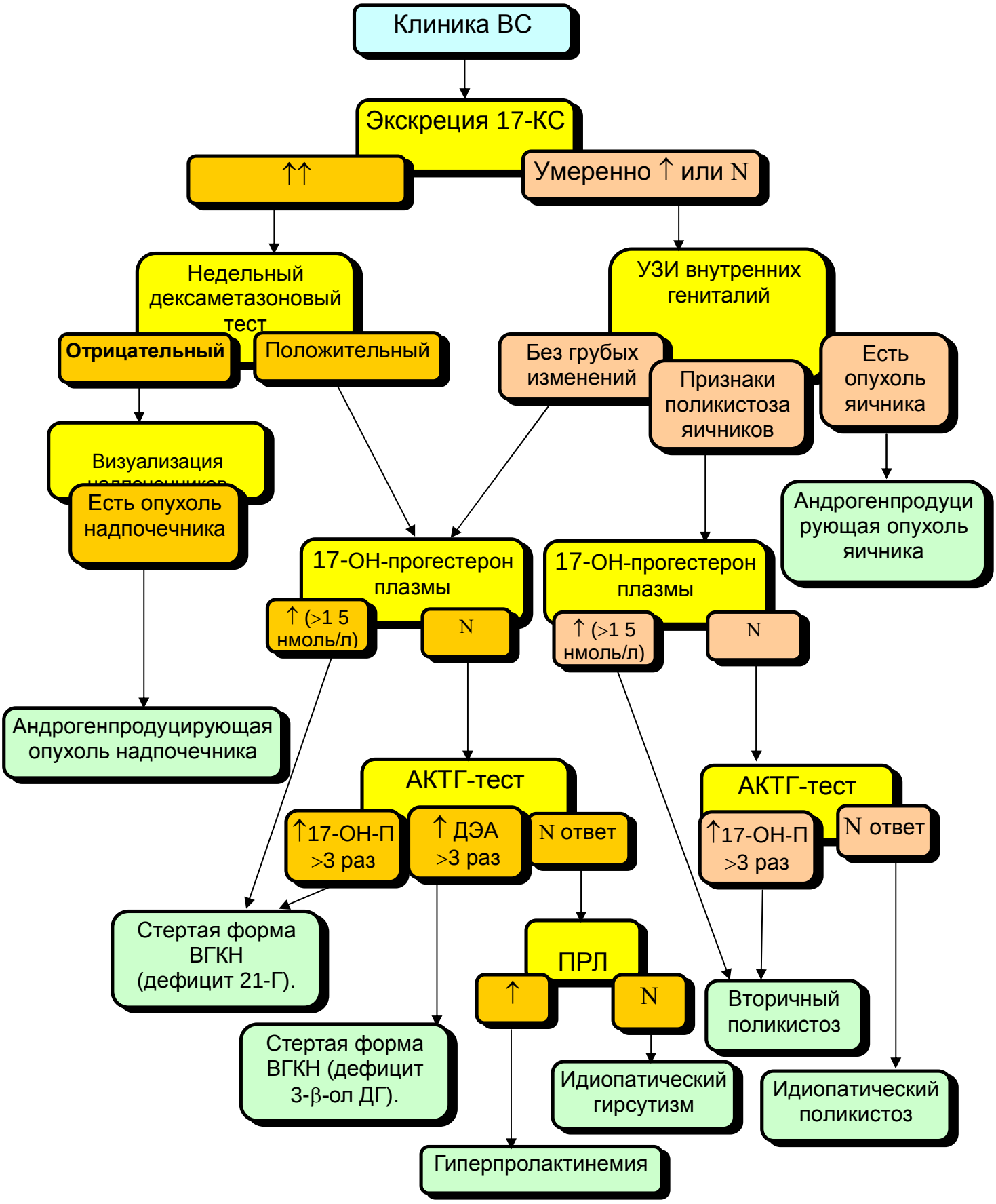
Методы исследования	**Стертая форма ВГКН при недостаточности 21-гидроксилазы**	**Стертая форма ВГКН при недостаточности 3-βол-дегидрогеназы**	**Синдром Штейна-Левенталя**	**Анрогенпродуцирующая опухоль надпочечника**	**Анрогенпродуцирующая опухоль яичника**	**ВС при гиперпролактинемии**	**Идиопатический гирсутизм**
Экскреция 17-КС	**↑/норма**	**↑/норма**	**↑/норма**	**↑↑**	**↑/норма**	**↑/норма**	**норма**
УЗИ матки и яичников	**Умеренная гипоплазия матки и яичников; может быть вторичный поликистоз**	**Умеренная гипоплазия матки и яичников**	Яичники увеличены, субкапсулярные микрокисты, капсула уплотнена	**Норма; может быть вторичный поликистоз**	Опухоль	**норма**	**норма**
Данные гормонального обследования							
тестостерон	**↑/норма**	↓	**↑**	**↑/норма**	**↑↑**	**норма**	**норма**
ДЭА	**↑/норма**	↑	**↑/норма**	**↑↑**	**↑/норма**	**↑/норма**	**норма**
андростендион	**↑/норма**	↓	**↑**	**↑↑**	**↑**	**норма**	**норма**
17-ОН-П	↑/норма	**норма**	**норма**	**норма**	**норма**	**норма**	**норма**
ЛГ	**норма**	**норма**	↑	**↓**	**↓**	**норма/↓**	**норма**
ФСГ	**норма**	**норма**	**норма/↓**	**↓**	**↓**	**норма/↓**	**норма**
ЛГ/ФСГ	**около 1 (при вторичном поликистозе может быть >2)**	**около 1**	>2	**около 1 (при вторичном поликистозе может быть >2)**	**около 1**	**около 1**	**около 1**
пролактин	**норма/↑**	**норма**	**норма/↑**	**норма**	**норма**	↑↑	**норма**
АКТГ-тест	подъем 17-ОН-П > 3 раз	подъем ДЭА > 3 раз	**норма**	**не проводят**			**норма**
дексаметазоновый тест	**не проводят**			отрицательный	**не проводится**		
визуализация надпочечников	**норма**	**норма**	**норма**	опухоль	**норма**	**норма**	**норма**
визуализация гипофиза	**не проводят**					опухоль/нет опухоли	**не проводят**
ДНК-диагностика	**выявление дефектного гена**	**не проводят**					

* - Примечание: жирным шрифтом выделены диагностически значимые тесты

Алгоритм диагностики при ВС приведен на схеме 8.7.

Схема 8.7.

Алгоритм дифференциальной диагностики вирильного синдрома



Лечение различных форм вирильного синдрома зависит от причин, вызвавших его развитие.

При стертых формах ВГКН восстановление овуляции возможно только при проведении патогенетической терапии глюкокортикоидными препаратами (подробнее см. главу 4). Однако назначение глюкокортикоидов не у всех больных сопровождается обратным развитием кожных проявлений ВС, и в этих случаях можно дополнительно назначать антиандрогены (Диане-35, верошпирон).

Если выявлена *андрогенпродуцирующая опухоль надпочечника* или яичника, показано хирургическое лечение.

При синдроме поликистозных яичников, как правило, проводят консервативную терапию эстроген-гестагеновыми препаратами. Наиболее часто используют Диане-35, который в качестве гестагенового компонента содержит ципротерона ацетат, обладающий свойствами антиандрогена. Однако при гиперпролактинемии, которую нередко выявляют у этих больных, назначение Диане-35 противопоказано. Длительность непрерывного курса эстроген-гестагеновой терапии должна быть не менее 6-12 месяцев. Для индукции овуляции можно использовать кломифен в дозе 50-100 мг/сут с 5 по 10 день цикла в течение 4-6 месяца под контролем базальной температуры и УС-картины яичников. Не исключается и возможность хирургического лечения: классической клиновидной электрокаутеризации, лазерные воздействия).

ВС при избытке пролактина дополнительной терапии не требует, тактика лечения при гиперпролактинемиях изложена в главе 9.

При идиопатическом гирсутизме предпочтительно использовать чисто косметические средства борьбы с избыточным оволосением: различные виды эпиляции, осветление волос. Однако возможно и назначение фармакологических препаратов, обладающих свойствами антиандрогенов: Диане-35 (в ее состав, как уже упоминалось, входит ципротерона ацетат) или верошпирона в дозе 50-100 мг/сут. Положительные изменения при таком лечении развиваются медленно, полный эффект достигается спустя 9-12 месяцев непрерывной терапии. Отмена препарата, как правило, сопровождается постепенным возобновлением избыточного роста волос.

Глава 9.

НАРУШЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА

9.1. Регуляция секреции пролактина

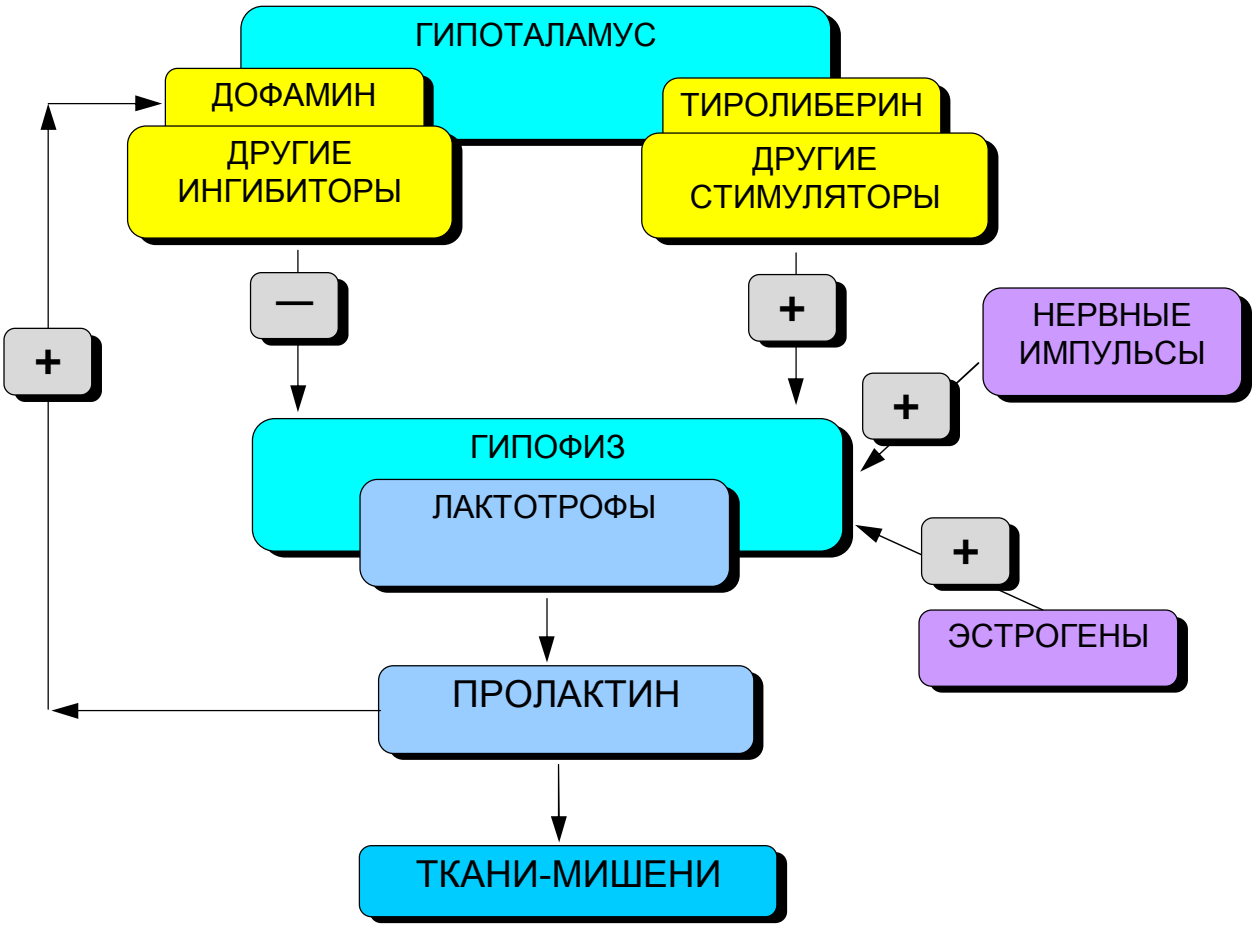
Пролактин (ПРЛ) – одноцепочечный пептид, состоящий из 198 аминокислотных остатков и трех дисульфидных мостиков, синтезируется лактотрофами гипофиза. Ген ПРЛ картирован на 6 хромосоме (6p22.2). В крови циркулируют 3 иммунореактивных фракции: с молекулярной массой 23 кД, 48-56 кД и свыше 100 кД. Предполагают, что именно изоформы ПРЛ в различных сочетаниях обеспечивают разнообразие биологических эффектов гормона. ПРЛ обнаруживают не только в крови, но и в цереброспинальной, фолликулярной жидкости, эякуляте, причем концентрация гормона в биологических жидкостях обычно выше, чем в крови.

Факторы, участвующие в регуляции секреции ПРЛ, условно можно разделить на 2 группы: ингибиторы и стимуляторы (схема 9.1.). Наиболее выраженным, подавляющим тоническую секрецию ПРЛ эффектом, обладает дофамин. Менее активными ингибирующими свойствами обладают γ-аминомасляная кислота, α-меланостимулирующий гормон, соматостатин, гастрин, гастрин-рилизинг-пептид. Основным стимулятором секреции ПРЛ является тиролиберин. Секрецию ПРЛ стимулируют также ВИП гипоталамуса, серотонин, бомбезин, гонадолиберин, окситоцин и эндогенные опиаты. Существенный фактор стимуляции секреции ПРЛ – раздражение соска. Скорость секреции ПРЛ, как и СТГ усиливается во сне, но в отличие от СТГ, максимальный уровень ПРЛ в крови обнаруживают перед просыпанием.

Среди многочисленных функций ПРЛ наиболее изучены регуляция репродуктивной системы и лактации. В мужском организме ПРЛ способствует увеличению числа рецепторов к ЛГ на клетках Лейдига, повышая тем самым их чувствительность к гонадотропинам и синтез андрогенов, стимулирует стероидогенез в семенниках и чувствительность андрогензависимых тканей к тестостерону. У женщин физиологические концентрации ПРЛ способствуют усилению биосинтеза прогестерона и торможению его деградации, однако высокие дозы вызывают парадоксальный эффект, подавляя синтез прогестерона и эстрогенов, снижают частоту и амплитуду секреторных выбросов ЛГ путем подавления импульсной секреции гонадолиберина. При беременности высокая концентрация ПРЛ в крови стимулирует рост стромы молочных желез и подготовку к лактации. Кроме того, и в мужском и в женском организме ПРЛ усиливает секрецию андрогенов корой надпочечников и чувствительность тканей к ним, стимулирует липогенез, функцию сальных и потовых желез и ряд других.

Схема 9.1.

Регуляция секреции пролактина



9.2. Диагностика нарушений секреции пролактина

Исследование пролактинсекретирующей функции гипофиза включает:

- Определение базальной концентрации ПРЛ в крови.
- При установленной гиперпролактинемии - функциональные тесты для дифференциальной диагностики органической и функциональной гиперпролактинемии.
- МРТ головного мозга.

9.2.1. *Определение концентрации пролактина в крови.*

Таблица 9.1.

Уровни пролактина в крови у детей (РИА). (Н.У. Тиц, 1997).

Возраст	Уровень ПРЛ* в крови	
	мкг/л (референтные пределы)	мМЕ/мл (M ± SD)

Пуповинная кровь	45 - 539		6712 ± 564	
1-7 дней	30 - 495		6580 ± 480	
1-5мес			400 ± 76	
1-2года			240 ± 40	
4-8 лет			284 ± 48	
Стадия полового развития по J.Tanner	Мальчики		Девочки	
	мкг/л	мМЕ/мл	мкг/л	мМЕ/мл
I	<10	240 ± 20	3,6 - 12	360 ± 52
II-III	<6,1	240 ± 20	2,6 - 18	164 ± 44
IV-V	2,8-11,0	240 ± 20	3,2 - 20	276 ± 32
Взрослые	3,0-14,7	208 ± 20	3,8 - 23,2	296 ± 32

* Кровь для исследования ПРЛ берут через 3-4 часа после того, как пациент проснулся.
** Коэффициент для пересчета мкг/л в мМЕ/мл - 30,3

9.2.2. Функциональные пробы для оценки пролактинсекретирующей функции гипофиза

- *Тест стимуляции тиролиберином (описан в главе 7).*
- *Тест стимуляции метоклопрамидом (церукал).*

Пробу проводят при гиперпролактинемии с целью дифференциальной диагностики функциональной гиперпролактинемии и пролактинсекретирующих опухолей. Определяют исходный уровень пролактина в крови и затем через 60, 90 и 120 минут после внутривенного струйного введения метоклопрамида (церукал) в дозе 5 мг детям до 5 лет, 10 мг детям старше 5 лет и взрослым. Препарат в той же дозе можно дать внутрь в порошке. У здоровых отмечается 7-10 кратное повышение уровня пролактина в крови с максимумом при внутривенном введении церукала через 60-90 минут, а при оральном - через 90-120 минут. Сниженный ответ типичен для опухолей с повышенной секрецией пролактина.

9.3. ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

Гиперпролактинемия - повышение концентрации пролактина в крови вне беременности и лактации выше 1000 мМЕ/мл

Повышение уровня ПРЛ в крови в большинстве случаев является физиологическим феноменом, например, при беременности, в период лактации, у новорожденных. Кроме того, поскольку ПРЛ в организме присутствует в нескольких молекулярных формах, есть люди, у которых имеется так называемая big-пролактинемия, когда вырабатывается больше, чем в норме биологически малоактивного гормона с большой молекулярной массой. Big-пролактинемия не считается патологической и не требует лечения. Классификация гиперпролактинемических синдромов приведена в таблице 9.2.

Таблица 9.2.

Классификация гиперпролактинемий.

Гиперпролактинемия	***Этиология***
1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ	
• Беременность. • Лактация. • Период новорожденности	ПРЛ повышается в результате физиологической гиперэстрогении, устраняющей тормозящее влияние дофамина на секрецию ПРЛ.
2. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИЙ ГИПОГОНАДИЗМ	
• Микропролактинома • Макропролактинома	Представляет собой пролактинсекретирующую аденому гипофиза. Микроаденомы (менее 10 мм) обычно локализуются в боковых отделах гипофиза. Макроаденомы (более 10 мм) растут вверх, сдавливая зрительный перекрест; вбок, проникая в пещеристые синусы; или вниз, разрушая дно турецкого седла. Может сочетаться с гипопитуитаризмом, болезнью Иценко-Кушинга.
3. ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ ПРИ ОРГАНИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ МОЗГА	
• Синдром "пустого" турецкого седла. • Гормонально неактивные аденомы гипофиза. • Объемные образования супраселлярной области (краниофарингиомы, глиомы и т.д.). • Хроническая внутричерепная гипертензия. • Гистиоцитоз Х. • Саркоидоз. • Травма (перерезка) ножки гипофиза. • Лимфоцитарный гипофизит и др.	При органических поражениях ЦНС негипофизарной локализации гиперпролактинемия может быть вызвана устранением дофаминэргического контроля секреции ПРЛ.
4. ВТОРИЧНАЯ (СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ) ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ	
• Раздражение сосков. • Травма, операция на грудной клетке. • Опоясывающий лишай и др.	Стимулирующий эффект нервных импульсов от сосков.
• При эндокринных заболеваниях (гипотиреоз, гипогонадизм, ВГКН, болезнь Иценко- Кушинга, синдром поликистозных яичников и др.)	Обычно причиной гиперпролактинемии считают повышение тиролиберина в гипоталамусе, стимулирующего секрецию ПРЛ, однако гиперпролактинемию выявляют лишь у части больных.
• Боль (в том числе при венепункции). • Шум, стресс, солнце. • Эпилептический припадок.	Повышение ПРЛ транзиторное, чтобы диагностировать персистирующую гиперпролактинемию требуется повторное исследование.

• Лекарства (эстрогены, контрацептивы, резерпин, фенотиазины, галоперидол, метоклопрамид, сульпирид, верапамил, метилдофа, опиаты и др.)	Повышение секреции ПРЛ за счет ингибирования секреции дофамина в гипоталамусе или блокады дофаминовых рецепторов.
• Соматические заболевания (ХПН, цирроз печени)	Нарушение инактивации ПРЛ.
• Эктопическая секреция ПРЛ (рак легких, эндометрия, апудомы)	Ряд опухолевых клеток могут секретировать ПРЛ или эстрогены.
• Опухоли, продуцирующие эстрогены	Как и при приеме экзогенных эстрогенов происходит ингибирование секреции дофамина.

Клиническая картина гиперпролактинемии гетерогенна и зависит от пола и возраста.

Основные показания для исследования ПРЛ в крови:
- У женщин –нарушение менструального цикла и бесплодие.
- У мужчин – импотенция и бесплодие.
- У детей и подростков - задержка роста, ожирение, задержка полового развития, обычно в сочетании с преждевременным появлением полового оволосения у мальчиков, гирсутизм и нарушение менструального цикла у девочек.

Классическая клиническая картина первичной гиперпролактинемии (пролактиномы) у молодых женщин включает триаду симптомов: аменорея, галакторея, бесплодие (гиперпролактинемический гипогонадизм), однако все эти симптомы редко встречаются у одной и той же больной. Чаще имеются только нарушения менструального цикла (отсутствие менархе, недостаточность функции желтого тела, укорочение лютеиновой фазы, ановуляторные циклы, опсоменорея, олигоменорея и очень редко менометрорагия). Галакторею выявляют не более, чем у 50% женщин.

У мужчин с гиперпролактинемией в первую очередь обращают внимание на появление сексуальных расстройств, реже - бесплодие. Нередкая жалоба у мужчин – увеличение молочных желез, ожирение, однако галакторея бывает редко.

У детей симптомы органической гиперпролактинемии разнообразны. В части случаев имеется задержка роста, микрогенитализм у мальчиков, отсутствие признаков полового развития в пубертатном возрасте. У некоторых подростков микрогенитализм сочетается с ранним половым оволосением, средним или высоким ростом, евнухоидностью, гинекомастией. Возможно сочетание гипогонадизма, ожирения с распределением жира по кушингоидному типу и розовыми стриями. У девочек чаще выявляют гирсутизм, аменорею, ожирение.

У больных с нелеченной гиперпролактинемией постепенно уменьшается плотность костной ткани и развивается остеопороз в результате снижения функции остеобластов. После нормализации ПРЛ структура костной ткани

восстанавливается не у всех больных.

Большинство больных жалуются на слабость, избыточные прибавки массы тела, сонливость. К моменту установления диагноза более 80% пациентов имеют неврологические и зрительные нарушения.

Особенности лабораторных показателей при различных вариантах гиперпролактинемии приведены в таблице 9.3.

Таблица 9.3.

Лабораторные показатели при гиперпролактинемиях.

Гиперпролактинемия	Базальный уровень ПРЛ (мМЕ/мл)	Тест с тиролиберином	Тест с метоклопрамидом (церукал)
1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ	↑↑(>2000)	+	+
2. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИЙ ГИПОГОНАДИЗМ	↑↑(>2000)	отр.	отр.
3. ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ ПРИ ОРГАНИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ МОЗГА	↑(1000-1500)	+	+
4. ВТОРИЧНАЯ (СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ) ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ	↑(1000-1500)	+	+

Этапы дифференциальной диагностики гиперпролактинемии приведены на схеме 9.2.

Схема 9.2.

Дифференциальная диагностика гиперпролактинемии.

Лечение физиологической и симптоматической гиперпролактинемии не требуется. Устранение причин (прекращение приема препаратов, вызвавших гиперпролактинемию, заместительная терапия гипотиреоза, ХНН и других эндокринных заболеваний) приводит к нормализации ПРЛ в крови.

В результате долгосрочных исследований было показано, что пролактиномы прогрессируют редко и медленно. Так при микропролактиномах только около 5% аденом продолжают увеличиваться, однако достоверных признаков, по которым можно определить возможность прогрессирования болезни, нет. У некоторых больных возможно спонтанное излечение в результате некроза пролактиномы. Тем не менее медикаментозное лечение показано всем больным с микро- и макропролактиномами. Назначают активаторы дофамина – бромкриптин (Bromocriptin Richter, Bromocriptine, Parlodel, Aberginum) или перголид, ингибирующие высвобождение и синтез ПРЛ. Стартовая доза бромкриптина – 1,25 мг однократно перед сном. Каждые 2- 3 дня дозу препарата повышают на 1,25 мг до средней терапевтической, составляющей около 5 мг/сут (2,5 мг 2 раза в день). Уровень ПРЛ в крови исследуют еженедельно в период подбора доз, а затем 1 раз в 2-3 месяца, корригируя дозу препарата. Снижение ПРЛ и уменьшение пролактиномы отмечают уже через 48 часов после начала лечения. Уменьшение опухоли на 50% обычно наступает через 2-3 месяца, а минимальные ее размеры регистрируют при правильно проводимом лечении через 6-12 месяцев. У 20% больных выздоровление наступает через 2-5 лет; остальным показана пожизненная терапия.

Хирургическое лечение и/или лучевую терапию применяют редко, поскольку они часто приводят к развитию несахарного диабета и гипопитуитаризма, а многолетняя выживаемость после операции составляет 25-50%. Показаниями к хирургическому или лучевому лечению являются непереносимость или неэффективность консервативного лечения, однако частота рецидивов при этом в первые 6 лет более 50%.

9.4. ГИПОПРОЛАКТИНЕМИЯ

Снижение уровня ПРЛ в крови встречается при синдроме Шихана и у подростков с гипогонадотропным гипогонадизмом при изолированном дефиците гонадотропинов.

Синдром Шихана (послеродовый инфаркт гипофиза) развивается после родов, осложненных массивным кровотечением и гипотонией. В результате резкого снижения кровотока, возникает некроз гипофиза, причем чаще всего поражаются именно лактотрофы, что сопровождается отсутствием лактации, однако иногда формируется гипопитуитаризм.

Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм нередко сопровождается гипопролактинемией, что может служить критерием при дифференциальной диагностике с задержкой полового развития. Клинические проявления изолированной гипопролактинемии не известны.

Глава 10.

НАРУШЕНИЕ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ (ИНТЕРСЕКСУАЛИЗМ)

10.1. Формирование пола.

Пол человека определяется совокупностью признаков и включает:

1. Генетический пол (генотип), формирующийся при образовании зиготы и зависящий от хромосомной конституции сперматозоида (X или Y).
2. Гонадный пол, определяющийся группой детерминирующих факторов, и формирующийся около 7 недели внутриутробного развития у эмбриона мужского пола и на 8-9 неделе у эмбриона женского пола.
3. Гормональный пол, зависящий от типа гонады и спектра гормонов, которые она продуцирует.
4. Соматический (фенотипический) пол, формирующийся под влиянием половых гормонов к 20 неделе гестации и определяемый у новорожденных по строению наружных гениталий, а начиная с пубертатного периода, и по особенностям вторичных половых признаков.
5. Психический пол (пол самосознания), дифференцирующийся внутриутробно под действием половых гормонов на высшие и подкорковые центры ЦНС и окончательно формирующийся к 2-3-летнему возрасту.
6. Паспортный пол, определяющийся по соматическому полу - виду наружных гениталий после рождения.
7. Социальный пол, определяет поло-ролевое поведение и окончательно формируется в пубертатном возрасте.

10.2. Дифференцировка гонад и половых органов.

Гонады у человека образуются на вентромедиальной поверхности мезонефроса (первичной почки) и становятся различимы на 3-4 неделе внутриутробного развития (главы 7;8). Первичные половые клетки, которые обнаруживают у зародыша на 14-15 день внутриутробного развития, на 4-5 неделе мигрируют в зачатки гонад. До 7 недели гонады у плодов женского и мужского пола имеют индифферентное строение и состоят из предшественников 4 клеточных линий: поддерживающих, стероидпродуцирующих, клеток соединительной ткани и половых.

Если генетический пол плода мужской (кариотип 46,XY), то под воздействием сигнала, закодированного на коротком плече Y хромосомы (ген SRY), на 7 неделе гестации начинается дифференцировка гонады по мужскому типу, первым признаком которой является превращение поддерживающих клеток в клетки Сертоли и формирование канальцев. На 7 неделе клетки Сертоли начинают вырабатывать антимюллеров гормон (АМГ). На 8-9 неделях из стероидпродуцирующих клеток дифференцируются клетки Лейдига, с этого же времени начинается секреция ими тестостерона. На 14-18 неделях клетки Лейдига распространяются по межканальцевым промежуткам и уровень тестостерона в сыворотке плода достигает уровня взрослого мужчины.

Дифференцировка женской гонады у эмбрионов с кариотипом 46,XX начинается на 8-9 неделе внутриутробного развития, и первым признаком

является вступление половых клеток в профазу мейоза. На 9-13 неделях внутриутробного развития часть оогоний прекращают митотическое деление и превращаются в первичные ооциты. С 11-16 недели гестации клетки гранулезы, формирующиеся из линии поддерживающих клеток, окружают ооциты и образуют первичные (примордиальные) фолликулы. Считается, что во внутриутробном периоде женские гонады не продуцируют гормоны и развитие женской репродуктивной системы идет в отсутствие каких либо гормональных воздействий по так называемому нейтральному или индифферентному пути.

Внутренние гениталии у плодов женского и мужского пола развиваются из двух пар половых протоков мюллеровых и вольфовых. Вольфовы (мезонефральные) протоки развиваются как экскреторные протоки мезонефроса. На 5-6 неделе гестации от вольфовых протоков отшнуровываются мюллеровы (парамезонефральные) протоки. Вольфовы протоки открываются в урогенитальный синус двумя отверстиями. Мюллеровы сливаются в непарный канал, который открывается между отверстиями вольфовых протоков. До 8 недели внутриутробного развития строение внутренних гениталий у плодов мужского и женского пола не различается.

У плода мужского пола под воздействием АМГ, имеющего местное действие, мюллеровы протоки, сохраняющие чувствительность к АМГ только до 8 недели включительно, почти исчезают к 9 неделе гестации. У плода женского пола в отсутствие АМГ мюллеровы протоки персистируют и дают начало маточным трубам, матке и верхней трети влагалища.

Для развития вольфовых протоков необходимо воздействие тестостерона, причем важна его высокая локальная концентрация. У плодов мужского пола вольфовы протоки дают начало придатку семенника, семевыносящему и семеизвергающему протокам, семенным пузырькам, которые развиваются к 14 неделе гестации. При отсутствии тестостерона вольфовы протоки подвергаются регрессу после 10 недели развития, что и происходит при развитии по женскому типу.

