

Справочник педиатра *по детской эндокринологии*

В. А. Петеркова, А. В. Витебская, Н. А. Геппе



В. А. Петеркова, А. В. Витебская, Н. А. Геппе

**СПРАВОЧНИК
ПЕДИАТРА ПО ДЕТСКОЙ
ЭНДОКРИНОЛОГИИ**

Москва
2016

УДК 616.4-053,2(035)

ББК 57.334.15я2

П29

П29 Справочник педиатра по детской эндокринологии: Методическое пособие / Петеркова В. А., Витебская А. В., Геппе Н. А. и др. – М.: Верди, 2016. – 140 с.

Книга подготовлена совместно педиатрами и детскими эндокринологами. В ней освещены основные эндокринные заболевания детского возраста, дана справочная информация о принципах диагностики и лечения. Авторы стремились помочь педиатрам в их каждодневной практике в выявлении ранних проявлений эндокринных заболеваний и в осуществлении диспансеризации детского населения, которой в нашей стране уделяется большое внимание. Справочник демонстрирует взаимодействие педиатра и детского эндокринолога.

Создание и издание Справочника осуществлено при финансовой поддержке российской благотворительной программы помощи детям с заболеваниями эндокринной системы «Альфа-Эндо». Программа «Альфа-Эндо» финансируется АО «Альфа-Банк» и проводится Фондом поддержки и развития филантропии «КАФ» совместно с ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (интернет-сайт программы: www.alfa-endo.ru).

Помощь в издании оказали ООО «Асцензия Диабетическая продукция», представительство компании «Бектон Дикинсон Б.В» и АО «Астеллас Фарма».

Издание предназначено для бесплатного распространения.

ISBN 978-5-906399-03-8



УДК 616.4-053,2(035)

ББК 57.334.15я2

© Коллектив авторов, 2016

ISBN 978-5-906399-04-5

Авторский коллектив:

ПИТЕРКОВА Валентина Александровна – член-корр. РАН, д. м. н., профессор, директор Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр», главный детский эндокринолог МЗ РФ.

ВИТЕБСКАЯ Алиса Витальевна – к. м. н., заведующая детским эндокринологическим отделением Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

ГЕППЕ Наталья Анатольевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

ДРОНОВ Иван Анатольевич – к. м. н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

МАЛАХОВ Александр Борисович – д. м. н., профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

ПИСАРЕВА Елена Александровна – к. м. н., врач – детский эндокринолог детского эндокринологического отделения Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

ПОДЧЕРНЯЕВА Надежда Степановна – д. м. н., профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

СОКРАЩЕНИЯ

АД – артериальное давление
АГС – адреногенитальный синдром
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
АТ – антитела
АФП – альфа-фетопропротеин
ВГВ – вирусный гепатит В
ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон
ДГЭАС – дегидроэпиандростерон
ИМТ – индекс массы тела
ИФР – инсулиноподобный фактор роста 1
КТ – компьютерная томография
КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон
КФК – креатинфосфокиназа
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛОР – ларингооторинолог
ЛФК – лечебная физическая культура
МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПТГ – паратгормон
РГР – рилизинг-гормон гормона роста
рГР – рекомбинантный гормон роста
рТТГ – рецептор ТТГ
СТГ – соматотропный гормон, гормон роста
Т3 – трийодтиронин
Т4 – тироксин
ТГ – тиреоглобулин
ТПО – тиреопероксидаза
ТРГ – тиреотропин-рилизинг-гормон
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХЕ – хлебные единицы
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
ЦНС – центральная нервная система
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиограмма, электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиограмма, эхокардиография
SDS – число стандартных отклонений (standard deviation score)

СОДЕРЖАНИЕ

1. Физическое развитие детей	6
2. Масса тела детей	21
3. Нарушения углеводного обмена	32
4. Заболевания щитовидной железы	53
5. Нарушения кальций-фосфорного обмена	67
6. Нарушения полового созревания	78
7. Заболевания надпочечников	88
8. Нарушения водно-электролитного обмена	99
9. Эндокринные нарушения при соматических заболеваниях	108
10. Лечение интеркуррентных заболеваний, вакцинация, диспансерное наблюдение и социальная адаптация пациентов с эндокринными заболеваниями	121
Литература	139

1

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ

1.1. Особенности роста в различные возрастные периоды

Наибольшее влияние на процессы роста оказывает соматотропный гормон (СТГ, гормон роста), секретируемый гипофизом. Гипофиз – железа внутренней секреции, расположенная в основании мозга, состоящая из аденогипофиза и нейрогипофиза. Аденогипофиз наряду с СТГ вырабатывает тропные гормоны, «руководящие» работой других эндокринных желез (рис. 1.1): тиреотропный гормон (ТТГ), аденокортикотропный гормон (АКТГ), пролактин, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) (см. разделы «Заболевания щитовидной железы», «Нарушения полового созревания», «Заболевания надпочечников»). Нейрогипофиз секретирует вазопрессин и окситоцин (см. раздел «Нарушения водно-электролитного обмена»).

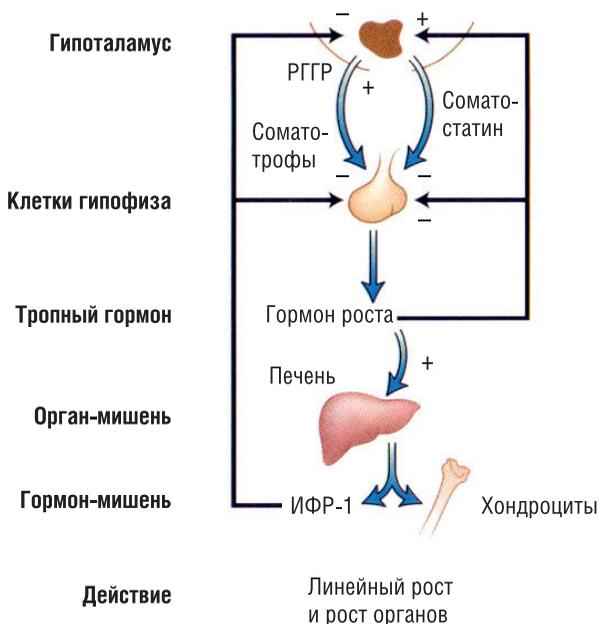


Рисунок 1.1. Схема регуляции секреции гормона роста (соматотропного гормона) (из: Кроненберг, 2010). ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1; РГГР – рилизинг-гормон гормона роста

Основная функция СТГ – ростостимулирующая, которая опосредуется через секрецию инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1).

Врачебное наблюдение за ребенком обязательно включает оценку его физического развития. В различные периоды жизни процесс роста зависит не только от СТГ, но и от множества других экзогенных и эндогенных факторов, поэтому рост может служить индикатором общего состояния ребенка. Скорость роста максимальна на первом году жизни и составляет около 20–30 см в год. На втором году она снижается до 10–15 см в год. В последующие годы рост замедляется до 4–6 см в год. В период полового созревания наблюдается выраженное ускорение (пубертатный ростовой скачок), когда за год подростки могут вырасти на 10 см и более.

На первом году жизни рост необходимо измерять ежемесячно, затем 1–2 раза в год и обязательно фиксировать полученные результаты в амбулаторной карте пациента.

Правила измерения роста:

- с помощью ростомера (стадиометра) с точностью до 0,1 см;
- в положении стоя (до 2 лет – лежа) (рис. 1.2–1.3);
- в утреннее время (вечером значение роста может быть ложно занижено вследствие статических нагрузок, испытываемых в течение дня);
- ребенок стоит, равномерно опираясь на обе стопы, пятки соединены вместе, колени разогнуты;
- затылок, лопатки, ягодицы, пятки касаются ростомера;
- плечи опущены, голова расположена по срединной линии;
- линия, соединяющая наружный угол глаза и центр наружного слухового прохода, расположена горизонтально;
- результат оценивают по графикам роста или центильным таблицам для соответствующего возраста и пола ребенка (рис. 1.4–1.5).

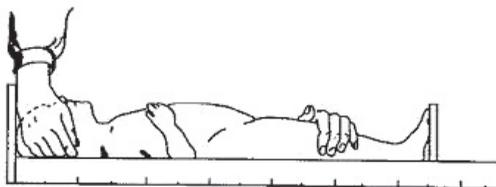


Рисунок 1.2. Измерение роста ребенка до 2 лет

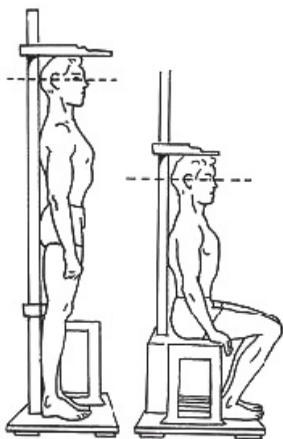


Рисунок 1.3. Измерение ребенка старше 2 лет

Нормативы роста

Несмотря на возможные антропометрические особенности детей различной расово-этнической принадлежности, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) с 2007 г. рекомендует использовать единые стандарты (<http://www.who.int/childgrowth/ru>, <http://www.who.int/growthref/ru>).

Нормативы роста могут быть представлены в виде графиков роста или таблиц, построенных с указанием числа стандартных отклонений от среднего – SDS (–2; 0; +2) или центилей (3%; 50%; 97%), в которых средний показатель роста для данного возраста и пола соответствует 0 (50-й центиль), нижняя граница нормы соответствует SDS = –2 (т. е. на 2 стандартных отклонения ниже среднего, что соответствует 3-му центилю), а верхняя – SDS = +2 (т. е. на 2 стандартных отклонения выше среднего, что соответствует 97-му центилю).

До 2-летнего возраста измерение роста/длины тела, согласно Рекомендациям ВОЗ, следует проводить в положении лежа, а с 2 лет – стоя. Рост, измеренный стоя, примерно на 1 см меньше, чем в положении лежа.

При оценке роста ребенка необходимо учитывать наследственность. На основании роста родителей можно рассчитать целевой рост ребенка.

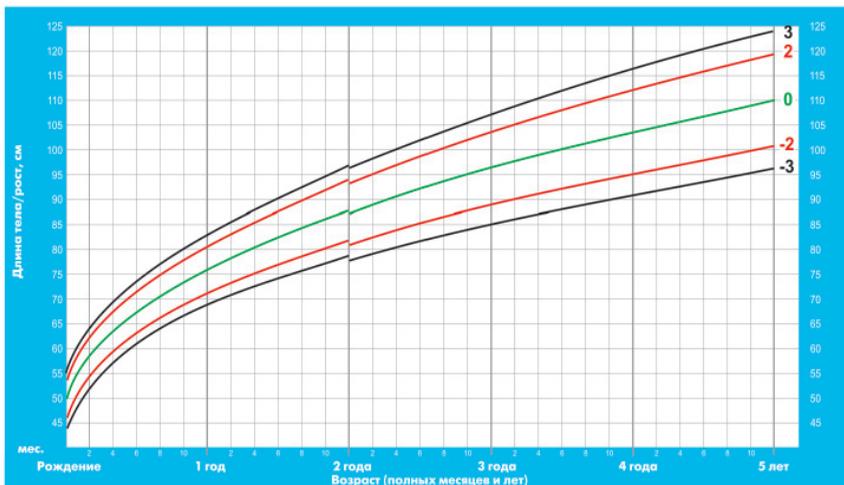
Расчет целевого роста детей (отражает наследственность)

Целевой рост для мальчиков (см) = $(\text{рост отца} + \text{рост матери} + 12)/2 \pm 10$

Целевой рост для девочек (см) = $(\text{рост отца} + \text{рост матери} - 12)/2 \pm 10$

Длина тела/рост мальчиков

С рождения до 5 лет



Длина тела/рост девочек

С рождения до 5 лет

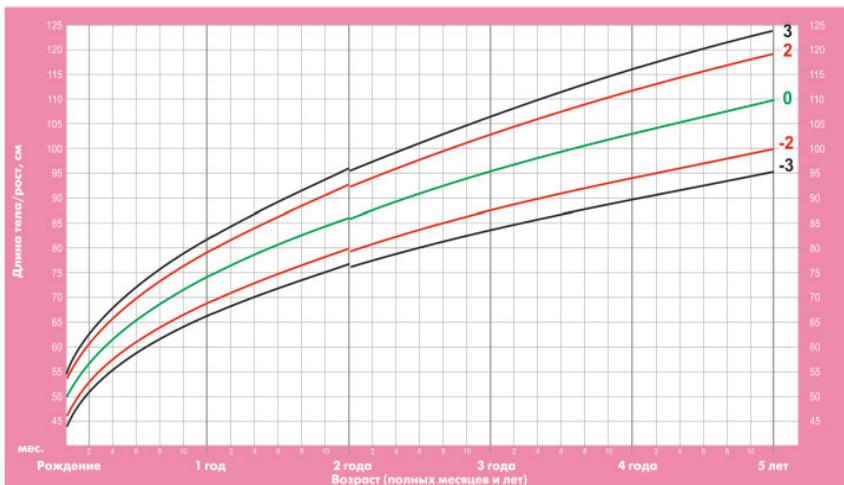
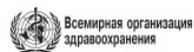


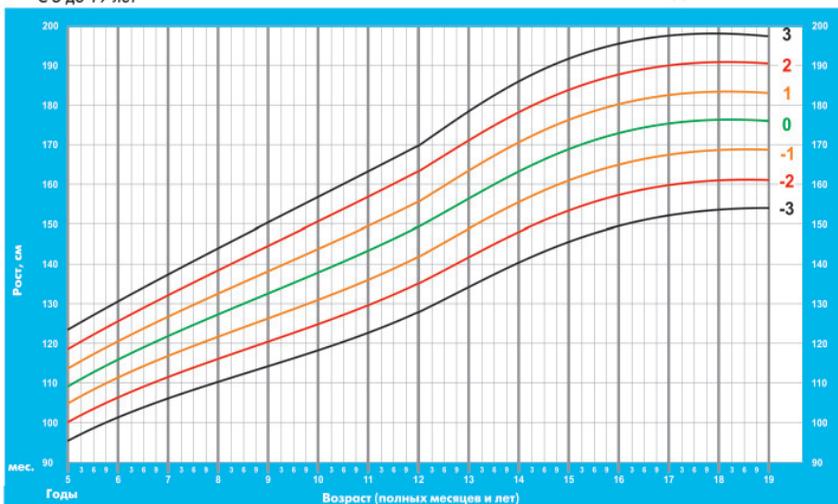
Рисунок 1.4. Нормативы длины тела/роста для мальчиков и девочек до 5 лет [13].
Числа справа от кривых – число стандартных отклонений (SDS)

Рост мальчиков

С 5 до 19 лет



Всемирная организация
здравоохранения



Рост девочек

С 5 до 19 лет



Всемирная организация
здравоохранения

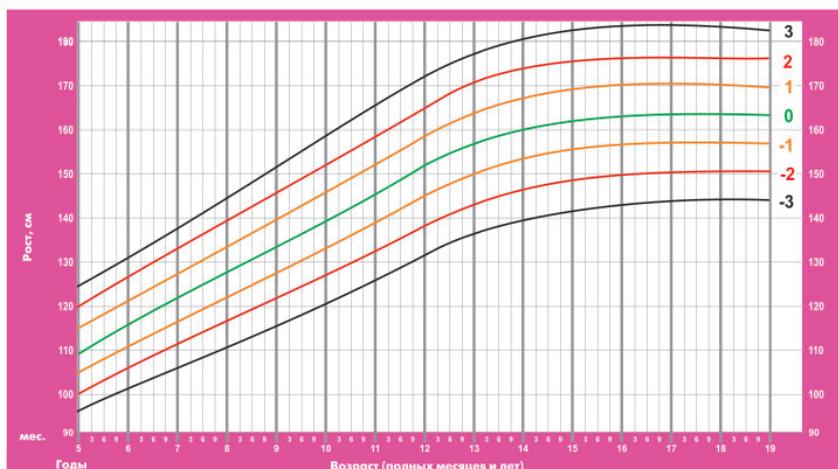


Рисунок 1.5. Нормы роста для мальчиков и девочек 5–19 лет [16]. Числа справа от кривых – число стандартных отклонений (SDS)

1.2. Диагностика нарушений роста

Критерии нарушений роста

- Задержка роста:
SDS роста < -2 (ниже 3-го центиля).
- Высокорослость:
SDS роста $> +2$ (выше 97-го центиля).

Если рост ребенка выходит за пределы нормы, требуется уточнение причин задержки роста или высокорослости. Необходимо построение индивидуального графика роста по результатам измерения ребенка, зафиксированным в медицинской документации, и проведение обследования с участием педиатра и детского эндокринолога.

Показания для направления к детскому эндокринологу

- Низкорослость, задержка роста (SDS роста < -2 , т. е. рост ниже нормы).
- Высокорослость (SDS роста $> +2$, т. е. рост выше нормы).
- Скорость роста ниже 4 см в год.

1.3. Нарушения роста

Причины задержки роста/низкорослости

- Семейная низкорослость.
- Конституциональная задержка роста.
- Соматогенная задержка роста (патология сердца, легких, почек, желудочно-кишечного тракта, системные заболевания и т. п.).
- Синдромальная задержка роста (синдром Шерешевского – Тернера, синдром Нунан, синдром Рассела – Сильвера и др.).
- Хондродисплазии.
- Гипотиреоз.
- Гипофизарный нанизм (недостаточность СТГ), гипопитуитаризм (недостаточность нескольких гормонов гипофиза).
- Психосоциальная задержка роста (депривационный нанизм).

Семейная низкорослость (МКБ-10: E34.3) может быть заподозрена по результатам сбора семейного анамнеза и построения графика роста. Кривая роста такого ребенка на графике идет параллельно нижней границе нормы (рис. 1.6, г), что согласуется с ростом родителей, также соответствующим нижней границе нормы (150–155 см для женщин, 160–165 см для мужчин). Конечный рост ребенка, как правило, соответствует росту родителей.

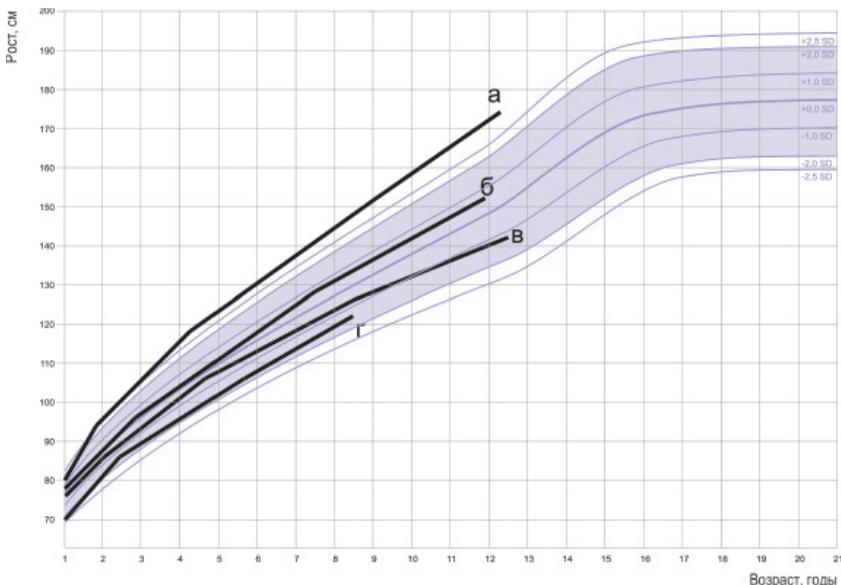


Рисунок 1.6. Графики роста при различных вариантах нормы:

а – семейная высокорослость (ребенок растет по верхней границе нормы в течение длительного времени); *б* – средний рост; *в* – конституциональная задержка роста и полового созревания (до 9 лет у ребенка нормальная скорость роста, с 9 лет отмечено уменьшение скорости роста в пределах нормальных значений на фоне отсутствия полового созревания); *г* – семейная низкорослость (ребенок растет по нижней границе нормы в течение длительного времени). *SD* – стандартное отклонение

Конституциональная задержка роста (МКБ-10: E34.3) обусловлена относительно поздними сроками наступления полового созревания. Такие дети имеют отсроченный ростовой скачок, из-за чего временно отстают от сверстников. С наступлением полового созревания скорость роста нормализуется (рис 1.6, в). Конечный рост не страдает. Однако в ряде случаев, когда есть члены семьи небольшого роста, эту форму бывает сложно дифференцировать от семейной низкорослости.

Соматогенная задержка роста (МКБ-10: N25.0, K90.0, E24.2 и др.) может развиваться вследствие тяжелых заболеваний органов дыхания, сердца, желудочно-кишечного тракта, почек и системных заболеваний соединительной ткани, влияющих на общее состояние ребенка (рис. 1.7, б). Задержка роста может быть вызвана самим заболеванием или его лечением, особенно при применении глюкокортикоидов (см. раздел «Эндокринные нарушения при соматических заболеваниях»).

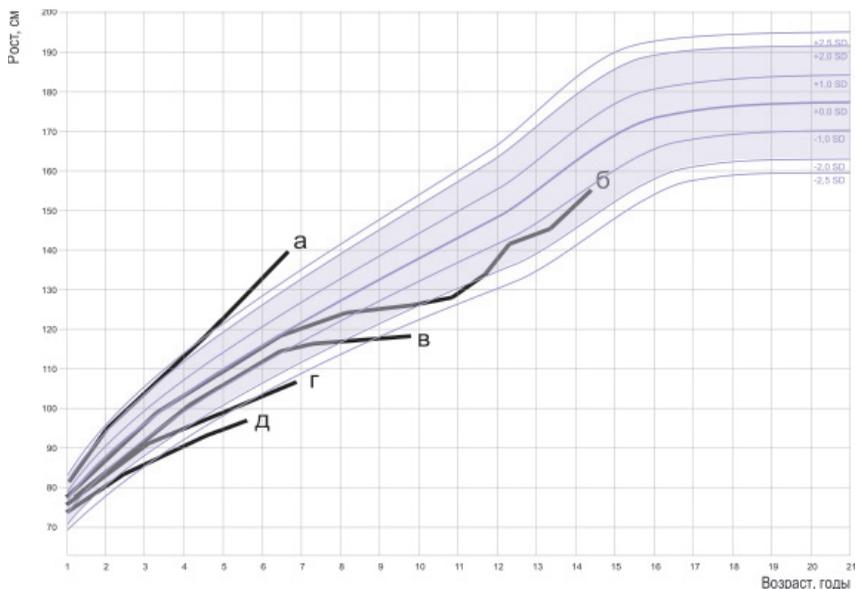


Рисунок 1.7. Графики роста при различных заболеваниях:

а – преждевременное половое развитие (скачок роста за счет секреции половых гормонов с 4 лет); *б* – соматогенная задержка роста у пациента с системным заболеванием соединительной ткани (заболел в 6 лет, назначена терапия глюкокортикоидами, в 11 лет – ремиссия заболевания, позволившая снизить дозы глюкокортикоидов, в 12 лет – начало полового созревания, пубертатный ростовой скачок, 12,5–13,5 лет – рецидив заболевания); *в* – задержка роста у пациента с приобретенным дефицитом СТГ вследствие опухоли головного мозга (краниофарингиомы); *г* – синдромальная задержка роста при синдроме Шерешевского – Тернера; *д* – врожденный дефицит СТГ. SD – стандартное отклонение

Синдромальная задержка роста (МКБ-10: Q96, Q87.1) – патогномоничный признак синдрома Шерешевского – Тернера (рис. 1.7, г), синдрома Нунан, синдрома Рассела – Сильвера и других наследственных синдромов, заподозрить

которые можно на основании сочетания низкорослости с типичными стигмами дизэмбриогенеза.

Хондродисплазии (МКБ-10: Q77.0–Q77.9) характеризуются диспропорциональной задержкой роста, т. е. изолированным укорочением отдельных частей тела. Например, деформация и укорочение бедер и плеч при ахондроплазии и т. п.

Гипотиреоз (снижение функции щитовидной железы) (МКБ-10: E03.0–E03.9) в детском возрасте может приводить к задержке роста в сочетании с задержкой психомоторного развития (см. раздел «Заболевания щитовидной железы»).

Гипофизарный нанизм (недостаточность СТГ), **гипопитуитаризм** (недостаточность нескольких гормонов гипофиза) (МКБ-10: E23.0, E23.1, E89.3) развиваются вследствие врожденного дефекта синтеза гормона (рис. 1.7, д) или при поражении гипофиза в результате роста опухоли (рис. 1.7, в), кровоизлияния, оперативного вмешательства, химио- и лучевой терапии и т. п.

Составляющие гипопитуитаризма

- Дефицит СТГ.
- Вторичный гипотиреоз.
- Вторичный гипокортицизм.
- Вторичный гипогонадизм (гипогонадотропный гипогонадизм).
- Несахарный диабет (недостаточность антидиуретического гормона).

Психосоциальная задержка роста (депривационный нанизм) (МКБ-10: E34.3) обусловлена плохой психологической атмосферой, в которой растет ребенок.

Причины высокорослости

- Семейная высокорослость.
- Синдромальная высокорослость (синдром Марфана, гомоцистеинемия, синдром Клайнфельтера, синдром Сотоса и т. п.).
- Преждевременное половое созревание.
- Акромегалия (повышенная секреция СТГ).

Семейную высокорослость (МКБ-10: E34.4) позволяет заподозрить изучение анамнеза – высокий рост родителей и кривая роста ребенка на графике, идущая параллельно верхней границе нормы (рис. 1.6, а). Конечный рост ребенка, как и при семейной низкорослости, обычно соответствует росту родителей.

Синдромальная высокорослость (МКБ-10: Q87.3, Q87.4) типична для синдрома Марфана, синдрома Сотоса, гомоцистеинемии и др. На графике кривая роста

ребенка, как при семейной высокорослости, идет параллельно верхней границе нормы.

Преждевременное половое созревание (МКБ-10: E30.1, E22.8, Q78.1) у детей вызывает выраженное ускорение роста (рис. 1.7, а), соответствующее пубертатному ростовому скачку, за счет преждевременного начала выработки половых гормонов. Это состояние приводит к более раннему закрытию зон роста, вследствие чего конечный рост, наоборот, может быть значительно снижен (см. раздел «Нарушения полового созревания»).

Акромегалия (повышенная секреция СТГ) (МКБ-10: E22.0) в детском возрасте – еще одна возможная причина высокорослости. При диагностике этого состояния наряду с исследованием уровня СТГ необходимо выявление соматотропиномы – опухоли, продуцирующей СТГ.

1.4. Лечение и диспансерное наблюдение пациентов с нарушениями роста

Лечение задержки роста зависит от ее причины.

Семейная низкорослость и конституциональная задержка роста, как правило, не требуют лечения.

Соматогенная задержка роста требует компенсации соматического заболевания, отрицательно влияющего на рост. Например, скорость роста может нормализоваться после оперативного лечения порока сердца, перевода пациента с целиакией на агладиновую диету и т. п.

Синдромальная задержка роста в отдельных случаях (например, при синдроме Шерешевского – Тернера) поддается терапии высокими дозами препаратов рГР. При назначении подобной терапии необходимо учитывать риск побочных эффектов.

Хондродисплазии не поддаются стимулирующей рост терапии. Пациента наблюдает эндокринолог совместно с генетиком и ортопедом.

Гипотиреоз требует назначения заместительной гормональной терапии левотироксином натрия, на фоне которой скорость роста нормализуется (см. раздел «Нарушения функции щитовидной железы»).

Гипофизарный нанизм (недостаточность СТГ), **гипопитуитаризм** (недостаточность нескольких гормонов гипофиза). Под наблюдением эндокринолога проводится заместительная гормональная терапия генно-инженерными препаратами гормона роста (рГР). Препарат вводится ежедневно вечером в виде подкожных инъекций в область плеч или бедер с помощью инсулиновых шприцев или специальных шприц-ручек. Доза рассчитывается в зависимости от массы ребенка. В процессе лечения контролируется уровень ИРФ-1 (соматомедин С), что позво-

ляет судить об адекватности дозы. Учитывая возможные побочные эффекты рГР, необходимо контролировать уровень глюкозы в крови (повышен риск нарушенный углеводного обмена, в том числе сахарного диабета). До назначения препаратов рГР обязательно проводится томография головного мозга, так как причиной дефицита СТГ могут быть объемные образования головного мозга. При выявлении опухолей сначала проводят их оперативное и/или химиолучевое лечение, а после достижения ремиссии рассматривается вопрос о назначении терапии препаратами СТГ. Терапия других составляющих гипопитуитаризма представлена в табл. 1.1.

Таблица 1.1. Тактика ведения пациентов с гипопитуитаризмом

Состояние	Контроль показателей	Лечение
Дефицит СТГ	ИФР-1, глюкоза, костный возраст, скорость роста	Препараты рГР ежедневно вечером в виде подкожных инъекций
Вторичный гипотиреоз	T4св; исследование ТТГ неинформативно	Левотироксин натрия в индивидуальной дозировке, прием таблеток утром за 30 мин до еды
Вторичный гипокортицизм	Определение кортизола неинформативно; оценка общего состояния (симптомы гипокортицизма и передозировки глюкокортикоидами)	Препараты глюкокортикоидов, предпочтительнее гидрокортизон (Кортеф) в индивидуальной дозировке, в среднем 5–10 мг/м ² в сутки; при интеркуррентных заболеваниях увеличение дозы препарата в 2–3 раза
Вторичный гипогонадизм	Исследование ЛГ/ФСГ неинформативно; у мальчиков контроль уровня тестостерона накануне инъекции препарата тестостерона	У мальчиков препараты тестостерона; у девочек сначала только препараты эстрогенов, затем терапия комбинированными эстроген-гестагенными препаратами

Психосоциальная задержка роста (депривационный нанизм) – рост может нормализоваться после прекращения действия отрицательных факторов, помещения ребенка в комфортную среду. Например, после усыновления у детей, ранее воспитывавшихся в социальных учреждениях, часто отмечается ускорение роста.