Наружные гениталии развиваются из индифферентной закладки: полового бугорка, половых складок, половых валиков и урогенитального синуса. Для дифференцировки наружных гениталий по мужскому типу необходимо присутствие в тканях мишенях фермента - 5-α-редуктазы, которая превращает тестостерон в его более активную форму - 5-α-дигидротестостерон (ДТС). У плодов мужского пола после 10 недели гестации из полового бугорка развивается половой член, из половых складок проксимальная часть уретры, из половых валиков – мошонка, из материала урогенитального синуса - предстательная железа и куперовы (бульбоуретральные) железы. Основные этапы, вплоть до образования пенильной уретры, завершаются к 14-16 неделям внутриутробного развития. В отсутствие 5-α-редуктазы, также как и в отсутствие тестостерона, формирование наружных гениталий происходит по нейтральному женскому типу. Дифференцировка наружных гениталий по женскому типу происходит без влияния каких либо гормонов и основные ее этапы приходятся на период от 17 до 20 недели гестации. Из полового бугорка развивается клитор, из половых складок малые половые губы из половых

валиков большие половые губы, из урогенитального синуса нижние 2/3 влагалища.

После 20 недели внутриутробного развития у плода мужского пола происходит миграция яичек в мошонку, формирование паховых каналов и у плодов обоих полов - рост и окончательное формирование внутренних и наружных гениталий.

10.3. Диагностика нарушений половой дифференцировки.

Обследование при нарушениях половой дифференцировки включает следующие этапы:

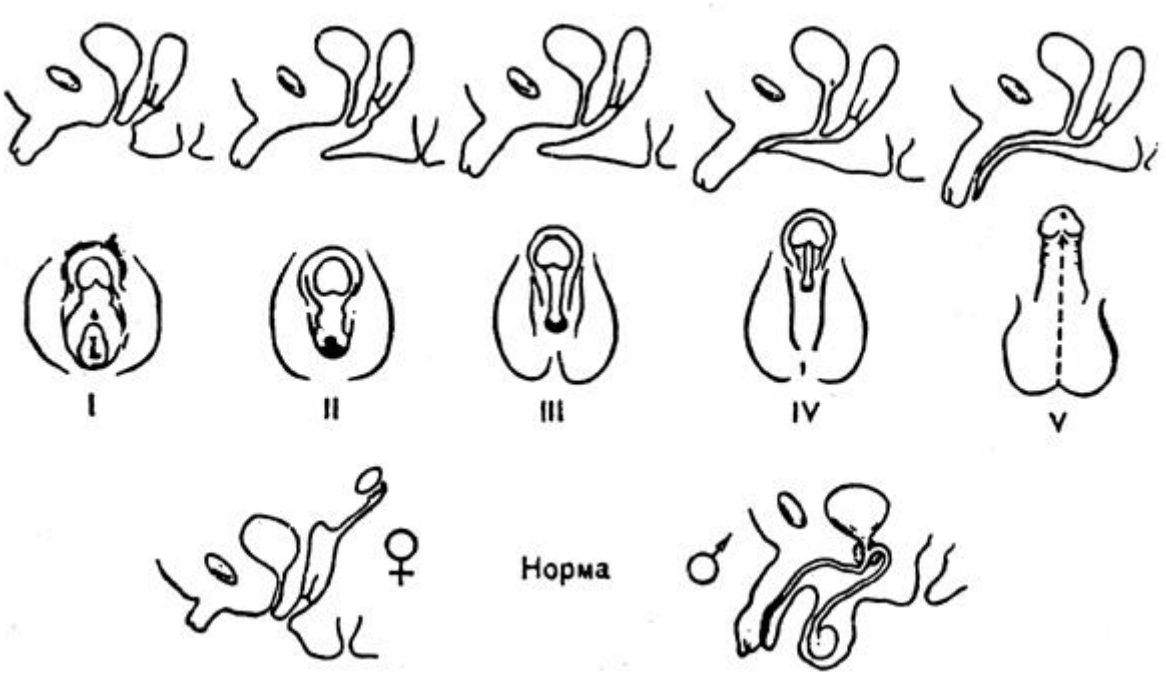
- Оценку строения, степени развития наружных половых органов, выраженности вторичных и третичных половых признаков.
- Оценку размеров, положения, формы и консистенции гонад.
- Антропометрию, определение типа телосложения, наличия признаков синдрома Шерешевского- Тернера (СШТ) и других микроаномалий и пороков развития.
- Определение кариотипа. Для уточнения характера анеуплоидии и структурных перестроек хромосом проводят молекулярно-цитогенетическое исследование. Для выявления генных дефектов - молекулярно-генетическое исследование.
- Визуализацию внутренних гениталий. На первом этапе используют ультрасонографию, генитографию и в качестве завершающего этапа - лапароскопию или диагностическую лапаротомию с биопсей гонад.
- Исследование базальных уровней гонадотропных гормонов, Т, ДГТ, $Э_2$, А, ДЭА, ДЭАС и других стероидных гормонов в крови.
- Проведение функциональных проб с хорионическим гонадотропином и/или тестостероном.

10.3.1. *Оценка строения и степени развития наружных половых органов.*

Для описания гениталий у детей с интерсексуальным строением наружных половых органов используют шкалу A. Prader (рисунок 10.1.).

Рисунок 10.1.

Степени вирилизации наружных половых органов (A. Prader, 1971).



I степень - небольшая гипертрофия клитора без вирилизации с нормальным входом во влагалище, хорошим развитием малых и больших половых губ.
II степень - намечаются признаки вирилизации клитора (головка, кавернозные тела), большие половые губы увеличены, малые недоразвиты, вход влагалище сужен.
III степень - формируется крупный клитор с головкой и крайней плотью, напоминающий половой член, большие половые губы мошонкообразные, имеется общее отверстие уретры и влагалища – урогенитальный синус, который открывается у корня клитора по типу мошоночной гипоспадии.
IV степень – клитор пенисообразный, с пенильной уретрой, открывающейся на нижней поверхности или под головкой клитора; большие половые губы не отличаются от мошонки, они сращены по средней линии.
V степень – пенисообразный клитор ничем не отличается от полового члена мальчика соответствующего возраста с отверстием уретры на конце головки, а в старшем возрасте определяется предстательная железа.

Оценку размеров, положения, структуры гонад, выраженности вторичных половых признаков, стадии полового развития, антропометрических показателей проводят по общим правилам (главы 1, 7, 8).

10.3.2. Генетическое обследование.

Исследование X и Y полового хроматина в клетках буккального эпителия является первым и обязательным этапом генетического обследования, но его недостаточно для дифференциальной диагностики различных форм нарушений половой дифференцировки, так как не представляется возможным выявить мозаичные варианты синдромов и охарактеризовать структурные перестройки половых хромосом.

Для определения генетического пола (кариотипа) всем пациентам проводят цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови. Для исключения мозаицизма по половым хромосомам, уточнения формы

структурных перестроек и идентификации маркерных хромосом целесообразно молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH) на клетках периферической крови, буккального эпителия, материале биопсии гонад.

Ряд генных дефектов, например, мутации в детерминирующем пол гене (SRY); в гене, кодирующем андрогеновый рецептор (AR); в генах, кодирующих ферменты, участвующие в стероидогенезе, и некоторых других, можно обнаружить молекулярно-генетическими методами (ДНК-диагностика) с использованием полимеразной цепной реакции, определения полиморфизма длины рестрикционных фрагментов, анализа конформационного полиморфизма одноцепочецной ДНК, секвенирования.

10.3.3. Визуализация внутренних половых органов.

Для уточнения строения внутренних гениталий наиболее простым, безопасным и достаточно достоверным методом (точность – 85%, чувствительность – 81%) является *УЗИ органов малого таза*. Ультрасонографическая характеристика яичников и внутренних женских половых органов представлена в главе 8. Однако по данным Э. П. Касаткиной, около 20% УЗ – исследований внутренних гениталий дают ложноотрицательные результаты. Поэтому для уточнения наличия, строения, размеров урогенитального синуса, влагалища и матки рекомендуют *генитографию*. Наиболее надежным методом визуализации внутренних гениталий является *лапароскопия.*

10.3.4. Морфологическое исследование.

Необходимо, чтобы патоморфологическое исследование материала, полученного при диагностической лапароскопии или гонадэктомии, проводил опытный морфолог. Диагностика формы гермафродитизма, и определение дальнейшей тактики ведения больного во многом зависит от правильности патоморфологического диагноза.

При нарушении *детерминации пола*, гонады представлены соеденительно-тканными тяжами, которые также называют streak или штрих-гонады. Streak - гонады в этом случае не имеют в своей структуре элементов, дифференцированных по женскому или по мужскому типу (канальцев или фолликулов) и находятся обычно на месте яичников.

При нарушении *дифференцировки пола* гонады, соеденительно-тканный тяж может иметь в своем составе элементы, дифференцированные по женскому типу – фолликулы, или по мужскому типу – канальцы и клетки Лейдига. В последнем случае рядом с гонадой может находиться рудимент придатка семенника. Если нарушение дифференцировки гонады происходит на более поздних этапах, то морфологи описывают строение гонады, как дисгенетичное яичко или яичник. Как правило, дисгенетичное яичко уменьшено в размерах, количество канальцевых элементов с единичными сперматогониями резко сокращено. Имеется фиброзная ткань, которая может напоминать овариоподобную строму с единичными скоплениями клеток

Лейдига. В дисгенетичном яичнике обнаруживают резко уменьшенное количество фолликулов на фоне овариальной стромы или фиброзной ткани.

Истинный гермафродитизм характеризуется наличием гонадных элементов обоего пола у индивидуума, причем в гонаде или гонадах должны присутствовать как фолликулы, так и канальцы. Гонада, которая имеет в своем составе элементы яичника (фолликулы) и яичка (канальцы) называется *овотестис*.

10.3.5. Гормональное обследование и функциональные пробы.

Нормальные показатели концентрации половых и гонадотропных гормонов в крови приведены в главах 4, 7 и 8.

- *Проба с депо-тестостерона.*

Данный тест позволяет оценить чувствительность тканей-мишеней к андрогенам. Внутримышечно вводят препарат депо-тестостерона (Sustanon-250, Omnadren-250) в разовой дозе 100 мг/м^2 поверхности тела четырехкратно с 15-дневным интервалом. В ходе теста при нормальной чувствительности к андрогенам размеры полового члена увеличиваются и достигают средних значений, появляются гиперемия и пигментация мошонки, эрекции. Тест применяют для дифференциальной диагностики неполной формы синдрома тестикулярной феминизации от других форм ложного мужского гермафродитизма.

- Тест с хорионическим гонадотропином (ХГ).

Внутримышечно вводят хорионический гонадотропин в дозе 1500 ЕД на 1, 3 и 5 день. Уровни тестостерона и дигидротестостерона в крови определяют до и через 24-48 часов после последней инъекции ХГ. У больных с дефицитом 5-α-редуктазы соотношение Т/ДТС более 35.

10.4. НАРУШЕНИЕ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ.

Нарушение половой дифференцировки (интерсексуализм) объединяет группу врожденных, различных по этиологии и патогенезу заболеваний репродуктивной системы, при которых имеется несоответствие одного или нескольких компонентов, определяющих пол. Интерсексуализм может быть диагностирован в любом возрасте, но чаще всего при рождении или в периоде полового созревания.

Клинически можно выделить две формы интерсексуализма – с неправильным строением наружных половых органов и без аномалии наружных гениталий.

10.4.1.

Гермафродитизм или двуполость, является вариантом интерсексуализма, при котором имеется неопределенное или интерсексуальное строение наружных гениталий, затрудняющее определение половой принадлежности.

Гермафродитизм чаще всего выявляют при рождении.

Дифференцировка мужской гонады определяется генетическим полом и зависит от взаимодействия продуктов ряда генов, отвечающих за детерминацию и дифференцировку пола. При нарушении этого процесса дифференцировка гонады по мужскому типу либо не происходит, либо происходит только в небольшой части клеток гонады, либо гонады дифференцируются, а затем начинается их регрессия. В первом случае гонада замещается соединительной тканью, во втором случае при гистологическом исследовании в соединительно-тканном тяже находят признаки дифференцировки гонады по мужскому типу, в третьем – яички рудиментарные или отсутствуют.

Дифференцировка внутренних и наружных гениталий по мужскому типу является гормонально зависимым, а, следовательно, наиболее легко уязвимым процессом. При нарушении регуляции, синтеза, секреции, метаболизма мужских половых гормонов (Т и АМГ и ДТС), изменении чувствительности органов–мишеней к ним, экзогенном введении препаратов, обладающих антиандрогенным эффектом, развиваются различные аномалии строения гениталий. Строение внутренних и наружных гениталий в зависимости от степени нарушения варьирует от почти нормального женского до почти нормального мужского. Наиболее частым вариантом является интерсексуальное (неопределенное, бисексуальное, гермафродитное) строение гениталий.

Дифференцировка гонад по женскому типу происходит при отсутствии в геноме материала Y хромосомы, несущего детерминирующий мужской пол ген SRY, и наличии двух Х хромосом. Дифференцировка внутренних и наружных гениталий происходит в отсутствие каких либо гормональных влияний. Эндогенная гиперандрогения или экзогенное введение препаратов имеющих андрогенный эффект приводят к маскулинизации гениталий плода женского пола. Степень вирилизации наружных гениталий зависит от времени воздействия, его продолжительности и интенсивности. Избыток андрогенов до 14 недели гестации вызывает срастание губно-мошоночных складок, после 14 недели только гипертрофию клитора. Вирилизация касается в основном наружных гениталий, так как для дифференцировки внутренних гениталий по мужскому типу необходима высокая локальная концентрация тестостерона.

Редкой формой нарушения половой дифференцировки, обусловленной аномалией генетического пола, является *истинный гермафродитизм.* При этой форме у одного и того же индивидуума имеются гонады как женского, так и мужского пола, причем в ткани яичников присутствуют фолликулы, а в ткани яичек семенные канальцы. Строение внутренних и наружных гениталий в этом случае зависит от функциональной активности ткани яичка во внутриутробном периоде. В зависимости от строения гонад выделяют следующие формы гермафродитизма (таблица 10.1.):

Таблица 10.1.

Типы гермафродитизма в зависимости от строения гонад

Гонады	Диагноз
Яичники с обеих сторон	Ложный женский гермафродитизм
Яички с обеих сторон	Ложный мужской гермафродитизм
Яичник и яичко	Истинный гермафродитизм
Яичко и streak	Смешанная дисгенезия гонад
Гонады рудиментарные или отсутствуют	Чистая дисгенезия гонад Синдром тестикулярной регрессии Дисгенезия яичников (синдром Шерешевского-Тернера)

Этиология основных форм гермафродитизма приведена в таблице 10.2.

Таблица 10.2.

Этиология основных форм гермафродитизма.

Название формы	**Этиология**
I. Ложный мужской гермафродитизм	
Смешанная дисгенезия гонад.	Кариотип 46,XY или 45,X/46,XY. У большинства пациентов с кариотипом 46,XY предполагается скрытый мозаицизм по Y хромосоме.
Синдром тестикулярной регрессии	Кариотип 46,XY. Возможна генетически детерминированная регрессия гонад.
Гипоплазия или аплазия клеток Лейдига.	Кариотип 46,XY. Заболевание обусловлено мутациями в гене рецептора ЛГ и ХГ (2p21).
Синдром Клайнфельтера с гермафродитными гениталиями.	Кариотип 47, XXY и варианты. Аномалия наружных гениталий обусловлена поражением клеток Лейдига.
Синдром де ля Шапелля с гермафродитными гениталиями.	Кариотип 46, XX. При этой форме чаще обнаруживают мутации в аутосомных генах.
Врожденные нарушения синтеза тестостерона.	Кариотип 46,XY. Причина - генетически обусловленные дефекты синтеза тестостерона с аутосомно-рецессивным типом наследования. *Дефицит 20-22- десмолазы* - мутация в гене STAR (8p11.2) *Дефицит 3β-гидроксистероид дегидрогеназы*-мутация в гене 3β-HSD тип 2 (1p13) *Дефицит 17α -гидроксилазы и 17-20 лиазы* – мутация в гене CYP17α (10q24.3) *Дефицит 17 кетостероид редуктазы* – мутации в гене HSD17B3 (9q22)
Синдромы резистентности к андрогенам.	Кариотип 46,XY. Причиной являются: • **дефицит 5α-редуктазы**, который обусловлен мутациями в гене SRD5A2 (2p23). Заболевание наследуется по аутосомно- рецессивному типу ограниченному полом. • **тестикулярная феминизация** развивается в результате

	полной или частичной нечувствительности рецепторов к андрогенам при мутациях в гене андрогенового рецептора (Xq11-12).
Иатрогенная феминизация.	Кариотип 46,XY. Причиной заболевания является прием матерью препаратов эстрогенов и/ или гестагенов во время беременности.
Синдромы, ассоциированные с первичным гипогонадизмом	Некоторые формы нарушений половой дифференцировки, сочетающиеся с другими пороками развития. Они также могут быть ассоциированы со структурными перестройками ряда хромосомных локусов (10q, 13q, 9q, 20q, 18q).
Изолированная гипоспадия и крипторхизм	Изолированный порок развития мочеполовой системы.
II. Ложный женский гермафродитизм	
Врожденная гиперплазия коры надпочечников у девочек (глава 4).	Генетически обусловленные *дефекты синтеза тестостерона* с аутосомно-рецессивным типом наследования. *Дефицит 21-гидроксилазы* обусловлен мутациями в гене CYP21B (6p21.3). *Дефицит 11 гидроксилазы*, обусловлен мутациями в гене CYP11B1 (8q21). *Дефицит 3β-гидроксистероид дегидрогеназы*- мутации в гене 3β-HSD тип2 (1p13).
Вирилизация при материнской гиперандрогении	Гиперандрогения может быть обусловлена андрогенпродуцирующей опухолью яичников или надпочечников, аренобластомой и ХГ-зависимой лютеомой беременности.
Иатрогенная вирилизация	Прием матерью во время беременности препаратов с андрогенными свойствами и гестагенов.
III. Истинный гермафродитизм.	
Истинный гермафродитизм.	У части больных возможно слияние 2 зигот. У 14% больных кариотип 45,XX/46,XY; от 60% до 80% имеют кариотип 46,XX; у 12% больных - 46,XY; у оставшихся - мозаичные варианты 45,X/46,XY или 46,XY/47,XXY и другие.

Клиника гермафродитизма сравнительно однообразна и различается лишь степенью аномалии наружных гениталий (таблица 10.3.).

Таблица 10.3.

Клиника основных форм гермафродитизма.

Форма	Тип и положение гонад	Строение внутренних гениталий	Строение наружных гениталий и другие симптомы	Развитие вторичных половых признаков
Ложный мужской гермафродитизм характеризуется: • наличием в кариотипе Y хромосомы или ее фрагмента, • дифференцировкой гонад по мужскому типу (яички) или их отсутствием, • смешанным или мужским строением внутренних гениталий, • интерсексуальным строением наружных гениталий.				
Нарушения формирования или развития яичек (дисгенезия яичек)				
1. Синдром Шерешевского–Тернера с	Гонады находятся на месте	Внутренние гениталии развиты по	Наружные гениталии имеют интерсексуальное	Вторичные половые признаки в пубертатном возрасте не

гермафродитным и гениталиями	яичников, представлены соеденительно тканными тяжами (streak) с элементами дифференцировки по мужскому типу (канальцами и клетками Лейдига)	женскому типу. (матка, трубы)	строение от I до III степени вирилизации по Прадеру. Кроме того имеются фенотипические признаки синдрома Шерешевского-Тернера (СШТ).	развиваются. (глава 8.)
2. Смешанная дисгенезия гонад	С одной стороны имеется яичко, которое может быть расположено в мошонке, в паховом канале, или в брюшной полости. С другой стороны вместо гонады находится соеденительно тканный тяж	Внутренние гениталии имеют смешанное строение. На стороне яичка развиваются придаток яичка, семявыносящий проток, семенные пузырьки. На стороне соеденительнотканного тяжа развивается труба и матка. Могут иметь строение по женскому типу, в этом случае обе гонады – соеденительнотканный тяж и яичко находятся на месте яичников.	Около половины больных имеют признаки СШТ, включая низкорослость. Наружные половые органы сформированы аномально. Половой член уменьшен в размерах, искривлен. Мошонка расщеплена. Имеется мошоночная гипоспадия. Наружное отверстие урогенитального синуса открывается у основания полового члена. Могут встречаться различные варианты строения наружных гениталий от гипертрофии «клитора» до одностороннего крипторхизма.	У половины больных имеется низкорослость и признаки СШТ. Развитие вторичных половых признаков зависит от сохранности клеток Лейдига. У небольшой части больных 3-5 дневная проба с гонадотропином положительная. Обычно в этом случае возможно спонтанное половое созревание, которое, как правило, бывает неполным. Больные бесплодны.
3.Синдром тестикулярной регрессии	Яички уменьшены в размерах, гипоплазированы или отсутствуют. Они могут находиться в мошонке, паховых, каналах или в брюшной полости	Строение внутренних и наружных гениталий зависит от периода регрессии тестикулярной ткани.	Строение наружных гениталий зависит от периода регрессии тестикулярной ткани	В большинстве случаев вторичные половые признаки в пубертатном возрасте не развиваются (глава 7).
Истинный агонадизм	Гонады в мошонке, в паховых каналах и	Внутренние гениталии чаще всего имеют смешанное	Наружные гениталии имеют разную степень маскулинизации.	Вторичные половые признаки в пубертатном возрасте отсутствуют.

	брюшной полости не обнаруживают.	строение	Чаще фенотип ближе к женскому. Иногда агонадизм сочетается с пороками развития позвоночника, сердца, краниофациальными аномалиями.	
Синдром рудиментарных яичек	Яички уменьшены в размерах плотные или атрофичные расположены в мошонке, паховых каналах или в брюшной полости	Наиболее часто встречаются два фенотипа. При первом фенотипе внутренние гениталии развиты по мужскому типу. При втором- внутренние гениталии имеют смешанное строение	При первом фенотипе наружные половые органы сформированы по мужскому типу, мошонка гипоплазирована, микропенис. При втором фенотипе формируется промежностная или стволовая гипоспадия	В большинстве случаев вторичные половые признаки в пубертатном возрасте отсутствуют.
Врожденная анорхия (синдром анорхизма)	Яички в мошонке, паховых каналах и в брюшной полости отсутствуют	Внутренние гениталии развиты по мужскому типу	Наружные гениталии сформированы правильно по мужскому типу, иногда размеры полового члена и мошонки уменьшены.	Вторичные половые признаки в пубертатном возрасте отсутствуют.
4.Гипоплазия или аплазия клеток Лейдига	Крипторхизм. Яички уменьшены в размерах из-за гипоплазии или отсутствия клеток Лейдига, располагаются в брюшной полости.	Степень развития придатков семенников, семевыносящих протоков зависит от степени гипоплазии клеток Лейдига. Производные мюллеровых протоков (матка, трубы) отсутствуют.	При аплазии клеток Лейдига наружные гениталии сформированы по женскому типу. При гипоплазии клеток Лейдига наружные половые органы частично маскулинизированы.	То же
Дисгенезия канальцев				
Синдром Клайнфельтера с гермафродитными гениталиями	Яички расположены в брюшной полости или в паховых каналах	Внутренние половые органы развиты по мужскому типу	Наружные гениталии имеют неопределенное строение. (также см. выше с-м Клайнфельтера)	Чаще всего спонтанного пубертата нет. В пубертатном возрасте развивается гинекомастия.
Синдром де ля Шапелля с гермафродитными гениталиями	Яички расположены в брюшной полости или в паховых	Внутренние половые органы развиты по мужскому типу	Наружные гениталии имеют неопределенное строение.	То же

	каналах			
Врожденные нарушения биосинтеза тестостерона				
Дефицит 20-22 десмолазы	Яички пальпируются в паховых каналах или в губно-мошоночных складках, могут быть в брюшной полости.	Внутренние гениталии сформированы по мужскому типу. Матка, маточные трубы отсутствуют	При полном отсутствии фермента наружные гениталии развиты по женскому типу, влагалище заканчивается слепо. При сниженной активности фермента строение наружных гениталий интерсексуальное. Синдром потери соли с первых часов, дней жизни (глава 4).	В пубертатном возрасте вторичные половые признаки отсутствуют.
Дефицит 3β-гидроксистероид дегидрогеназы	Яички пальпируются в паховых каналах или в губно-мошоночных складках, могут быть в брюшной полости.	Внутренние гениталии сформированы по мужскому типу. Матка, маточные трубы отсутствуют.	Наиболее частым вариантом строения наружных гениталий являются: расщепленная мошонка, промежностная гипоспадия. Синдром потери соли с первых часов, дней жизни (глава 4).	У мальчиков в пубертатном возрасте на фоне недоразвития наружных гениталий формируется гинекомастия, акне, мутация голоса.
Дефицит 17α-гидроксилазы	Яички пальпируются в паховых каналах или в губно-мошоночных складках, могут быть в брюшной полости.	Внутренние гениталии развиты по мужскому типу, мюллеровы дериваты отсутствуют	Фенотип женский. Степень вирилизации наружных гениталий различная от спаек половых губ до промежностной гипоспадии. Артериальное давление в раннем детстве в пределах нормы, со второго десятилетия жизни развивается артериальная гипертензия и гипокалиемия	В пубертатном возрасте вторичные половые признаки по мужскому типу отсутствуют, развивается гинекомастия.
Дефицит 17-20 лиазы	Яички пальпируются в паховых каналах или в губно-мошоночных складках	Внутренние гениталии развиты по мужскому типу, мюллеровы дериваты отсутствуют	Строение наружных половых органов может варьировать от женского фенотипа до мужского с микропенисом, расщепленной мошонкой и промежностной	В пубертатном возрасте вторичные половые признаки отсутствуют.

			гипоспадией.	
Дефицит 17-кетостероид редуктазы	Яички находятся в паховых каналах или в губно-мошоночных складках	Внутренние гениталии развиты по мужскому типу.	Наружные половые органы сформированы по женскому типу. В отдельных случаях наблюдается гипертрофия клитора и сращение губно-мошоночных складок.	У мальчиков в пубертатном возрасте развивается гинекомастия, акне, мутация голоса. Эти проявления обусловлены повышением активности 17-кетостероидредуктазы.
Синдромы резистентности к андрогенам				
Дефицит 5α-редуктазы	Яички нормальных размеров могут быть локализованы в паховых каналах, или в губно-мошоночных складках.	При типичной форме внутренние гениталии сформированы по мужскому типу. Ткань предстательной железы отсутствует. Семявыносящие протоки, семенные пузырьки открываются в слепо заканчивающееся влагалище.	Наружные гениталии по женскому типу, но может быть небольшая клиторомегалия. У части пациентов выявляется промежностная гипоспадия и урогенитальный синус.	В пубертатном возрасте за счет увеличения активности 5α-редуктазы появляются мужские вторичные половые признаки: увеличение полового члена, рост яичек, но оволосение скудное. Сперматогенез неполный или нормальный. Гинекомастия отсутствует.
Тестикулярная феминизация (ТФ), *неполная форма. Легкие формы объединены под термином синдром* ***Рейфенштейна (Reifenstein).***	То же	Внутренние гениталии развиты по мужскому типу.	Наружные гениталии имеют интерсексуальное строение. При этом синдроме формируется мужской фенотип с микропенисом, стволовой гипоспадией, гинекомастией и бесплодием (азооспермией).	Выраженность признаков полового развития по мужскому типу зависит от степени нечувствительности к андрогенам. Вместе с признаками андрогенизации развивается гинекомастия. Наиболее легким симптомом неполной формы ТФ может быть изолированное нарушение сперматогенеза.
Иатрогенная феминизация				
Иатрогенная феминизация	Яички находятся в паховых каналах или в губно-мошоночных складках.	Внутренние гениталии развиты по мужскому типу.	Наружные гениталии имеют промежуточное или интерсексуальное строение	У большинства пациентов имеется спонтанное половое созревание по мужскому типу.
Синдромы, ассоциированные с первичным гипогонадизмом				
Синдром Аарского, Корнелии де-Ланге	Яички могут находиться в	В большинстве случаев тип	Наружные гениталии имеют	Спонтанное половое созревание по мужскому

и другие *(таблица 10.4.).*	расщепленной мошонке, паховых каналах или в брюшной полости.	развития внутренних гениталий мужской	промежуточное или интерсексуальное строение.	типу невозможно.
Изолированная гипоспадия и/ или крипторхизм				
Изолированная гипоспадия	Яички могут находиться в паховых каналах или в брюшной полости.	Внутренние гениталии развиты по мужскому типу.	Изолированная гипоспадия и крипторхизм	У большинства пациентов имеется спонтанное половое созревание по мужскому типу.
Ложный женский гермафродитизм характеризуется: • кариотипом 46,XX, • дифференцировкой гонад по женскому типу (яичники), • женском типом внутренних гениталий, • интерсексуальным строением наружных гениталий.				
Врожденная гиперплазия коры надпочечников у девочек				
Дефицит 21-гидроксилазы ***Дефицит 11β-гидроксилазы*** ***Дефицит 3β-гидроксистероид дегидрогеназы***	Яичники	Внутренние гениталии развиты по женскому типу	Наружные гениталии интерсексуальные с вариантами от почти нормальных женских до почти нормальных мужских. Всегда имеется недостаточность надпочечников, а при дефиците 11β-гидроксилазы - артериальная гипертензия.	При адекватной терапии глюко- и минералокортикоидами в пубертатном возрасте происходит спонтанное половое развитие по изосексуальному типу (глава 4).
Вирилизация при материнской гиперандрогении				
Гиперандрогения у матери (недостаточно компенсированная ВГКН, андрогенпродуцирующая опухоль).	Яичники	Внутренние гениталии развиты по женскому типу	Наружные гениталии могут иметь различное строение - от почти женского с клиторомегалией до почти мужского, в зависимости от времени начала, степени выраженности и продолжительности гиперандрогении.	В большинстве случаев имеется спонтанное половое созревание по изосексуальному типу.
Иатрогенная вирилизация				
Прием андрогенов, гестагенов.	Яичники	Внутренние гениталии развиты по женскому типу	То же	У большинства пациентов спонтанное половое созревание по женскому типу.

<table>
<tr><td colspan="4">Истинный гермафродитизм характеризуется:
• различными вариантами кариотипа от 46,XX до 46,XY,
• двуполыми гонадами (овотестис) или наличием яичника с одной стороны, яичка с другой,
• смешанным строением внутренних гениталий,
• интерсексуальным строением наружных гениталий.</td></tr>
<tr><td>Гонады представлены:
• яичком с одной стороны, яичником - с противоположной;
• овотестис с одной стороны, яичком или яичником - с противоположной;
• овотестис с обеих сторон.
Часто выявляют двусторонний или односторонний крипторхизм.</td><td>На стороне яичка развиты придаток семенника, семевыносящий проток, семенные пузырьки, на стороне яичника имеется маточная труба, матка.</td><td>Строение наружных гениталий зависит от функциональной активности яичка во внутриутробном периоде и может быть женским с гипертрофией клитора, интерсексуальным или почти полностью мужским с односторонним крипторхизмом.</td><td>В зависимости от функциональной активности гонад в пубертатном возрасте половое развитие может происходить по мужскому или женскому типу или отсутствовать.</td></tr>
</table>

Таблица 10.4.