Семейная высокорослость, как правило, не требует лечения. Конечный рост обычно соответствует семейному прогнозу.

Синдромальная высокорослость также не нуждается в лечении. Пациента наблюдает генетик и консультируют специалисты по наиболее тяжелым клиническим проявлениям.

Преждевременное половое развитие требует серьезного обследования для уточнения причины. При центральном (гонадотропинзависимом) преждевременном половом развитии возможно временное назначение препаратов, тормозящих половое созревание (см. раздел «Нарушения полового созревания»).

Акромегалия (повышенная секреция СТГ) в детском возрасте встречается довольно редко. Таким пациентам назначают препараты, подавляющие патологическую секрецию СТГ.

Диспансерное наблюдение пациентов, получающих генно-инженерный гормон роста

Диспансерное наблюдение осуществляется детским эндокринологом каждые 3–6 месяцев. Оно включает измерение роста, массы тела и определение костного возраста в целях оценки ростового эффекта терапии и коррекции дозы; биохимическое и гормональные исследования крови с учетом риска побочных эффектов и возможности присоединения дефицита других гормонов гипофиза; консультации окулиста и невролога для оценки внутричерепной гипертензии; магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга при наличии показаний.

1.5. Клинические примеры нарушений роста

Клинический случай. Девочка В. 14 лет с гипопитуитаризмом: дефицит СТГ, вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм.

Со слов родителей, отставание в росте с 3-го класса. Впервые обратились к эндокринологу в возрасте 14 лет. Кариотип 46, XX. При поступлении рост 132 см, SDS роста = -4,32, масса тела 26 кг. Половое развитие: стадия I по Таннеру (B1, P1), менархе отрицает.

Результаты обследования приведены в табл. 1.2.

Таблица 1.2. Гормональный статус пациентки

Гормоны	Показатели	Норма
Пролактин	438 мкМЕ/мл	59–619 мкМЕ/мл
ТТГ	5,7 мкМЕ/мл	0,4–4,0 мкМЕ/мл

Гормоны	Показатели	Норма
Т4св	8,7 пмоль/л	11,5–23,2 пмоль/л
Кортизол	121 нмоль/л	119–618 нмоль/л
ИФР-1	26 нг/мл	183–850 нг/мл

Выявлен низкий уровень Т4св при незначительно повышенном уровне ТТГ, на основании чего диагностирован вторичный гипотиреоз, начата терапия левотироксином натрия. Уровень кортизола нормально низкий, что не позволяет исключить вторичный гипокортицизм.

Выявлен низкий уровень ИФР-1, что может свидетельствовать о дефиците СТГ, показано проведение СТГ-стимуляционных проб для подтверждения.

Девочке проведены две стимуляционные пробы (табл. 1.3, 1.4). Учитывая, что максимальный выброс СТГ менее 10 нг/мл, СТГ-дефицит не вызывает сомнения. Уровень кортизола менее 550 нмоль/л в ходе теста подтверждает вторичную надпочечниковую недостаточность.

Таблица 1.3. Стимуляционная проба с клонидином (Клофелином)

Время от начала пробы, мин	0	30	60	90	120
СТГ, нг/мл	0,3	0,15	0,23	0,23	0,23

Таблица 1.4. Стимуляционная проба с глюкагоном

Время от начала пробы, мин	0	30	60	90	120	150	180
СТГ, нг/мл	0,19	0,15	0,26	0,23	0,34	0,23	0,15
Кортизол, нмоль/л	75	46	49	62	65	91	88
Глюкоза, ммоль/л	3,7	6,6	6,2	3,2	3,1	2,3	3,0

По данным МРТ головного мозга выявлена «триада»: гипоплазия гипофиза, эктопия воронки и нейрогипофиза, трансмантийная кортикальная дисплазия с наличием гетеротопионов.

Девочке назначена терапия:

- Соматотропин в дозе 0,033 мг/кг в сутки.
- Левотироксин натрия 50 мкг/сут, утром за 30 мин до еды.
- Гидрокортизон (Кортеф) 5 мг/сут.

Пациентке необходимо дальнейшее наблюдение эндокринолога, коррекция заместительной терапии соматотропином, левотироксином натрия и гидрокортизоном (Кортефом) по результатам гормональных исследований.

МАССА ТЕЛА ДЕТЕЙ

2

2.1. Особенности изменения массы тела в различные возрастные периоды

Масса тела наряду с ростом является индикатором общего состояния здоровья ребенка. Максимальная прибавка массы тела ребенка в процентном отношении наблюдается на первом году жизни и составляет 5–6 кг. За ним следует период «вытяжения», когда набор массы тела не столь стремителен и составляет 2–3 кг в год.

Периодическое измерение и оценка массы тела необходимы для своевременного выявления дефицита или избытка массы тела и ожирения.

Правила измерения массы тела:

- проводят с помощью весов с точностью до 0,1 кг;
- в утреннее время натощак;
- на первом году жизни – лежа или сидя; затем – стоя;
- чтобы оценить массу тела ребенка, необходимо вычислить индекс массы тела (ИМТ);
- полученный результат ИМТ оценивают по центильным таблицам для соответствующего возраста и пола ребенка (рис. 2.1, 2.2).

Нормативы массы тела

Наряду со стандартами роста ВОЗ с 2007 г. рекомендует использовать единые стандарты оценки массы тела у детей (<http://www.who.int/childgrowth/ru>, <http://www.who.int/growthref/ru>). Необходимо подчеркнуть, что применение графиков «масса тела – возраст» допустимо лишь при невозможности измерения роста. Согласно критериям ВОЗ, для оценки дефицита массы тела, избытка массы тела и ожирения необходимо использовать ИМТ.

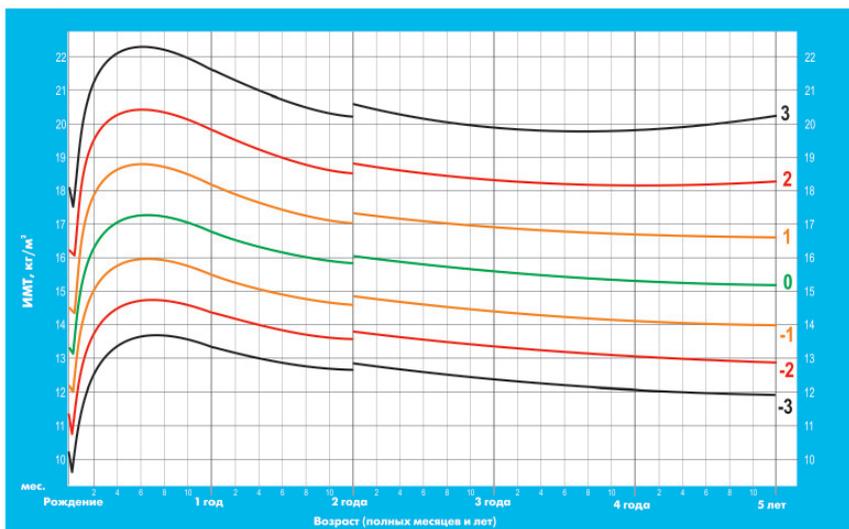
Расчет индекса массы тела

$$\text{ИМТ, кг/м}^2 = \text{Масса тела, кг} / (\text{Рост, м})^2$$

Полученный результат оценивают по нормативам ИМТ, которые аналогично нормативам роста могут быть представлены в виде графиков роста или таблиц, построенных с указанием SDS или центилей (см. рис. 2.1 и 2.2). Ожирение диагностируют, если SDS ИМТ > +2 или выше 97-го центиля (эквивалент 30 кг/м² в 19 лет); избыток массы тела – при SDS ИМТ > +1 или выше 85-го центиля (эквивалент 25 кг/м² в 19 лет); дефицит массы тела – при SDS ИМТ < –2 (ниже 3-го центиля); тяжелый дефицит массы тела – при SDS ИМТ < –3 (ниже 1-го центиля).

ИМТ мальчиков

С рождения до 5 лет

Всемирная организация
здравоохранения**ИМТ девочек**

С рождения до 5 лет

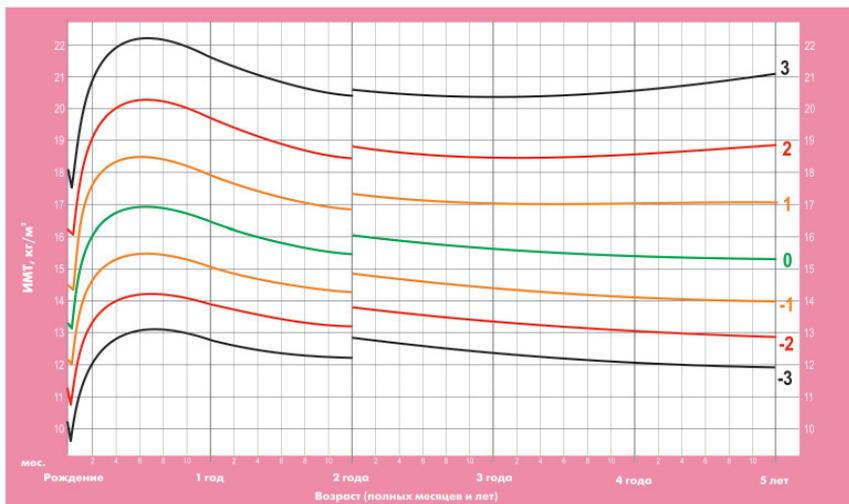
Всемирная организация
здравоохранения

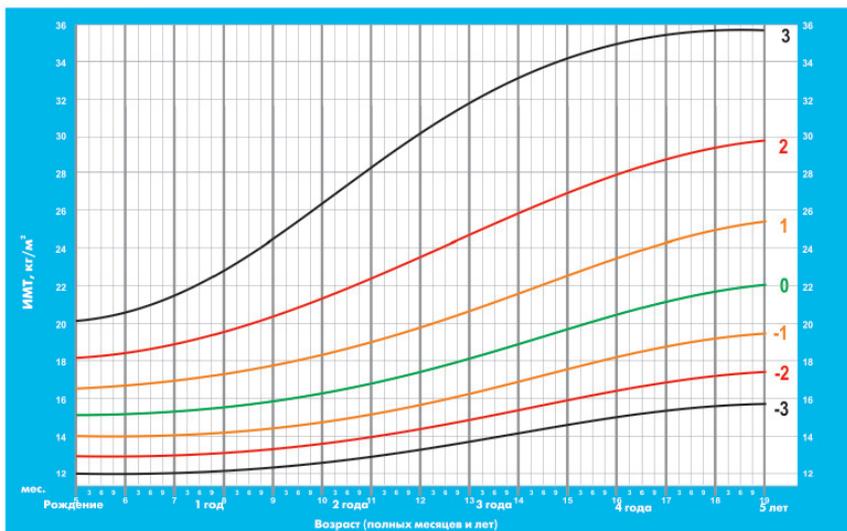
Рисунок 2.1. Нормы индекса массы тела в зависимости от возраста у мальчиков и девочек до 5 лет [13]. Числа справа от кривых — число стандартных отклонений (SDS)

ИМТ мальчиков

С 5 до 19 лет



Всемирная организация здравоохранения



ИМТ девочек

С 5 до 19 лет



Всемирная организация здравоохранения

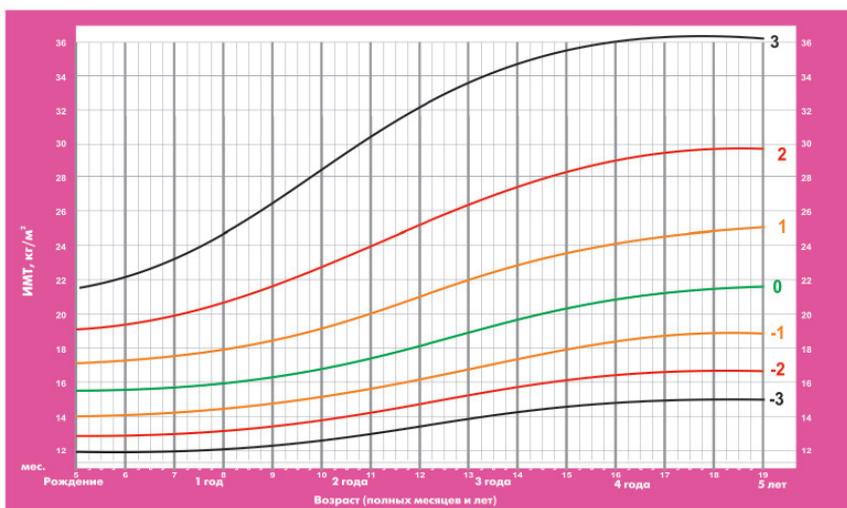


Рисунок 2.2. Нормы индекса массы тела в зависимости от возраста у мальчиков и девочек 5–19 лет [16]. Числа справа от кривых – число стандартных отклонений (SDS)

2.2. Диагностика нарушений питания

Критерии нарушений питания

- Тяжелый дефицит массы тела:
SDS ИМТ < -3 (ниже 1-го центиля).
- Дефицит массы тела:
SDS ИМТ < -2 (ниже 3-го центиля).
- Избыток массы тела:
SDS ИМТ от +1 до +2 (85–95-й центили).
- Ожирение:
SDS ИМТ > +2 (выше 95-го центиля).

Если ИМТ ребенка выходит за пределы нормы, требуется уточнение причин дефицита, избытка массы тела и ожирения.

Показания для направления к детскому эндокринологу

- Дефицит массы тела (SDS ИМТ < -2).
- Избыток массы тела (SDS ИМТ > +1).
- Ожирение (SDS ИМТ > +2).

Нарушения питания: дефицит, избыток массы тела и ожирение

Причины дефицита массы тела

- Недостаточное потребление питательных веществ (неправильное питание, голодание, проблемы при вскармливании новорожденных, анорексия и т. п.).
- Соматическая патология (заболевания желудочно-кишечного тракта, паразитарные инвазии, тяжелые инфекционные заболевания и т. п.).
- Сахарный диабет на момент выявления или при декомпенсации.
- Тиреотоксикоз (диффузно-токсический зоб).

Недостаточное потребление питательных веществ (МКБ-10: T73.0, E63.1–E63.9, R62.8, R63.0, R63.3, R63.4, R64, P92.0–P92.3, P92.5, F50.0, F50.8, F92.8, F98.2) в любом возрасте может приводить к дефициту массы тела различной степени тяжести. Помимо обычного голодания, среди причин можно выделить органические, к которым относятся различные проблемы при вскармливании новорожденных, и обусловленные нарушением поведения, такие как анорексия и эмоциональные расстройства.

Соматическая патология (МКБ-10: B22.2, K90.0–K90.9, K91.2), приводящая к дефициту массы тела, включает тяжелые истощающие заболевания, нарушения всасывания вследствие заболеваний желудочно-кишечного тракта и паразитарных инвазий.