Некоторые формы гермафродитизма, ассоциированные с врожденными пороками развития

Синдромы	Минимальные диагностические признаки.
Синдром CHARGE	Колобома, порок сердца, атрезия хоан, задержка роста и развития, аномалии наружных половых органов, аномалии ушей
Синдром VACTERAL	Аномалии позвонков и других костей, атрезия заднего прохода, пороки сердца, трахеопищеводные свищи, дисплазия лучевой кости, аномалии почек, пороки развития конечностей.
Синдром Фрейзера (Fraser)	Хроническая почечная недостаточность, дисгенезия гонад с кариотипом 46,XY, женский фенотип
Синдром Аарского (Aarskog)	Гипертелоризм, широкая переносица, развернутые кпереди ноздри, длинный фильтр, низко расположенные ушные раковины, короткие, широкие кисти рук, клинодактилия V пальцев, шалевидная мошонка и крипторхизм у мальчиков.
Синдром де Ланге (De Lange)	Олигофрения, микроцефалия, гирсутизм, сросшиеся густые брови, длинные ресницы, развернутые кпереди ноздри, короткий нос длинный фильтр, низко расположенные уши, дефекты развития конечностей, крипторхизм у мальчиков.

Ввиду необходимости срочно решить вопрос о выборе паспортного пола необходимо провести дифференциальную диагностику гермафродитизма. По внешнему виду наружных гениталий сделать это не представляется возможным, но при пальпации можно обнаружить гонады, которые могут находиться в расщепленной мошонке или паховых каналах.

Первым этапом является установление генетического пола - определение кариотипа. Это исследование при аномальном строении наружных гениталий выполняют в первые дни жизни. Иногда, уже цитогенетическое исследование позволяет уточнить форму гермафродитизма, например, при синдроме Клайнфельтера или при некоторых вариантах истинного гермафродитизма.

1. Кариотип нормальный женский – 46,XX.

Если гонады не пальпируются и имеется нормальный женский кариотип, то в первую очередь необходимо исключить ВГКН и, в частности, наиболее частую (до 80%) ее форму - дефицит 21-гидроксилазы (глава 4). Далее проводят дифференциальную диагностику других форм гермафродитизма (таблица 10.5, схемы 10.1; 10.2.).

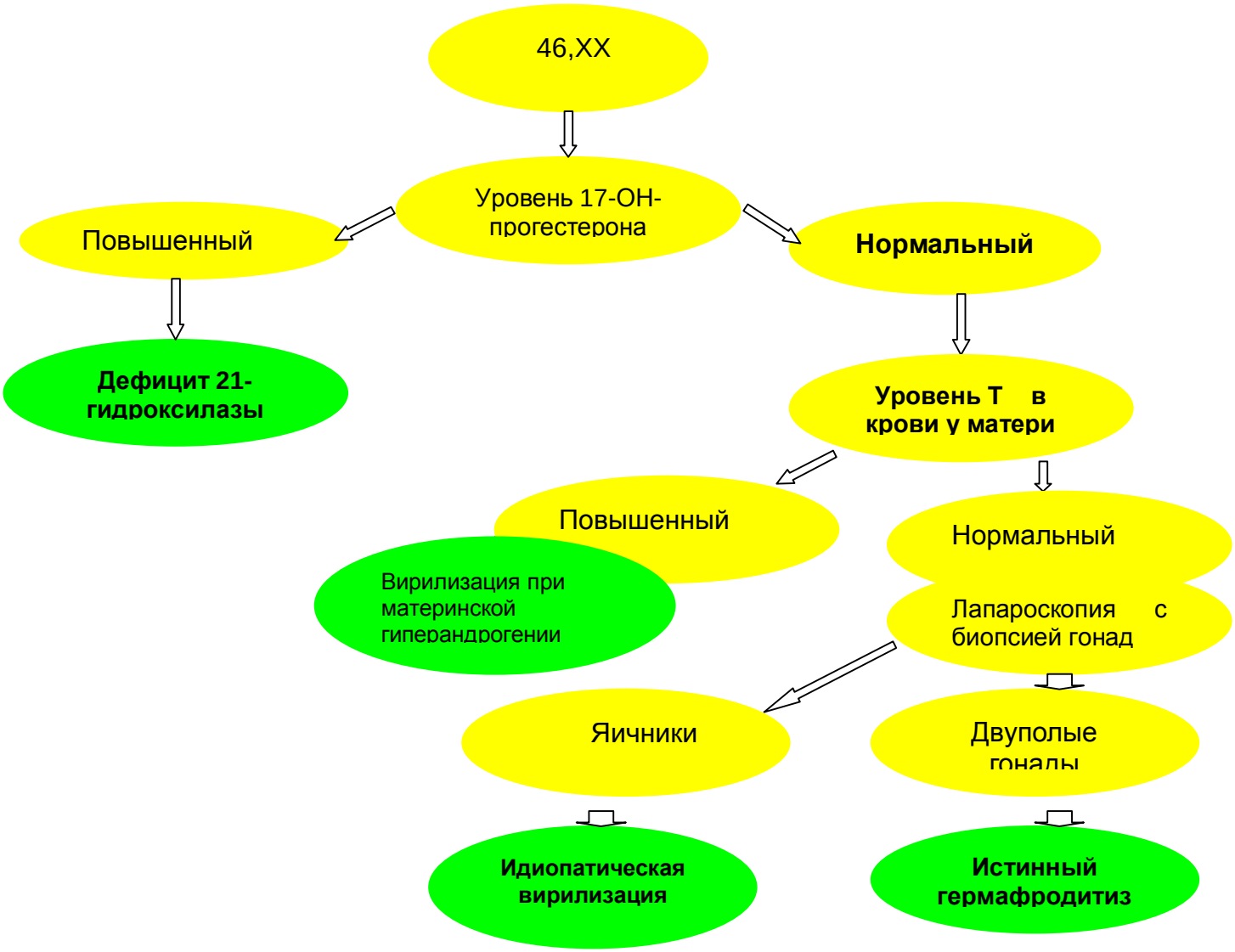
Таблица 10.5.

Наиболее частые формы гермафродитизма у пациентов с нормальным женским кариотипом 46,XX

Нозологическая форма	Результаты исследований
Гонады не пальпируются	
Врожденная гиперплазия коры надпочечников	Повышенный уровень 17-ОН-прогестерона или другие нарушения (глава 4).
Другие формы ложного женского гермафродитизма	Гиперандрогения у матери.
Истинный гермафродитизм	Гонады представлены тканью яичников и яичек. Повышенный уровень тестостерона.
Мальчики с кариотипом 46,XX	Матка и маточные трубы отсутствуют. Повышенный уровень тестостерона.
Гонады пальпируются.	
Истинный гермафродитизм	При УЗИ и генитографии выявляют матку или ее фрагмент, гонады представлены тканью яичников и яичек. Уровень тестостерона повышен.

Схема 10.2.

Алгоритм дифференциальной диагностики гермафродитизма (варианты с кариотипом 46,XX)



2. Кариотип нормальный мужской – 46,XY.

Если гонады пальпируются с одной или с двух сторон, а в кариотипе есть Y хромосома, то следующим этапом является ультразвуковое исследование органов малого таза для уточнения строения внутренних гениталий. При мужском строении внутренних гениталий проводят дифференциальную диагностику между нарушениями биосинтеза тестостерона, дефицитом 5-α-редуктазы и неполной формой тестикулярной феминизации. При женском строении внутренних гениталий – между дисгенезией яичек и истинным гермафродитизмом (таблица 10.6. схема 10.2.). Функциональную активность гонад, уровень блока при нарушениях стероидогенеза, чувствительность тканей мишеней к андрогенам можно оценить при исследовании базальных и стимулированных уровней половых гормонов и субстратов, накапливающихся до блока и реакции органов мишеней на тестостерон (таблица 10.7.).

Таблица 10.6.

Наиболее частые формы гермафродитизма у пациентов с нормальным мужским кариотипом 46,XY или кариотипом, содержащим Y-хромосому или ее фрагмент

Нозологическая форма	Результаты исследований
Нормальный мужской кариотип - 46,XY. Мюллеровы структуры (матка и трубы) при УЗИ и генитографии или лапароскопии отсутствуют.	
Дефекты биосинтеза тестостерона	Гонады представлены яичками. Низкий базальный уровень тестостерона и отрицательная проба с 3-5 кратным введением хорионического гонадотропина.
Дефицит 5α-редуктазы	Гонады представлены яичками. Базальный и стимулированный уровни тестостерона соответствует норме. Чувствительность к препаратам депо-тестостерона сохранена.
Синдром тестикулярной феминизации неполная форма	Гонады представлены яичками. Базальный и стимулированный уровни тестостерона соответствует норме или повышены. Чувствительность к препаратам депо-тестостерона снижена или отсутствует.
В кариотипе присутствует Y хромосома (46,XY) или ее фрагмент или имеется мозаицизм по половым хромосомам. При УЗИ или генитографии и/или лапароскопии обнаруживают мюллеровы дериваты (матку, трубы)	
Дисгенезия яичек	Гонады представлены дисгенетичиными яичками. Базальный уровень тестостерона обычно снижен, стимулированный уровень варьирует, но может быть нормальным.

Таблица 10.7.

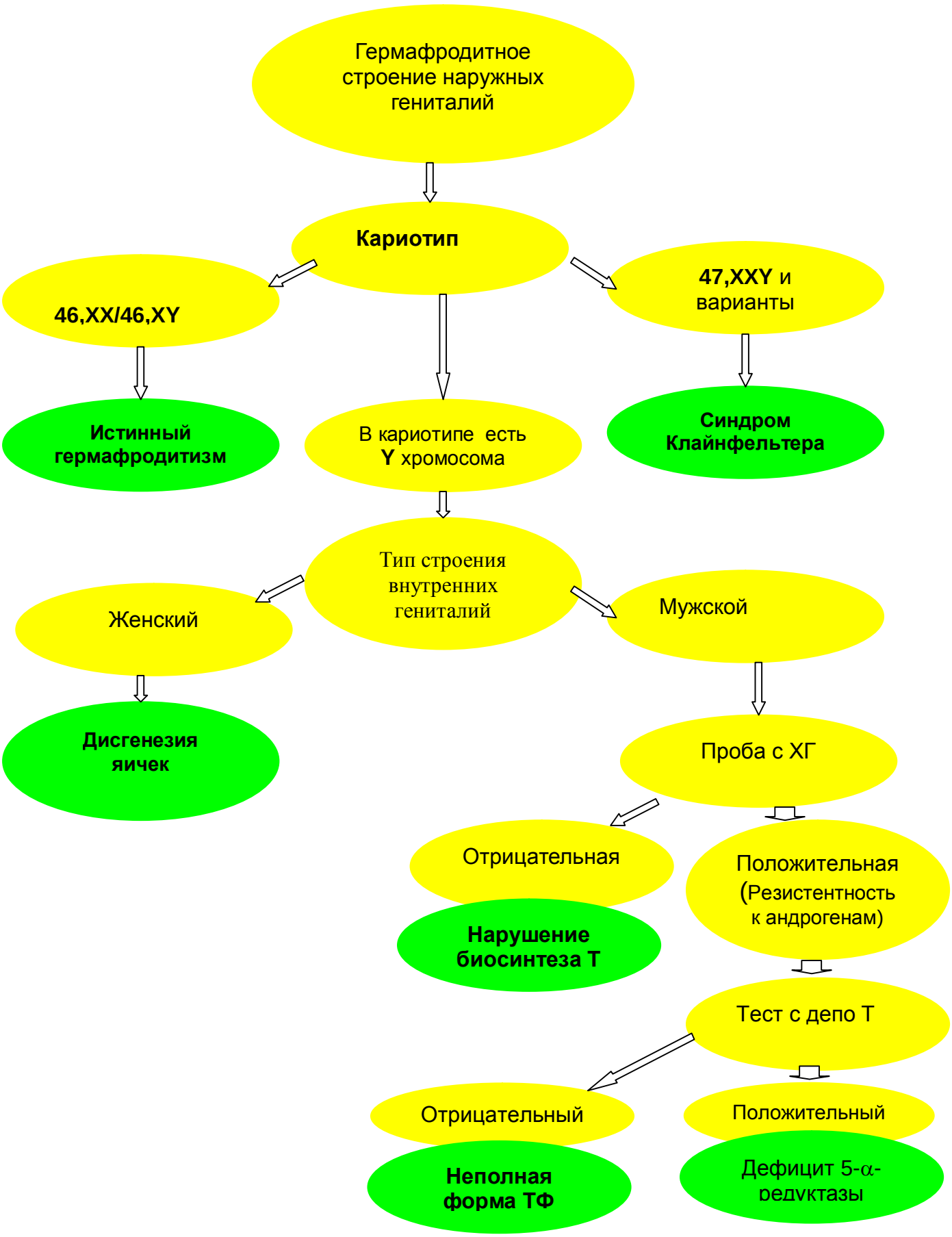
Гормональные изменения при различных вариантах гермафродитизма

Название формы	Базальные уровни гонадотропных и половых гормонов	Проба с ХГ (трех- и пятикратное введение)	Проба с депо-тестостероном и другие диагностические критерии
Ложный мужской гермафродитизм **Нарушения формирования или развития яичек (дисгенезия яичек)**			
Синдром Шерешевского–Тернера с гермафродитными гениталиями	**ЛГ↑↑, ФСГ↑↑, Т↓↓**	Отрицательная	Не проводят
Смешанная дисгенезия гонад	**ЛГ↑↑, ↑ или N** **ФСГ↑↑,↑** **Т ↓↓ или N**	Отрицательная или положительная	Положительная
Гипоплазия или аплазия клеток Лейдига	**ЛГ↑↑, ФСГ-N, Т↓↓**	Отрицательная	Положительная
Синдромы Клайнфельтера и де ля Шапелля с гермафродитными гениталиями	**ЛГ↑, ФСГ↑, Т↓**	Чаще отрицательная, но может быть положительная	Положительная
Синдром тестикулярной регрессии			
Истинный агонадизм, синдром рудиментарных яичек, врожденная анорхия	**ЛГ↑↑, ФСГ↑↑, Т↓↓**	Отрицательная	Положительная.
Врожденные нарушения синтеза тестостерона			
Дефицит 20-22 десмолазы	**ЛГ↑↑, ФСГ-?, Т↓↓**	Отрицательная	Положительная **АКТГ↑, ренин↑**
Дефицит 3β-гидроксистероид дегидрогеназы	**ЛГ↑↑, ФСГ-?, Т↓↓**	Отрицательная	Положительная **АКТГ↑, ренин↑** **ДЭА↑, прегненолон↑, 17-ОН прегненалон↑**
Дефицит 17α-гидроксилазы	**ЛГ↑↑, ФСГ↑↑, Т↓↓**	Отрицательная	Положительная **АКТГ↑, прогестерон↑, прегненалон↑, кортикостерон↑, дезоксикортикостерон↑**
Дефицит	**ЛГ↑↑, ФСГ↑, Т↓↓**	Отрицательная	Положительная

17-20 лиазы			**Прегнантриол↑,**
Дефицит 17-кетостероид редуктазы	**ЛГ↑↑, ФСГ↑, Т↓или N**	Отрицательная	Положительная **Андростендион↑ Эстрон↑**
Синдромы резистентности к андрогенам			
Дефицит 5α- редуктазы	**ЛГ-N, ФСГ- N, Т- N**	Положительная. Соотношение **Т/ ДГТ>35**	Положительная
Тестикулярная феминизация неполная форма	**ЛГ↑, ФСГ↑или N, Т↑ или N**	Положительная	Отрицательная
Другие формы			
Иатрогенная феминизация	**ЛГ-N, ФСГ- N, Т- N**	Положительная	Положительная
Синдромы, ассоциированные с первичным гипогонадизмом	**ЛГ↑↑, ФСГ↑↑, Т↓**	Отрицательная	Положительная
Изолированная гипоспадия и крипторхизм	**ЛГ-N, ФСГ- N, Т- N**	Положительная	Положительная
Истинный гермафродитизм	**ЛГ↑или N, ФСГ↑или N, Т ↓ или N, $Э_2$↓ или N**	Положительная или отрицательная	Положительная

Схема10.2.

Алгоритм дифференциальной диагностики при гермафродитизме.



Реабилитацию больных с гермафродитизмом начинают с выбора пола. Выбор паспортного или социального пола при гермафродитизме основан не только на данных исследования кариотипа, но и на оценке возможности коррекции наружных гениталий, прогноза полового развития в пубертатном возрасте. В связи с этим социальный пол больного не всегда совпадает с генетическим. При кариотипе 46,XX в большинстве случаев рекомендуют оставить женский пол, кроме случаев выраженной маскулинизации. Тестикулярная феминизация является поводом для выбора женского пола, несмотря на наличие у больных мужского генотипа. У детей с синдромом рудиментарных яичек, нарушениями биосинтеза тестостерона, смешанной дисгенезии гонад и истинным гермафродитизмом выбор пола зависит от степени развития полового члена, признаков вирилизации. Следует подчеркнуть, что очень важно установить паспортный пол ребенку до 2 лет, так как в более старшем возрасте на половую ориентацию детей воздействуют не только генетические и гормональные факторы, но и социальные компоненты воспитания.

В зависимости от выбранного паспортного пола ребенку проводят хирургическую коррекцию наружных половых органов, дисгенетичные гонады удаляют, либо у мальчиков, по-возможности, выводят в мошонку. Заместительную терапию половыми гормонами в соответствии с выбранным полом, чаще начинают в пубертатном возрасте (главы 7; 8.). При любых вариантах адреногенитального синдрома показана пожизненная терапия глюкокортикоидами и/или минералокортикоидами (глава 4.)
Прогноз в отношении фертильности для большинства больных сомнительный.

10.4.2.

Интерсексуализм без гермафродитизма диагностируют обычно в пубертатном возрасте или у взрослых с симптомами гипогонадизма.

Этиология основных форм интерсексуализма без гермафродитизма приведены в таблице 10.8.

Таблица 10.8.

Этиология основных форм нарушений половой дифференцировки без гермафродитизма.

Формы	Этиология

Дисгенезия гонад	
Синдром Шерешевского-Тернера (Turner) и варианты 1:2500-3000 девочек.	Причиной являются мейотические и соматические мутации. **Кариотип 45,X встречается у 40-60% больных.** У 70-80% больных единственная X хромосома имеет материнское происхождение, в 20-30% отцовское. Мозаичный кариотип - 45,X/46,XY обнаруживают у 5 - 10% девочек. Реже второй клеточный клон содержит структурно перестроенную Y хромосому или имеется мозаичный кариотип 45,X/46,XY/47,XXY. (глава 8).
Чистая дисгенезия гонад с кариотипом 46,XX 1:30000-35000 девочек.	Обусловлена мутацией в X-сцепленных генах, перестройками локуса Xq26-28, мутациями в аутосомных генах.
Чистая дисгенезия гонад с кариотипом 46,XY Синдром Swyer Частота: 1:100000 девочек	У 15-20% больных выявлены мутации в полдетерминирующем гене SRY. У остальных - дупликация локуса Xp21, делеция короткого плеча Y хромосомы, мутации в генах WT1, SOX9 и мутации в других аутосомных генах.
Дисгенезия семенных канальцев	
Синдром Клайнфельтера (Klinefelter) Частота 1:500-750 лиц мужского пола.	Кариотип 47,XXY или 48, XXXY или 49,XXXXY (синдром Жозефа). Аномалии кариотипа обусловлены мейотическими и соматическими мутациями. У 53% больных лишняя(ие) X хромосома имеет отцовское происхождение, у 47% - материнское. У 10% больных с синдромом Клайнфельтера имеет место мозаицизм по половым хромосомам - 47,XXY/46,XY.
Мужчины с кариотипом 46,XX Синдром де ля Шаппеля Частота – 1:20000 мальчиков	У 60-80% больных имеется транслокация фрагмента короткого плеча Y хромосомы, включая полдетерминирующий ген SRY, на X хромосому, что приводит к дифференцировке гонад по мужскому типу. У остальных больных причиной являются мутации в аутосомных генах.
Идиопатические формы.	У части больных причиной являются делеции длинного плеча Y хромосомы, включая локусы AZF (локусы факторов азооспермии).
Персистирующие мюллеровы дериваты.	Кариотип 46,XY. Тип наследования - аутосомно-рецессивный, ограниченный полом. Заболевание обусловлено мутацией в гене АМГ - MIS (19p13) или в гене рецепторе MIS.
Синдром резистентности к андрогенам	
Тестикулярная феминизация (ТФ) полная форма	Кариотип 46,XY.Развивается в результате полной нечувствительности рецепторов к андрогенам при мутациях в гене андрогенового рецептора (Xq11-12)

Клиника различных форм нарушений половой дифференцировки без гермафродитизма имеет общие черты: правильное, по женскому или мужскому типу, строение наружных гениталий и появление симптомов гипогонадизма в пубертатном возрасте. У большинства больных имеются нарушения роста, стигмы дисэмбриогенеза, пороки развития, позволяющие

заподозрить заболевание в раннем возрасте. Особенности клиники при различных формах нарушения половой дифференцировки приведено в таблице 10.9.

Таблица 10.9.

Клинические особенности нарушений половой дифференцировки без гермафродитизма.

Название формы	Тип и положение гонад	Строение внутренних гениталий	Строение наружных гениталий и другие симптомы.
Дисгенезия гонад			
Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ)	На месте яичников находятся соединительно-тканные тяжи без признаков дифференцировки (при кариотипе 45,Х) или с признаками дифференцировки по мужскому или по женскому типу (при мозаичных кариотипах).	Внутренние гениталии развиты по женскому типу. Матка, трубы гипоплазированые или рудиментарные.	Наружные гениталии сформированы по женскому типу. Девочки низкого роста с признаками синдрома Шерешевского-Тернера (глава 8). При наличии материала Y хромосомы в кариотипе больных риск развития гонадобластомы составляет 30%.
Чистая дисгенезия гонад с кариотипом 46,ХХ	Гонады представлены соединительно-тканными тяжами без признаков дифференцировки, находятся на месте яичников.	Внутренние гениталии развиты по женскому типу Матка, трубы гипоплазированые или рудиментарные	Фенотип женский. Признаки СШТ отсутствуют. В пубертатном возрасте рост средний. После 13-14 лет формируются евнухоидные пропорции, отсутствуют признаки полового созревания. При семейных формах у сибсов встречается разная степень выраженности признака от резкой гипоплазии яичников до преждевременной менопаузы. Возможно сочетание дисгенезии гонад с сенсорноневральной тугоухостью при синдроме Perrault, церебральной атаксией или другими неврологическими дефектами. При данной форме дисгенезии, опухоль гонад не развивается.
Чистая дисгенезия гонад с кариотипом	Гонады представлены соединительно-тканными тяжами в	Внутренние гениталии развиты по женскому типу Матка, трубы	Фенотип женский. В пубертатном возрасте рост средний или выше среднего. После 13-14 лет формируются евнухоидные

46XY (синдром Swyer)	которых могут быть выявлены признаки начала дифференцировки по мужскому, а иногда и по женскому типу	гипоплазированые или рудиментарные	пропорции, признаки полового созревания отсутствуют. Наружные гениталии сформированы по женскому типу. Вирилизация наружных гениталий и/или рост грудных желез могут быть первым признаком развития гонадобластомы. Опухоли гонад развиваются у одной трети пациентов. Наиболее частые из них – гонадобластома и дисгерминома, риск развития которых резко повышается после 10 лет. Может сочетаться с кампомиелической дисплазией опухолью Вильямса и пороками развития почек.
Дисгенезия семенных канальцев			
Синдром Клайнфельтера (Klinefelter)	Яички уменьшены в размерах из-за гиалиноза семенных канальцев.	Внутренние гениталий сформированы по мужскому типу	Диагностируют обычно в пубертатном возрасте, когда обращают на себя внимание высокий рост, евнухоидное телосложение, скудное половое оволосение, гинекомастия, маленькие плотные яички, аномалии поведения (глава 7). У взрослых почти всегда бесплодие (азооспермия).
Синдром де ля Шапелля (de la Chapelle, 46,XX мужчины)	Яички уменьшены в размерах из-за гиалиноза семенных канальцев, но эти изменения чаще выявляют в пубертатном возрасте. При рождении часто бывает крипторхизм.	Внутренние гениталии сформированы по мужскому типу.	При мужском типе строения наружных гениталий единственной жалобой может быть бесплодие (азооспермия). В пубертатном возрасте у большинства мальчиков развивается гинекомастия, яички маленькие плотные, половое оволосение может быть слабо выражено, но признаков гипогонадизма нет, интеллект нормальный.
Идиопатические формы.	Яички уменьшены в размерах, расположены в мошонке.	Внутренние гениталий сформированы по мужскому типу	Единственной жалобой может быть бесплодие, вследствие олигозооспермии или азооспермии. Нарушение сперматогенеза прогрессирует с возрастом.
Синдром резистентности к андрогенам			
Синдром тестикулярной	Гонады представлены	Внутренние гениталии по	При полной форме тестикулярной феминизации

феминизации (ТФ) ***Полная форма (синдром Мориса)*** ***Morris***	нормально сформированными яичками с гиперплазией клеток Лейдига. Яички находятся в брюшной полости, в паховых каналах, или в губно-мошоночных складках	мужскому типу. Влагалище укороченное, слепо заканчивающееся.	фенотип женский. У этих больных часто выявляют паховые грыжи. В пубертатном возрасте развиваются вторичные половые признаки по женскому типу: феминизация фигуры, рост грудных желез, но половое оволосение скудное и имеет место первичная аменорея.

При нарушении половой дифференцировки без гермафродитизма вопрос о выборе пола, как правило, не встает, хотя, генетический пол может не совпадать с соматическим и социальным. Детей воспитывают в том поле, в котором были зарегистрированы при рождении и сомнений в правильности этого выбора не возникает.

При вариантах синдрома Шерешевского-Тернера, чистой дисгенезии гонад, если в кариотипе присутствует материал Y хромосомы, и полной форме тестикулярной феминизации, рекомендуют гонадэктомию сразу после верификации диагноза, так как существует высокий риск малигнизации гонад. В пубертатном периоде назначают заместительную терапию половыми гормонами (главы 7; 8). Фертильность больных сомнительна.

Глава 11.

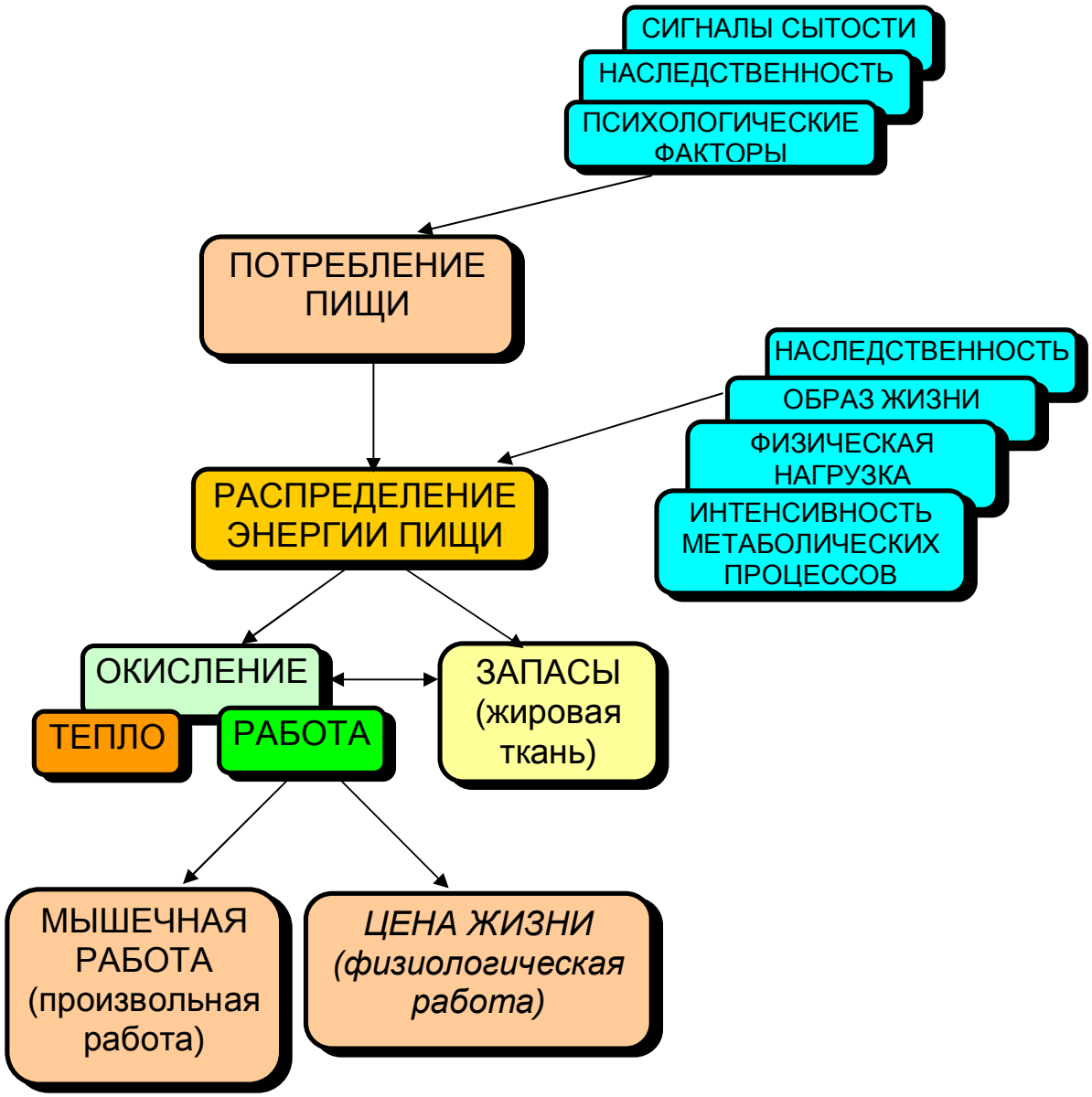
НАРУШЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО БАЛАНСА

11.1. Регуляция энергетического обмена

Энергетический обмен в организме человека и животных включает два процесса - поступление и расходование энергии. Первый из этих компонентов определяется количеством энергии, потребляемой с пищей, второй - распределением ее (схема 11.1.).

Схема 11.1.

Факторы, влияющие на энергетический баланс



У здоровых взрослых людей обычно более или менее длительное время сохраняется сбалансированное состояние, т.е. поступление энергии с пищей примерно соответствует ее расходу. Для детей и подростков характерно состояние положительного энергетического баланса, поскольку для обеспечения нормального роста поступление энергии должно превышать ее расход.

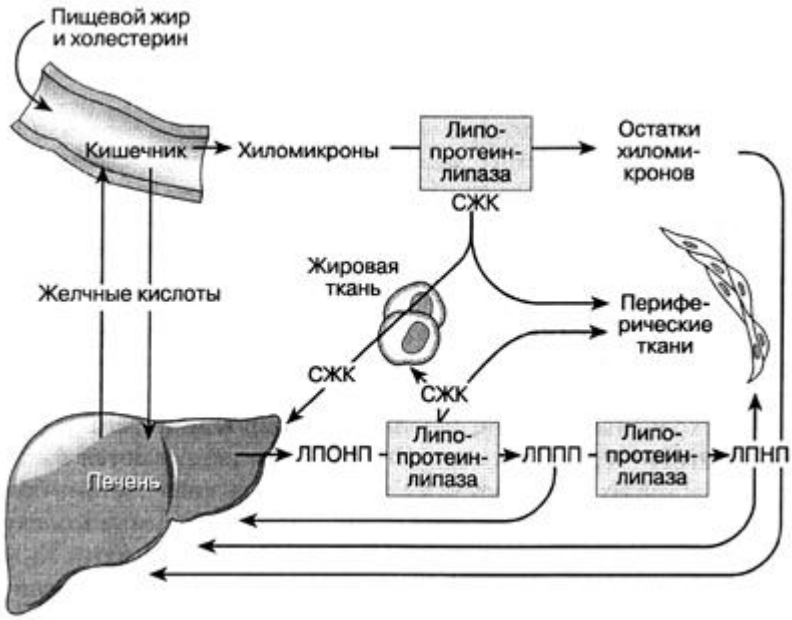
Поддержание энергетического баланса происходит при участии ряда

факторов, и важную роль в этом процессе играет жировая ткань. У здорового взрослого человека жировая ткань составляет 10-15% массы тела у мужчин и 15-20% у женщин, причем приблизительно половина ее локализована под кожей (подкожный жировой слой) и половина – вокруг внутренних органов (висцеральный жир).

На рисунке 11.1. приведена схема метаболизма липидов. Пищевой жир и холестерин попадают в кровоток в виде хиломикронов, состоящих из молекул триглицеридов, окруженных слоем, состоящим из пяти апопротеинов, синтезируемых клетками кишечника. Хиломикроны содержат около 90% триглицеридов, 1% холестерина, 6-8% фосфолипидов и 1-2% белков. Под воздействием липопротеинлипазы (фермент, синтезируемый в паренхиме многих тканей, но оказывающий эффект на поверхности эндотелия сосудов), происходит гидролиз триглицеридов, и образующиеся свободные жирные кислоты (СЖК) утилизируются разными путями в периферических тканях. В адипоцитах они снова образуют сложные эфиры и депонируются; в мышцах служат источником энергии; в гепатоцитах - гидролизуются для образования аминокислот, СЖК и холестерина. Одновременно в печени происходит синтез триглицеридов, которые вместе с апопротеинами и небольшим количеством холестерина формируют липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), поступающие в кровоток. Под влиянием липопротеинлипазы эндотелия сосудов ЛПОНП теряют триглицериды и последовательно образуют более мелкие и плотные частицы – липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) и липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Последние, так же как остатки хиломикронов, могут утилизироваться тканями, в том числе, жировой, или возвращаться в печень.

В гепатоцитах происходит синтез и другого липопротеина - частицы, содержащей фосфатилдихолин, свободный холестерин и апопротеины – липопротеины высокой плотности (ЛПВП). ЛПВП участвуют в обратном транспорте холестерина из периферических тканей через плазму крови в печень.

Рисунок 11.1.
Схема метаболизма липидов. (William M. Kettyle, Roland A.Arky, 2001).



Эпидемиологические исследования показали, что интенсивность запасания и расходования жира, предрасполагающая к развитию ожирения, или недостаточности массы тела, генетически детерминированы. В последние годы выделен ряд генов, продукты которых (фактор некроза опухолей, β-адренорецепторы, глюкокортикоидные рецепторы) влияют на скорость метаболических процессов, характер распределения жировой ткани и т.д. В адипоцитах синтезируется и секретируется в кровь белок лептин, поступающий через гематоэнцефалический барьер и взаимодействующий в гипоталамусе со специфическими рецепторами. Лептин действует как фактор насыщения, регулируя аппетит, и стимулирует симпатическую нервную систему, способствуя активации термогенеза. Кроме того, накоплению жира способствует высокая активность липопротеиновой липазы адипоцитов.

Помимо лептина в ЦНС существует множество механизмов регуляции пищевого поведения, в частности, изменение активности вентролатеральных и вентромедиальных ядер гипоталамуса в ответ на колебания уровня глюкозы, СЖК, аминокислот в крови. Важное значение имеют нейромедиаторы: одни из них (γ-аминомасляная кислота) увеличивают, а другие (серотонин, дофамин, норадреналин) - снижают потребление пищи. Нейромедиаторы влияют как на аппетит, так и на пищевые пристрастия, частоту приемов пищи. На потребление пищи влияют пептиды мозга (опиоиды, соматолиберин, кортиколиберин, дипептид-цикло - длительно подавляющий аппетит дериват тиролиберина и др.).

Эндокринная регуляция жирового обмена осуществляется несколькими системами, контролирующими интенсивность процессов липогенеза и липолиза. Главный гормон, стимулирующий липогенез – инсулин. Инсулин влияет не только на синтез триглицеридов из СЖК в адипоцитах, но и на синтез жира из глюкозы. СТГ, катехоламины, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны оказывают в целом липолитический эффект, однако он проявляется в основном при высоких дозах этих гормонов.

Определенную роль в поддержании энергетического баланса играют социально-экономические, психологические и поведенческие факторы, раннее искусственное вскармливание. Так привычка к перееданию, употребление высококалорийных продуктов, снижение физической активности приводят к избыточному накоплению жировой ткани в подкожной клетчатке и вокруг внутренних органов (висцеральный жир), приводящее к увеличению массы тела, и напротив, уменьшение потребления пищи на фоне увеличения расхода энергии – к истощению.

Таким образом, поддержание и контроль энергетических запасов в организме – это результат сложного взаимодействия различных регулирующих систем, обеспечивающих равновесие между поступлением и расходом энергии. Нарушения в любом звене этих систем может привести к смещению равновесия с основным клиническим проявлением в виде изменения массы тела.

11.2. Диагностика нарушений энергетического обмена

11.2.1. *Измерение массы тела*

Диагностика состояний, развившихся вследствие нарушений энергетического обмена, основана на измерении массы тела, сопоставлении ее со средним табличным показателем для ребенка данного возраста, пола и роста и расчете (в %) ее дефицита или избытка (Приложение, таблицы 1, 2, 3, 4.). Можно оценить соответствие массы тела росту при помощи центильных таблиц и кривых (Приложение, рисунки 2, 3). Однако в обоих случаях без визуального осмотра больного невозможно судить, за счет какой составляющей произошло нарушение массы тела - избытка или дефицита жировой, мышечной, костной массы, массы внутренних органов или нескольких компонентов одновременно.

11.2.2. *Калиперметррические методики.*

Более точно оценить количество жировой ткани в организме возможно при помощи калиперметрии. Этот метод основан на измерении толщины подкожно-жировой складки при помощи калиперметра на нескольких стандартных участках тела и расчете жировой массы по формуле.

Толщину подкожно-жировой складки можно измерить аппаратом для УЗ-исследования и даже при помощи компьютерной или магнитно-резонансной томографии, однако эти методы используют в основном для научных исследований.

11.2.3. *Определение индекса массы тела (ИМТ).*

Определение индекса массы тела - более простой способ оценки соответствия массо-ростовых показателей. ИМТ рассчитывают по формуле:

$$ИМТ = \frac{\text{вес (кг)}}{\text{рост (метры)}^2}$$

Рекомендованные нормы ИМТ – от 18,5 до 24,9 кг/м^2, согласно рекомендациям ВОЗ, соответствуют тем значениям, при которых наблюдается наименьшая смертность и заболеваемость. Показатели ИМТ у детей приведены в Приложении (таблицах 1 и 2). Для упрощения расчетов имеются таблицы-номограммы. Так в таблице 11.1. приведены значения ИМТ в соответствии с ростом и массой тела, которые можно использовать для диагностики ожирения у взрослых и детей с длиной тела более 145 см.

Таблица 11.1.

Индекс массы тела в зависимости от массы и длины тела.

В первом вертикальном столбце приводится длина тела, в верхней горизонтальной строке - ИМТ. Найдите соответствующий рост. Далее двигаясь по ряду вправо, найдите показатель массы тела. Число вверху колонки и есть ИМТ.

Рост (см)	**Индекс массы тела (кг/м^2)**													
	19	**20**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**26**	**28**	**29**	**30**	**35**	**40**
	Масса тела (кг)													
145	41	43	45	47	50	52	54	56	58	60	62	64	75	86
147	42	45	47	49	51	54	56	58	60	62	64	67	78	89
150	44	46	48	50	53	55	58	60	62	64	67	69	80	92
152	45	48	50	52	55	57	59	62	64	67	69	71	83	95
155	47	49	52	54	57	59	61	64	66	69	71	74	86	98
157	48	51	53	56	59	61	63	66	68	71	73	76	89	101
160	49	52	55	58	60	63	65	68	71	73	76	78	92	104
162	51	54	57	59	62	65	67	70	73	76	78	81	94	108
165	53	56	59	61	64	67	70	72	75	78	81	84	97	111
167	54	57	60	63	66	69	72	75	77	80	83	86	100	115
170	56	59	62	65	68	71	74	77	80	83	86	89	103	118
172	58	61	64	67	70	73	76	79	82	85	88	91	106	121
175	59	63	66	69	72	75	78	81	85	88	91	93	109	125
177	61	64	67	71	74	77	81	84	87	89	90	94	97	129
180	63	66	69	73	76	80	83	86	90	93	96	99	106	132
182	65	68	72	75	78	82	85	89	92	95	99	102	119	136
185	67	70	73	77	81	84	87	91	94	98	101	105	122	140
187	68	72	76	79	73	86	90	94	97	101	104	108	126	144
190	70	74	77	81	85	89	92	96	99	104	107	111	129	148

Согласно одобренной ВОЗ классификации, ИМТ <18,5 соответствует недостаточной массе тела, 18,5 - 24,9 - нормальной, 25-29,9 - избыточной, 30 и выше - ожирению.

11.2.4. ***Другие исследования***

У больных с нарушением энергетического обмена, обычно в зависимости от длительности и степени тяжести заболевания, развиваются

осложнения или проявляются первичные метаболические заболевания, в первую очередь, поражение сердечно-сосудистой системы, дислипидемии, нарушения углеводного обмена, задержка полового развития. В связи с этим обследование больных включает:

- ЭКГ, контроль артериального давления.
- Определение уровня глюкозы в крови натощак и в ходе ПТГ (глава 3).
- Определение уровней холестерина, триглицеридов, липопротеидов в крови (Приложение, таблицы 13, 14, 15).
- Исследование в крови концентраций тиреоидных, гонадотропных, половых гормонов, пролактина, глюко- и минералокортикоидов, инсулина, СТГ и других гормонов показано при подозрении на симптоматическое ожирение.

11.3. *ОЖИРЕНИЕ*

Ожирение *- увеличение массы тела на 10% и более от максимальной по росту, возрасту и полу за счет жировой ткани.*

Иными словами, ожирение - это увеличенное более, чем на 10% содержание триацилглицеридов в адипоцитах, приводящее к увеличению массы тела. Избыток массы тела на 10-25% соответствует ожирению I степени; на 26-49% - II; на 50-99% - III; на 100% и более - IV степени.

Ведущее значение в формировании положительного энергетического баланса имеют генетически детерминированные особенности обмена: строение жировой ткани, например, повышенное количество адипоцитов и ускоренная дифференцировка их из фибробластов вследствие повышенной активности белков C/EBR, определяющих дифференцировку адипоцитов или peroxisome proliferator activited receptor (PPAR) - рецепторов к нему, врожденная повышенная активность ферментов липогенеза и сниженная - липолиза, повышение образования жира из глюкозы при дефекте разделяющего протеина-2, сниженное образование в адипоцитах белка лептина или дефект рецепторов к нему.

Определенную роль в развитии ожирения имеют генетически детерминированные особенности обмена моноаминов в мозге, регулирующих пищевое поведение.

В реализации ожирения важное значение имеют внешние факторы: привычка к перееданию, насильственное кормление, избыточное

количество углеводов и молока в пище, гиподинамия, иногда вынужденная при заболеваниях.

Ожирение может развиваться вторично при заболеваниях эндокринных желез (гиперинсулинизм, гипотиреоз, гипогонадизм, гиперкортицизм), нарушении функции вентромедиальных и вентролатеральных ядер гипоталамуса, регулирующих аппетит и насыщение, при гипоксических, травматических, в том числе перинатальных поражениях мозга, опухолях, инфильтративных и воспалительных заболеваниях ЦНС, сопровождающихся булимией, при ряде наследственных заболеваний. В таблице 11.2. приведены сведения о наиболее часто встречающихся формах ожирения.

Таблица 11.2.

Особенности наиболее распространенных форм ожирения у детей.

Форма ожирения	Причины	Клинические особенности
I. ПЕРВИЧНОЕ ОЖИРЕНИЕ		
Экзогенно-конституциональное	У 60-85% больных родители или другие родственники имеют избыточную массу тела. Помимо наследственной предрасположенности имеет значение раннее искусственное вскармливание, образ жизни в семье: переедание, особенно употребление мучных, сладких и жирных продуктов, редкие в течение дня, но обильные приемы пищи, преимущественно на ночь, гиподинамия, склонность к спокойным занятиям.	Развивается обычно в раннем возрасте, но может проявиться у подростков или у взрослых. Нередко ребенок рождается с крупной массой тела. Распределение подкожной жировой клетчатки равномерное, избыток массы тела редко превышает 50%, кожа нежная, эластичная. Дети, как правило, опережают сверстников в росте, имеют нормальный интеллект, физически активны. Течение заболевания может быть стабильным, но в периоде полового созревания у части больных, обычно у девочек, отмечается прогрессирование ожирения и развитие вторичного диэнцефального синдрома: быстро нарастает масса тела, появляются розовые, затем белые стрии на коже бедер, груди, живота, фолликулез, транзиторная, а в последующем постоянная артериальная гипертензия, головные боли, нарушения менструального цикла, а у мальчиков - задержка полового развития. Для мальчиков пубертатного возраста более характерно регрессирующее течение заболевания.
Экзогенное (алиментарное, гиподинамическое)	Встречается редко. Развивается у детей без наследственной предрасположенности при явном перекорме и/или вынужденном ограничении подвижности.	Степень ожирения может быть любой. Устранение причины приводит к нормализации веса.

II.ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЕ (ДИЭНЦЕФАЛЬНОЕ) ОЖИРЕНИЕ		
Первичное гипоталамическое	Гипоталамическое ожирение может развиваться в любом возрасте через несколько месяцев после черепно-мозговой травмы, наркоза, инфекции ЦНС, вследствие опухоли гипоталамических отделов мозга.	Типичным симптомом гипоталамического ожирения является булимия. Характерно неравномерное распределение подкожного жира: на животе в виде "фартука", в области VII шейного позвонка, на груди. Кожа цианотичная, с мраморностью, фолликулезом на наружной поверхности бедер, плеч, ягодицах. Имеются розовые стрии, гиперпигментация на шее, в подмышечных, паховых складках. АД повышено, часто асимметрично, имеются нарушения терморегуляция. Больные жалуются на головные боли, слабость, сонливость, боли в области сердца, одышку при физической нагрузке и даже в покое. В периоде полового созревания возможны разнообразные его нарушения (задержка полового развития, синдром неправильного пубертата, нарушения менструального цикла). Диэнцефальное ожирение без лечения всегда прогрессирует.
Смешанное	Наследственность по ожирению отягощена. В анамнезе больных часто отмечают осложненное течение перинатального периода (внутриутробная гипоксия, асфиксия, внутричерепная родовая травма, неонатальная гипогликемия), повторные травмы ЦНС, хронический тонзиллит. Не исключается генетически обусловленный дефект рецепторов к лептину в гипоталамусе.	Именно этот вариант ожирения среди других форм диэнцефального ожирения встречается чаще всего. Обычно ожирение диагностируют в 5-6-летнем возрасте. В первые месяцы жизни ребенок плохо прибавляет в массе тела, аппетит снижен, нередко его кормят во сне, насильно. Могут быть гипервозбудимость, срыгивания, рвоты, нарушения ритма сна и бодрствования. Во втором полугодии жизни обычно аппетит повышается, больной начинает хорошо, затем избыточно прибавлять массу тела, скорость роста увеличена. В 3-5 лет формируется ожирение, которое к 8-10-летнему возрасту достигает III-IV степени. Клиника и прогноз такие же, как при диэнцефальном ожирении.
Церебральное	Как правило, причиной этого варианта заболевания является обширная травма головы, опухоль, инфекционное поражение мозга	Развивается как гипоталамическое ожирение в результате поражения ЦНС, сочетается с тяжелой неврологической патологией, нарушением интеллекта.
III. ВТОРИЧНОЕ ОЖИРЕНИЕ		

Гиперкортицизм	Эндогенный и экзогенный гиперкортицизм сопровождается усилением глюконеогенеза и гиперинсулинемией в ответ на повышение уровня глюкозы в крови. Основной дифференциально-диагностический признак, отличающий гиперкортицизм от других форм ожирения у детей - сочетание ожирения с задержкой роста. Клиника синдрома (болезни) Иценко-Кушинга изложены в главе 4.	
Гиперинсулинизм	Избыток эндогенного инсулина при инсуломах, низидиобластозе или хроническая передозировка инсулина приводят к гипогликемии и часто к повышению аппетита и усилению липогенеза. Подробнее смотри главу 3.	
Гипогонадизм	Дефицит андрогенов у мальчиков приводит к торможению липолиза (глава 7).	
Гипотиреоз	Торможение липогенеза при недостатке тиреоидных гормонов, особенно дефиците $T_{3,}$ сочетается с еще более значительным торможением липолиза, что у части больных приводит к ожирению. (Клиника гипотиреоза изложена в главе 5).	
Гипопитуитаризм	В типичных случаях происходит уменьшение мышечной и костной и увеличение жировой массы тела при нормальных показателях веса для роста (глава 1).	
ППР у девочек	Под влиянием избытка эстрогенов повышается липогенез (глава 8).	
IV. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ С ОЖИРЕНИЕМ		
Синдром Прадера-Вилли	Обусловлен делецией 15q11-q13 отцовского происхождения или дисомией 15 материнской хромосомы.	Характеризуется выраженной мышечной гипотоней и гипорефлексией в периоде новорожденности. После 2-3 месячного возраста появляется полифагия, в 1-3 года - ожирение. Типичны олигофрения, гипогонадизм, низкий рост, страбизм, миопия, остеопения, маленькие размеры кистей и стоп, гипопигментация волос, кожи, радужки, высокий болевой порог, инсулиннезависимый сахарный диабет.
Синдром Барде-Бидля	Аутосомно-рецессивный тип наследования, дефект локализован на 16 хромосоме, возможно, 11q13 и 15q22	Ожирение развивается с раннего возраста. Типичны булимия, олигофрения, полидактилия (синдактилия), гипогонадизм, пигментная ретинопатия, артериальная гипертензия, почечная недостаточность, сахарный диабет, хронический гепатит.
Синдром Альстрема	Аутосомно-рецессивный тип наследования	Характеризуется ожирением с раннего возраста. Уже на первом году появляются нистагм, светобоязнь, пигментный ретинит, приводящий к слепоте в 7-8 лет, нейро-сенсорная глухота. В периоде полового созревания развиваются ИНСД, почечная недостаточность, низкорослость. Половое созревание нормальное, интеллект не нарушен.
Синдром Морганьи-Стюарта-Мореля	Спорадический.	Ожирение сочетается с гиперостозом внутренней пластинки лобной кости, мигренеподобными головными болями, вирилизацией и нарушением менструального цикла.
Синдром	Х-сцепленный рецессивный	Ожирение сочетается с умственной

Берьесона-Форсмана-Лемана	тип наследования.	отсталостью, гипогонадизмом, макротией. С рождения отмечается мышечная гипотония, задержка моторного и психо-речевого развития. Характерны микроцефалия, грубые черты лица с выступающими надбровными дугами и запавшими глазами, макротия (увеличенные ушные раковины), птоз, нистагм, снижение зрения, поражение костей, гипогонадизм.
Гликогеноз I типа (болезнь Гирке)	Аутосомно-рецессивный тип наследования.	Типичны отставание в росте, прогрессирующее ожирение, гепатомегалия, гипогликемические судороги.

Лабораторная диагностика ожирения не требуется, однако необходимо регулярное наблюдение и выявление осложнений, которые наиболее вероятны у подростков и взрослых, заболевших в детстве. Это чаще всего атеросклероз, приводящий к заболеваниям сердечно-сосудистой системы (миокардиодистрофия, гипертоническая болезнь), желчнокаменной болезни, сахарному диабету II типа, поражению опорно-двигательного аппарата, мышечным атрофиям, нарушению функции почек и репродуктивной системы, бесплодию. У больных ожирением нередко обнаруживают гиперлипидемию, гиперхолестеринемию (Приложение, таблицы 13, 14, 15). Уровень инсулина в крови всегда повышен, но возможна относительная инсулиновая недостаточность. СПТГ часто носит уплощенный характер, иногда выявляют нарушения толерантности к углеводам или II тип сахарного диабета. Поскольку одной из редких причин ожирения может быть опухоль ЦНС, при наличии неврологической симптоматики, сопутствующей задержке роста и нарушении зрения показана КТ или МРТ центральных отделов мозга.

Основным методом лечения ожирения является диетотерапия. При I-II степени ожирения ограничивают калорийность на 20-30%, при III-IV степени - на 45-50%. Снижение калорийности пищи осуществляют за счет ограничения легкоусвояемых углеводов и в меньшей степени жиров. Из рациона больного исключают крупы, мучные, макаронные, кондитерские изделия, картофель. Ограничивают ржаной хлеб (не более 100 г в сутки для ребенка школьного возраста), сахар в пределах 10- 15 г (при нарушении СПТГ сахар исключают), сливочное и растительное масла - 10-15 г. Мясные, рыбные, молочные продукты должны быть пониженной жирности. Количество белка в диете сохраняется в пределах нормы. Для ребенка школьного возраста такая диета содержит 80-100 г белка, 60-70 г жира, 180-200 г углеводов и 1400-1500 ккал. Кормить больного следует не реже 4-5 раз в день.

Для лучшей адаптации к гипокалорийной диете детям старшего возраста можно использовать препараты метилцеллюлозы (Диетрин по одной капсуле до завтрака) в течение 2-3 месяцев. Анорексигенные препараты так же рекомендуют только подросткам старше 14 лет. На фоне

диеты необходим прием витаминов, особенно жирорастворимых. Большое значение имеют лечебная физкультура, двигательный режим, водные процедуры.

При любой форме ожирения, если существует хотя бы малейшая возможность, следует лечебными мероприятиями попытаться оказать влияние на этиологический фактор заболевания, необходима санация очагов инфекции. Больным с вторичным ожирением, помимо диетотерапии, проводят лечение основного заболевания.

11.4. *НИЗКАЯ МАССА ТЕЛА*

У маленьких детей гораздо чаще, чем ожирение, родителей тревожат снижение или недостаточные прибавки массы тела, но в подростковом возрасте поводом для обращения к врачу становится избыточный вес, поэтому на снижение массы тела чаще обращает внимание врач.

Для взрослых патологическим считается снижение массы тела на 5% и более в течение 6 месяцев, если это снижение не было умышленным. У детей низкой массой тела по росту является величина ее меньшая 5% центиля.

Масса тела регулируется балансом между потреблением и расходованием энергии. Следовательно, похудание возникает или в результате недостаточного потребления (усвоения) пищи, или в результате чрезвычайных энергетических потерь. Аппетит больного может быть повышенным, нормальным или сниженным. При диагностике заболеваний, которые сопровождаются снижением массы тела необходимо учитывать не только степень ее снижения, но и период времени, за который это произошло. Причины снижения массы тела у детей приведены в таблице 11.3.

Таблица 11.3.

Патологические состояния, приводящие к снижению массы тела.

Нозологическая форма	Этиология
I.СНИЖЕНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПИЩИ	
Недостаток пищевых продуктов	Количественный недокорм при гипогалактии у матери, затруднениях при вскармливании со стороны ребенка или матери, несоответствующее возрасту питание, недостаточность в суточном рационе белков, жира, углеводов, витаминов, микроэлементов.
Снижение аппетита при соматических и	Злокачественные опухоли, уремия, хронические инфекционные заболевания (туберкулез и др.), алкоголизм, наркомания, невроз,

психических заболеваниях.	депрессия.
Нервная анорексия	Патологическое пищевое поведение, проявляющееся сознательным отказом от еды с целью коррекции внешности.
II. НАРУШЕНИЕ УСВОЕНИЯ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ	
Врожденные и приобретенные заболевания ЖКТ	Муковисцидоз, целиакия, хронический гастрит, энтерит, язвенная болезнь.
Хронические заболевания печени	Хронический гепатит, цирроз печени.
III. УСКОРЕНИЕ ЛИПОЛИЗА	
Гипертиреоз	Избыток тиреоидных гормонов вне зависимости от его причины стимулирует липолиз и термогенез.
Феохромоцитома	Существенное повышение продукции катехоламинов сопровождается ускорением липолиза, повышением скорости секреции тиреоидных гормонов.
IV. УСКОРЕНИЕ ЛИПОЛИЗА В СОЧЕТАНИИ С ТОРМОЖЕНИЕМ ЛИПОГЕНЕЗА	
Сахарный диабет	Помимо нарушения метаболизма жира, причиной снижения массы тела является дегидратация и уменьшение мышечной массы.
Недостаточность надпочечников	То же.

Выделяют 3 степени дефицита массы тела (таблица 11.4.).

Таблица 11.4.

Клиника гипотрофии.

Степень тяжести	Клиника	Эндокринные нарушения
I степень	Характеризуется истончением подкожного жирового слоя на всех участках тела, в первую очередь, на животе. Дефицит массы тела по росту составляет 11-20%, жировая складка дряблая, тургор тканей, тонус мышц, эластичность кожи снижены. Типичны повышенная раздражительность, легкая утомляемость, нарушение сна. Снижается скорость роста и в пубертатном возрасте – темпов полового развития. У девочек пубертатного возраста возможна первичная аменорея или олиго- опсоменорея.	По мере снижения массы тела у подростков снижаются уровни ЛГ и ФСГ, а у девушек – $Э_2$ в крови. Уровни тестостерона, ДЭАС нормальные или повышены. Концентрация $Т_4$ на нижней, а $Т_3$ – на верхней границе нормы. Снижен уровень ИФР-I и повышен СТГ в крови.

II степень	Дефицит массы тела составляет 20-30%, подкожный жировой слой отсутствует на животе и груди, истончен на конечностях, сохранен на лице. Кожа бледная, сухая, дряблая, шелушащаяся, пигментированная в естественных складках и местах трения одежды. Волосы и ногти сухие и ломкие, слизистые яркие, в углах рта – заеды. Живот нередко увеличен, обычно бывают запоры. Характерны слабость, раздражительность, зябкость, снижение внимания, работоспособности, плаксивость. Скорость роста снижена. В подростковом возрасте половое развитие не наступает или обнаруживают прогрессирующее уменьшение размеров яичек у мальчиков и молочных желез у девушек. Для девушек типичны аменорея и гирсутизм. Половое оволосение сохраняется, а при УС-исследовании выявляют гипоплазию яичников и матки.	При УС – исследовании обнаруживают уменьшение размеров всех эндокринных желез. Снижены уровни гонадотропных гормонов и $Э_2$, ИФР-I, СТГ, инсулина, тиреоидных гормонов, кортизола, и повышена концентрация андрогенов. Функциональные пробы выявляют сниженный ответ на стимуляцию (сомнительный или отрицательный тест с клонидином, инсулином, хорионическим гонадотропином и т.д.
III степень	Характеризуется крайней степенью истощения с дефицитом массы тела более 30%, отсутствием подкожной клетчатки, прекращением роста. Кожа сухая, грубая, бледно-серого цвета, пигментированная, холодная. Бывает цианоз, акроцианоз, стоматит, обесцвечивание и/или усиленное выпадение волос, ломкость ногтей. Обычно выявляют брадикардию и приглушение тонов сердца, запоры, уменьшение размеров щитовидной железы, гонад, внутренних органов, инволюцию вторичных половых признаков, гирсутизм.	По мере прогрессирования истощения на фоне угнетения активности всех эндокринных желез снижается и функция коры надпочечников.

В зависимости от ведущей причины истощения имеются характерные особенности анамнеза и клиники.

Нервная анорексия развивается чаще у девочек-подростков и молодых женщин. В начальном периоде заболевания (инициальный) формируется недовольство своей внешностью и стремление к коррекции фигуры. Второй период (аноректический) характеризуется сознательным отказом от еды, но аппетит сохранен, и у некоторых пациентов возможны эпизоды булимии. Многие используют повышенные физические нагрузки, вызывают рвоту, принимают мочегонные и слабительные средства. В результате происходит потеря 25-50% массы тела и развиваются эндокринные и соматические нарушения. Первым признаком нарушения эндокринной системы обычно становится аменорея со снижением уровней гонадотропных гормонов и $Э_2$ в крови. Уровень тестостерона повышается, что сопровождается развитием гирсутизма. В этом периоде сохраняется нормальная или повышенная физическая активность, появляются

гипотермия, сухость кожи, алопеция, запоры, отеки, брадикардия. Отмечают хроническую гипогликемию, снижение уровней ИРФ-I при повышении СТГ, снижение концентрации T_3 в плазме при нормальных уровнях ТТГ и T_4. Содержание кортизола в крови обычно повышено, но нарушен суточный ритм секреции и отсутствует подавление дексаметазоном. Нарушение секреции большинства гормонов отражает компенсаторную реакцию эндокринной системы на голодание и является обратимым. После потери более 50% массы тела наступает кахектическая стадия, заканчивающаяся летально без лечения.

Лечение при истощении зависит от ее причины и степени гипотрофии. В любом случае следует выявить и устранить или компенсировать основное заболевание или состояние, приводящее к снижению массы тела. Больным назначают рациональное питание с учетом степени гипотрофии и функциональных возможностей желудочно-кишечного тракта, витаминотерапию, организуют тщательный уход, лечебную гимнастику, лечение сопутствующих заболеваний (см. главу 5 в учебнике «Детские болезни», Н.П. Шабалова, СПб., Питер, 1999). Если причина истощения соматическое или эндокринное заболевание, оптимальный эффект может быть получен только при излечении или на фоне компенсации нарушений. Больные с нервной анорексией нуждаются в длительном лечении у психиатра.

Глава 12.

КОМАТОЗНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

При большинстве эндокринных заболеваний в результате стойких, некомпенсированных обменных нарушений страдает функция ЦНС. В детском возрасте финалом обменных нарушений чаще всего могут быть расстройства сознания (кома) и судороги.

Кома – (греч. «глубокий сон») - расстройство функции ЦНС, характеризующееся частичной или полной утратой восприятия внешних раздражителей и адекватной реакции на них.

Развитие коматозного состояния возможно при первичном поражении ЦНС (апоплексическая, эпилептическая, травматическая, при воспалительных заболеваниях и опухолях головного мозга), эндокринных заболеваниях (гипопитуитарная, гипогликемическая, кетоацидотическая, гиперосмолярная, гипотиреоидная, гипокортикоидная, тиреотоксическая и др.), эндогенной и экзогенной интоксикации (отравления, заболевания почек, печени и др.), гипоксии, дегидратации.