Сахарный диабет 1 типа (МКБ-10: E10.0–E10.9), ранее называвшийся инсулинозависимым, в дебюте заболевания можно заподозрить по характерному комплексу симптомов: жажда, полиурия, липкая моча, слабость и снижение массы тела, поэтому при выявлении прогрессирующего дефицита массы тела необходимо исключить нарушения углеводного обмена (см. раздел «Нарушения углеводного обмена»).

Тиреотоксикоз (избыток гормонов щитовидной железы) (МКБ-10: E05.0-E05.9) типичен для диффузно-токсического зоба. Дефицит массы тела развивается за счет ускорения катаболических процессов. Для этого заболевания также характерны тахикардия, повышенная эмоциональная лабильность, «глазные» симптомы (см. раздел «Заболевания щитовидной железы»).

Причины избытка массы тела и ожирения

- Конституционально-экзогенное ожирение.
- Гипоталамическое ожирение вследствие опухолей, инсультов, травм (в том числе медицинских вмешательств) гипоталамуса и головного мозга (краниофарингиомы и др.).
- Болезнь и синдром Иценко – Кушинга (эндогенный гиперкортицизм).
- Медикаментозный синдром Иценко – Кушинга (ятрогенный гиперкортицизм).
- Моногенное ожирение (вследствие мутаций в генах лептина, рецептора лептина, рецептора меланокортина, проопиомеланокортина и т. п.).
- Синдромальное ожирение (синдром Прадера – Вилли, синдром Лоренса – Муна – Барде – Бидля и т. п.).

Конституционально-экзогенное ожирение (МКБ-10: E66.0, E66.2) – наиболее часто встречающаяся форма ожирения. Оно развивается при избыточном поступлении пищевых веществ и сниженном расходе энергии. Такие дети обычно среднего или высокого роста. Среди родственников часто распространено ожирение. Для питания характерно переедание, большой объем порций, избыток легкоусвояемых углеводов и жиров, питание перед сном и другие нарушения режима. Пациенты, как правило, ведут малоподвижный образ жизни.

Гипоталамическое ожирение (МКБ-10: E66.8) связано с наличием или лечением опухолей гипоталамуса и ствола мозга, лучевой терапией опухолей головного мозга и гемобластозов, черепно-мозговой травмой или инсультом.

Настораживающие симптомы – сочетание ожирения с задержкой роста, резкая прибавка массы тела за относительно короткий период, очаговая неврологическая симптоматика, выпадение полей зрения и т. п.

Болезнь и синдром Иценко – Кушинга (эндогенный гиперкортицизм) (МКБ-10: E24.0, E24.3, E27.0) – патологически повышенная секреция гормонов коры надпочечников (глюкокортикоидов). При болезни Иценко – Кушинга гиперкортицизм развивается в результате избытка АКТГ, продуцируемого аденомой гипофиза, что приводит к чрезмерной стимуляции коры надпочечников и повышенной секреции глюкокортикоидов. При синдроме Иценко – Кушинга избыток глюкокортикоидов синтезируют объемные образования самих надпочечников. Для гиперкортицизма характерны выраженная прибавка массы в короткие сроки, специфическое перераспределение подкожно-жировой клетчатки (круглое лицо, увеличенные щеки, «климактерический горбик», отложение подкожного жира на теле при относительно тонких конечностях), выраженные стрии. Также типичны задержка роста (при конституциональном ожирении рост, как правило, не замедляется, а чаще ускоряется), артериальная гипертензия (см. раздел «Заболевания надпочечников»).

Медикаментозный синдром Иценко – Кушинга (МКБ-10: E66.1, E24.2) развивается как побочный эффект приема глюкокортикоидов в высоких дозах при лечении системных заболеваний соединительной ткани (например, ревматоидного артрита, склеродермии, дерматомиозита), тяжелом течении бронхиальной астмы и т. п. Клинические проявления аналогичны другим видам гиперкортицизма (см. раздел «Эндокринные нарушения при соматических заболеваниях»).

Моногенное ожирение (МКБ-10: E66.8) развивается вследствие дефекта одного из известных генов, участвующих в метаболических процессах (гены лептина, рецептора лептина, рецепторов меланокортина 3-го и 4-го типов, проопиомеланокортина, проконвертазы 1-го типа, рецептора нейротрофического фактора – тропомиозин-связанной киназы B и др.). Избыток массы тела формируется с первых месяцев жизни, характерно раннее развитие выраженного ожирения уже в дошкольном возрасте. Распространенность моногенных форм ожирения крайне низкая.

Синдромальное ожирение (МКБ-10: E66.8, Q87.1, Q87.8 и др.) типично для некоторых генетических синдромов – синдрома Прадера – Вилли, синдрома Лоренса – Муна – Барде – Бидля, синдрома хрупкой X-хромосомы (Мартина – Белл), синдрома Альстрема, синдрома Дауна и др. Заподозрить эти синдромы можно по сочетанию ожирения с типичными внешними проявлениями, характерной неврологической симптоматикой, патологией отдельных органов и т. п.

Степень тяжести ожирения устанавливается на основании расчета SDS ИМТ.

Степень тяжести ожирения

- I степень – SDS ИМТ = 2,0–2,5.
- II степень – SDS ИМТ = 2,6–3,0.
- III степень – SDS ИМТ = 3,1–3,9
- Морбидное ожирение – SDS ИМТ \geq 4,0.

Диагностика ожирения должна включать не только определение причины ожирения и степени тяжести, но и скрининг осложнений ожирения.

Основные осложнения ожирения:

- нарушения углеводного обмена (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет);
- нарушения жирового обмена (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и различные смешанные дислипидемии);
- жировой гепатоз/стеатогепатит;
- артериальная гипертензия;
- нарушения менструального цикла у девочек (дисфункция яичников, синдром поликистозных яичников и др.);
- патология опорно-двигательного аппарата;
- психологические проблемы.

2.4. Лечение и диспансерное наблюдение пациентов с дефицитом, избытком массы тела и ожирением

Дефицит массы тела требует назначения адекватной диетотерапии, обучения родителей пациента правилам кормления ребенка. При анорексии и эмоциональных расстройствах требуется помощь психиатра. При выявлении соматических заболеваний необходимо их лечение. Для нормализации массы тела у пациента с сахарным диабетом 1 типа необходимо назначение инсулинотерапии и компенсации углеводного обмена (см. раздел «Нарушения углеводного обмена»). При диффузно-токсическом зобе в стадии тиреотоксикоза назначают препараты группы тиреостатиков (см. раздел «Заболевания щитовидной железы»).

Конституционально-экзогенное ожирение наиболее эффективно поддается лечению при комплексном подходе к модификации образа жизни, включающем гипокалорийную диету и увеличение физической активности.

Гипоталамическое ожирение с трудом поддается диетотерапии. Комплексное лечение объемных образований головного мозга, которые могут приводить к развитию этого типа нарушений питания, к сожалению, не облегчает течения ожирения.

Болезнь и синдром Иценко – Кушинга могут требовать серьезного хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения в зависимости от причины заболевания. Масса тела нормализуется при снижении уровня глюкокортикоидов. В дальнейшем пациенты могут нуждаться в назначении заместительной гормональной терапии (см. раздел «Заболевания надпочечников»).

Медикаментозный синдром Иценко – Кушинга по тяжести проявлений зависит от дозы и длительности терапии глюкокортикоидами. Даже при соблюдении пациентами гипокалорийной диеты отмечается типичное для гиперкортицизма выраженное перераспределение подкожно-жировой клетчатки. При снижении дозы и отмене глюкокортикоидов наряду с ускорением роста снижается масса тела и исчезают внешние проявления синдрома.

Моногенное ожирение с трудом поддается диетотерапии. Несмотря на известные молекулярно-генетические дефекты, приводящие к развитию ожирения, патогенетическая терапия разработана лишь для дефицита лептина (в Российской Федерации соответствующий препарат не зарегистрирован).

Синдромальное ожирение также требует назначения диетотерапии. При синдроме Прадера – Вилли в случае назначения препаратов рГР для лечения задержки роста отмечается нормализация массы тела. Для других синдромальных форм ожирения медикаментозная терапия не разработана.

Основные рекомендации при избытке массы тела и ожирении

При лечении ожирения в детском возрасте снижение массы тела не обязательно, достаточно ее стабилизации, так как в период роста ребенка отсутствие прибавки массы тела приводит к снижению ИМТ. Пациентам необходима психологическая поддержка со стороны близких людей. Важно обращать внимание на воспитание осознанного отношения ребенка к правильному питанию и режиму физических нагрузок и самостоятельного выполнения рекомендаций.

Основные принципы стабилизации и снижения массы тела:

- питание по расписанию (каждые 3–4 ч);
- уменьшение размера порций;
- ограничение потребления легкоусвояемых углеводов, в том числе сладких напитков;
- уменьшение содержания в пище жиров (детям старше 2 лет);

- ежедневные физические нагрузки средней или высокой интенсивности (не менее 1 ч);
- ограничение времени просмотра телевизора и компьютерных развлечений до 2 ч в день.

Диспансерное наблюдение пациентов с избытком массы тела и ожирением

Диспансерное наблюдение осуществляется педиатром и/или детским эндокринологом каждые 3–6 мес. Оно включает измерение роста и массы тела в целях оценки динамики ИМТ; измерение артериального давления (АД); биохимическое исследование крови с учетом возможных осложнений; анализ дневника питания и физической активности; консультации и занятия с психологом, диетологом, врачом лечебной физкультуры (ЛФК).

2.5. Клинические примеры избытка массы тела и ожирения

Клинический пример 1

У мальчика за весь период наблюдения с 3,5 до 10,5 лет скорость роста была нормальной, ИМТ соответствовал ожирению. На фоне диетотерапии и занятий спортом в 7–8 лет отмечалась временная положительная динамика в виде тенденции к нормализации ИМТ, однако в 9,5 лет прогрессирование ожирения возобновилось (рис. 2.3).

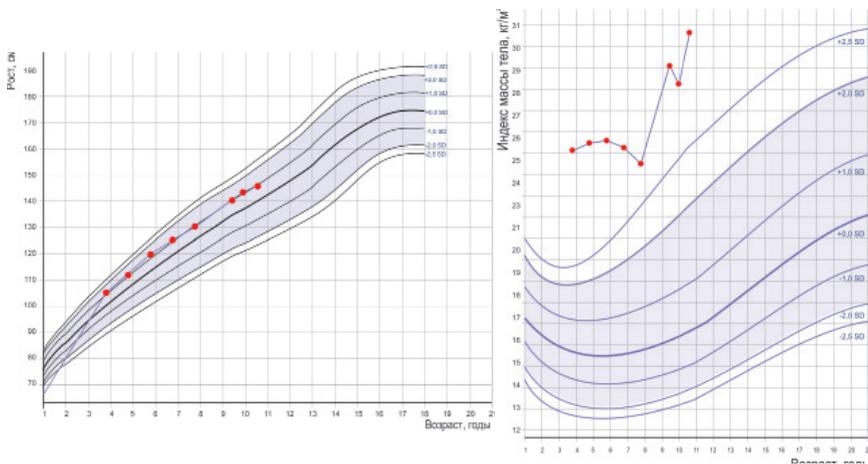


Рисунок 2.3. График роста и индекса массы тела мальчика с конституционально-экзогенным ожирением. SD – стандартное отклонение

Клинический пример 2

У мальчика рост и ИМТ до 7 лет были в пределах нормальных значений. В 7 лет впервые выявлено ожирение. Одновременно с прогрессированием ожирения отмечено резкое снижение скорости роста (рис. 2.4). На основании сочетания задержки роста с прогрессирующим ожирением было заподозрено объемное образование головного мозга.

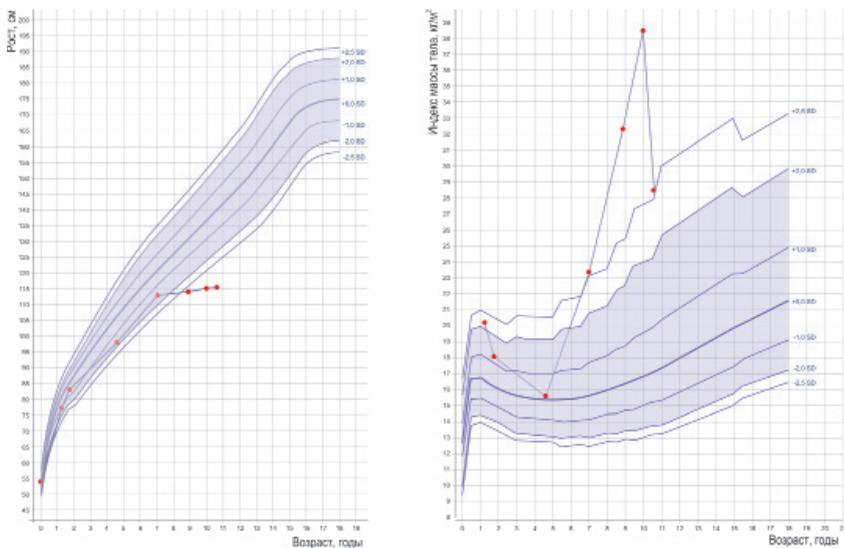


Рисунок 2.4. График роста и индекса массы тела мальчика с гипоталамическим ожирением вследствие объемного образования головного мозга (краниофарингиома). *SD* – стандартное отклонение

3

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

3.1. Регуляция углеводного обмена

Содержание глюкозы в крови подвержено колебаниям в течение суток под влиянием различных факторов. После еды в результате переваривания пищи глюкоза поступает в кровь. В ответ на повышение уровня гликемии повышается концентрация инсулина. Это приводит к снижению уровня глюкозы в пределах нормальных значений (табл. 3.1). Часть глюкозы расходуется на синтез гликогена, одновременно усиливается ее периферическое потребление тканями.

Таблица 3.1. Регуляция углеводного обмена

Показатели	После еды	При голодании
Глюкоза в крови	↑	↓
Инсулин	↑	↓
Глюкагон	↓	↑
Синтез гликогена	↑	↓
Гликогенолиз	↓	↑
Глюконеогенез	↓	↑
Липолиз	↓	↑

Во время голодания глюкоза не поступает в кровь из пищеварительной системы, ее концентрация в крови падает. Концентрация инсулина также остается низкой (см. табл. 3.1). В ответ на снижение уровня гликемии повышается секреция контринсулярных гормонов (глюкагон, СТГ, кортизол и адреналин), благодаря чему активируются распад гликогена (гликогенолиз), синтез глюкозы (глюконеогенез), расщепление жиров (липолиз).

3.2. Диагностика нарушений углеводного обмена

В норме глюкоза плазмы натощак должна быть выше 3,5 ммоль/л и ниже 6,1 ммоль/л, а через 2 ч после стандартной нагрузки глюкозой – ниже 7,8 ммоль/л (табл. 3.2). При выявлении гликемии ниже 3,5 ммоль/л необходимо уточнение симптоматики, характерной для гипогликемических приступов (слабость, вялость, бледность, потеря сознания, судороги).