12.1. Диагностика коматозных состояний.

12.1.1. Оценка степени расстройства сознания.

Сознание – это состояние, при котором субъект отдает себе отчет в том, что происходит с ним и в окружающей среде (Ф.Плам, Д.Б.Познер, 1986). Обычно при эндокринных заболеваниях нарушения сознания развиваются постепенно, и в зависимости от степени и уровня поражения ЦНС можно выделить несколько степеней нарушения сознания:

I. ***Сопор*** или “затемнение” сознания – это снижение уровня бодрствования или сознания, при котором в минимальной форме могут проявляться чрезмерная возбудимость и раздражительность, чередующиеся с сонливостью. Ведущим нарушением при этом служат нарушения внимания.

II. ***Сомнолентность*** (оглушенность) – это торпидность или притупление психических процессов с незначительным или умеренным снижением уровня бодрствования, сопровождающегося снижением интереса к окружающей обстановке; характеризуется сонливостью, заторможенностью. Больной может быть разбужен при помощи прикосновения или словесного обращения, на вопросы отвечает односложно;

III. ***Ступор*** - оглушенность (obtundation) или загруженность – представляет собой состояние глубокого сна или аналогичного ему состояния ареактивности, из которого больной может быть выведен только при использовании сильных и повторных стимулов. Больной

безучастен к окружающему, просыпается только под влиянием сильных раздражителей, на вопросы отвечает односложно, невнятно или жестами;

IV. ***Кома*** – это состояние, при котором больного нельзя разбудить и он лежит с закрытыми глазами, внешние признаки и реакции, характеризующие психическую деятельность, отсутствуют, нет признаков сознательных реакций на внешние и внутренние стимулы. Больной не отвечает на любые раздражители. В ранней стадии комы рефлексы сохраняются, иногда могут быть повышенными, а в последующем – снижаются и исчезают.

Первые три стадии нарушения сознания определяют как прекому, а третью – как собственно кому. Определить степень нарушения сознания у детей достаточно сложно в связи с тем, что большинство известных шкал глубины комы основаны на способности пациента выполнять инструкции врача, что неприменимо к детям раннего возраста. Для детей старшего возраста можно использовать ниже приведенную шкалу (таблица 12.1.).

Таблица 12.1.

Шкала оценки степени расстройства сознания Корнелльского университета.

Симптомы	Тяжесть нарушения сознания			
	Сопор	Сомноленция	Ступор	Кома
Открывание глаз	Спонтанное	В ответ на просьбу	На болевое раздражение	Не открывает
Зрачковая реакция	Сохранена	Асимметрична		Отсутствует
Спонтанные движения глаз	Ориентировочные	Блуждающие	Патологические	Отсутствуют
Окулоцефалические рефлексы (симптом “кукольных глаз”)	Нормальные	Тонические содружественные	Минимальные или несодружественные	Отсутствуют
Окуловестибулярные (калорические) рефлексы	Нормальные (нистагм)	Тонические содружественные	Минимальные или несодружественные	Отсутствуют
Роговичные рефлексы	Сохранены	Асимметричны		Отсутствуют
Дыхание	Регулярное	Нерегулярное, прерывистое		Отсутствует
Тонус скелетных мышц	Нормальный	Флексорный	Экстензорный Ригидность	Тотальная гипотония

Двигательные реакции	Выполняет команды (целенаправленные, локализующие)	Отдергивание, сгибание, разгибание		Отсутствуют
Глубокие сухожильные рефлексы	Нормальные	Повышены	Асимметричны	Отсутствуют

В свою очередь степень тяжести комы определяют по результатам оценки четырех неврологических функций (таблица 12.2.).

Таблица 12.2.

Оценка степени расстройства сознания (Э.К.Цибулькин, 1987).

Степень тяжести комы	Прекома	Кома I степени (легкая)	Кома II степени (глубокая)	Кома III степени (терминальная)
Рефлекторная и болевая реакция.	Рефлексы и сознательная адекватная ответная реакция на боль сохранены.	Рефлекторная активность сохранена; реакция на боль общая, полунаправленная.	Реакции на боль нет или опистотонус; утрачены глоточные и гортанные рефлексы.	Рефлексов и реакции на боль нет.
Ширина зрачков и их реакция на свет.	Зрачки узкие, реакция на свет сохранена.	Средние зрачки без реакции на свет.	Точечные зрачки без реакции на свет.	Зрачки широкие, фиксированные, не реагирующие на свет.
Движение глазных яблок.	Не нарушены.	Ротационные движения глазных яблок.	Движения глазных яблок нет.	Движения глазных яблок нет.
Положение конечностей и их двигательная активность	Произвольные движения сохранены.	Декортикационное положение.	Децеребрационная ригидность.	Полная атония.

12.1.2. Инструментальные методы диагностики нарушения сознания.

Дополнительную информацию о глубине нарушения сознания у ребенка можно получить с помощью нейрофизиологических методов исследования.

- Электроэнцефалография – ЭЭГ

Изучение спонтанной биоэлектрической активности головного мозга при угнетении сознания, обусловленном метаболическими нарушениями, показывает диффузное и симметричное замедление биоэлектрической активности. При глубоком нарушении сознания наблюдается двухсторонняя δ-активность с трехфазными пароксизмальными волнами. Своеобразным электрографическим феноменом является, так называемая, α-кома. Она характеризуется стойкой α-активностью на ЭЭГ, мало отличимой по внешним проявлениям от ЭЭГ спокойного бодрствования. К ее особенностям можно отнести, возможно, большую регулярность и меньшую

вариабельность, чем имеют бодрствующие лица. Чаще α-кома возникает при гипоксических и ишемических поражениях мозга. У новорожденных и грудных детей, для которых в норме свойственна медленноволновая активность и специфические электрографические паттерны, о глубине угнетения нервной системы можно судить по неактивной кривой, низкоамплитудной кривой, пароксизмальной кривой с изопотенциальными фазами и изопотенциальной линии (таблица 12.3.).

Таблица 12.3.

Особенности ЭЭГ у больных в коматозном состоянии.

Степень нарушения ЭЭГ	Фоновая активность		
	дети моложе 5 лет	дети 5 – 10 лет	дети старше 10 лет
1	δ- ритм доминирует над θ - ритмом	θ - ритм доминирует над δ - ритмом	θ - ритм доминирует над α - ритмом
2	Преобладает δ - ритм и незначительно выражен θ - ритм	δ - ритм доминирует над θ - ритмом	θ - ритм доминирует над δ - ритмом
3	Диффузная, высокоамплитудная, ритмичная или неритмичная ЭЭГ δ - ритм с незначительным θ - ритмом или его отсутствием		
4	Диффузный в основном низкоамплитудный δ - ритм (дети моложе 5 лет) с незначительно выраженным θ - ритмом или полным его отсутствием Активность типа “депрессия – вспышка”		
5	Почти изоэлектрическая линия		
Электрическое молчание мозга			

Изучение вызванной активности головного мозга имеет высокую диагностическую и прогностическую ценность. В настоящее время, вызванную активность головного мозга называют вызванными потенциалами (ВП) или вызванными ответами. В зависимости от способа модуляции вызванной активности выделяют слуховые, зрительные и сомато-сенсорные ВП. Наибольшее практическое значение для диагностики угнетения сознания имеют коротковолновые слуховые ВП, среди которых чаще анализируют 5 основных волн, обозначаемые римскими цифрами: I волна представляет собой ответ от ствола кохлеовестибулярного нерва, II – от кохлеарных ядер, III – от верхних олив, IV – от латеральной петли, V – от нижнего коленчатого тела. При угнетении сознания снижаются по амплитуде волны II – V, их выпадение свидетельствуют о смерти мозга, а отношение

амплитуд II:I более, чем 2:1 отражает крайне неблагоприятный исход для ребенка: смерть или тяжелые неврологические последствия.

Нарушения сознания обычно сопровождаются нарушениями кровообращения, дыхания, метаболическими расстройствами, поэтому при обследовании больного, находящегося в коматозном или прекоматозном состоянии помимо оценки данных анамнеза, степени расстройства сознания следует контролировать параметры кровотока, дыхания, кислотно-основного состояния (КОС), степени нарушения водно-солевого обмена и для установления причины комы провести ряд биохимических исследований (таблицы 12.4., 12.5.).

12.1.3. Оценка показателей КОС.

Таблица 12.4.

Показатели кислотно-основного состояния (КОС) по микрометоду Аструпа.

Показатель	**Трактовка**
pH	активная реакция крови при 38°С, взятой анаэробно; ***нормальные величины 7,35-7,45.***
P_{CO2}	парциальное напряжение углекислого газа в крови; ***нормальные величины -35-45 мм рт.ст.(4,67-6,0 кПа)***
AB (HCO_3^-)	актуальные бикарбонаты - бикарбонатное содержание плазмы при соответствующем pCO_2; ***нормальные величины -22-28 мэкв/л (22-28 ммоль/л).***
SB	стандартные бикарбонаты - концентрация бикарбонатов в плазме крови (ммоль/л) при насыщении крови кислородом и уравновешивании постоянным pCO_2 в пределах 40 мм рт. ст.(5,3 кПа), температуре 38°С и pH - 7,40; ***нормальные величины -22-28 мэкв/л (ммоль/л).***
BB	буферные базы (основания) - общее количество буферных анионов, включающих бикарбонаты, белки,гемоглобин. На величину их влияют насыщенность гемоглобина и протеинов; при гемоглобине выше 90% при расчете необходимо внести коррекцию; ***нормальные величины в среднем 44 мэкв/л с колебаниями от 44 до 52 мэкв/л.***
BE	показатель, указывающий на избыток нелетучих кислот или дефицит буферных оснований; отрицательные величины указывают на избыток кислот, положительные - на избыток буферных оснований (щелочей); ***нормальные величины от +2 до -2 мэкв/л.***
T_{CO2}	тотальный CO_2 - количество CO_2 , получаемое из бикарбоната и угольной кислоты; вычисляется путем умножения величины АВ на концентрацию угольной кислоты 0,3 ✕ p_{CO2}; ***нормальные величины - 23-33 мм рт.ст.***
Дефицит анионов (анионный интервал)	показатель, рассчитываемый по формуле: Дефицит анионов (в ммоль/л) = (Na+K) - ($Cl+HCO_3$) ***Нормальный показатель 12±4 ммоль/л***

Таблица 12.5.

Интерпретация основных результатов исследования КОС.

Состояние	**pH**	**p_{CO_2} (мм рт.ст.)**	**BE**	**AB и SB**
Декомпенсированный метаболический ацидоз	<7,35	<35	>– 10	↓
Компенсированный метаболический ацидоз	7,35-7,45	<35	–2- –10	↓
Компенсированный метаболический алкалоз	7,35-7,45	>45	+2 - +10	↑
Декомпенсированный метаболический алкалоз	>7,45	>45	> +10	↑
Респираторный ацидоз	<7,35	>45	>– 2	↑
Респираторный алкалоз	>7,45	<35	> +2	↓

12.2. КОМАТОЗНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Коматозные состояния при сахарном диабете - это прямой результат нарушения содержания глюкозы в крови - *гипергликемии* или *гипогликемии*. Гипогликемические комы описаны в главе 3. Начальные симптомы гипергликемии вследствие недостаточности инсулина при сахарном диабете - жажда, полиурия, снижение массы тела - в отсутствие лечения прогрессируют и приводят к развитию таких осложнений как диабетический кетоацидоз (ДКА), гиперосмолярная или лактатацидотическая кома. Традиционно эти варианты коматозных состояний рассматривают как отдельные нозологические формы, в действительности, они представляют более или менее выраженные элементы единого патологического процесса и в некоторых случаях признаки ДКА и других вариантов ком могут развиваться одновременно.

12.2.1. ***Диабетический кетоацидоз (ДКА)*** – наиболее тяжелое проявление абсолютной недостаточности инсулина. Причинами рзвития ДКА являются:

- позднее выявление сахарного диабета;
- неадекватное введение инсулина в результате неправильного расчета дозы, нарушения техники введения, использования некачественных препаратов, временного прекращения инсулинотерапии;
- недостаточный контроль гликемии и отутствие коррекции доз инсулина при интеркуррентных заболеваниях, операциях, травмах, беременности, в стрессовых ситуациях, при повышении уровней эндогенных или экзогенных

контринсулярных гормонов при болезни или синдроме Иценко – Кушинга, феохромацитоме, тиреотоксикозе, переедании.

От появления первых симптомов манифестного сахарного диабета и до развития кетоацидоза у детей школьного возраста проходит обычно 2-4 недели, у детей раннего возраста - от нескольких часов до нескольких дней. Для ДКА характерно прогрессирующее, лавинообразное нарастание метаболических нарушений и клинических симптомов, но в течении можно выделить три последовательно развивающихся и сменяющие друг друга стадии.

СТАДИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА

1. *Стадия компенсированного диабетического кетоацидоза (ДКА I, кетоз).*
2. *Стадия декомпенсированного диабетического кетоацидоза (ДКА II, прекома)*
3. *Стадия диабетической кетоацидотической комы (ДКА III)*

Клиника I стадии ДКА (кетоза) проявляется симптомами токсического глоссита, гастрита, энтерита. На фоне усиливающегося эксикоза, полиурии, жажды, появляются схваткообразные боли в животе, локализующиеся вокруг пупка, реже в правом подреберье, тошнота, рвота 1-2 раза в день, снижается аппетит, может быть жидкий стул. Слизистая рта становится яркой, язык сухим, с участками белого налета, в углах рта трещины. В выдыхаемом воздухе появляется запах прелых фруктов. На щеках в области скуловых дуг - румянец (диабетический рубеоз). Больные жалуются на слабость, головокружение, головную боль, нарушение зрения. Сознание сопорозное.

Переход ДКА во II стадию - прекома - связан с истощением щелочного резерва крови, декомпенсацией метаболического ацидоза, нарастанием дегидратации. Появляется шумное токсическое дыхание (дыхание Куссмауля) вследствие раздражения дыхательного центра избытком ионов водорода. Нарастает абдоминальный синдром (псевдоперитонит) с неукротимой рвотой "кофейной гущей", постоянными, интенсивными болями в животе, напряжением мышц передней брюшной стенки. При осмотре отмечают запавший живот, положительные симптомы раздражения брюшины, кислый запах и примесь крови в рвотных массах. Стула нет. Кожа сухая, дряблая, бледная, с сероватым оттенком, акроцианоз, периоральный цианоз. Слизистая рта, губы, язык сухие, покрыты коричневым налетом, с трещинами. Тахикардия, тоны сердца приглушены, АД снижено. В межлопаточных областях можно выслушать сухие хрипы. Степень расстройства сознания - II-III (сомноленция, ступор).

III стадия ДКА - диабетическая кетоацидотическая кома характеризуется утратой сознания с постепенным угнетением рефлексов, снижением диуреза вплоть до анурии, прекращением рвоты, нарастанием гемодинамических расстройств. Сравнительная характеристика стадий развития ДКА приведена в таблице 12.6.

Таблица 12.6.

Клинические признаки ДКА

Симптомы	Стадии ДКА		
	I. Кетоз	II. Прекома	III. Кома
Полиурия	Моча бесцветная, 1,5 – 4 литра в сутки, никтурия		Олигурия, анурия
Полидипсия	Выраженная		
Рвота	Тошнота, рвота 1 – 2 раза, часто не связана с едой.	Многократная рвота, часто “кофейной гущей” за счет эрозивного токсического гастрита.	Неукротимая рвота “кофейной гущей”.
Боли в животе	Непостоянные, схваткообразные, чаще вокруг пупка и в правом подреберье или без четкой локализации.	Схваткообразные, сильные, больше в правом подреберье, напряжение мышц передней брюшной стенки за счет токсического перитонита (псевдоперитонит); парез кишечника.	
Слизистая рта	Сухая, гиперемированная, с островками белого налета.	Сухая со сплошным буро-коричневым налетом. В углах рта трещины, "заеды".	Сухая, покрыта грубыми корками, с трещинами на губах и языке.
Кожа	Сухая, часто бывает “диабетический рубеоз”.	Бледная, сухая, с "мраморностью", акроцианозом.	Сухая, холодная с периоральным цианозом, акроцианозом.
Пульс	Нормальный или умеренная тахикардия	Тахикардия, иногда бывают боли в области сердца.	Тахикардия, пульс малого наполнения
Дыхание	Обычное	Одышка, дыхание редкое, глубокое, шумное по типу Куссмауля, бывает болезненным.	
Артериальное давление	Нормальное	Умеренно сниженнное	Снижено, коллапс
Сознание	Сохранено	Заторможено	Сопор, кома
Печень	Увеличена, плотная, болезненная.	Не увеличена в результате эксикоза.	
Стул	Чаще нормальный или диарея	Нет.	Нет.

Диагностика ДКА основана на определении уровней глюкозы и кетоновых тел (ацетоуксусной и β-оксимасляной кислот) в крови и моче, однако для определения стадии заболевания и назначения адекватной инфузионной и инсулинотерапии необходим ряд дополнительных исследований (таблица 12.7.).

Таблица12.7.

Лабораторные показатели при ДКА

Показатели	Здоровые дети 1-14 лет	**Стадия ДКА**		
		I - Кетоз	**II- Прекома**	**III - Кома**
Глюкоза крови (ммоль/л) -натощак	3,3-5,5	11-20	20-40	20-40*
-после еды	5,0-8,5			
Глюкоза мочи (ммоль/л)	<1,1	>110	>110	>110*
%	<0,02	>2	>2	>2
Кетоновые тела в сыворотке (ммоль/л)	<1,7	1,7-5,2	5,2-17	5,2-17*
Кетоновые тела в моче	нет	+++	++++	++++*
Гемоглобин (Hb) (г/л)	110-140	N, ↑	↑	↑↑
Гематокрит (Ht) (л/л)	0,31-0,47	↑	↑↑	↑↑
Калий сыворотки (ммоль/л)	4,0-5,5	N или ↑	N или ↓	↓↓
Калий эритроцитов (ммоль/л)	80-100	↓	↓	↓↓
Натрий сыворотки (ммоль/л)	135-145	N или ↑	N или ↓	↓
Натрий эритроцитов (ммоль/л)	12-25	N или ↓	↓	↓
Мочевина в крови (ммоль/л)	4,2-7,5	N	↑	↑
Осмоляльность сыворотки (мОсм /кг)	310	310-320	310-320	310-320
pH**	7,35-7,45	≥7,3	7,3-7,1	<7,1
BE (ммоль/л)	0±2	< -10	>-10	>-20
Дефицит анионов (анионный интервал)	12±4	↑	↑↑	↑↑↑
Бикарбонаты (AB/SB) (ммоль/л)	27 – 22	22 – 16	16 – 10	< 10
Клинический анализ крови	норма	Лейкоцитоз со сдвигом влево		

* может снизиться до нормы в терминальном состоянии.
** показатели кислотно-основного состояния см. в таблицах 12.4. и 12.5.

Уровень глюкозы в плазме обычно выше 20 ммоль/л, но может колебаться от почти нормального до очень высокого, что зависит от степени уменьшения объема внеклеточной жидкости. В терминальном состоянии уровень глюкозы в крови ее экскреция с мочой снижается.

Общая концентрация ацетона, β-оксимасляной и ацетоуксусной кислот (кетоновые тела) при ДКА в крови и их экскреция с мочой повышены. Развитие метаболического ацидоза обусловлено накоплением в плазме β-оксимасляной и ацетоуксусной кислот, и хотя уровень ацетона обычно в 3-4 раза превышает уровень ацетоуксусной кислоты, но в отличие от других кетоновых тел, он не имеет значения в развитии ацидоза. Следует помнить, что при измерении уровня кетоновых тел в крови и моче с помощью тест-полосок, определяют только ацетоуксусную кислоту, поскольку нитропруссид натрия, входящий в состав реактива, не взаимодействует с β-оксимасляной кислотой и слабо взаимодействует с ацетоном. Поэтому слабо положительный тест не означает отсутствия ДКА. По мере устранения ДКА β-оксимасляная кислота превращается в ацетоуксусную, поэтому кажется, что концентрация кетоновых тел нарастает, но это не означает усиления ацидоза.

Для сахарного диабета, тем более в стадии ДКА, характерна *дегидратация*, развивающаяся вследствие осмотической полиурии, потери жидкости при рвоте, одышке. На ранних стадиях сахарного диабета дегидратация начинается с потери воды и электролитов, преимущественно натрия из внеклеточной жидкости. В дальнейшем по мере нарастания концентрации глюкозы в сыворотке крови, клетки тканей, в которые глюкоза в отсутствие инсулина не поступает (жировая, мышечная, гепатоциты), также начинают терять воду и электролиты. В результате развивается общая дегидратация, однако в части тканей, куда глюкоза поступает независимо от инсулина (нервная, эндотелий сосудов), избыток глюкозы способствует задержке жидкости и формируется набухание клеток. В таблице 12.8. приведены примерные потери воды и электролитов при ДКА.

Таблица 12.8.

Потери жидкости и электролитов при ДКА.

	Физиологическая потребность	Потери
Вода	1500-2000 мл/м^2	60-100 мл/кг
Натрий	45 мэкв/м^2	5-13 мэкв/кг
Калий	35 мэкв/м^2	4-6 мэкв/кг
Хлорид	30 мэкв/м^2	3-9 мэкв/кг
Фосфор	10 мэкв/м^2	2-5 мэкв/кг

Магний		0,5-1,5 мэкв/кг

Уровни натрия и калия в сыворотке крови могут быть нормальными, низкими или высоким, но нормальный или высокий уровень этих электролитов не отражает существующего их дефицита, обусловленного осмотическим диурезом. Состояние баланса калия более точно можно оценить при определении его уровня в клетках (эритроциты) или по данным ЭКГ (уплощенные зубцы Т и волны U во II отведении характерны для гипокалийгистии; заостренные зубцы Т типичны для гиперкалийгистии). В любом случае исходно низкая концентрация калия в плазме свидетельствует о значительном его дефиците и требует быстрого восполнения.

Уровень фосфата в сыворотке может быть любым, но это также не отражает его истинного дефицита, но восполнения его в первые часы лечения не требуется.

При ДКА обычно обнаруживают повышение уровней мочевины, амилазы в сыворотке крови, активности АлАТ и АсАТ, но это не имеет диагностического значения. Лейкоцитоз при ДКА (10000-20000) не обязательно вызван инфекцией.

Наряду с кетоацидозом при гипоксии и недостаточном кровоснабжении тканей развивается лактатацидоз. Кроме того, на фоне инфузионной терапии может развиваться гиперхлоремический ацидоз, сохраняющийся еще некоторое время после устранения кетоацидоза.

Осмотический диурез с большой потерей жидкости и электролитов в сочетании с гипергликемией приводит к гиперосмоляльности плазмы, однако при умеренной гипергликемии повышение осмоляльности плазмы небольшое (менее 320 мосм/л). При уровне гликемии выше 50 ммоль/л осмоляльность плазмы повышается, иногда очень существенно, что является причиной гиперосмолярной комы.

У 10% больных ведущими нарушениями, приводящими к развитию комы, могут быть *гиперосмолярность или лактатацидоз.*

12.2.2. Гиперосмолярная кома бывает у детей, имеющих дополнительные потери жидкости (кроме полиурии), например, при кишечной инфекции, ожоге; не получающих достаточного количества жидкости или получающих гиперосмолярные растворы при искусственном вскармливании или много сладких напитков, вследствие чего гипергликемия может быть выше 50 ммоль/л. Осмоляльность плазмы повышена не только за счет гипергликемии, но и в результате гипернатриемии (обычно выше 155 ммоль/л). Гиперосмолярная кома развивается медленнее, чем ДКА, характеризуется выраженным эксикозом при отсутствии ацидоза и ранним появлением неврологической симптоматики (афазия, галлюцинации, судороги, гипертермия).

12.2.3. Лактатацидоз чаще развивается у детей с сахарным диабетом и гипоксемией при врожденных пороках сердца, тяжелой анемии, пневмонии, получавших бигуаниды. Характеризуется быстрым развитием ацидоза

вследствие накопления лактата с симптомами псевдоперитонита, дыханием Куссмауля при минимальной дегидратации. Клинические и лабораторные данные, характеризующие различные варианты коматозных состояний при сахарном диабете, представлены в таблице 12.9.

Таблица 12.9.

Клинические и лабораторные показатели при различных вариантах коматозных состояний при сахарном диабете.

Симптомы	**Вид комы**		
	ДКА	**Гиперосмолярная**	**Лактатацидотическая**
Анамнез	Ухудшение состояния чаще после респираторной инфекции или гриппа	Употребление сладких напитков, заболевания с большой потерей жидкости	Хроническая гипоксия, обусловленная заболеваниями сердца, крови, легких.
Начало	Постепенное в течение 3-5 дней	Постепенное в течение 10-12 дней	Постепенное, в течение 3-5 дней
Эксикоз	выражен	резкий	умеренный или нет
Боли в животе	есть	нет	интенсивные
Симптомы псевдоперитонита	есть	нет	выражены значительно
Токсическое дыхание	появляется, начиная со II стадии	нет	есть
Судороги	нет	часто	нет
Уровень глюкозы крови (ммоль/л)	20-30	50-100	12-30
Наличие глюкозы в моче	+++	+++	+++
Уровень кетоновых тел в крови (ммоль/л)	1,7-17	1,7 и ниже	1,7 и ниже
Уровень молочной кислоты в крови (ммоль/л)	0,4-1,4	0,4-1,4	>1,4
Кетоновые тела в моче	+++	±	±
Уровень натрия в сыворотке	N или ↓	↑	N

Осмоляльность плазмы (мОсм/кг)	не выше 320	330-500	310
pH крови	7,3-6,8	7,38-7,45	7,2-6,8
BE (ммоль/л)	-3-20 и ниже	0±2	-10 и ниже

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ДКА

- Регидратация
- Обеспечение адекватным количеством инсулина для устранения гипергликемии, нарушений КОС и электролитных нарушений
- Лечение сопутствующих заболеваний

Все мероприятия проводятся под контролем

1. Основных клинических показателей: артериальное давление, частота пульса, объем мочи, температуры тела, частоты дыхания;
2. Лабораторных данных: уровня глюкозы в крови и моче, кетоновых тел в крови и моче, уровня электролитов (калий, натрий, хлор), Hb, Ht, pH, BE крови, ЭКГ, показателей свертывающей системы крови, кислотно-основного состояния;
3. Неврологического статуса.

Таблица 12.10.

Основные принципы лечения ДКА

I стадия (кетоз)	**II стадия (прекома)**	**III стадия (кома)**
ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ		
1. Объем инфузионного раствора рассчитывают как сумму физиологической потребности (1500-2000 мл/м^2/сут.) и дефицита жидкости (10% физиологической потребности или 150-200 мл/м^2/сут.). Этот объем нужно возместить за 48 часов. Значительные потери жидкости (с мочой, через ЖКТ) также требуют восполнения. *2. Необходимый объем жидкости также можно рассчитать по формуле:* ***90 – (возраст в годах х 3) = суточный объем жидкости (в мл/кг/сут.)*** *3. В первые 1-2 часа вводят 0,9% раствор натрия хлорида в дозе 500 мл/м^2 в час.* *4. По мере восстановления ОЦК, нормализации АД и диуреза скорость введения растворов снижают. При нормальных ОЦК и АД скорость инфузии должна быть примерно 200-300 мл/м^2 в час.* *5. При уровне гликемии ≤ 14 ммоль/л к инфузионному раствору добавляют 5% глюкозы.*		
Если у ребенка нет рвоты и выраженного эксикоза, можно ограничится струйным в/в введением 0,9% раствора натрия хлорида в дозе 5 мл/кг, а	В зависимости от тяжести состояния длительность инфузионной терапии может продолжаться в течение 8 – 24 часов.	Больным в состоянии шока или близким к шоку для восстановления ОЦК в первые 2 часа вводят солевые растворы и плазму или 5 % раствор альбумина

остальное количество жидкости дать через рот в виде соков, минеральной воды, подслащенного чая. Если введение жидкости через рот невозможно, проводят инфузию 0,9% раствора натрия хлорида в течение 1-6 часов.		в дозе 20 мл/кг.
ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ		
Инсулин короткого действия (актрапид) разводят в 0,9% растворе хлорида натрия, чтобы в 2 мл раствора содержалась 1 ЕД инсулина (125 ЕД инсулина в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида). При помощи инсулинового насоса раствор вводят внутривенно капельно, регулируя скорость его введения, до устранения ДКА (8-24 часа).		
Вводят инсулин короткого действия (актрапид) в дозе 0,15-0,25 ЕД/кг в/м или п/к каждые 2-4 часа под контролем гликемии. Ребенка следует поить подслащенным чаем, минеральной водой, соками, пища – жидкая, углеводы дают без ограничений, исключаются жиры.	Начальная скорость введения инсулина 0,05-0,1ЕД/кг в час. Эффективность инсулинотерапии оценивают по скорости снижения гликемии (оптимально – 4 – 5 ммоль/л в час). При отсутствии эффекта в течение 2 часов, скорость введения инсулина удваивают. Чрезмерно быстрое снижение гликемии требует дополнительного введения глюкозы. Уровень гликемии определяют каждые 1-2 часа, стараясь поддерживать стабильную концентрацию глюкозы в крови - 10-12 ммоль/л. Внутривенно инфузию инсулина продолжают до ликвидации ацидоза и нормализации водно-электролитных нарушений. Затем переходят на подкожное введение инсулина в дозе 0,1 – 0,3 ЕД/кг каждые 2-4 часа, а в/в инфузию инсулина прекращают через 20-30 минут после первого подкожного введения инсулина.	
ВОСПОЛНЕНИЕ ДЕФИЦИТА КАЛИЯ		
По мере устранения ацидоза и введения инсулина калий поступает в клетки и его уровень в плазме крови снижается, что грозит серьезными осложнениями (нарушение сердечного ритма, парез кишечника, гипорефлексия и пр.). До начала введения препаратов калия необходимо исследовать его уровень в крови, однако при явных признаках гипокалиемии коррекцию начинают не дожидаясь результатов обследования. Используют 7,5% раствор калия хлорида, содержащего 1 мэкв калия в 1 мл или лучше калия фосфат, одновременно восполняющего дефицит фосфата. Контроль уровня калия в крови и по данным ЭКГ осуществляют каждые 2-4 часа в первые 48 часов лечения.		
Дефицит калия восполняют назначением препаратов калия через рот.	При низком или нормальном уровне калия в крови и отсутствии олигурии препараты калия начинают вводить одновременно с инфузионной терапией; при исходно повышенном уровне - после нормализации концентрации в крови. Начальная скорость введения препаратов калия детям - 0,5 мэкв/кг в час, в дальнейшем - в зависимости от его уровня в крови: ♦ 3 и менее ммоль/л – 0,5 -0,6 ♦ 3-4 ммоль/л – 0,4 мэкв/кг/час; ♦ 4-5 ммоль/л – 0,3 мэкв/кг/час; ♦ 5–6 ммоль/л – 0,1-0,2 мэкв/кг/час; ♦ 6 и выше – введение прекращают. Если гипокалиемия сочетается с анурией, скорсть введения	

	препаратов калия - 0,5 мэкв/кг в час при ежечасном контроле его уровня в крови.	
КОРРЕКЦИЯ АЦИДОЗА		
Введение натрия гидрокарбоната устраняет внеклеточный ацидоз, но усиливает гипоксемию, способствует гипокалиемии и гипернатриемии, развитию алкалоза, задержке жидкости и появлению неврологических осложнений. Поэтому применение бикарбоната натрия оправдано только в случаях * *угрожающей жизни гиперкалиемии,* * *сопутствующем лактатацидозе,* * *тяжелом ацидозе (pH ниже 6,9), осложненном шоком, не поддающимся инфузионной терапии.*		
Назначают щелочные минеральные воды (боржоми)	Не проводят	По показаниям вводят натрия бикарбонат 1-2 мэкв/кг (1мл 4,25% раствора содержит 0,5ммоль натрия гидрокарбоната) в течение 1-2 часов. Общая концентрация натрия в растворах не должна превышать 0,9%. Введение прекращают при pH 7,1-7,15.
СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ		
В ходе лечения обязательно контролируют урови кальция, магния, при тяжелой коме - показатели системы свертывания крови с соответствующим лечением в случае выраженных нарушений. При наличии инфекции обязательно назначение антибиотиков.		