Таблица 3.2. Критерии диагностики нарушений углеводного обмена*

Параметры исследования	Концентрация глюкозы в плазме крови, ммоль/л			
	норма	нарушение гликемии натощак	нарушение толерантности к глюкозе	сахарный диабет
Натощак	< 6,1	≥ 6,1 и < 7,0	< 7,0	≥ 7,0
Через 2 ч после нагрузки глюкозой	< 7,8	≥ 7,8	< 11,1	≥ 11,1

* Все значения приведены для плазмы венозной крови; для цельной капиллярной крови гликемия натощак в норме < 5,6 ммоль/л.

При высоком уровне гликемии необходимо исключить преддиабет (нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе) или диабет.

Заподозрить нарушения углеводного обмена можно по симптомам, характерным для гипогликемии или гипергликемии (табл. 3.3).

Таблица 3.3. Клинические симптомы снижения (гипогликемии) и повышения (гипергликемии) уровня глюкозы в крови

Симптомы гипогликемии	Симптомы гипергликемии
Бледность и цианоз	Жажда
Тремор, судороги	Полиурия
Слабость, сонливость	Липкая (сладкая) моча
Гипотермия, потливость	Вялость и слабость
Плач, неадекватное поведение	Снижение массы тела

При наличии клинических проявлений гипо- или гипергликемии для уточнения диагноза необходимо срочное определение уровня глюкозы в крови. При подтверждении гипогликемии следует немедленно принять меры по нормализации гликемии.

Так как прогноз при гипогликемических состояниях зависит от причины, вызвавшей снижение уровня глюкозы, необходимо направить пациента на консультацию к детскому эндокринологу, а при повторных приступах – срочно госпитализировать в детское эндокринологическое отделение. Обследование обязательно включает биохимическое исследование образца крови, полученного в момент гипогликемии (определение уровней глюкозы, кетоновых тел, свободных жирных кислот, лактата, инсулина, С-пептида, кортизола и т. п.).

При выявлении глюкозурии и/или повышенной концентрации глюкозы в крови тактика педиатра зависит от уровня гликемии и наличия клинических проявлений (рис. 3.1 и 3.2). При пограничном уровне гликемии (до 7 ммоль/л натощак и до 11 ммоль/л после еды), когда симптомы гипергликемии отсутствуют, пациент может быть направлен на плановое обследование. При более высоких значениях гликемии (выше 7 ммоль/л натощак и/или выше 11 ммоль/л после еды), сопровождающихся клиническими проявлениями, необходима срочная госпитализация в специализированный стационар.



Рисунок 3.1. Алгоритм действий педиатра при выявлении глюкозурии



Рисунок 3.2. Алгоритм действий педиатра при выявлении гипергликемии

Показания к срочной госпитализации

- Клинические симптомы повышения сахара в крови (жажда, полиурия, липкая моча, слабость и вялость, снижение массы тела).
- Выявление концентрации глюкозы выше 7,0 ммоль/л натощак или 11,1 ммоль/л не натощак.

Показания для направления к детскому эндокринологу

- Приступы вялости, слабости, которые могут сопровождаться потерей сознания и/или судорогами в анамнезе.
- Выявление пограничного повышения концентрации глюкозы в крови (до 7 ммоль/л натощак, до 11 ммоль/л не натощак).
- Выявление глюкозы в моче без клинических симптомов сахарного диабета при нормальном или пограничном уровне глюкозы в крови.
- Ожирение (SDS ИМТ > 2,0).

3.3. Нарушения углеводного обмена: гипогликемические состояния и сахарный диабет

Гипогликемические состояния

Клинические проявления гипогликемических состояний включают изменение цвета, температуры и влажности кожных покровов, тремор, судороги, слабость, сонливость, изменение поведения ребенка (см. табл. 3.3). У новорожденных возможны бессимптомные гипогликемии. В период раннего детства, в дошкольном и младшем школьном возрасте гипогликемии чаще могут проявляться агрессивным поведением ребенка, нарушением внимания, повышенным аппетитом. Из-за этого возможна ошибочная диагностика эпилепсии и психических нарушений. Причины гипогликемий у детей могут быть различны. У детей, не получающих сахароснижающую терапию, к ним может приводить длительное голодание, различные ферментопатии, эндокринные заболевания и т. п.

Основные причины гипогликемий

- Гиперинсулинизм:
 - транзиторный (новорожденные от матерей с сахарным диабетом; дети с перинатальной гипоксией, резус-конфликтом, с задержкой внутриутробного развития и т. п.);
 - врожденный (мутации в генах, участвующих в синтезе и секреции инсулина);
 - персистирующий приобретенный (инсулинома).
- Недостаточность контринсулярных гормонов (СТГ, АКГГ, кортизол, глюкагон и др.).
- Нарушение гликогенолиза (гликогенозы 1, 3, 4, 6 типа).
- Нарушение обмена углеводов (дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы, фосфоенолпируват-карбоксикиназы, галактоземия, фруктоземия и т. п.).
- Нарушение обмена аминокислот (тирозинемия, непереносимость лейцина, болезнь «кленового сиропа» и др.).
- Дефекты β -окисления (нарушение обмена жирных кислот).
- Прием лекарственных препаратов и отравление химическими веществами (инсулин, сульфонилмочевина, вальпроаты, салицилаты, алкоголь и т. п.).
- Кетоновые гипогликемии (несоответствие высокой энергетической потребности и незначительных запасов, недостаточное поступление пищи, тяжелая сопутствующая патология и т. п.).

Транзиторные гипогликемии новорожденных (МКБ-10: P70.0, P70.1, P70.3, P70.4) могут развиваться, если мать пациента страдает сахарным диабетом и в период беременности имела повышенный уровень гликемии. Гипогликемии у недоношенных и морфофункционально незрелых новорожденных также носят транзиторный характер. Такие пациенты нуждаются в контроле гликемии в условиях отделения неонатологии.

Гиперинсулинизм (повышенная секреция инсулина) (МКБ-10: E15, E16.1) в неонатальном периоде развивается у детей с врожденными мутациями в генах, участвующих в синтезе и секреции инсулина. Гипогликемические состояния бывают разной степени тяжести, нередко они требуют постоянной инфузионной терапии, а в дальнейшем длительного лечения. Гиперинсулинизм в более старшем возрасте развивается вследствие инсулиномы – опухоли, продуцирующей инсулин. Приступы обычно тяжелые, с потерей сознания и судорогами.

Недостаточность контринсулярных гормонов (СТГ, АКТГ, кортизол, глюкагон и др.) (МКБ-10: E23.0, E27.1) может приводить к гипогликемическим состояниям разной степени выраженности – от бессимптомных до тяжелых судорожных приступов. Заподозрить недостаточность контринсулярных гормонов можно на основании сочетания гипогликемических состояний с задержкой роста, симптомами гипокортицизма и т. п.

Нарушение гликогенолиза: гликогенозы 1 типа (болезнь Гирке), 3 типа (болезнь Кори и Форбса), 4 типа (болезнь Андерсена), 6 типа (болезнь Херса) (МКБ-10: E74.0). Гипогликемические состояния возникают на фоне голодания в связи с нарушением распада гликогена. Для перечисленных гликогенозов характерны гипогликемии в сочетании с гепатомегалией и задержкой роста.

Нарушение обмена углеводов: дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы, фосфоенолпируват-карбоксикиназы, галактоземия, фруктоземия и т. п. (МКБ-10: E73–74). Гипогликемические состояния развиваются на фоне голодания за счет нарушения процессов глюконеогенеза.

Нарушение обмена аминокислот – тирозинемия, непереносимость лейцина, болезнь «кленового сиропа» и др. (МКБ-10: E70–E72) могут вызывать гипогликемии вследствие накопления промежуточных продуктов обмена как после еды, так и на фоне отказа от пищи.

Дефекты β-окисления (нарушение обмена жирных кислот) (МКБ-10: E71.3) приводят к гипогликемиям на фоне голодания, типично отсутствие повышения содержания кетонов в крови и моче.

Прием лекарственных препаратов и отравление химическими веществами (инсулин, сульфонилмочевина, вальпроаты, салицилаты, алкоголь и т. п.) (МКБ-10: E16.0) может приводить к транзиторным нарушениям углеводного обмена. Патогенез этих состояний различен: вальпроаты могут вызывать панкреатит, влияя на секрецию инсулина; при передозировке салицилатов описаны как

гипер-, так и гипогликемии вследствие воздействия на разные этапы обмена углеводов; алкоголь приводит к гипогликемии в результате торможения ферментов глюконеогенеза. Передозировка инсулином и препаратами сульфонилмочевины вызывает гипогликемии вследствие гиперинсулинизма.

Кетоновые гипогликемии (МКБ-10: E16.1) обычно развиваются при длительном голодании, отказе от приема пищи или при возрастании потребности в энергетических ресурсах, например на фоне интеркуррентных заболеваний. Ребенок вялый, слабый, вплоть до потери сознания и судорог. Прослеживается явная зависимость приступов от пропуска приема пищи или плохого аппетита. В момент гипогликемии ощущается запах ацетона изо рта ребенка («сладкий запах», «запах фруктов» и т. п.), в анализе мочи выявляется кетонурия (распад жиров до кетонов и воды как альтернативный путь выработки энергии), уровень глюкозы и инсулина в крови низкий. На фоне гипогликемического состояния возможно развитие рвоты («ацетонемические рвоты»). Для этого типа гипогликемий характерна спонтанная ремиссия по мере взросления и увеличения массы тела ребенка. В случае развития подобных приступов после еды либо без связи с приемами пищи, при нарастании тяжести и частоты приступов, несмотря на дробное кормление, необходимо исключать другие, более серьезные причины гипогликемий.

Сахарный диабет

Сахарный диабет – группа метаболических заболеваний, характеризующихся хроническим повышением уровня глюкозы в крови в результате нарушения секреции инсулина, его действия или обоих этих факторов.

Диагноз сахарного диабета не вызывает сомнений при гликемии выше 11,0 ммоль/л при любом случайном измерении сахара в крови. Однако при пограничных значениях бывает необходимо проведение перорального глюкозотолерантного теста. Нагрузку глюкозой выполняют из расчета 1,75 г на 1 кг массы тела, но не более 75 г. **Для установки диагноза сахарного диабета необходимы только два исследования глюкозы в крови – натощак и через 2 ч после нагрузки**, так как общепринятых нормативов для измерений в другие временные интервалы не существует (см. табл. 3.2).

По этим критериям можно установить, что уровень сахара в крови повышен, но причины гипергликемии могут быть различны.

Классификация сахарного диабета

- Сахарный диабет 1 типа:
 - аутоиммунный сахарный диабет;
 - идиопатический сахарный диабет.

- Сахарный диабет 2 типа.
- Другие специфические типы сахарного диабета:
 - генетические дефекты функции β -клеток;
 - генетические дефекты действия инсулина;
 - заболевания экзокринной части поджелудочной железы;
 - эндокринопатии;
 - диабет, индуцированный некоторыми лекарственными препаратами или другими химическими веществами;
 - инфекции;
 - редкие формы сахарного диабета;
 - другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с сахарным диабетом.
- Гестационный сахарный диабет (сахарный диабет беременных).

Сахарный диабет 1 типа (МКБ-10: E10.0–E10.9) (ранее назывался инсулинзависимым) развивается в детском или молодом возрасте вследствие деструкции β -клеток поджелудочной железы, обычно в результате аутоиммунного процесса. При иммунологическом обследовании обнаруживаются специфические антитела (АТ) в крови в период дебюта заболевания. Гибель β -клеток приводит к недостаточной выработке инсулина и, как следствие, повышению концентрации глюкозы в крови. Инсулин играет роль «ключа», открывающего для глюкозы «дверь» из кровяного русла в клетку. Вследствие недостатка инсулина большая часть поступающей в организм глюкозы остается в кровяном русле (не хватает «ключей» для открывания «дверей»). Для этого типа диабета характерно острое начало, склонность к кетоацидозу, абсолютная недостаточность инсулина, потребность в заместительной инсулинотерапии.

Сахарный диабет 2 типа (МКБ-10: E11.0–E11.9) (ранее назывался неинсулинзависимым) развивается вследствие нарушения чувствительности к инсулину – инсулинорезистентности («ключей» много, но не все они подходят к «замку»). Этот тип диабета обычно диагностируется в зрелом возрасте, он ассоциирован с ожирением и часто рассматривается как одно из осложнений ожирения. В связи с увеличением распространенности ожирения в детском возрасте в последние годы отмечен рост заболеваемости диабетом 2 типа у детей и подростков. Характерно постепенное начало, отсутствие кетоацидоза, нормализация гликемии на фоне терапии таблетированными препаратами, улучшающими чувствительность к инсулину и стимулирующими собственную

секрецию β -клеток поджелудочной железы. Со временем секреция поджелудочной железы может истощаться, и появляется потребность в заместительной инсулинотерапии.

Другие типы диабета (МКБ-10: E13.0–E13.9, P70.2, E89.1) объединяют редкие формы гипергликемических состояний вследствие врожденных генетических дефектов синтеза, секреции и действия инсулина; после оперативного удаления поджелудочной железы; при повышенной секреции контринсулярных гормонов или приеме препаратов глюкокортикоидов; в рамках врожденных инфекционных, наследственных, синдромальных заболеваний и т. п.

Гестационный диабет (МКБ-10: O24.0–O24.9) объединяет все случаи выявления нарушений углеводного обмена у женщин во время беременности. В период беременности существуют особые критерии диагностики, а после завершения беременности требуются дополнительные исследования для уточнения диагноза.

Клинические симптомы сахарного диабета

Для **сахарного диабета 1 типа** характерно острое начало с выраженными клиническими проявлениями. В его основе лежит абсолютная недостаточность инсулина в результате гибели значительной части β -клеток поджелудочной железы. Это приводит к повышению уровня глюкозы в крови – **гипергликемии** (симптомы см. табл. 3.3). Для разведения избыточной концентрации глюкозы требуется дополнительная жидкость, что провоцирует жажду (**полидипсию**). В дальнейшем, когда уровень гликемии достигает 10–12 ммоль/л, преодолевается «почечный порог», и глюкоза появляется в моче (**глюкозурия**). Моча становится липкой и сладкой, ее объем увеличивается (**полиурия**), нередки явления энуреза. Из-за недостаточного поступления глюкозы в клетки организм лишается основного источника энергии. Клинически это проявляется **слабостью и вялостью**. В качестве альтернативных источников энергии используются белки и жиры. Мобилизация запасов приводит к **снижению массы тела**. Так как жиры в процессе метаболизма распадаются на воду и ацетон, одновременно с гипергликемией и глюкозурией развиваются **кетонемия и кетонурия**.

В основе **сахарного диабета 2 типа** лежит нарушение чувствительности к инсулину – **инсулинорезистентность**. Для таких детей типично ожирение. Характерно (табл. 3.4) постепенное начало, значения гликемии долгое время остаются пограничными, и изменения в анализах выявляют чаще всего при профилактическом обследовании. Наследственность, как правило, отягощена по сахарному диабету 2 типа.

Таблица 3.4. Сравнение сахарного диабета 1 и 2 типа

Параметры	Сахарный диабет 1 типа	Сахарный диабет 2 типа
Этиология	Аутоиммунное разрушение поджелудочной железы	Снижение чувствительности к инсулину
Начало заболевания	Острое	Постепенное, асимптоматическое
Кетоацидоз	+	–
Ожирение	–	+
Наследственность	Чаще не отягощена	Отягощена
Наличие специфических АТ	+	–
Секреция инсулина	Резко снижена	Гиперинсулинизм
Терапия	Инсулин	Метформин
Измерение концентрации глюкозы (самоконтроль)	5–10 раз в сутки	1–7 раз в неделю (компенсация), 3–4 раза в сутки (подбор терапии, декомпенсация)

3.4. Лечение и диспансерное наблюдение пациентов с гипогликемическими состояниями и сахарным диабетом

Лечение гипогликемических состояний

Тактика врача во многом зависит от причины гипогликемического состояния. Цель терапии – устранение эпизода гипогликемии и поддержание нормального уровня глюкозы крови в дальнейшем.

У новорожденных из группы риска рекомендовано измерение гликемии в течение первого часа жизни и каждый час в течение первых 6–8 ч; частое кормление, а при наличии показаний – внутривенное введение глюкозы.

Терапия заболевания, вызвавшего гипогликемический приступ, включает специальную диету при ферментопатиях, заместительную терапию при недостаточности контринсулярных гормонов; удаление опухоли, секретирующей инсулин, и т. п. При выявлении кетоновых гипогликемий рекомендуется соблюдение режима питания, сокращение интервалов между приемами пищи; сладкое питье при отказе от пищи при присоединении интеркуррентных заболеваний и т. п.

Прогноз при гипогликемических состояниях

Основной отсроченный эффект гипогликемии – неврологические нарушения в сочетании с выраженной задержкой развития ребенка. У новорожденных наиболее благоприятен прогноз при транзиторных гипогликемиях. При персистирующих гипогликемиях прогноз зависит от тяжести состояния, возможности поддержания нормогликемии на фоне консервативной терапии и потребности в панкреатэктомии. При врожденных ферментопатиях и гипогликемиях вследствие сопутствующей патологии прогноз определяется тяжестью основного заболевания.

Принципы терапии сахарного диабета 1 типа

При сахарном диабете 1 типа ребенка наблюдает детский эндокринолог. Назначается заместительная терапия инсулином. Дозы и схему инсулинотерапии подбирают таким образом, чтобы максимально точно имитировать секрецию инсулина у здорового человека (рис. 3.3). Для имитации базальной (фоновой) секреции инсулина используют аналоги инсулина длительного действия (действуют более 12 ч, вводятся 1–2 раза в сутки). Для имитации выброса инсулина в ответ на прием пищи используют аналоги инсулина ультракороткого действия (действуют 3–5 ч, вводятся перед каждым основным приемом пищи).

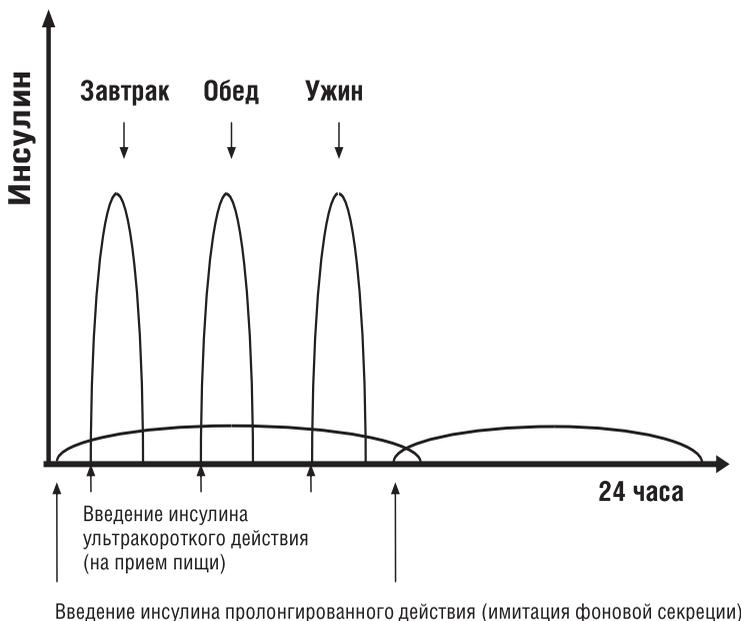


Рисунок 3.3. Схема интенсифицированной инсулинотерапии при введении аналогов инсулина с помощью шприц-ручек

В последнее десятилетие все больше пациентов стали использовать инсулиновую помпу – специальное устройство, позволяющее вводить только аналоги инсулина ультракороткого действия в небольших дозах в постоянном режиме, имитируя фоновую секрецию, и болюсы на приемы пищи (рис. 3.4).

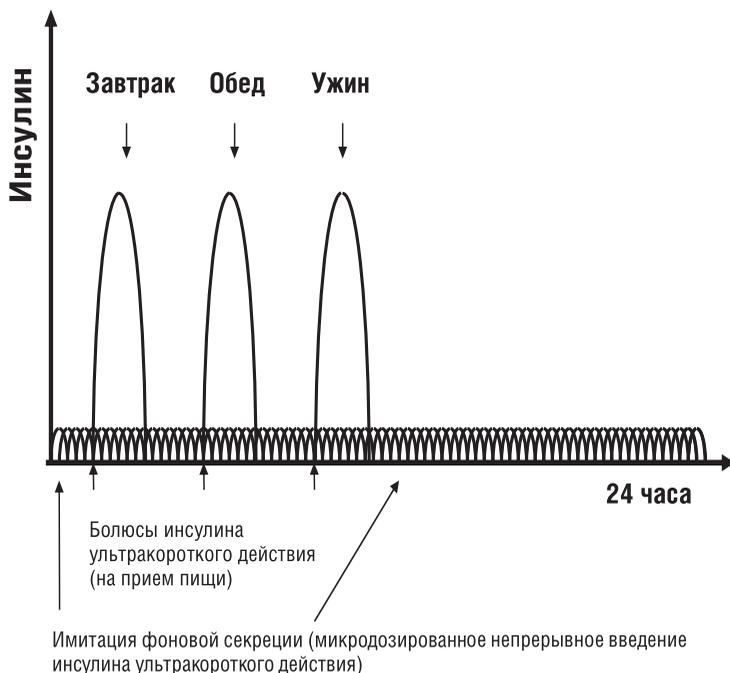


Рисунок 3.4. Схема инсулинотерапии в базально-болюсном (микродозированном) режиме при введении аналогов инсулина с помощью инсулиновой помпы

Обучение технике инъекций

Инсулин вводится только в подкожно-жировую клетчатку в области передней брюшной стенки, передне-наружной поверхности бедер, верхне-наружного квадранта ягодиц, наружной поверхности плеча (рис. 3.5).

Инъекции выполняются с помощью специальных шприц-ручек, на которые навинчиваются одноразовые иглы. Доза набирается путем вращения кнопки-поршня шприц-ручки, на табло отражается соответствующее количество единиц инсулина. Одно деление на шкале шприц-ручки соответствует 1 единице (иногда 0,5 единицам) инсулина. Непосредственно перед инъекцией необходимо про-

верить проходимость иглы – выпустить 1–2 единицы инсулина, чтобы на конце иглы появилась капля. После этого набирается необходимая доза и выполняется инъекция. Рекомендуется удерживать иглу в подкожно-жировой клетчатке после нажатия кнопки шприц-ручки не менее 10 секунд.

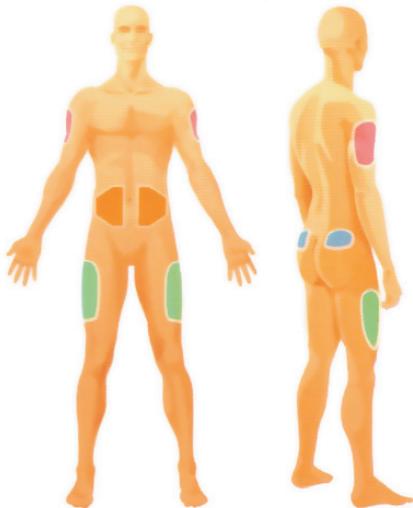


Рисунок 3.5. Рекомендуемые места для инъекций инсулина [12]

Толщина кожи в местах инъекции – около 2 мм. Детям и подросткам рекомендуется использовать иглы длиной 4 мм. Формирование кожной складки необходимо у детей младшего возраста, а также у старших детей и подростков с недостаточной массой тела. При использовании игл большей длины ребенку следует не только формировать кожную складку, но и выполнять инъекции под углом 45°. Инъекции в плечи необходимо выполнять только при условии формирования кожной складки, что возможно лишь с привлечением другого человека.

Последовательность действий при выполнении инъекции инсулина

- Выставить на шкале шприц-ручки число единиц инсулина, которое планируется ввести.
- Освободить место на коже от одежды.
- Отступить от места предыдущей инъекции не менее 1–2 см.
- Снять защитный колпачок с иглы.
- Сформировать (взять) кожную складку.
- Ввести иглу в подкожно-жировую клетчатку под углом 90° или 45°, проколоть кожу быстрым движением.

- Плавно нажать на кнопку введения шприц-ручки, убедиться, что кнопка полностью нажата.
- Удерживать иглу в подкожно-жировой клетчатке не менее 10 секунд, продолжая надавливать на кнопку, чтобы вся доза достигла места назначения и не произошло вытекания препарата.
- Извлечь иглу под тем же углом, под которым вводили.
- Расправить кожную складку.
- Иногда в месте инъекции может появиться маленькая капелька крови, в этом случае следует прижать место инъекции на некоторое время.
- Осторожно надеть на иглу наружный колпачок, скрутить ее и утилизировать.
- Не рекомендуется массировать и растирать место инъекции.

При нарушении правил выполнения инъекций возможны нежелательные явления: кровотечения и образование гематом, вытекание лекарственного препарата, липогипертрофии.

Липогипертрофия (гипертрофические липодистрофии) представляет собой уплотненные «каучукообразные» участки подкожно-жировой клетчатки в местах введения инсулина. Они могут быть обнаружены визуально и при пальпации. Необходимо избегать введения инсулина в область липогипертрофии. С одной стороны, всасывание инсулина из измененных участков может быть замедленным и неравномерным, с другой стороны, инъекции могут усилить выраженность липогипертрофии. При каждом визите ребенка к врачу медицинские работники должны осматривать места инъекций. Следует избегать инъекций в гипертрофированные зоны до тех пор, пока патологически измененные ткани не станут снова нормальными.

Места установки канюли инсулиновой помпы необходимо менять аналогично смене мест инъекции инсулина, как было описано выше. При введениях канюли в одно и то же место, как и при использовании шприц-ручек, могут развиваться липогипертрофии.

На сегодняшний день оптимальный лечебный и профилактический подход к липогипертрофии включает: использование очищенных человеческих инсулинов или аналогов, постоянное чередование областей инъекций, отказ от повторного использования игл.

Самоконтроль (контроль гликемии в домашних условиях)

Цель назначения инсулинотерапии – добиться уровня гликемии, максимально приближенного к нормальным значениям у здорового человека, избегая гипогликемических состояний (табл. 3.5).

Таблица 3.5. Целевые показатели гликемии при сахарном диабете 1 типа у детей

Момент измерения	Показатели	
	глюкоза, ммоль/л	гликированный гемоглобин HbA1c, %
Натощак	4–8	7,5
Через 2 ч после еды	5–10	
Перед сном	6,7–10	
Ночью	4,5–9	

Для достижения целевых значений гликемии пациентов и их родителей обучают самостоятельному измерению уровня глюкозы в крови в домашних условиях с помощью глюкометров.

Глюкометры – приборы, разработанные для индивидуального использования пациентами с сахарным диабетом для самостоятельного контроля гликемии.

Глюкометры не предназначены для диагностики сахарного диабета! Для правильного определения гликемии необходимо следовать инструкции.

Алгоритм измерения гликемии с помощью глюкометра

- Вымыть и тщательно вытереть руки, так как оставшаяся влага может смешаться с кровью и исказить результат. Не использовать спирт для дезинфекции, так как его остатки могут определяться как глюкоза.
- Достать тест-полоску из флакона с тест-полосками, сразу же плотно закрыть крышку флакона. Установить тест-полоску в соответствующее отверстие глюкометра, дождаться появления на экране глюкометра индикатора в виде мигающей капли крови, сообщающего о готовности прибора.
- Проколоть палец с использованием прокалывателя с одноразовым ланцетом для получения капли крови.
- Нанести каплю крови на тест-полоску.
- Дождаться результата измерения, записать полученный результат в дневник самоконтроля.
- Вынуть использованную тест-полоску из прибора и утилизировать ее.

Ошибки при использовании глюкометров, влияющие на результат измерения

- Грязные руки (остатки пищи, использование спирта для обработки пальцев перед забором крови и т. п.).
- Загрязненный глюкометр.
- Недостаточная капли крови (недозаполнение).
- Несоблюдение правил хранения тест-полосок (в открытой коробке, с истекшим сроком годности, несоблюдение температурного режима и т. п.).
- Несоблюдение инструкции по применению глюкометра.

Пациентам на инсулинотерапии следует ежедневно измерять уровень гликемии не менее 4 раз в день – перед приемами пищи, перед сном, при плохом самочувствии, перед физической нагрузкой и т. п.

Питание, подсчет хлебных единиц (ХЕ) и физические нагрузки

Уровень глюкозы в крови повышается при употреблении углеводов в пищу. Расчет количества углеводов, содержащихся в пище, детям и их родителям удобнее вести в хлебных единицах (ХЕ). За 1 ХЕ принимается 10–12 г углеводов. 1 ХЕ содержится в 1 куске хлеба, ½ банана, маленьком яблоке, 3 мандаринах, ½ груши и т. п. (табл. 3.6).

Таблица 3.6. Число хлебных единиц в некоторых продуктах питания

Продукт	Количество продукта на 1 ХЕ
Хлеб	Кусок толщиной 8–10 мм (20–25 г)
Блин большой	1 шт. (30 г)
Молоко	1 стакан (200 мл)
Картофельное пюре	2 ст. ложки (90 г)
Картофель (средний)	1 шт. (75 г)
Каша (любая, без сахара)	2 ст. ложки (50 г)
Макаронные изделия	2–4 ст. ложки (50 г)
Кукуруза	½ початка (100 г)
Яблоко маленькое	1 шт (90 г)

Банан	½ шт. (70 г)
Клубника среднего размера	10 шт (160 г)
Смородина	7 ст. ложек (120 г)

Физические нагрузки способствуют снижению уровня глюкозы в крови и снижению потребности в инсулине. В связи с этим при занятиях спортом необходимо учитывать риск гипогликемии. При гликемии выше 14 ммоль/л физические нагрузки противопоказаны (сначала надо ввести инсулин и дождаться снижения гликемии).