При лечении больного с ДКА следует помнить, что

♦ нормализация уровня глюкозы в крови происходит быстрее, чем ликвидируется ацидоз, поэтому необходимо поддерживать оптимальный уровень глюкозы в крови 10-12 ммоль/л введением растворов глюкозы

♦ перистальтика кишечника восстанавливается медленно, в связи с чем в течение 1-3 дней после устранения кетоацидоза больному дают полужидкую и жидкую пищу;

♦ в ходе лечения ДКА могут возникнуть осложнения: отёк мозга, легких, сердечная недостаточность, гипогликемии и др.

Таблица 12.11.

Осложнения, возникающие при лечении ДКА

Осложнение	*Клиника*	*Лечение и профилактика*
Гипогликемия	На фоне лечения кетоацидоза может развиться уже при снижении уровня глюкозы ниже 10 мммоль/л.	При снижении уровня глюкозы в крови ниже 14 ммоль/л в инфузионные растворы добавляют 5% глюкозы. В ходе лечения контроль гликемии осуществляют каждые 1-2 часа.
Гиповолемический шок	Развивается у больных с тяжелой гиповолемией, а также вследствие	Показано срочное струйное введение в центральную вену

	снижения сократительной способности миокарда на фоне ацидоза. Клинические проявления: резкое снижение АД; анурия; нарушение микроциркуляции.	изотонического раствора натрия хлорида в дозе 5 мл/кг массы тела, затем быстрое капельное - плазмы или альбумина 10 мл/кг массы тела. Возможна срочная гемотрансфузия. Эффективность дофамина, норадреналина, преднизалона у этих больных низкая.
Отек мозга	Чаще развивается через 4-6 часов от начала лечения на фоне удовлетворительных лабораторных показателей, вследствие быстрого снижения осмомоляльности плазмы крови при быстром снижении уровня глюкозы. Отеку мозга так же может способствовать введение натрия гидрокарбоната для коррекции ацидоза, передозировка жидкости. Проявляется ухудшением состояния, головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой, нарушением зрения, напряжением глазных яблок, нарастающей лихорадкой. В течение короткого времени появляется отек соска зрительного нерва, снижается реакция зрачков на свет, возникают судороги.	Для предотвращения отека мозга необходимо вести тщательный контроль за изменением уровня гликемии (не допускать снижения более, чем на 4-5 ммоль/час), объемом вводимой жидкости и осмоляльностью вводимых растворов. Лечение начинающегося отека мозга малоэффективно. Рекомендуют: ➢ Ввести манитол из расчета 1-2 г/кг массы тела в/в (20 % раствор 0,5-1 мл/кг струйно в течение 15 мин.); ➢ Уменьшить скорость введения жидкости в 2 раза; ➢ Ввести в/в лазекс 20-40 мг; ➢ Дексаметазон 0,5-1мг/кг в сутки или преднизолон 5-10 мг/кг в сутки в/в; ➢ Проводить активную гипервентиляцию легких.

Особенности лечения гиперосмолярной и лактатацидотической комы.

Инфузионную терапию *при гиперосмолярной коме* начинают 0,45% раствором натрия хлорида. После снижения осмоляльности плазмы ниже 320 мОсм/л и нормализации уровня натрия в крови переходят на обычный режим инфузионной терапии, постепенно повышая осмоляльность вводимых растворов (таблица 12.12.). Стартовая доза инсулина, несмотря на высокую гликемию, не должна превышать 0,05 ЕД/кг/час, так как такие больные отличаются высокой чувствительностью к инсулину, а при быстром снижении глюкозы может возникнуть отек мозга.

Таблица 12.12.

Осмоляльность некоторых инфузионных растворов.

Концентрация раствора	Осмоляльность (мосм/кг)
натрия хлорид 0,9%	308
натрия хлорид 0,45%	154

натрия хлорид 0,9% с 5% глюкозы	560
натрия хлорид 0,45% с 5% глюкозы	406
глюкоза 5%	250

При лактатацидотической коме терапию начинают с ликвидации ацидоза (4% раствор натрия гидрокарбоната) и введения плазмы при выраженных циркуляторных нарушениях. Несмотря на относительно невысокий уровень гликемии при выраженном лактатацидозе чувствительность тканей к инсулину низкая, в связи с чем скорость введения инсулина обычно более высокая (стартовая - 0,15 ЕД/кг/час).

12.3. ОСТРАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (ОНН, аддисонический криз)

Основные причины: декомпенсация ХНКН или ВГКН вследствие стрессорных ситуаций, необоснованного снижения дозы глюкокортикоидных препаратов или отмены глюкокортикоидной терапии; массивное двустороннее кровоизлияние в надпочечники (синдром Уотерхауса-Фридериксена) на фоне септически текущих инфекций (менингококковой, стрептококковой, реже других), ДВС-синдрома, редко - наследственных коагулопатий.

Клинические проявления влючают в себя нарушения функции сердечно-сосудистой системы: коллаптоидное снижение артериального давления, тахикардию (реже брадикардию), глухость сердечных тонов, олигурию, клинические признаки нарушения микроциркуляции ("мраморность" кожи, цианоз, гипостазы); желудочно-кишечную симптоматику: многократную рвоту, не связанную с приемом пищи, диарею, боли в животе, часто - симтомы эксикоза; нервно-мышечные проявления: адинамию, резкую слабость, мышечную гипотонию, возможны парестезии, судороги (гипоксического или гипогликемического генеза).

Диагностика, учитывая угрозу быстрой гибели больного без соответствующего лечения, основывается на результатах неспецифических общедоступных лабораторных тестов: **гиперкалиемия**, **гипонатриемия**, гипогликемия, **признаки гиперкалигистии на ЭКГ**, признаки гемоконцентрации (повышение гематокрита), декомпенсированный метаболический ацидоз (жирным шрифтом выделены диагностически значимые тесты).

Лечение ОНН. Используют парэнтеральное введение высоких доз глюкокортикоидных препаратов с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей (таблица 12.12.).

Таблица 12.12.

Схема глюкокортикоидной терапии при ОНН

Препараты	Гидрокортизона сукцинат (Solu-cortef)	Гидрокортизона ацетат	Преднизолон
Стартовая суточная доза (мг/кг)	10-15		2,5-7
Путь и режим введения	Внутривенная равномерная инфузия или внутримышечно равными дозами каждые 2-3 часа	Внутримышечно равными дозами каждые 2-3 часа	Внутривенная равномерная инфузия или внутримышечно равными дозами каждые 2-3 часа
Критерии адекватности дозы	Исчезновение клинических признаков ОНН, улучшение или нормализация биохимических показателей		
Порядок снижения дозы	Перевод с внутривенного на внутримышечный путь введения сразу после исчезновения микроциркуляторных нарушений. В дальнейшем при отсутствии клинических и лабораторных признаков ОНН доза снижается на 30-50% с одновременным снижением кратности инъекций каждые 2-3 дня до поддерживающей с последующим переводом на энтеральные препараты в эквивалентных дозах.		
Возможные осложнения при избыточной дозе	-избыточная задержка жидкости, отеки (особенно - отек мозга); -артериальная гипертензия; -кетоз		

Порядок назначения минералокортикоидных препаратов зависит от применяемого глюкокортикоида. При использовании преднизолона энтеральный минералокортикоид 9-фторкортизон назначают в возрастных дозах сразу после прекращения рвоты. Если вводится гидрокортизон, то 9-фторкортизон назначают, как правило, после достижения поддерживающей дозы гидрокортизона (в том случае, если сохраняются грубые электролитные нарушения, целесообразно более раннее применение 9-фторкортизона).

При выраженных клинических признаках эксикоза параллельно с гормонотерапией необходимо проведение инфузионной терапии в объеме возрастной суточной потребности. Используют изотонический раствор хлорида натрия и 5-10% раствор глюкозы в соотношении 1:1. При тяжелых микроциркуляторных нарушениях кроме этого назначают белковые препараты (плазма, 10% альбумин) в дозе 7-10 мл/кг. В случае тяжелого ацидоза (pH$<$ 7,2) под контролем показателей кислотно-основного состояния можно добавить раствор гидрокарбоната натрия (необходимое количество $NaHCO_3$ определяется по величине BE). **Противопоказано назначение при ОНН любых инфузионных сред, содержащих калий.** Как только появляется возможность оральной регидратации, инфузионную терапию прекращают.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1.

Оценка физического развития мальчиков (Dr.Michel Sempй et al., 1997)

Возраст		Длина тела (см)		Масса тела (кг)		Индекс массы тела (масса/рост^2)			Скорость роста (см/год)	
Годы	Месяцы	M	SD	M	SD	Центили			M	SD
						3	50	97		
0	Рожд.	50,0	2,0	3,39	0,33	12,35	13,56	15,00		
	1	53,2	2,0	3,96	0,38	12,72	14,65	17,14		
	2	56,7	2,1	4,90	0,43	13,11	15,09	17,64	40,8	2,30
	3	59,9	2,2	5,75	0,49	13,47	15,51	18,13		
	4	62,5	2,2	6,48	0,53	13,87	15,91	18,59		
	5	64,7	2,2	7,10	0,57	14,14	16,27	19,01		
	6	66,9	2,3	7,58	0,62	14,42	16,59	19,38	18,00	2,43
	7	68,0	2,3	8,08	0,67	14,66	16,87	19,70		
	8	69,5	2,3	8,50	0,72	14,87	17,10	19,96		
	9	70,8	2,3	8,88	0,75	15,02	17,28	20,16		
	10	72,0	2,3	9,20	0,78	15,15	17,42	20,32		
	11	73,2	2,4	9,52	0,82	15,23	17,51	20,41		
1 год	0	74,3	2,4	9,81	0,86	15,31	17,59	20,48	13,36	2,24
	1	75,4	2,4	10,08	0,89	15,30	17,57	20,45		
	2	76,5	2,5	10,33	0,89	15,29	17,55	20,42		
	3	77,8	2,6	10,55	0,90	15,28	17,54	20,40		
	4	78,6	2,6	10,75	0,91	15,23	17,47	20,30		
	5	79,6	2,7	10,95	0,92	15,17	17,40	20,20		
	6	80,5	2,7	11,14	0,92	15,12	17,33	20,11	9,90	1,81
	7	81,4	2,8	11,31	0,93	15,04	17,22	19,97		
	8	82,3	2,8	11,48	0,93	14,96	17,12	19,84		
	9	83,2	2,9	11,65	0,93	14,88	17,02	19,70		
	10	84,0	2,9	11,82	0,93	14,79	16,91	19,56		
	11	84,8	2,9	12,00	0,93	14,71	16,81	19,42		
2 года	0	85,6	3,0	12,18	0,93	14,63	16,71	19,29	9,00	1,64
	1	86,4	3,0	12,36	0,93	14,56	16,62	19,15		
	2	87,2	3,0	12,54	0,93	14,49	16,53	19,01		
	3	88,0	3,1	12,71	0,93	14,42	16,44	18,93		
	4	88,8	3,1	12,88	0,93	14,36	16,36	18,79		
	5	89,5	3,2	13,05	0,93	14,30	16,28	18,71		
	6	90,2	3,2	13,22	0,93	14,24	16,21	18,63	8,31	1,46
	7	90,9	3,2	13,38	0,93	14,20	16,15	18,55		
	8	91,6	3,3	13,53	0,94	14,16	16,09	18,48		
	9	92,3	3,3	13,68	0,95	14,12	16,05	18,40		
	10	93,0	3,4	13,83	0,96	14,08	16,00	18,35		

	11	93,6	3,4	13,98	0,97	14,05	15,96	18,29		
3 года	0	94,2	3,5	14,14	0,98	14,02	15,92	18,23	7,81	1,34
	1	94,9	3,5	14,30	1,00	14,00	15,90	18,19		
	2	95,5	3,5	14,47	1,01	13,99	15,87	18,16		
	3	96,1	3,6	14,64	1,02	13,97	15,85	18,14		
	4	96,7	3,6	14,81	1,03	13,96	15,84	18,11		
	5	97,3	3,7	14,98	1,04	13,96	15,82	18,09		
	6	97,9	3,7	15,15	1,06	13,95	15,81	18,07	7,38	1,24
	7	98,5	3,7	15,30	1,08	13,95	15,80	18,06		
	8	99,1	3,7	15,45	1,10	13,94	15,80	18,05		
	9	99,7	3,8	15,60	1,11	13,94	15,79	18,04		
	10	100,3	3,8	15,74	1,12	13,94	15,78	18,03		
	11	100,8	3,8	15,88	1,13	13,93	15,78	18,02		
4 года	0	101,3	3,9	16,02	1,13	13,93	15,77	18,00	7,00	1,16
	1	101,8	3,9	16,17	1,14	13,92	15,76	17,99		
	2	102,3	3,9	16,32	1,15	13,90	15,74	17,97		
	3	102,8	3,9	16,47	1,16	13,89	15,73	17,96		
	4	103,3	4,0	16,63	1,17	13,88	15,71	17,94		
	5	103,9	4,0	16,79	1,18	13,86	15,69	17,93		
	6	104,5	4,0	16,95	1,18	13,85	15,68	17,91	6,72	1,09
	7	105,1	4,0	17,10	1,19	13,84	15,66	17,89		
	8	105,7	4,1	17,25	1,20	13,81	15,64	17,88		
	9	106,2	4,1	17,40	1,21	13,80	15,63	17,87		
	10	106,8	4,2	17,55	1,22	13,79	15,62	17,85		
	11	107,2	4,2	17,71	1,23	13,77	15,59	17,84		
5 лет	0	107,7	4,2	17,87	1,24	13,76	15,58	17,83	6,48	1,04
	3	109,3	4,3	18,39	1,25	13,71	15,53	17,81		
	6	110,8	4,4	18,90	1,25	13,68	15,50	17,80	6,27	0,99
	9	112,3	4,4	19,38	1,26	13,65	15,48	17,81		
6 лет	0	113,8	4,5	19,87	1,28	13,64	15,48	17,85	6,09	0,95
	3	115,3	4,5	20,44	1,31	13,63	15,48	17,89		
	6	116,8	4,7	21,03	1,34	13,62	15,49	17,95	5,92	0,91
	9	118,3	4,8	21,63	1,44	13,63	15,51	18,04		
7 лет	0	119,7	4,9	22,23	1,57	13,65	15,55	18,14	5,79	0,87
	3	121,2	4,9	22,83	1,70	13,67	15,59	18,25		
	6	122,5	5,0	23,44	1,79	13,70	15,64	18,37	5,67	0,84
	9	124,0	5,0	24,07	1,88	13,74	15,71	18,51		
8 лет	0	125,3	5,1	24,73	1,96	13,78	15,77	18,65	5,55	0,81
	3	126,7	5,2	25,40	2,02	13,83	15,83	18,79		
	6	128,0	5,2	26,09	2,08	13,89	15,92	18,96	5,45	0,78
	9	129,3	5,3	26,78	2,15	13,94	16,00	19,14		
9 лет	0	130,6	5,3	27,47	2,30	14,00	16,09	19,32	5,35	0,75
	3	131,9	5,3	28,15	2,45	14,05	16,18	19,51		
	6	133,1	5,3	28,84	2,57	14,11	16,27	19,71	5,25	0,73
	9	134,4	5,3	29,59	2,59	14,15	16,35	19,92		
10 лет	0	135,6	5,3	30,34	2,65	14,20	16,44	20,13	5,16	0,70

	3	136,8	5,4	31,06	2,87	14,23	16,52	20,34		
	6	138,0	5,5	31,81	3,05	14,27	16,60	20,56	5,08	0,69
	9	138,3	5,6	32,55	3,16	14,30	16,68	20,78		
11 лет	0	140,5	5,7	33,30	3,25	14,34	16,76	21,00	5,01	0,69
	3	141,8	5,8	34,19	3,35	14,37	16,85	21,24		
	6	143,1	5,9	35,07	3,47	14,41	16,94	21,46	4,96	0,72
	9	144,3	6,0	35,89	3,64	14,46	17,05	21,70		
12 лет	0	145,8	6,1	36,73	3,89	14,52	17,16	21,95	7,98	0,79
	3	147,4	6,3	37,98	4,09	14,60	17,30	22,19		
	6	149,2	6,6	39,24	4,18	14,68	17,44	22,44	5,34	0,90
	9	150,7	7,0	40,41	4,30	14,78	17,60	22,68		
13 лет	0	152,5	7,3	41,60	4,45	14,88	17,76	22,93	6,60	1,03
	3	154,3	7,6	43,10	4,70	15,01	17,95	23,17		
	6	156,2	7,9	44,60	5,00	15,14	18,14	23,42	8,67	1,15
	9	158,1	8,0	46,10	5,12	15,28	18,34	23,66		
14 лет	0	159,9	8,1	47,70	5,22	15,43	18,55	23,90	9,46	1,20
	3	161,7	8,1	49,35	5,33	15,58	18,74	24,10		
	6	163,5	8,1	51,00	5,45	15,73	18,94	24,31	8,20	1,18
	9	165,2	8,0	52,50	5,65	15,86	19,11	24,48		
15 лет	0	166,7	7,7	54,00	5,85	16,00	19,29	24,65	5,87	1,13
	3	168,0	7,3	55,20	6,00	16,12	19,43	24,77		
	6	169,2	7,0	56,40	6,15	16,24	19,58	24,90	4,95	1,04
	9	170,2	6,7	57,50	6,30	16,34	19,71	25,00		
16 лет	0	171,1	6,4	58,40	6,45	16,45	19,84	25,11	2,64	0,92
	3	171,9	6,2	59,25	6,60	16,55	19,96	25,20		
	6	172,5	6,1	60,00	6,54	16,66	20,08	25,30	1,65	0,73
	9	173,1	6,0	60,70	6,48	16,75	20,19	25,39		
17 лет	0	173,5	6,0	61,30	6,43	16,85	20,30	25,48	1,31	0,64
	3	173,8	6,0	61,90	6,40	16,93	20,40	25,57		
	6	174,1	6,0	62,40	6,37	17,02	20,51	25,67	1,31	0,64
	9	174,3	6,0	62,85	6,36	17,10	20,60	25,76		
18 лет	0	174,5	6,0	63,30	6,34	17,18	20,70	25,85	0	0
	3	175,6	6,0	63,60	6,33	17,24	20,78	25,93		
	6	174,8	6,0	63,90	6,30	17,31	20,85	26,02		
	9	174,9	6,0	64,15	6,30	17,37	20,95	26,10		
19 лет	0	175,0	6,0	64,30	6,30	17,43	21,03	26,19		
	3	175,0	6,0	64,45	6,30	17,48	21,10	26,27		
	6	175,1	6,0	64,60	6,30	17,53	21,17	26,35		
	9	175,1	6,0	64,70	6,30	17,57	21,23	26,41		
20 лет	0	175,2	6,0	64,80	6,30	17,61	21,29	26,48		
	3	175,2	6,0	64,85	6,30	17,64	21,34	26,54		
	6	175,3	6,0	64,90	6,30	17,67	21,39	26,60		
	9	175,3	6,0	64,95	6,30	17,70	21,42	26,64		
21 год	0	175,3	6,0	65,00	6,30	17,72	21,46	26,68		

Рисунок 1.

Центильные кривые роста и массы тела у мальчиков

(Genentech Ins, National Center for Health Statistics, США).

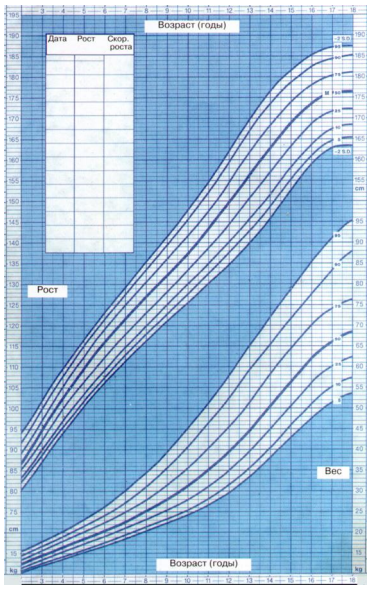


Рисунок 2.

Центильная кривая скорости роста мальчиков

(J.M.Tanner, P.S.W. Davies, 1985)

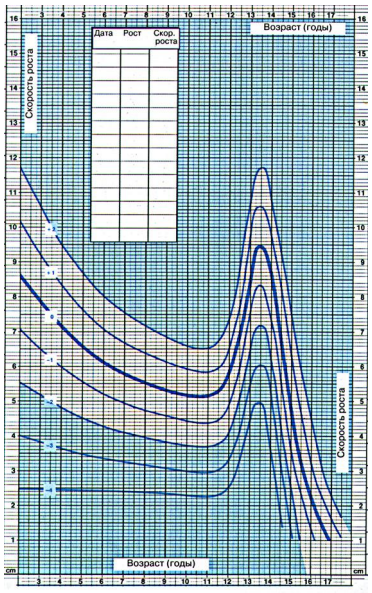


Таблица 2.

Оценка физического развития девочек (Dr.Michel Sempй et al., 1997)

Возраст		Длина тела (см)		Масса тела (кг)		Индекс массы тела (масса/рост^2)	Скорость роста (см/год)	
Годы	Месяцы	M	SD	M	SD	Центили	M	SD

						3	50	93		
0	Рожд.	49,4	1,8	3,28	0,38	10,99	12,92	15,09		
	1	52,4	1,9	3,75	0,34	11,98	13,56	15,92		
	2	55,6	2,0	4,60	0,40	12,57	14,56	16,74		
	3	58,6	2,0	5,35	0,45	13,13	15,22	17,53		
	4	61,0	2,1	6,00	0,52	13,62	15,80	18,22		
	5	63,0	2,2	6,60	0,62	14,94	16,30	18,82		
	6	64,8	2,2	7,11	0,67	14,37	16,70	19,31	19,0	2,43
	7	66,4	2,2	7,60	0,69	14,64	17,02	19,70		
	8	67,8	2,3	8,05	0,71	14,83	17,25	19,99		
	9	69,1	2,3	8,39	0,73	14,95	17,40	20,18		
	10	70,3	2,3	8,72	0,75	15,02	17,48	20,28		
	11	71,5	2,4	9,00	0,76	15,05	17,51	20,33		
1 год	0	72,6	2,5	9,24	0,77	15,04	17,49	20,31	14,65	2,23
	1	73,7	2,5	9,48	0,78	14,98	17,41	20,27		
	2	74,8	2,6	9,71	0,79	14,93	17,34	20,23		
	3	75,9	2,7	9,93	0,80	14,88	17,27	20,06		
	4	77,0	2,7	10,15	0,81	14,79	17,15	19,92		
	5	78,0	2,8	10,36	0,82	14,70	17,04	19,78		
	6	79,0	2,9	10,56	0,84	14,61	16,82	19,64	11,18	1,87
	7	79,9	2,9	10,74	0,86	14,53	16,80	19,49		
	8	80,8	3,0	10,91	0,87	14,43	16,68	19,34		
	9	81,7	3,0	11,08	0,88	14,34	16,56	19,19		
	10	82,6	3,0	11,25	0,86	14,27	16,45	19,06		
	11	83,5	3,1	11,42	0,90	14,18	16,35	18,93		
2 года	0	84,3	3,1	11,59	0,91	14,12	16,25	18,80	9,29	1,64
	1	85,1	3,1	11,77	0,92	14,07	16,17	18,70		
	2	85,9	3,1	11,95	0,93	14,01	16,09	18,61		
	3	86,7	3,1	12,13	0,94	13,95	16,01	18,51		
	4	87,4	3,2	12,30	0,96	13,91	16,96	18,44		
	5	88,1	3,2	12,47	0,97	13,87	16,90	18,37		
	6	88,8	3,2	12,64	0,98	13,83	15,85	18,30	8,41	1,46
	7	89,5	3,2	12,80	0,99	13,81	15,82	18,26		
	8	90,2	3,2	12,96	0,99	13,79	15,78	18,23		
	9	90,9	3,2	13,12	1,00	13,77	15,75	18,19		
	10	91,5	3,3	13,28	1,00	13,76	15,73	18,16		
	11	92,1	3,3	13,44	1,00	13,75	15,71	18,13		
3 года	0	92,7	3,3	13,60	1,00	13,73	15,69	18,11	7,90	1,34
	1	93,4	3,3	13,76	1,02	13,73	15,68	18,10		
	2	94,0	3,3	13,92	1,04	13,73	15,68	18,10		
	3	94,6	3,4	14,07	1,06	13,73	15,67	18,09		
	4	95,2	3,4	14,22	1,08	13,73	15,67	18,09		
	5	95,8	3,4	14,37	1,10	13,73	15,66	18,09		
	6	96,4	3,5	14,52	1,11	13,73	15,66	18,09	7,45	1,24
	7	97,0	3,5	14,66	1,11	13,73	15,65	18,09		
	8	97,6	3,5	14,80	1,11	13,72	15,65	18,09		
	9	98,2	3,5	14,94	1,11	13,72	15,64	18,09		

	10	98,8	3,6	15,08	1,11	13,71	15,63	18,08		
	11	99,3	3,6	15,22	1,11	13,71	15,62	18,08		
4 года	0	99,8	3,6	15,36	1,12	13,70	15,61	18,07	7,03	1,16
	1	100,4	3,6	15,52	1,13	13,68	15,59	18,06		
	2	101,0	3,7	15,68	1,14	13,65	15,56	18,04		
	3	101,6	3,7	15,84	1,14	13,63	15,54	18,03		
	4	102,1	3,7	16,00	1,15	13,60	15,51	18,01		
	5	102,6	3,8	16,16	1,16	13,57	15,48	17,99		
	6	103,1	3,8	16,32	1,17	13,54	15,45	17,97	6,72	1,09
	7	103,7	3,8	16,47	1,17	13,51	15,42	17,95		
	8	104,3	3,9	16,62	1,18	13,49	15,39	17,93		
	9	104,8	3,9	16,77	1,19	13,46	15,36	17,91		
	10	105,3	3,9	16,92	1,21	13,43	15,33	17,90		
	11	105,8	4,0	17,07	1,23	13,41	15,31	17,88		
5 лет	0	106,3	4,0	17,22	1,25	13,38	15,28	17,87	6,48	1,04
	3	107,8	4,0	17,64	1,31	13,32	15,22	17,85		
	6	109,3	4,1	18,06	1,39	13,30	15,20	17,87	6,27	0,99
	9	110,8	4,1	18,53	1,51	13,29	15,18	17,88		
6 лет	0	112,2	4,2	19,02	1,58	13,29	15,19	17,91	6,09	0,95
	3	113,7	4,3	19,56	1,61	13,30	15,19	17,94		
	6	115,2	4,4	20,11	1,65	13,31	15,21	17,99	5,92	0,91
	9	116,7	4,5	20,68	1,74	13,33	15,23	18,05		
7 лет	0	118,2	4,6	21,26	1,84	13,35	15,27	18,14	5,79	0,87
	3	119,7	4,6	21,86	1,99	13,36	15,31	18,23		
	6	121,1	4,7	22,48	2,11	13,40	15,37	18,37	5,67	0,84
	9	122,5	4,7	23,14	2,15	13,42	15,42	18,51		
8 лет	0	123,9	4,8	23,83	2,18	13,45	15,50	18,68	5,55	0,81
	3	125,3	4,8	24,52	2,21	13,48	15,58	18,87		
	6	126,7	4,9	25,24	2,24	13,52	15,67	19,06	5,45	0,79
	9	128,1	4,9	25,94	2,30	13,56	15,77	19,27		
9 лет	0	129,4	5,0	26,66	2,39	13,61	15,87	19,49	5,48	0,78
	3	130,8	5,0	27,38	2,56	13,63	15,96	19,69		
	6	132,1	5,1	28,10	2,74	13,67	16,06	19,90	5,45	0,79
	9	133,3	5,2	28,83	2,96	13,71	16,16	20,11		
10 лет	0	134,7	5,3	29,62	3,21	13,75	16,27	20,32	5,47	0,84
	3	136,2	5,3	30,49	3,38	13,80	16,39	20,54		
	6	137,7	5,4	31,44	3,50	13,86	16,51	20,75	5,64	0,92
	9	139,2	5,5	32,40	3,64	13,91	16,62	20,96		
11 лет	0	140,7	5,7	33,39	3,82	13,97	16,75	21,16	6,50	1,01
	3	142,3	5,8	34,40	4,03	14,03	16,86	21,34		
	6	144,1	6,0	35,42	4,27	14,10	17,00	21,54	7,90	1,08
	9	145,9	6,2	36,60	4,49	14,20	17,16	21,77		
12 лет	0	147,7	6,4	37,80	4,67	14,31	17,33	22,01	8,33	1,10
	3	149,5	6,3	39,18	4,85	14,45	17,53	22,30		
	6	151,2	6,2	40,58	5,00	14,59	17,74	22,59	7,56	1,09
	9	152,8	6,2	41,91	5,12	14,75	17,96	22,91		
13 лет	0	154,3	6,1	43,23	5,23	14,89	18,16	23,20	5,50	1,05

	3	155,6	6,0	44,43	5,31	15,04	18,36	23,50		
	6	156,8	5,8	45,61	5,40	15,19	18,56	23,79	3,67	0,96
	9	157,8	5,8	46,69	5,55	15,34	18,75	24,06		
14 лет	0	158,7	5,7	47,78	5,70	15,49	18,43	24,33	2,36	0,84
	3	159,5	5,7	48,70	5,85	15,63	19,03	24,47		
	6	160,1	5,7	49,60	5,84	15,77	19,25	24,74	1,47	0,69
	9	160,7	5,7	50,20	5,76	15,90	19,38	24,90		
15 лет	0	161,1	5,7	50,80	5,70	16,03	19,51	25,02	1,16	0,59
	3	161,6	5,7	51,35	5,64	16,15	19,61	25,16		
	6	161,9	5,6	51,80	5,60	16,25	19,69	25,30	1,16	0,59
	9	162,2	5,6	51,95	5,60	16,34	19,75	25,45		
16 лет	0	162,4	5,6	52,10	5,60	16,43	19,80	25,60	1,16	0,59
	3	162,5	5,6	52,25	5,55	16,51	19,84	25,70		
	6	162,7	5,6	52,40	5,55	16,59	19,95	25,80		
	9	162,8	5,6	52,51	5,55	16,65	20,02	25,88		
17 лет	0	162,9	5,6	52,60	5,55	16,69	20,10	25,97		
	3	163,0	5,6	52,66	5,55	16,74	20,15	26,06		
	6	163,1	5,6	52,70	5,55	16,78	20,20	26,15		
	9	163,1	5,6	52,76	5,55	16,80	20,25	26,22		
18 лет	0	163,2	5,6	52,80	5,55	16,84	20,30	26,30		

Рисунок 3.