Принципы расчета дозы инсулина

Дозы инсулина подбираются детским эндокринологом индивидуально для ребенка. В дебюте сахарного диабета потребность в инсулине может быть минимальной, а через несколько лет от начала заболевания суточная доза обычно достигает 1 единицы на килограмм массы тела ребенка.

На основании рекомендаций врача перед каждой инъекцией пациентом и/или его родителями принимается решение о дозе инсулина. Учитываются исходный уровень гликемии, количество углеводов в планируемом приеме пищи, предстоящая физическая активность, общее состояние ребенка (например, болезнь, температура и т. п.).

Например, пациенту рекомендовано на завтрак вводить инсулин из расчета 1 единица инсулина на 1 ХЕ. Пациент планирует съесть 3 ХЕ (4 столовые ложки каши и 1 бутерброд с сыром). Кроме этого, известно, что 1 единица инсулина у этого пациента снижает уровень гликемии на 6 ммоль/л. Исходный уровень гликемии натощак 11 ммоль/л. Таким образом, на завтрак доза инсулина составит 3,5 единицы (3 единицы инсулина на 3 ХЕ + 0,5 единицы инсулина для снижения исходно высокого уровня глюкозы). Если ребенок планирует после этого физическую нагрузку, то доза инсулина может быть немного уменьшена, чтобы избежать гипогликемии. Если ребенок болен, то, наоборот, может быть потребность в увеличении дозы.

Принципы терапии сахарного диабета 2 типа

При сахарном диабете 2 типа пациентам рекомендуется диета, способствующая снижению массы тела, подбирается терапия таблетированными сахароснижающими препаратами. Для применения в педиатрической практике зарегистрирован препарат из группы бигуанидов – метформин. Цель его назначения – улучшение чувствительности к инсулину, уменьшение инсулинорезистентности. При сахарном диабете 2 типа на фоне компенсации углеводного обмена измерение уровня гликемии с помощью глюкометра проводится несколько раз в неделю.

Профилактика осложнений

Своевременное выявление сахарного диабета 1 типа и назначение инсулинотерапии позволяет избежать кетоацидотической комы. После постановки диагноза диабета 1 и 2 типа очень важно обучение пациентов самоконтролю (самостоятельное измерение гликемии в домашних условиях и коррекция доз препаратов в зависимости от исходной гликемии и питания). При метаболической компенсации пациентам удается поддерживать гликемию на уровне, максимально приближенном к показателям здорового человека. Это позволяет значительно снизить риск развития отсроченных (поздних) осложнений сахарного диабета. С другой стороны, необходимо не допускать гипогликемий (снижения гликемии до опасно низких уровней).

Осложнения сахарного диабета

- Ранние:
 - гипогликемии;
 - гипергликемии, кетоацидоз.
- Поздние (отсроченные):
 - микроангиопатии:
 - диабетическая ретинопатия;
 - диабетическая нейропатия;
 - диабетическая нефропатия;
 - макроангиопатии (сердечно-сосудистые заболевания).

Диспансерное наблюдение пациентов с сахарным диабетом

Специфическая профилактика сахарного диабета 1 типа не разработана. Предпринимавшиеся попытки превентивного лечения пациентов с высоким риском развития сахарного диабета 1 типа оказались неудачными. Основной принцип профилактики сахарного диабета 2 типа – профилактика ожирения.

Диспансерное наблюдение пациентов с сахарным диабетом осуществляет детский эндокринолог. В целях оценки компенсации углеводного обмена каждые 3 мес. проводится исследование уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c}, который показывает средний уровень гликемии за предшествующие 3 мес. По результатам исследования гликированного гемоглобина и анализа дневника самоконтроля проводится коррекция сахароснижающей терапии. В качестве скрининга осложнений ежегодно проводятся консультация окулиста с осмотром глазного дна при расширенном зрачке для исключения ретинопатии; оценка периферической чувствительности и/или электромиографическое исследование для исключения полинейропатии; исследование микроальбуминов в моче для исключения нефропатии.

3.5. Клинические примеры гипогликемических состояний и диагностики впервые выявленного сахарного диабета 1 и 2 типа

Клинический пример 1. Кетоновые гипогликемии (ацетонемические рвоты)

Вечером девочка 3 лет отказалась от ужина. На следующее утро развилась вялость и слабость, что было расценено мамой как начальные проявления острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Мама отметила сладкий запах изо рта дочери. Перед завтраком девочка резко побледнела и кратковременно потеряла сознание. После этого девочка почувствовала тошноту, однократно была рвота. Мама вызвала скорую помощь. Врач скорой помощи измерил гликемию глюкометром – 2,1 ммоль/л. Самочувствие девочки нормализовалось после выпитого стакана сладкого чая. На основании сочетания эпизода гипогликемии с кетозом (сладкий запах изо рта), связи гипогликемического эпизода с пропуском приема пищи и интеркуррентным заболеванием были заподозрены кетоновые гипогликемии.

При плановом обследовании натощак: гликемия 3,1 ммоль/л, выявлены низкие значения инсулина и С-пептида, в общеклиническом анализе мочи – следы ацетона, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости патологии не выявлено. В дальнейшем пациентка нуждается в наблюдении педиатра и детского эндокринолога. Маме пациентки объяснена необходимость соблюдения правильного режима питания ребенка, особенности питания (дробное кормление) при присоединении интеркуррентных заболеваний.

Клинический пример 2. Сахарный диабет 1 типа

Девочка 7 лет после перенесенной респираторной инфекции стала жаловаться на сохраняющуюся слабость, снижение массы тела. В анализе мочи выявлена глюкозурия (+++), сохранявшаяся в повторном анализе. Глюкоза крови натощак – 12,6 ммоль/л.

Учитывая уровень гликемии выше 11,0 ммоль/л, наличие сахарного диабета не вызвало сомнений. Такие клинические проявления, как острое начало, слабость, снижение массы тела, глюкозурия и выраженная гипергликемия с высокой вероятностью свидетельствуют о сахарном диабете 1 типа.

По направлению педиатра девочка госпитализирована в детское эндокринологическое отделение, где была начата инсулинотерапия. Пациентка и ее мама обучены измерению концентрации глюкозы в домашних условиях с помощью глюкометра, технике введения инсулина, подсчету количества углеводов в продуктах питания и коррекции инсулинотерапии в зависимости от уровня гликемии, питания и физических нагрузок.

В дальнейшем пациентка нуждается в инсулинотерапии и постоянном контроле гликемии в домашних условиях не реже 4 раз в сутки (перед основными приемами

пищи и перед сном), коррекции инсулинотерапии под наблюдением детского эндокринолога по месту жительства.

Клинический пример 3. Сахарный диабет 2 типа

Пациентка 16 лет страдает ожирением с 7 лет. Наследственность отягощена по сахарному диабету 2 типа (мать и бабушки). При осмотре выявлено конституционально-экзогенное ожирение 2 степени (рост = 168 см, масса тела = 88 кг, ИМТ = 31,18 кг/м², SDS ИМТ = +2,61), на коже шеи и в подмышечных впадинах выражен черный акантоз (acanthosis nigricans – темные следы, напоминающие пыльную, невытую кожу, в области естественных складок тела). Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно.

При биохимическом исследовании крови натощак глюкоза в пределах нормы. Через 2 ч после нагрузки глюкозой – 11,7 ммоль/л, что подтверждает наличие сахарного диабета. Учитывая ожирение, клинические симптомы, патогномоничные для инсулинорезистентности (черный акантоз), отягощенность наследственного анамнеза, диагностирован сахарный диабет 2 типа.

Рекомендована диета с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров; ежедневные дозированные физические нагрузки; таблетированные сахароснижающие препараты группы бигуанидов (метформин).

В дальнейшем пациентка нуждается в ежедневном приеме метформина и постоянном контроле гликемии в домашних условиях 1–7 раз в неделю (на фоне компенсации) или 3–4 раза в сутки (при подборе терапии, декомпенсации), в коррекции терапии под наблюдением детского эндокринолога по месту жительства.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

4

4.1. Гормоны щитовидной железы

Тиреоидные гормоны влияют на рост и дифференцировку клеток всего организма человека. В здоровом состоянии ТТГ, секретируемый гипофизом, стимулирует работу щитовидной железы. В ответ на этот стимул щитовидная железа вырабатывает гормоны тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), в структуру которых входят соответственно 4 и 3 атома йода. По принципу обратной связи Т4 и Т3 угнетают секрецию ТТГ гипофизом (рис. 4.1).

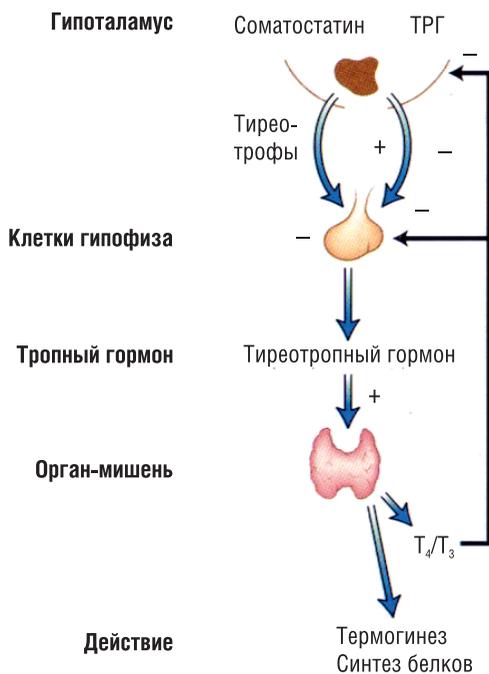


Рисунок 4.1. Схема регуляции секреции гормонов щитовидной железы [9]. ТРГ – тиреотропин-рилизинг-гормон; Т₄/Т₃ – тироксин/трийодтиронин.

4.2. Диагностика заболеваний щитовидной железы

Заподозрить нарушение функции щитовидной железы можно по характерным симптомам (табл. 4.1) гипотиреоза и гипертиреоза (тиреотоксикоза). При осмотре следует обращать внимание на температуру и влажность кожных покровов, наличие отеков, пульс, особенности поведения ребенка. Необходимо оценивать динамику роста и ИМТ.

Таблица 4.1. Клинические проявления нарушений функции щитовидной железы

Показатели	Гипотиреоз	Гипертиреоз (тиреотоксикоз)
Щитовидная железа	В зависимости от причины гипотиреоза – зоб, норма, гипоплазия	Увеличение размеров щитовидной железы (зоб)
Физическое развитие	Задержка роста Масса тела может быть повышена за счет отеков	Рост нормальный или ускоренный Снижение массы тела (не всегда)
Психомоторное развитие	Задержка психомоторного развития	Без особенностей
Общее самочувствие и поведение	Слабость, вялость	Повышенная возбудимость, нервозность, утомляемость
Кожа, волосы, подкожно-жировая клетчатка	Сухость кожи, отечность, выпадение волос	Кожа горячая при нормальной температуре тела
Глаза	Без особенностей	Экзофтальм и другие характерные «глазные» симптомы
Сердечно-сосудистая система	Брадикардия	Ощущение сердцебиения в покое, тахикардия
Желудочно-кишечный тракт	Запоры	Возможно разжижение стула
Изменения в анализах	Анемия, гиперхолестеринемия	Без особенностей

При пальпации щитовидной железы оценивают ее размеры, консистенцию (мягкоэластичная, тестоватая, плотная и т. п.), наличие узловых образований.

Классификация увеличения щитовидной железы (зоба) по данным пальпации (ВОЗ, 2001)

- Степень 0 – зоба нет (размер каждой доли не превышает размера концевой фаланги большого пальца руки обследуемого пациента).
- Степень 1 – зоб не виден при нормальном положении шеи, но может быть пропальпирован (размер каждой доли больше размеров концевой фаланги большого пальца руки обследуемого человека); сюда же относятся пальпируемые узловые образования, не приводящие к увеличению щитовидной железы.
- Степень 2 – зоб четко виден при нормальном положении шеи.

Общеклинические и биохимические исследования крови позволяют заподозрить изменения функции щитовидной железы – для **гипотиреоза** характерна **анемия** и **гиперхолестеринемия**.

Оценить функцию щитовидной железы позволяет исследование гормонов. При диагностике заболеваний проводится определение уровней ТТГ и свободной фракции Т4 (Т4св). Так как ТТГ стимулирует выработку Т4, а Т4 по принципу обратной связи подавляет секрецию ТТГ, одновременная оценка двух этих показателей позволяет судить о функции щитовидной железы. После вмешательств, влияющих на секрецию щитовидной железы (назначение и изменение доз тиреостатиков, тиреоидных гормонов, операции на щитовидной железе и т. п.), оценивать уровень ТТГ следует не менее чем через 1,5–2 мес. Исследование уровня Т3св показано лишь в редких случаях, при выявлении не согласующихся между собой значений ТТГ и Т4св (например, при диффузно-токсическом зобе).

При подозрении на аутоиммунное поражение щитовидной железы – при уплотнении ткани щитовидной железы по данным пальпации и/или при изменении структуры по результатам УЗИ проводится исследование титра антитиреоидных АТ к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) и тиреоглобулину (АТ к ТГ). При диагностике и в ходе лечения диффузно-токсического зоба необходимо определение титра АТ к рецептору ТТГ (АТ к рТТГ).

УЗИ позволяет более точно, по сравнению с пальпацией, оценить размеры и структуру щитовидной железы. Данное исследование не является скрининговым, для его назначения необходимы показания.

Показания для УЗИ щитовидной железы

- Увеличение размеров щитовидной железы по данным осмотра и пальпации.
- Изменение структуры щитовидной железы по данным осмотра и пальпации.

- Клинические и/или лабораторные признаки нарушения функции щитовидной железы.

По данным УЗИ можно выявить увеличение щитовидной железы (зоб), объемные образования (узлы), эхографические признаки, характерные для аутоиммунных заболеваний (неоднородность структуры, «тяжистость» и т. п.). Уменьшение размеров щитовидной железы и несимметричность долей при нормальной функции щитовидной железы не являются патологией.

Объем щитовидной железы у взрослых женщин не должен превышать 18 см³, а у мужчин – 25 см³, при выявлении большего объема устанавливается диагноз «зоб». У детей верхний предел нормального размера щитовидной железы меняется при взрослении (табл. 4.2).

Таблица 4.2. Верхний предел нормальных значений (97-й центиль) объема щитовидной железы у детей в возрасте 6–15 лет, проживающих в йодообеспеченных регионах [25]

Возраст, годы	Объем щитовидной железы, см ³	
	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

В связи с вариабельностью антропометрических показателей детей предпочтительно оценивать размер щитовидной железы по нормативам, рассчитанным на площадь поверхности тела (табл. 4.3).