Центильные кривые роста и массы тела у девочек
(Genentech Ins, National Center for Health Statistics, США).

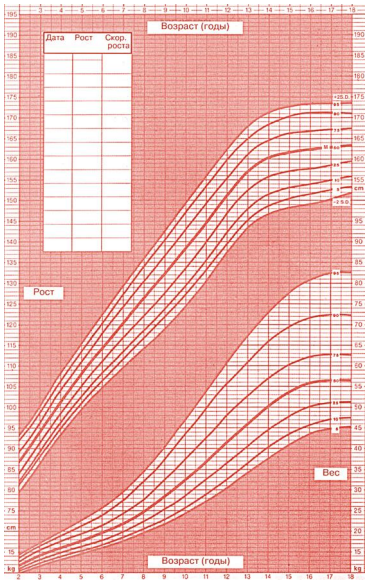


Рисунок 4.

Центильная кривая скорости роста девочек

(J.M.Tanner, P.S.W. Davies, 1985)

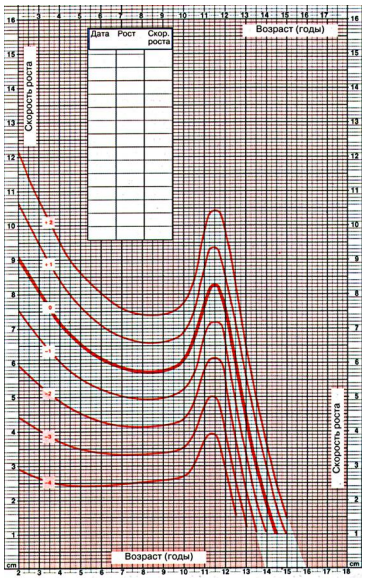


Таблица 3.

Масса и длина тела плода в зависимости от срока беременности.

Lubchenko L. et al.,1963. (цит. по С.Ш.Шамсиев, Н.П.Шабалов,1990)

Срок беременности (нед)	М а с с а т е л а (г)					Длина тела (см)
	Центили					
	10	25	50	75	90	
24	530	660	840	1025	1260	-
25	605	740	880	1070	1350	-
26	686	830	955	1140	1360	36,5
27	770	925	1045	1220	1435	37,0
28	860	1025	1150	1340	1550	38,5
29	960	1140	1270	1485	1690	39,5
30	1060	1250	1395	1645	1840	40,5
31	1170	1380	1540	1815	2030	41,4
32	1290	1520	1715	2020	2280	43,5
33	1440	1685	1920	2290	2600	44,8
34	1600	1880	2200	2370	2940	45,2
35	1800	2130	2435	2595	3200	46,8
36	2050	2360	2710	3090	3390	47,5
37	2260	2565	2900	3230	3620	47,8
38	3430	2720	3030	3360	3640	48,5
39	2550	2845	3140	3435	3734	48,9
40	2630	2930	3230	3520	3815	49,4

* Эмпирическая формула для определения длины тела недоношенных детей при сроках гестации от 25 до 42 недель:

ДЛИНА ТЕЛА = ГЕСТАЦИОННЫЙ ВОЗРАСТ + 10

Таблица 4.

Среднемесячные прибавки массы тела недоношенных детей первого года жизни (в граммах)**.**

Возраст, мес.	Масса тела при рождении			
	800-1000г	1001-1500г	1501-2000г	2001-2500г
I	180	190	190	300
II	400	650	700-800	800
III	600-700	600-700	700-800	700-800
за 3мес.	1180-1280	1440-1540	1590-1790	1800-1900
IV	600-700	600-700	800-900	700-800
V	750	800-900	800	700
VI	800	800	700	700
за 6мес.	3330-3530	3640-3940	3890-4190	3900-4100
VII	800	700	700	700
VIII	700	700	700	700
IX	600-700	600	600	600
за 9мес.	5430-5730	5640-5940	5890-6190	5900-6100
X	600	600	600	500
XI	500-600	500-600	500-600	500
XII	500-600	500-600	400-500	400-500
за год	7030-7530	7240-7740	7390-7890	7300-7600

* Методические рекомендации МЗ СССР "Вскармливание недоношенных детей", М.,1981,N 08-14/6-14.

Таблица 5.

Скорость роста и прирост окружности головы (см/мес**) у недоношенных детей на первом году жизни.**

Ладыгина В.Е.,1972 (цит. по С.Ш.Шамсиев, Н.П.Шабалов, 1990)

Возраст, мес.	Масса тела при рождении					
	1001- 1500		1501- 2000		2001-2500	
	УР	ПОГ	УР	ПОГ	УР*	ПОГ*
I	2,2-4,0	1,9-3,0	3,5-4,2	2,0-2,2	3,2-4,0	1,0-2,3
II	2,5-4,1	2,0-3,0	3,4-4,8	2,1-3,2	3,2-3,8	1,8-2,5
III	3,0-4,5	1,7-2,0	3,0-4,5	2,0-2,5	3,3-3,5	1,1-2,2
IV	2,9-3,5	1,5-2,0	3,5-4,2	1,2-1,8	3,0-3,5	1,0-2,0
V	2,5-3,0	1,2-1,8	2,7-3,5	0,8-1,5	1,5-3,0	0,8-2,0
VI	2,2-3,3	0,8-1,2	2,5-3,0	0,5-1,2	1,0-2,5	0,8-1,2
VII	1,5-2,8	0,8-1,2	2,0-3,2	0,5-1,0	1,5-2,0	0,8-1,0

VIII	1,0-2,0	0,5-2,0	1,0-2,0	0,5-1,0	1,0-1,5	0,5-1,0
IX	1,0-3,0	0,5-1,2	0,5-1,2	0,5-1,0	1,0-1,5	0,5-1,0
X	1,0-2,0	0,5-1,0	0,5-1,2	0,5-1,0	1,0-1,5	0,5-1,0
XI	0,5-2,2	0,5-1,0	0,8-1,2	0,5	0,5-1,0	0,5-1,0
XII	0,8-2,0	0,5-1,0	1,0-2,0	0,5	1,0-1,5	0,5-1,0
Показатель в 1год (M±) SD	Мальчики					
	75,5±1,4	46,0	75,5±1,0	46,0	77,5±1,0	46,5
	Девочки					
	74,5±2,8	44,5	74,7±1,2	44,7	75,5±1,0	46,5

* УР - увеличение роста

** ПОГ - прирост окружности головы

Таблица 6.

Окружность головы (см) у детей от 0 до 17 лет. (И.М.Воронцов, 1984.)

Возраст	Мальчики						Девочки					
	Центили						Центили					
	3	10	25	75	90	97	3	10	25	75	90	97
0 мес.	32,5	33,2	34,0	35,5	36,5	37,7	32,0	33,0	34,0	35,5	36,4	37,0
1 мес.	34,8	35,2	36,0	37,9	29,0	39,8	33,8	34,8	36,0	38,0	38,8	39,5
2 мес.	36,9	37,3	38,0	40,3	40,9	41,8	35,6	36,3	37,4	39,8	40,6	41,4
3 мес.	38,4	38,8	39,5	41,6	42,5	43,3	36,9	37,7	38,5	41,3	42,2	43,0
4 мес.	39,6	40,2	40,8	42,9	43,8	44,5	38,2	38,9	39,7	42,4	43,3	44,2
5 мес.	40,6	41,2	42,0	44,0	45,0	45,9	39,2	39,9	40,7	43,5	44,4	45,4
6 мес.	41,5	42,0	42,7	45,3	46,0	46,7	40,1	40,8	41,5	44,3	45,3	46,3
7 мес.	42,2	42,8	43,7	46,1	47,0	47,7	41,0	41,7	42,5	45,3	46,2	47,3
8 мес.	42,8	43,6	44,2	46,8	47,7	48,4	41,6	42,3	43,2	45,9	46,9	48,0
9 мес.	43,5	44,0	44,8	47,4	48,3	49,0	42,4	42,9	43,7	46,6	47,6	48,5
10 мес.	44,0	44,6	45,4	48,0	48,8	49,6	42,8	43,5	44,3	47,2	48,3	49,2
11 мес.	44,3	45,0	45,9	48,6	49,3	50,0	43,2	43,9	44,8	47,8	48,7	49,6
12 мес.	44,6	45,3	46,2	49,1	49,8	50,7	43,5	44,2	45,0	48,2	49,2	50,1
15 мес.	45,3	46,0	46,7	49,5	50,3	51,3	44,2	45,1	45,9	48,7	49,6	50,5
18 мес.	46,0	46,6	47,3	49,9	50,7	51,6	44,9	45,7	46,4	49,0	49,9	50,9
21 мес.	46,5	47,2	47,7	50,3	51,0	52,0	45,4	46,1	46,9	49,4	50,2	51,2
24 мес.	47,0	47,6	48,1	50,5	51,3	52,3	46,0	46,6	47,3	49,7	50,5	51,5
27 мес.	47,3	47,9	48,5	50,8	51,7	52,7	46,5	47,0	47,8	50,0	50,7	51,8
30 мес.	47,5	48,2	48,8	51,1	52,0	53,0	47,0	47,5	48,0	50,4	51,0	52,0
33 мес.	47,8	48,4	49,2	51,3	52,3	53,3	47,3	47,9	48,4	50,6	51,4	52,4
36 мес.	48,0	48,6	49,5	51,5	52,6	53,5	47,6	48,1	48,6	51,0	51,7	52,7
3г.6мес.	48,6	49,2	49,9	52,0	53,0	54,0	47,8	48,3	49,0	51,5	52,3	53,2
4 года	49,0	49,6	50,2	52,4	53,4	54,3	48,0	48,6	49,3	51,9	52,7	53,5
4г.6мес.	49,3	49,8	50,4	52,7	53,8	54,6	48,3	48,9	49,7	52,3	52,9	53,8
5 лет	49,6	50,1	50,7	53,1	54,2	55,0	48,5	49,1	50,0	52,5	53,2	54,0
5л.6мес.	49,8	50,4	51,0	53,5	54,5	55,5	48,8	49,4	50,2	52,7	53,5	54,2
6 лет	50,0	50,6	51,2	54,0	54,8	55,7	49,0	49,6	50,3	52,8	53,7	54,5

6л.6мес.	50,2	50,8	51,4	54,3	55,0	55,8	49,2	49,8	50,6	53,0	53,9	54,6
7 лет	50,4	51,0	51,6	54,5	55,3	56,0	49,4	50,0	50,7	53,3	54,1	54,8
8 лет	50,8	51,4	52,0	55,0	55,8	56,6	49,7	50,3	51,0	53,6	54,4	55,2
9 лет	50,8	51,7	52,5	55,5	56,3	57,2	50,0	50,6	51,3	53,9	54,6	55,4
10 лет	51,2	52,0	52,8	56,0	56,7	57,7	50,3	50,8	51,5	54,1	54,8	55,6
11 лет	51,5	52,3	53,2	56,3	57,2	58,2	50,4	51,0	51,7	54,3	55,0	55,8
12 лет	51,7	52,6	53,5	56,7	57,7	58,8	50,5	51,2	51,9	54,6	55,2	56,1
13 лет	51,9	52,8	53,7	57,3	58,1	59,2	50,6	51,4	52,0	54,8	55,5	56,4
14 лет	52,1	53,0	54,0	57,5	58,5	59,6	50,7	51,5	52,1	55,0	55,7	56,6
15 лет	52,3	53,2	54,3	57,8	58,8	60,0	50,8	51,6	52,2	55,2	55,9	56,7
16 лет	52,4	53,4	54,4	57,9	59,0	60,1	50,9	51,7	52,3	55,3	56,0	56,9
17 лет	52,5	53,5	54,6	58,0	59,1	60,2	51,0	51,8	52,4	55,4	56,1	57,1

Таблица 7.

Окружность груди (см) у детей от 0 до 17 лет. (И.М.Воронцов, 1984.)

Возраст	Мальчики						Девочки					
	Центили						Центили					
	3	10	25	75	90	97	3	10	25	75	90	97
0 мес.	31,7	32,3	33,5	36,0	36,8	37,3	30,8	31,8	33,2	35,7	36,4	37,0
1 мес.	33,3	34,1	35,4	38,0	38,9	39,4	32,9	34,0	35,3	37,4	38,1	39,0
2 мес.	35,0	35,7	37,0	40,0	40,8	41,6	34,6	35,7	37,2	39,1	40,0	40,9
3 мес.	36,5	37,3	38,4	42,1	43,1	43,8	36,2	37,3	38,7	40,5	41,3	42,8
4 мес.	38,1	38,3	39,8	43,5	44,5	45,7	38,2	39,1	40,4	42,1	43,2	44,3
5 мес.	39,3	40,1	41,1	45,0	46,2	47,7	39,4	40,5	41,7	43,5	44,6	45,8
6 мес.	40,6	41,4	42,4	46,3	47,6	49,0	40,6	41,6	42,9	44,9	46,1	47,2
7 мес.	41,7	42,5	43,4	47,5	48,9	50,1	41,8	42,8	44,0	46,0	47,2	48,5
8 мес.	42,7	43,5	44,4	48,5	49,9	51,1	42,8	43,7	44,9	46,9	48,3	49,8
9 мес.	43,6	44,3	45,2	49,3	50,7	52,0	43,6	44,5	45,6	47,8	49,3	51,0
10 мес.	44,3	45,0	46,0	50,0	51,5	52,8	44,3	45,2	46,2	48,1	50,1	52,0
11 мес.	44,8	45,6	46,8	50,8	52,2	53,6	45,0	45,8	46,8	49,3	50,8	52,7
12 мес.	45,3	46,1	47,0	51,2	52,8	54,3	45,5	46,3	47,3	49,9	51,4	53,3
15 мес.	46,0	46,8	47,9	51,9	53,7	55,0	46,4	47,2	48,1	50,8	52,3	53,9
18 мес.	46,5	47,4	48,6	52,4	54,3	55,6	47,1	47,8	48,7	51,3	52,9	54,5
21 мес.	47,0	47,9	49,1	52,9	54,7	56,0	47,5	48,2	49,1	51,9	53,5	55,0
24 мес.	47,6	48,4	49,5	53,2	55,1	56,4	47,8	48,6	49,5	52,5	54,0	55,6
27 мес.	47,8	48,7	49,9	53,5	55,6	56,8	47,9	48,8	49,8	53,0	54,5	56,2
30 мес.	48,2	49,1	50,3	53,9	55,8	57,3	48,0	48,9	49,9	53,3	55,0	56,8
33 мес.	48,4	49,3	50,5	54,2	56,1	57,7	48,1	49,0	50,1	53,7	55,5	57,2
36 мес.	48,6	49,7	50,8	54,6	56,4	58,2	48,2	49,1	50,3	54,0	56,0	57,6
3г.6мес.	49,2	50,3	51,5	55,0	57,1	59,0	48,6	49,5	51,0	54,3	56,2	57,8
4 года	50,0	51,2	52,4	55,8	58,0	59,9	49,2	50,4	51,6	55,1	56,9	58,6
4г.6мес.	50,8	52,0	53,3	56,9	59,0	61,2	49,6	51,0	52,3	55,9	57,8	59,7

5 лет	51,3	52,8	54,0	58,0	60,0	62,6	50,4	51,6	53,0	56,9	58,8	61,0
5л.6мес.	52,2	53,5	55,0	59,1	61,3	63,8	50,9	52,2	53,9	57,8	60,0	62,2
6 лет	53,0	54,4	56,0	60,2	62,5	65,1	51,5	53,0	54,8	58,6	61,2	63,6
6л.6мес.	53,8	55,2	57,0	61,3	63,8	70,8	52,3	53,8	55,5	59,8	62,4	64,8
7 лет	54,6	56,2	57,9	62,3	65,1	67,9	53,2	54,6	56,3	61,0	63,7	66,6
8 лет	56,1	58,0	60,0	64,8	67,9	70,8	54,7	56,3	58,2	64,5	67,6	70,6
9 лет	57,7	59,6	61,9	67,1	70,6	73,8	56,3	58,0	60,0	68,1	71,4	75,1
10 лет	59,3	61,4	63,9	69,8	73,6	76,8	58,0	60,1	62,0	71,3	75,5	78,8
11 лет	61,1	63,0	66,0	72,1	76,2	79,8	59,8	62,2	64,4	74,5	78,6	82,3
12 лет	62,6	65,0	68,0	74,9	79,0	82,2	61,9	64,5	67,2	77,6	81,9	86,9
13 лет	64,7	66,9	70,2	78,2	82,2	87,0	64,3	66,8	70,0	80,9	85,0	88,0
14 лет	67,0	68,6	73,1	81,8	86,2	91,0	67,0	69,6	73,0	83,5	87,6	91,0
15 лет	70,0	72,6	76,3	85,7	90,1	94,2	70,0	72,9	76,2	85,5	89,3	92,6
16 лет	73,3	76,1	80,0	89,9	93,6	97,0	73,0	75,9	78,8	87,1	90,6	93,9
17 лет	77,0	80,1	82,9	92,2	95,5	98,4	75,4	78,0	80,7	88,0	91,1	94,6

Таблица 8.

Индекс пропорциональности (И.М.Воронцов,1986).

$$\text{ИНДЕКС ПРОПОРЦИОНАЛЬНОСТИ} = \frac{\text{ДЛИНА НОГИ (см)}}{\text{ДЛИНА ТЕЛА (см)}} \times 100$$

Возраст (годы)	м а л ь ч и к и			д е в о ч к и		
Ц е н т и л и	50	25	75	50	25	75
0	37,9	35,0	41,5	36,9	37,0	42,2
1	39,9	37,2	43,6	41,1	38,3	43,9
2	41,8	39,2	45,9	42,8	39,8	45,8
3	44,0	41,3	48,0	44,3	41,3	47,6
4	46,2	43,6	49,9	45,9	42,9	49,1
5	48,0	45,1	51,6	47,4	44,7	50,8
6	49,6	46,4	52,6	48,9	45,8	52,2
7	50,4	47,2	53,6	50,2	47,1	53,2
8	50,8	47,6	54,4	51,3	48,2	53,8
9	51,2	48,2	55,0	52,0	48,9	54,4
10	51,8	48,5	55,4	52,4	49,5	55,0
11	52,5	48,9	55,8	53,0	50,3	55,9
12	53,4	49,8	56,7	54,0	51,2	56,9
13	54,4	50,6	57,7	54,4	51,1	57,4

14	54,8	50,8	57,4	54,0	50,3	56,9

Приблизительно такое же значение имеет определение соотношения роста сидя и стоя:

$$\frac{\text{РОСТ СИДЯ}}{\text{РОСТ СТОЯ}} \times 100$$

Нормальные значения: у новорожденных - 70%
в 3 года - 57%
в 12 лет у девочек и около 15 лет у мальчиков - 52%

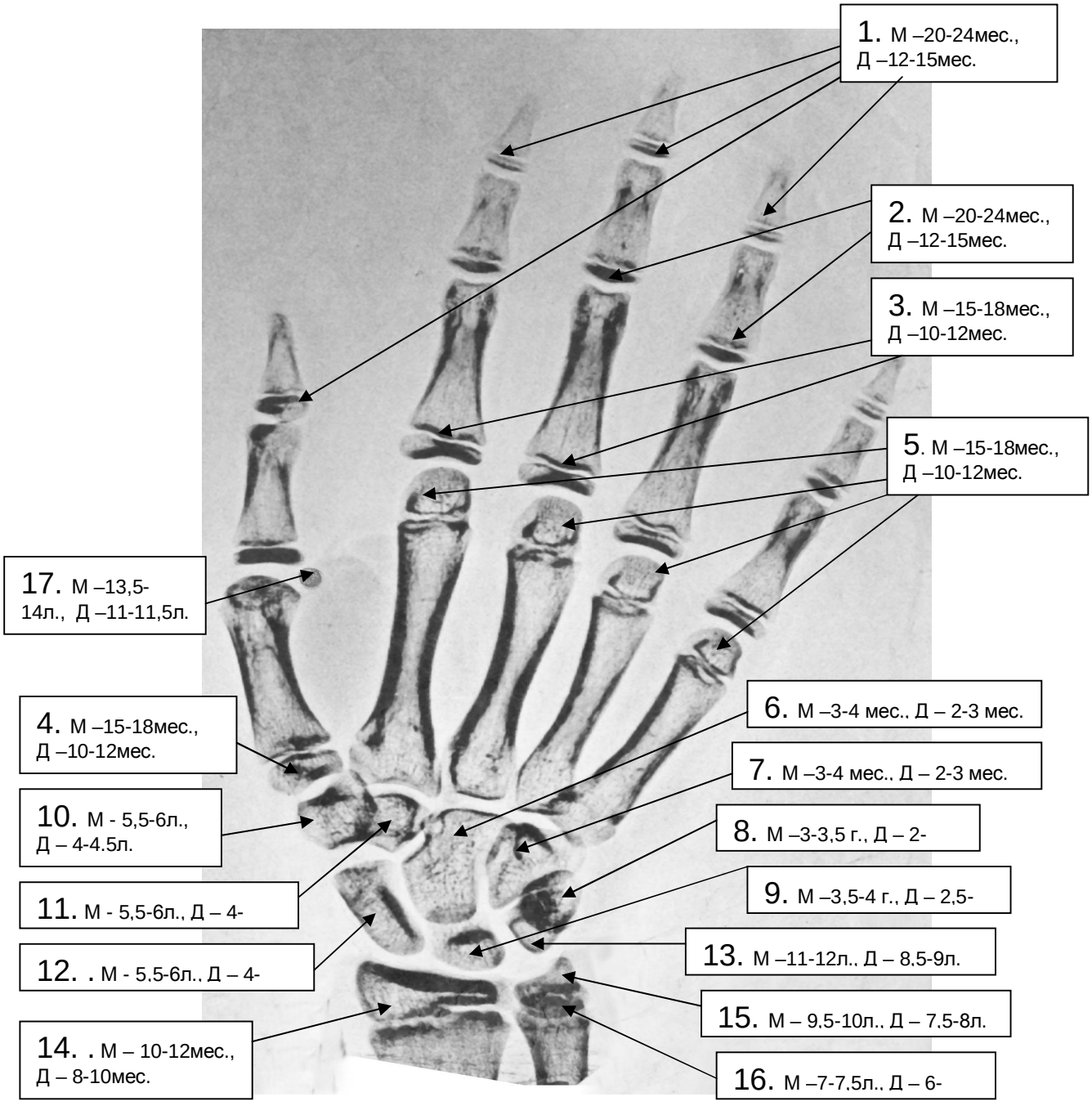
Таблица 9.
Возрастные нормативы длины верхнего (рост сидя) **и нижнего сегмента тела.** (И.И.Дедов с соавт., 1998)

Возраст	Длина верхнего сегмента тела (см)				Длина нижнего сегмента тела (см)			
	Мальчики		Девочки		Мальчики		Девочки	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
1 мес.	35,0	1,55	34,2	1,55	19,0	1,3	18,8	1,30
3 мес.	39,0	1,42	38,0	1,42	21,7	1,39	21,0	1,39
6 мес.	43,1	1,57	42,2	1,57	25,1	1,45	23,3	1,45
9 мес.	45,5	1,67	44,7	1,67	27,2	1,52	25,5	1,52
12 мес.	47,4	1,71	46,5	1,71	28,9	1,58	27,7	1,58
18 мес.	50,2	1,83	49,4	1,83	31,9	1,70	31,1	1,70
24 мес.	52,7	1,95	51,8	1,95	34,2	1,80	33,8	1,80
3 года.	56,0	2,18	55,2	2,23	38,2	2,06	37,8	2,06
4 года.	59,2	2,28	58,5	2,37	42,4	2,40	41,9	2,45
5 лет.	62,0	2,35	61,5	2,48	46,3	2,74	45,7	2,86
6 лет.	64,7	2,45	64,2	2,73	49,9	3,03	49,2	3,24
7 лет.	67,2	2,54	66,7	2,91	53,3	3,27	52,6	3,50
8 лет.	69,6	2,63	69,1	3,09	56,6	3,46	55,9	3,68
9 лет.	71,7	2,76	71,5	3,22	59,9	3,64	59,0	3,80
10 лет.	73,8	2,94	73,8	3,32	63,0	3,79	62,2	3,85
11 лет	76,0	3,15	76,1	3,40	66,0	3,94	65,6	3,90
12 лет.	78,1	3,30	79,5	3,45	68,8	4,06	70,0	3,90
13 лет.	80,6	3,40	83,8	3,40	71,6	4,14	73,0	3,90
14 лет.	84,3	3,50	86,2	3,30	76,2	4,20	74,2	3,90
15 лет.	89,1	3,48	87,2	3,20	79,7	4,20	74,5	3,90
16 лет.	91,9	3,45	87,7	3,10	80,8	4,20	-	-
17 лет.	92,9	3,38	-	-	81,1	4,20	-	-

18 лет.	93,5	3,30	-	-	81,2	4,20	-	-

Рисунок 5.

СРЕДНИЙ ВОЗРАСТ ПОЯВЛЕНИЯ ЯДЕР ОКОСТЕНЕНИЯ И СИНОСТОЗОВ НА РЕНТГЕНОГРАММАХ КИСТЕЙ И ЛУЧЕЗАПЯСТНЫХ СУСТАВОВ.



* Примечание:
1 – Эпифизы концевых фаланг
2 – Эпифизы средних фаланг

3 – Эпифизы основных фаланг

4 – Эпифиз I пястной кости

5 – Эпифизы II, III, IV, V пястных костей

6 - Головчатая кость

7 – Крючковатая кость

8 – Трехгранная кость

9 – Полулунная кость

10 – Большая многоугольная кость

11 – Малая многоугольная кость

12 – Ладьевидная кость

13 – Гороховидная кость

14 – Дистальный эпифиз лучевой кости

15 – Шиловидный отросток локтевой кости

16 – Дистальный эпифиз локтевой кости

17 – Сесамовидные кости I пястной кости

Рисунок 6.

Развитие скелета кисти у детей

(М. Хертл, 1990 цит. по Schmid, Moll)

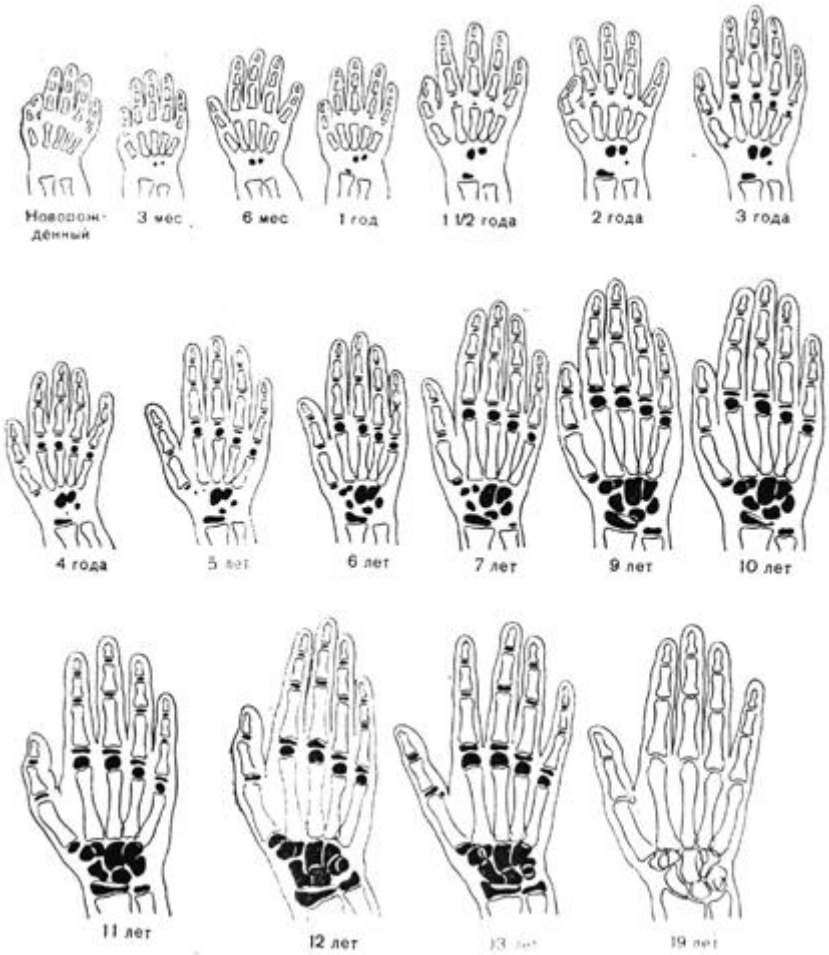

Новорож-
денный
3 мес
6 мес
1 год
1 1/2 года
2 года
3 года
4 года
5 лет
6 лет
7 лет
9 лет
10 лет
11 лет
12 лет

Таблица 10.

Время появления рентгенологических признаков оссификации костей кисти и дистального отдела предплечья у детей и подростков

(Жуковский М.А., Бухман А.И., 1987)

Точки окостенения и синостозы	Возраст появления центров оссификации					
	Мальчики			Девочки		
	Средний	Наиболее ранний	Наиболее поздний	Средний	Наиболее ранний	Наиболее поздний
Головчатая и крючковатая кости	3-4 мес.	1 мес.	10 мес.	2-3 мес.	1 мес.	8 мес.
Дистальный эпифиз лучевой кости	10-12 мес.	6 мес.	24 мес.	8-10 мес.	4 мес.	18 мес.
Эпифизы основных фаланг и пястных костей	15-18 мес.	10 мес.	3 года.	10-12 мес.	8 мес.	2,5 года
Эпифизы средних и концевых фаланг	20-24 мес.	12 мес.	3 года.	12-15 мес.	10 мес.	3 года
Трехгранная кость	3-3,5 г.	18 мес.	5 лет	2-2,5 г.	12 мес.	4 года
Полулунная кость	3,5-4 г.	24 мес.	6 лет	2,5-3 г.	24 мес.	4,5 года
Многоугольные и ладьевидная кости	5,5-6 лет	4года	8 лет	4-4,5 года	3,5 года	6 лет
Дистальный эпифиз локтевой кости	7-7,5 лет	6 лет	10 лет	6-6,5 лет	5 лет	8 лет
Шиловидный отросток локтевой кости	9,5-10 лет	7 лет	12 лет	7,5-8 лет	6 лет	10 лет
Гороховидная кость	11-12 лет	10 лет	13 лет	8,5-9 лет	7 лет	11 лет
Сесамовидные кости в пястно-фаланговом суставе	13,5-14 лет	11 лет	15 лет	11-11,5 лет	9 лет	13 лет
Синостоз в первой пястной кости	15,5-16 лет	14 лет	17 лет	12,5-13 лет	12 лет	15 лет
Синостозы в концевых фалангах	16-16,5 лет	14 лет	18 лет	13,5-14 лет	12 лет	16 лет
Синостозы в основных	16,5-17 лет	14 лет	19 лет	14-15 лет	12 лет	17 лет

фалангах						
Синостозы во II-V пястных костях	16,5-17 лет	14 лет	19 лет	15,5-16 лет	12 лет	17 лет
Синостоз дистального эпифиза локтевой кости	17-18 лет	16 лет	19 лет	15,5-16 лет	13 лет	17 лет
Синостоз дистального эпифиза лучевой кости	18-19 лет	16 лет	20 лет	16,5-17,5 лет	14 лет	18 лет

Таблица 11.

Расчет среднего ожидаемого окончательного роста ребенка.

В зависимости от "костного " возраста производится по формуле:

$$\text{ОЖИДАЕМЫЙ РОСТ} = \frac{\text{ИМЕЮЩИЙСЯ РОСТ (см) X 100}}{\text{Процент от среднего ожидаемого окончательного роста}}$$

Процент от среднего ожидаемого роста находят в таблице в графе "средний", если "костный возраст" соответствует паспортному (±1год); в графе "задержан" при отставании "костного возраста" более, чем на 1 год и в графе "ускорен" при опережении более, чем на год.

РОСТ ДЕТЕЙ, СООТВЕТСТВУЮЩИЙ КОСТНОМУ ВОЗРАСТУ

(в процентах по отношению к окончательному росту)

Костный возраст		Мальчики			Девочки		
годы	мес	Средний	Задержан	Ускорен	Средний	Задержан	Ускорен
6	0	-	68,0	-	72,0	73,3	-
	3	-	69,0	-	72,9	74,2	-
	6	-	70,0	-	73,8	75,1	-
	9	-	70,9	-	75,1	76,3	-
7	0	69,5	71,8	67,0	75,7	77,0	71,2
	3	70,2	72,8	67,6	76,5	77,9	72,2
	6	70,9	73,8	68,3	77,2	78,8	73,2
	9	71,6	74,7	68,9	78,2	79,7	74,2

8	0	72,3	75,6	69,6	79,0	80,4	75,0
	3	73,1	76,5	70,3	80,1	81,3	76,0
	6	73,9	77,3	70,9	81,0	82,3	77,1
	9	74,6	77,9	71,5	82,1	83,6	78,4
9	0	75,2	78,6	72,0	82,7	84,1	79,0
	3	76,1	79,4	72,8	83,6	85,1	80,0
	6	76,9	80,0	73,4	84,4	85,8	80,9
	9	77,7	80,7	74,1	85,3	86,6	81,9
10	0	78,4	81,2	74,7	86,2	87,4	82,8
	3	79,1	81,6	75,3	87,4	88,4	84,1
	6	79,5	81,9	75,8	88,4	89,6	85,6
	9	80,0	82,1	76,3	89,6	90,7	87,0
11	0	80,4	82,3	76,7	90,6	91,8	88,3
	3	81,2	82,7	77,9	91,0	92,2	88,7
	6	81,8	83,2	78,6	91,4	92,6	89,1
	9	82,7	84,9	80,0	91,8	92,9	89,7
12	0	83,4	84,5	80,9	92,2	93,2	90,1
	3	84,3	85,2	81,8	93,2	94,2	91,3
	6	85,3	86,0	82,8	94,1	94,9	92,4
	9	86,3	86,9	83,9	95,0	95,7	93,5
13	0	87,6	88,0	85,0	95,8	96,4	94,5
	3	89,0	-	86,3	96,7	97,1	95,5
	6	90,2	-	87,5	97,4	97,7	96,3
	9	91,4	-	89,0	97,8	98,1	96,8
14	0	92,7	-	90,5	98,0	98,3	97,2
	3	93,8	-	91,8	98,3	98,6	97,7
	6	94,8	-	93,0	98,6	98,9	98,0
	9	95,8	-	94,3	98,8	99,2	98,3
15	0	96,8	-	95,8	99,0	99,4	98,6
	3	97,3	-	96,7	99,1	99,5	98,8
	6	97,6	-	97,1	99,3	99,6	99,0
	9	98,0	-	97,6	99,4	99,7	99,2
16	0	98,2	-	98,0	99,6	99,8	99,3
	3	98,5	-	98,3	99,6	99,9	99,4
	6	98,7	-	98,5	99,7	99,9	99,5
	9	98,9	-	98,8	99,8	99,95	99,7
17	0	99,1	-	99,0	99,9	100,0	99,8
	3	99,3	-	-	-	-	-
	6	99,4	-	-	99,95	-	99,95
	9	99,5	-	-			
18	0	99,6	-	-	100,0		
	3	99,8	-	-			
	6	100	-	-			

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЛОЩАДИ ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА.

Имеется несколько способов определения площади поверхности тела. Наиболее точные данные могут быть получены с помощью номограммы (рис. 7.). Формулы расчета площади поверхности тела исходя из массы тела применимы лишь у детей со средними показателями физического развития (таблица 12.).

Рисунок 7.

Номограмма для вычисления поверхности тела по росту и массе тела.

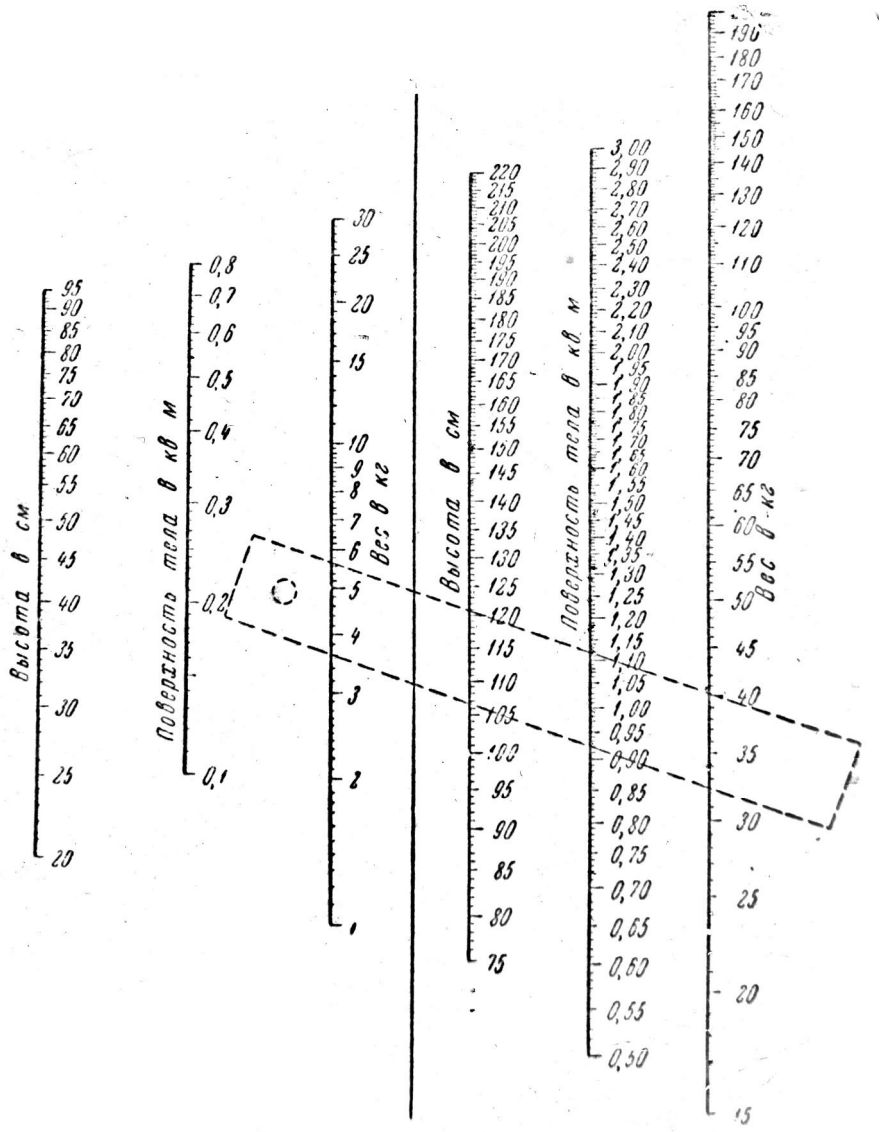


Таблица 12.

Расчет площади поверхности тела в зависимости от массы тела.

(R.E.Behrman,1991).

Масса тела (кг)	Формула расчета площади поверхности тела (кв.м.)
1-5	(0,05 х кг) + 0,05

6-10	(0,04 х кг) + 0,10
11-20	(0,03 х кг) + 0,20
21-70	(0,02 х кг) + 0,40

Таблица 13.

Нормальные показатели липидного обмена у детей Н.У.Тиц, 1997.

Показатель	Пуповинная кровь	0-9 лет	10-14лет	15-19 лет	Взрослые
Общие липиды (г/л)	-	2,4- 7,0	4,5-7,0		
Холестерин (ммоль/л)	1,14-2,79	2,90-5,25	3,08-5,23	2,93 -5,18	3,1-6,9
Триглицериды (ммоль/л)	0,15-1,07	0,34-1,24	0,36-1,48	0,42 -1,67	0,60-3,70
СЖК(ммоль/л)	-	<1,10			0,28-0,89

Таблица 14.

Липопротеины в плазме (William M. Kettyle, Roland A.Arky, 2001).

Липопротеин	Состав (%)				Концентрация в крови после 12-14-часового голодания (мг/дл)	
	Холестерин	Триглицериды	Фосфолипиды	Белок	Мужчины	Женщины
Хиломикроны	3-7	80-95	3-6	1-2	Следы	
ЛПОНП	20-30	50-65	15-20	6-10	50-200	
ЛППП	30-50	30-40	20-25	10-15	10-50	
ЛПНП	51-58	4-10	18-24	18-22	200-300	
ЛПВП	18-25	3-7	24-32	45-55	170-350	220-470

Таблица 15.

Типы первичных наследственных гиперлипопротеидемий.

Тип	Этиология	Клиника	Вид сыворотки	Лабораторная диагностика
Семейная недостаточность липопротеидлипазы.	Редкое заболевание, характеризующееся отсутствием активности липопротеидлипазы.	В типичных случаях проявляется в раннем детстве. Типичны приступообразные боли в животе, панкреатит, гепатоспленомегалия, липемия сетчатки. В тяжелых случаях бывают сухожильные ксантомы. Масса тела нормальная, частота атеросклероза и диабета обычная, но больные редко доживают	Мутная, со сливкообразным слоем	• ХМ -↑↑ • ЛПОНП -N • ЛППП – N • ЛПНП -N • ХОЛ -N или↑ • ТГЛ -↑↑

		до 50 лет.		
Семейная гиперхолестеринемия, подтип А.	Кодоминантный тип наследования, мутации гена рецептора ЛПНП. Распространенность гетерозиготний формы 1:500, гомозиготной – 1:1000000.	При тяжелом течении манифестация в раннем возрасте: ксантомы на коже, сухожилиях, ксантелазмы, ранний атеросклероз. При легком течении манифестация в зрелом возрасте или выявляют только лабораторные изменения. Частота диабета обычная; масса тела нормальная.	Прозрачная	• ХМ - N • ЛПОНП - N • ЛПЛП - N • ЛПНП -↑↑ • ХОЛ -↑↑ • ТГЛ -N
Семейная гиперхолестеринемия подтип В.	То же.	Встречается в основном у взрослых, часто сочетается с избыточной массой тела.	Мутная, без сливкообразного слоя	• ХМ -N • ЛПОНП -↑↑ • ЛПЛП -↑, N • ЛПНП - ↑ • ХОЛ -↑↑ • ТГЛ -↑↑
Семейный дефект апопротеина В100	Мутация гена апопротеина В100 – лиганда рецептора ЛПНП. Распространенность – 1:500.			• ХМ - N • ЛПОНП - N • ЛПЛП - N • ЛПНП -↑↑ • ХОЛ -↑↑ • ТГЛ -N
Семейная дисбеталипопротеидемия.	Мутация гена, кодирующего изоформу Е3 алопротеина Е, в результате снижается связывание липопротеинов с тецептором. Частота мутаций 1:100, но заболевание проявляется у 1-2%, т.к. высока зависимость от питания и образа жизни.	Манифестация в зрелом возрасте: туберозные ксантомы (ладонные и подошвенные реже сухожильные ксантомы, ксантелазмы). Повышена частота диабета, ожирения, рано развивается атеросклероз.	Мутная, без сливкообразного слоя	• ХМ - N,↑ • ЛПОНП - N • ЛПЛП - ↑ • ЛПНП - N • ХОЛ -↑ • ТГЛ -↑
Семейная гипертриглицеридемия.	Генетический дефект не выявлен.	Манифестация в раннем возрасте: чаще имеются только лабораторные признаки реже – боли в животе, связанные с приемом жирной пищи; гепатомегалия, ранний атеросклероз. Повышена частота диабета и ожирения.	Мутная, без сливкообразного слоя.	• ХМ - N • ЛПОНП -↑↑ • ЛПЛП - N • ЛПНП -N • ХОЛ -N или ↑ • ТГЛ -↑↑ • часто ↑ мочевая кислота
Семейная гиперлипопротеидемия.	Разные дефекты или их комбинации.	Манифестация в зрелом возрасте: типичны гепатомегалия, спленомегалия,	Мутная, со сливкообразным слоем.	• ХМ - ↑↑ • ЛПОНП -↑↑ • ЛПЛП - N • ЛПНП -N

		эруптивные ксантомы, липидная инфильтрация сосудов сетчатки, панкреатит. Частота диабета и ожирения повышена, атеросклероза – обычная.		• ХОЛ -N или ↑ • ТГЛ -↑↑
Семейная смешанная гиперлипопротеидемия	Моногенный тип наследования, но дефект не выявлен. Типична избыточная продукция апопротеина В100, распространенность 1:250	Повышен риск атеросклероза, ксантомы не характерны. Часто сочетается с ожирением, II типом сахарного диабета.	Мутная, без сливкообразного слоя.	• ХМ - N или↑ • • ЛПОНП -↑↑ • ЛППП - ↑ • ЛПНП -↑ • ХОЛ -N или↑ • ТГЛ - N или↑

Таблица 16.

Возрастные показатели гемограммы у детей (А.Ф. Тур, Н.П. Шабалов, 1970) (M ± σ)

Возраст детей	Эритроциты, 10^{12}/л	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, 10^{9}/л	Лейкоцитарная формула в %					Ретикулоциты, ‰
				Палочкоядерные	Сегментоядерные	Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы	
1-й час	5,94±0,71	208±23	16,0±4,4	5,9±5,4	61,7±10,3	24,7±8,6	6,3±3,2	3,0±2,0	28,0±15,0
3-й день	5,92±0,68	212±20	11,5±3,7	3,8±2,8	52,5±11,0	31,1±9,2	10,1±4,2	3,7±2,0	20,0±10,2
5-й день	5,74±0,63	194±19	10,8±2,9	3,2±1,9	43,2±10,8	40,3±9,6	10,4±4,0	3,9±2,1	12,0±5,7
2-я нед.	5,4±0,6	188±20	11,2±2,9	2,5±1,6	36,9±10,6	47,9±9,9	10,5±4,3	4,1±2,2	8,2±3,8
1 месяц	4,7±0,58	145±21	10,0±2,4	2,0±1,1	28,0±11,0	58,0±12,0	8,0±3,8	4,0±2,2	7,9±3,0
3 мес.	4,2±0,43	123±12	9,2±1,9	2,0±1,2	27,0±9,0	61,0±10,0	7,0±3,0	3,0±2,0	8,8±3,7
6 мес.	4,2±0,4	125±10	9,0±2,3	2,0±1,2	30,0±10,0	58,0±11,0	7,0±3,1	3,0±2,0	6,8±2,9
9 мес.	4,2±0,42	120±10	9,0±1,9	2,0±1,2	32,0±10,0	56,0±10,0	7,0±3,0	3,0±2,0	8,1±3,6
1 год	4,3±0,4	120±11	8,9±2,1	2,0±1,2	33,0±10,0	55,0±11,0	7,0±3,0	3,0±2,2	7,9±3,8
2 года	4,2±0,20	121±11	8,9±2,3	2,0±1,0	38,0±10,0	49,0±12,0	7,0±2,0	4,0±3,0	6,7±3,3
3 года	4,2±0,22	122±11	8,5±2,2	2,0±1,0	43,0±11,0	45,0±11,0	6,0±2,0	4,0±3,0	6,8±3,5
4 года	4,2±0,20	123±11	7,9±1,9	2,0±1,0	44,0±10,0	43,0±10,0	6,0±2,0	4,0±2,0	6,7±3,3
5 лет	4,2±0,21	124±10	7,9±1,9	2,0±1,0	45,0±10,0	43,0±10,0	6,0±3,0	4,0±2,0	6,3±2,9
6 лет	4,3±0,22	124±11	7,5±1,7	2,0±1,0	48,0±10,0	40,0±10,0	6,0±3,0	4,0±2,0	7,0±3,4
7 лет	4,2±0,18	125±10	7,6±1,7	2,0±1,0	48,0±9,0	41,0±9,0	6,0±2,0	3,0±2,0	6,1±3,6
8 лет	4,4±0,18	127±11	7,3±1,6	2,0±1,0	50,0±9,0	39,0±10,0	6,0±2,0	3,0±2,0	6,8±3,0
9 лет	4,3±0,20	126±11	7,2±1,5	2,0±1,0	51,0±8,0	38,0±8,0	6,0±2,0	3,0±1,5	6,0±2,2
10 лет	4,4±0,19	128±10	7,3±1,5	2,0±1,0	51,0±8,0	38,0±8,0	6,0±2,0	3,0±2,0	6,6±3,4
11 лет	4,4±0,19	127±13	7,1±1,7	2,0±1,0	51,0±6,0	38,0±8,0	6,0±3,0	3,0±2,0	6,6±2,8
12 лет	4,4±0,21	130±12	7,1±1,5	2,0±1,0	52,0±8,0	37,0±8,0	6,0±2,0	3,0±2,0	6,1±2,5
13 лет	4,4±0,22	130±13	6,7±1,3	2,0±1,0	52,0±7,0	37,0±7,0	6,0±2,0	3,0±2,0	6,4±3,0
14 лет	4,4±0,20	133±12	6,8±1,4	2,0±1,0	53,0±7,0	36,0±8,0	6,0±2,0	3,0±2,0	6,0±2,9
15 лет	4,6±0,21	132±12	7,1±1,5	2,0±1,0	53,0±8,0	37,0±8,0	6,0±3,0	3,0±2,0	6,0±2,4

В ряде случаев удобнее пользоваться абсолютными значениями отдельных клеток для оценки степени цитоза (-пении) (таблица 17.).

Таблица 17.

Дифференциальный подсчет лейкоцитов: референтные пределы

(Тиц Н.У., 1997)

Возраст	Нейтрофилы			Эозинофилы	Базофилы	Лимфоциты	Моноциты
	Общие	Палочк.	Сегмент.				
1-4 нед	1800-5400			200		2900-9100	700
6 мес	1000-8500			300		4000-13500	600
1 год	1500-8500			300		4000-10500	600
2 года	1500-8500			0-700	0-200	3000-9500	0-1000
4 года	1500-8500	0-1000	1500-7500	0-700	0-200	2000-8000	0-800
6 лет	1500-8000	0-1000	1500-7000	0-700	0-200	1500-7000	0-800
10 лет	1800-8000	0-1000	1800-7000	0-600	0-200	1500-6500	0-800
21 год	1800-7700	0-700	1800-7000	0-500	0-200	1000-4800	0-800

Пределы репрезентативности 95%. Величины даны как число клеток на микролитр. В единицах СИ число клеток выражается в 10^9/л.

Таблица 18.

Некоторые биохимические показатели крови здоровых детей.

(Н.У.Тиц,1997).

Показатель	В о з р а с т						
	Пуповинная	I сутки	1 неделя	1год	1-2года	Более 3 лет	Взрослые
Белок общий	(рефрактометрия , г/л)						
	48-80	46-70	44-76	51-73	56-75	60-80	64-83
Альбумин	(электрофорез)						
	56 - 76% (30-50 г/л)						
α-глобулин,	2 - 7 % (1-3 г/л)						
β_1-глобулин	4 - 12 % (6-10 г/л)						
β_2-глобулин	8 - 18 % (7-11 г/л)						
γ-глобулин	3 - 12 % (8-16 г/л)						
Билирубин общий	(спектрофотометрия, мкмоль/л)						
	ниже 34,2	ниже 102,6	ниже 205,2	3,4 - 17,1			
Билирубин связанный (непрямая реакция)	(спектрофотометрия, мкмоль/л)						
	0 - 3,4						
Галактоза	(ферментный метод, ммоль/л)						
	0,11 - 0,28						

Креатинин	(ферментный метод)					
мг/%	0,6-1,2	0,3 - 1,0	0,2- -0,4	0,3- 0,7	0,5- 1,0	0,6- 1,1
мкмоль/л	53-106	27-88	18-35	27-62	44-88	44-97
Лактат	(колориметрия)					
	венозная кровь- 4,5-19,8мг/% (0,5-2,2ммоль/л)					
	артериальная кровь-4,5-14,4мг/% (0,5-1,6ммоль/л)					
Мочевая кислота				4,5-8,2мг/%		
				0,27-0,48 ммоль/л		
Мочевина	(ферментный метод)					
мг/%	45-86	8,6-25,7	10,7-38,5			15-38
ммоль/л	7,5- 14,3	1,1-8,9	1,8 - 6,4			2,5- 6,4
Пируват	(колориметрия)					
мг/%	0,3-0,9					
ммоль/л	0,03-0,10					
Холестерин	(колориметрия)					
общий мг/%	45-100	53-135	70- 175	120- 200	120- 210	140- 310
ммоль/л	1,17 - 2,59	1,37-3,5	1,81-4,53	3,11-5,18	3,11-5,44	3,63-8,03

Таблица 19.

Уровни некоторых электролитов и микроэлементов в крови у здоровых детей. (Н.У.Тиц, 1997).

Показатель	Единицы измерения	Возраст				
		Новорожденные	1год	2-6лет	7-14лет	Взрослые
Железо	мг/%	100-250	40-100	50-120		40-160
	мкмоль/л	17,9-44,7	7,2 - 17,9	8,95-21,48		7,16-28,6
Калий	ммоль/л	3,7-5,9	4,1 - 5,3		3,4-4,7	3,5-5,1
Магний	ммоль/л	0,5-0,9	0,8+-0,12		0,8+-0,1	0,65+-0,5
Медь	мкмоль/л	-	3,1-11	14,3-30	12,6-25	11-24
Натрий	ммоль/л	134-146	139-146	138-146		136-146
Хлориды	ммоль/л	96-104	96-110	98-106		

Таблица 20.

Классификация тимомегалии по величине кардиотимикоторакального индекса (КТТИ*) (Кузьменко Л. Г., 1988).

Степень тимомегалии	Возраст		
	до 3 лет	3-6 лет	7-14 лет

I	0,33-0,37	0,28-0,36	0,25-0,29
II	0,37-0,42	0,36-0,39	0,29-0,34
III	>0,42	>0,39	>0,34

*- Примечание: КТТИ=ШСрТ/ШГрК, где

ШСрТ – ширина срединной тени на уровне бифуркации трахеи;

ШГрК – ширина грудной клетки, измеренная по внутреннему краю ребер на уровне купола диафрагмы.

УС-визуализация тимуса

V тимуса= ДхШхВх0,5

M (рассчетная масса) тимуса = Vх0,7

Для детей 1 года жизни M < 15 - норма

M = 15-29,9–требует дополнительного исследования

M ≥ 30 – несомненная тимомегалия

С П И С О К Л И Т Е Р А Т У Р Ы

1. Ариас Ф.(Fernando Arias). Беременность и роды высокого риска. М., Медицина, 1989.
2. Балаболкин М.И. Эндокринология. М., «Универсум паблишинг», 1998.
3. Баранов В.Г., Нечай А.И. Синдром Иценко-Кушинга. Л., «Медицина», 1988.
4. Берман Р.Е., Воган В.К. (Richard E. Behrman, Viktor C.Vaughan). Педиатрия, кн.I. Перевод с английского, М., Медицина,1991.
5. Блунк В. (Willi Blunk). Детская эндокринология. Перевод с немецкого, М., Медицина,1981.
6. Богданович В.Л. Интенсивная и неотложная терапия в эндокринологии. М., «Медицинская книга», 2000.
7. Бодяжина В.И., Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М., «Медицина», 1990.
8. Браверман Л.И. (Lewis E.Braverman). Болезни щитовидной железы. Перевод с английского, М., «Медицина», 2000.
9. Вельтищев Ю.Е. Рост ребенка: закономерности, нормальные вариации, соматотипы, нарушения и их коррекция. Москва, 2000.
10. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М., «Медицинское информационное агенство», 1998.

11. Воронцов И.М. Закономерности физического развития детей и методы его оценки. Ленинград, ЛПМИ,1986.
12. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. СПб., «Фолиант», 1998.
13. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. М.,Медицина, 1992.
14. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы. М., «Медицина», 2000.
15. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. М., «Индекс Принт», 1998.
16. Дедов И.И. Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы. М., 1995.
17. Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. СПб., «Специальная литература», 1996.
18. Зубовский Г.А. Ультразвуковая диагностика и электроакупунктура. М., Медицина, 1992.
19. Йен С.С.К., Джаффе Р.Б. (Samuel S.C. Yen, Robert B. Jaffe). Репродуктивная эндокринология. В 2 томах. М., «Медицина», 1998.
20. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей и подростков. М., «Медицина», 1996.
21. Кеттайл В.М., Арки Р.А. (William M. Kettyle, Ronald A.Arky) Патофизиология эндокринной системы. Перевод с английского, СПб, «Невский диалект», 2001.
22. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб, «Питер», 1999.
23. Козлова С.И., Демикова Н.С. и соавт. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М., «Практика», 1996.
24. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. М., МИА, 1998.
25. Кон Р.М., Рот К.С. (Robert M.Cohn,Karl S.Roth). Ранняя диагностика болезней обмена веществ. Перевод с английского, М.,Медицина, 1986.
26. Кузьменко Л.Г. Синдром увеличенного тимуса у детей первых лет жизни. Автореф. дисс. д.м.н., Москва, 1988.
27. Лавин Н. (Norman Lavin) Эндокринология. М., «Практика», 1999.
28. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. СПб, Фолиант, 1999.
29. МакДермотт М.Т. (Michael T. McDermott). Секреты эндокринологии. Перевод с английского, 2-е издание, СПб., «Невский диалект», 2001.
30. Марова Е.И. Нейроэндокринология. Ярославль, «ДИА-пресс», 1999.
31. Моррей Дж. П. (Jeffrey P. Morray). Интенсивная терапия в педиатрии, в 2 томах. М., «Медицина», 1995.
32. Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Генетика в клинической медицине. СПб., ВмедА, 2001.
33. Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б. Хирургические болезни репродуктивной системы и секстрансформационные операции. М., Медицина, 2000.
34. Розен В.В. Основы эндокринологии. Издательство Московского универсистета, 1994.

35. Семичева Т.В. Гипоталамо-гипофизарные нарушения в патологии пубертатного периода. Заместительная терапия гипоталамо-гипофизарной недостаточности. М., 2001.
36. Скородок Л.М., Савченко О.Н. Нарушения полового развития у мальчиков. М., Медицина, 1984.
37. Старкова Н.Т. Руководство по эндокринологии. Спб., «Питер», 1996.
38. Теппермен Дж., Теппермен Х. (Jay Tepperman, Helen M. Tepperman). Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Перевод с английского, М.,Мир, 1989.
39. Тиктинский О.Л. Андрология, «Медиа Пресс», 1999.
40. Тиц Н.У. (Norbert W.Tietz). Энциклопедия клинических лабораторных тестов. Перевод с английского, М., «Лабинформ», 1997.
41. Тур А.Ф., Шабалов Н.П. Кровь здоровых детей разных возрастов. Ленинград, Медицина, 1979.
42. Хертл М. (Michael Hertl) Дифференциальная диагностика в педиатрии. В 2 томах. Перевод с немецкого, М., «Медицина», 1990.
43. Цыб А.Ф., Паршин В.С., Горобец В.Ф. Определение объема щитовидной железы у детей и подростков методом ультрасонографии. Педиатрия, 1990, N 5, стр. 51-55.
44. Цыбулькин Э.К. Неотложная помощь в педиатрии. Л., «Медицина», 1987.
45. Шабалов Н.П. (ред). Лабораторная диагностика и функциональные пробы в детской эндокринологии. СПб., «Специальная литература», 1996.
46. Шабалов Н.П. Неонатология. В 2 томах. СПб., «Специальная литература», 1997.
47. Шабалов Н.П. Детские болезни. Санкт-Петербург, «Питер», 1999.
48. Н.П.Шабалов, Ю.В.Цвелев и соавт. Основы перинатологии. Москва, МЕДпресс-информ, 2002.
49. Шилин Д.Е. Синдром гиперандрогении: принцип построения рабочей классификации. Проблемы эндокринологии, 1992, N 3, стр. 31-35.
50. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. СПб., ЭЛБИ, 2001.
51. Эйдельман С, Перспективы диагностики и лечения сахарного диабета, М, 1999.
52. Юрьев В.В., Симаходский А.С. и соавт. Рост и развитие ребенка. СПб., издание СПбГПМА, 2000.
53. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Calcium Reguirements of Infants, Children and Adolescents. Pediatrics, Vol.5, 1999.
54. Auxologie mйthode et sйquences, Paris-Lyon, 1997, s.205.
55. Albertsson-Wikland K, Rosenberg S., Reproducibility of 24-hour growth hormone profiles in children. Acta Endocrinol, 1991, pp 23-28.
56. Delang F.et al. European Journal of Endocrinology, 1997
57. Genentech lns, National Center for Health Statistics, США
58. Ferriman D., Qalwey Y. Clinical assesment of body hair growth in women. J.

Clin. Endocrinol. Metabol., 1961, Vol.21.
59. Kannan C.R. The Adrenal Gland. Plenum medical book company, New York-London,1991.
60. S.A. Kaplan, Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology. Philadelphia, 1982
61. Ranke Mishpel B. (Ed). Functional Endocrinologie Diagnostics in Children and Adolescets. Mannheim, 1992.
62. Dr. Michel Sempй et al. Auxologie mйthode et sйquences, Paris-Lyon, 1997, s.205.
63. Neu Andreas. Sonographie Size of Endokrine Tisse Mannheim,1992.
64. Tanner J.M. Bpook C.G.,Blackwell S.P. Endokrinology of puberty,1981.
65. Hesse H., Endokrinologie des Kinder- und Jugendalters. Leirzig,1982.
William M. Kettyle, Roland A.Arky. Endocrine pathjphysiology, Philadelphia, 2001.