Таблица 4.3. Верхний предел нормальных значений (97-й центиль) объема щитовидной железы в расчете на площадь поверхности тела у детей, проживающих в йодообеспеченных регионах [41]

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
Объем щитовидной железы, см ³	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

Инструментальные методы диагностики также включают электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), пункционную биопсию, сцинтиграфию щитовидной железы, рентгенографию пищевода с барием, компьютерную томографию (КТ) и МРТ. Консультации специалистов (окулист, невролог, кардиолог, ларингооторинолог (ЛОР), логопед) проводят при наличии соответствующих показаний (табл. 4.4)

Таблица 4.4. Дополнительные методы диагностики заболеваний щитовидной железы

Метод	Показание
ЭКГ	Все пациенты с нарушением функции щитовидной железы
ЭхоКГ	Гипертиреоз (тиреотоксикоз), нарушения сердечного ритма. Гипотиреоз, выпот в перикарде
Пункционная биопсия (тонкоигольная аспирационная) щитовидной железы	Объемные образования щитовидной железы более 1 см в диаметре
Рентгенография органов шеи с контрастированием пищевода барием	Зоб, который может вызывать смещение и сдавление пищевода и трахеи
Рентгенография кистей рук	Задержка роста при гипотиреозе
Радиоизотопное сканирование (сцинтиграфия) щитовидной железы	Узловой зоб (функциональная активность узлов). Образование в средостении (загрудинный зоб).

Радиоизотопное сканирование (сцинтиграфия) щитовидной железы	Врожденный гипотиреоз (аплазия, гипоплазия, эктопия щитовидной железы и т. п.) Дифференцированный рак щитовидной железы (остаточная ткань, рецидив, метастазирование)
КТ, МРТ глазниц	Эндокринная офтальмопатия
Консультация окулиста	Гипертиреоз (тиреотоксикоз), «глазные» симптомы
Консультация невролога	Задержка психомоторного развития при гипотиреозе. Эмоциональная лабильность при гипертиреозе (тиреотоксикозе)
Консультация кардиолога	Нарушение сердечного ритма, назначение симптоматической терапии β -адреноблокаторами при гипертиреозе (тиреотоксикозе)
Консультация ЛОР-врача (сурдолога), логопеда	Скрининг сопутствующей патологии при гипотиреозе

Показания для направления к детскому эндокринологу

- Симптомы гипотиреоза: сухость кожи, отечность, запор, сложности в обучении, задержка роста, брадикардия и т. п.
- Симптомы тиреотоксикоза (гипертиреоза): нервозность, сердцебиение, тахикардия, снижение массы тела, экзофтальм и т. п.
- Увеличение размеров или изменение структуры щитовидной железы (зоб).

4.3. Заболевания щитовидной железы

Йододефицитные заболевания (МКБ-10: E00.0–E00.9, E01.0–E01.9, E02.0–E02.9), по определению ВОЗ, включают все патологические состояния, развивающиеся в результате йодного дефицита, которые могут быть предотвращены при нормализации потребления йода. К ним относят диффузный и узловой зоб, гипотиреоз, нарушения роста и развития у детей. Кроме этого, дефицит йода ведет к повышению младенческой смертности и снижению интеллекта у детей.

Тяжесть последствий недостатка йода зависит от возраста, в котором организм его испытывает (табл. 4.5). Наиболее уязвимы дети и беременные женщины. У новорожденных, матери которых испытывали недостаток йода в период беременности, отмечается увеличение размеров щитовидной железы. Показатели умственного развития детей, проживающих в йододефицитных регионах, на 10–15% ниже, чем при нормальной йодной обеспеченности. При тяжелом дефиците йода описаны случаи грубейших нарушений психического и физического развития (кретинизм).

Таблица 4.5. Спектр йододефицитных заболеваний (ВОЗ, 2001)

Период жизни	Потенциальные нарушения
Плод	Самопроизвольные аборты, мертворождения, врожденные пороки развития плода, повышенная перинатальная и детская смертность, эндемический неврологический кретинизм (умственная отсталость, глухонмота, спастическая диплегия, косоглазие), эндемический микседематозный кретинизм (гипотиреоз, карликовость), психомоторные нарушения
Неонатальный период, раннее детство	Неонатальный зоб, явный или субклинический гипотиреоз, транзиторный гипотиреоз
Детский и подростковый периоды	Эндемический зоб, ювенильный гипотиреоз, нарушения умственного и физического развития
Взрослый период	Зоб и его осложнения, гипотиреоз, снижение фертильности, йодиндуцированный гипертиреоз, рождение ребенка с эндемическим кретинизмом
Все возрастные группы	Зоб, гипотиреоз, нарушения когнитивной функции, повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах

Йодный дефицит в популяции определяют в соответствии с концентрацией йода в моче (медианой йодурии) и делят на легкий, умеренный и тяжелый (табл. 4.6). Определение индивидуальной концентрации йода в моче у человека не имеет клинического значения, так как этот показатель неоднократно меняется в течение суток. Большинство регионов России находятся в зоне легкого или умеренного йодного дефицита.

Таблица 4.6. Эпидемиологические критерии йодного дефицита в зависимости от уровня йода в моче

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

Гипотиреоз (МКБ-10: E03.0–E03.9) – снижение функции щитовидной железы. **Первичный гипотиреоз** развивается при поражении самой щитовидной железы. Если щитовидная железа перестает работать вследствие нарушения синтеза ТТГ гипофизом, то формируется **вторичный гипотиреоз**. Гипотиреоз может развиваться в любом возрасте (например, вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита), однако особенно опасен **врожденный гипотиреоз** вследствие нарушения внутриутробного формирования щитовидной железы. Клинические проявления врожденного гипотиреоза в раннем возрасте неспецифичны: отечность, сухость, шелушение, бледность и гипотермия кожных покровов, мышечная гипотония, запоры, затыжная желтуха, увеличение языка. Поздно диагностированный и нелеченый врожденный гипотиреоз может приводить к выраженной задержке психического и физического развития ребенка. В связи с этим особенно важна ранняя диагностика в рамках неонатального скрининга. Скрининг врожденного гипотиреоза введен в Российской Федерации с 1992 г. У всех новорожденных на 3–4-й день жизни (у недоношенных на 7–14-й) берется кровь из пятки и наносится на фильтровальную бумагу. Полученные образцы высушиваются и отсылаются в специализированную лабораторию, где проводится определение уровня ТТГ в сухих пятнах крови. В норме ТТГ в этот период жизни не превышает 20 мЕд/л. При выявлении более высоких значений о результате теста сообщается в поликлинику по месту жительства, и ребенка вызывают для повторного исследования ТТГ и определения уровня Т4св. В спорных случаях проводят наблюдение за ребенком с неоднократными повторными исследованиями гормонов. При сниженном уровне Т4св и повышенном уровне ТТГ диагностируется гипотиреоз и срочно назначается заместительная терапия препаратами левотироксина натрия.

Диффузно-токсический зоб (болезнь Грейвса, Базедова болезнь) (МКБ-10: E05.0–E05.9) характеризуется тиреотоксикозом (гипертиреозом). Развитие заболевания возможно в любом возрасте, но чаще встречается у девочек в период полового созревания. Типичны жалобы на повышенную возбудимость, нервозность, выраженную утомляемость, нарушение сна, ощущение сердцебиения в покое. Снижение массы тела отмечается не всегда. При осмотре обращает на себя внимание тахикардия; кожные покровы горячие, легко краснеют, со стойким белым дермографизмом. Обращают на себя внимание «глазные» симптомы (широкое раскрытие глазных щелей, невозможность полного зажмуривания, дрожание век при смыкании, редкое мигание, усиленная пигментация век, усиленный блеск глаз, гиперемия конъюнктивы, недостаточность конвергенции, отсутствие морщин при взгляде вверх и т. п.). По данным УЗИ характерно увеличение щитовидной железы (зоб) и изменение ее структуры, усиление кровотока по данным доплерографии. При лабораторном исследовании выявляется повышение свободных фракций Т4 и Т3, очень низкий «задавленный» уровень ТТГ, повышение концентрации специфических АТ.

Хронический аутоиммунный тиреоидит (МКБ-10: E06.3) – следствие аутоиммунного поражения щитовидной железы. Развитие заболевания возможно в любом возрасте, но чаще встречается в период полового созревания. В результате воспаления клетки щитовидной железы разрушаются, что приводит к поступлению избыточного количества гормонов в кровь. Такое состояние типично для гипертиреоидной фазы аутоиммунного тиреоидита, в отличие от тиреотоксикоза при диффузно-токсическом зобе, оно протекает с минимальными клиническими проявлениями и обычно не требует специфической терапии. Гибель значительной части гормон-секретирующих клеток в исходе заболевания может приводить к снижению функции щитовидной железы – развитию гипотиреоза.

Нетоксический диффузный и узловой зоб (МКБ-10: E04.0–E04.9) может развиваться в любом возрасте. Эндемический зоб характерен для областей с дефицитом йода. Зоб, выявляемый в областях с нормальной йодной обеспеченностью, где распространенность зоба ниже 5%, называют спорадическим. Причины спорадического зоба могут быть различны. К внешним воздействиям, способствующим возникновению зоба, относят курение, инфекционные заболевания, некоторые лекарственные препараты, химические соединения и т. п. Диагноз может быть заподозрен по результатам осмотра и пальпации и подтвержден с помощью УЗИ. Нетоксический (эутиреоидный) диффузный зоб – общее увеличение щитовидной железы без нарушения ее функции. Под клиническим термином «узловой зоб» подразумеваются все образования, выявляемые в щитовидной железе, – от бессимптомных коллоидных зобов до опухолей различного морфологического строения. Клинически значимы узлы диаметром 1 см и более, для обозначения измененных участков меньшего размера обычно применяют термин «фокальные (очаговые) изменения щитовидной железы». Это обусловлено тем, что в норме отдельные крупные фолликулы щитовидной железы могут достигать диаметра

0,5 см и образования менее 1 см обычно не пальпируются. Для уточнения цитологической картины узла применяют тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию с последующим цитологическим исследованием полученного препарата.

4.4. Лечение и профилактика заболеваний щитовидной железы

Массовая йодная профилактика, по мнению ВОЗ, – наиболее эффективный метод восполнения дефицита йода. С этой целью рекомендовано использование в пищу йодированной соли. Выбор поваренной соли в качестве продукта для йодирования обусловлен тем, что она употребляется всеми людьми в возрастной потребности круглогодично; это продукт, доступный всем слоям населения; и ее невозможно серьезно передозировать. **Индивидуальная профилактика** препаратами йода необходима отдельным группам населения (например, беременные и дети), испытывающим повышенную потребность в йоде (табл. 4.7).

Таблица 4.7. Потребность в йоде у беременных и кормящих женщин и детей до 2 лет (ВОЗ, 2007)

Группа населения	Норматив потребления йода, мкг/сут	Чрезмерное потребление йода, мкг/сут
Беременные и кормящие женщины	250	Более 500
Дети до 2 лет	90	Более 180

На этапе планирования беременности женщинам рекомендован прием дополнительно 250 мкг йода в день в виде лекарственных препаратов йодида калия или минерально-витаминных комплексов для беременных. Йодную профилактику следует продолжать на протяжении всей беременности и периода грудного вскармливания, так как в этот период организм матери – единственный источник йода для ребенка. При переходе на искусственное вскармливание ребенок должен получать йод в составе адаптированной молочной смеси.

Гипотиреоз требует назначения заместительной гормональной терапии левотироксином натрия (копия гормона Т4, который при гипотиреозе секретируется щитовидной железой в недостаточном количестве). Доза подбирается индивидуально с целью заместить недостающее количество гормона. При лабораторном исследовании уровень Т4св характеризует сумму тироксина, вырабатываемого организмом, вместе с поступающим извне препаратом. Своевременное назначение лечения при гипотиреозе у детей (особенно при врожденном гипотиреозе!) позволяет избежать задержки психомоторного развития. Очень важна разъяс-

нительная работа с родителями детей, у которых подтвержден врожденный гипотиреоз, о необходимости постоянной пожизненной заместительной терапии, коррекции доз препаратов в зависимости от уровней ТТГ и Т4св (не реже 1 раза в 6 месяцев). В процессе лечения необходимо следить за показателями роста и развития ребенка, которые отражают адекватность проводимой терапии.

Диффузно-токсический зоб требует длительного лечения тиреостатическими препаратами (тиамазол, пропилтиоурацил) под контролем детского эндокринолога в течение нескольких месяцев. После нормализации гормональных показателей под контролем уровня тиреоидных гормонов (ТТГ, Т4св) постепенно снижают дозу тиреостатических препаратов. С учетом побочных эффектов (лейкопения, нейтропения) необходим постоянный мониторинг общеклинического анализа крови (еженедельно при высоких дозах тиреостатиков, а при снижении дозы – ежемесячно). В качестве симптоматической терапии тахикардии до достижения эутиреоза (нормализации функции щитовидной железы) назначают β-адреноблокаторы. В результате лечения может развиваться гипотиреоз, требующий назначения заместительной гормональной терапии левотироксином натрия. УЗ-контроль размеров щитовидной железы проводится каждые 3 месяца. При постоянном рецидивирующем течении и/или неконтролируемом увеличении размеров железы решается вопрос о хирургическом лечении.

Хронический аутоиммунный тиреоидит в гипертиреоидной фазе характеризуется значительно менее выраженными симптомами тиреотоксикоза, чем при диффузно-токсическом зобе, часто протекает бессимптомно и обычно не требует специфической терапии. При развитии гипотиреоза в исходе заболевания необходим подбор заместительной гормональной терапии, как описано выше.

Нетоксический диффузный и узловый зоб требуют наблюдения детского эндокринолога. Возможно назначение индивидуальной йодной профилактики препаратами йодида калия. При выявлении узлов размером более 1 см, клинически значимого увеличения ранее выявленных узлов, при подозрении на злокачественную опухоль щитовидной железы проводится тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия узла. На основании цитологического исследования принимается решение о дальнейшем наблюдении или необходимости оперативного вмешательства.

4.5. Клинические примеры заболеваний щитовидной железы

Клинический случай 1. Девочка с врожденным гипотиреозом, эктопией щитовидной железы

Пациентка родилась в срок от первой физиологически протекавшей беременности. При рождении рост 54 см, масса тела 3700 г. При неонатальном скрининге выявлено повышение уровня ТТГ до 165 мМЕ/л (в норме до 20), при ретесте – 249 мМЕ/л. Диагностирован врожденный гипотиреоз. На 23-й день жизни начата

заместительная терапия левотироксином натрия. В дальнейшем под наблюдением детского эндокринолога каждые 3–6 мес. проводилось исследование ТТГ и Т4св и коррекция доз заместительной терапии. По физическому и психомоторному развитию девочка никогда не отставала от сверстников (рис. 4.2).

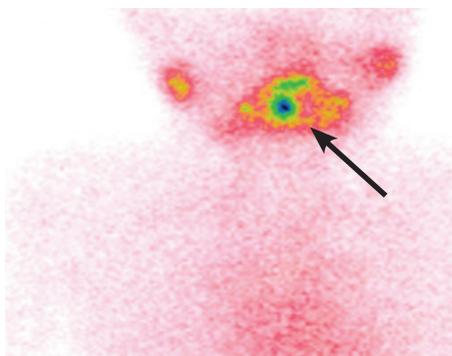
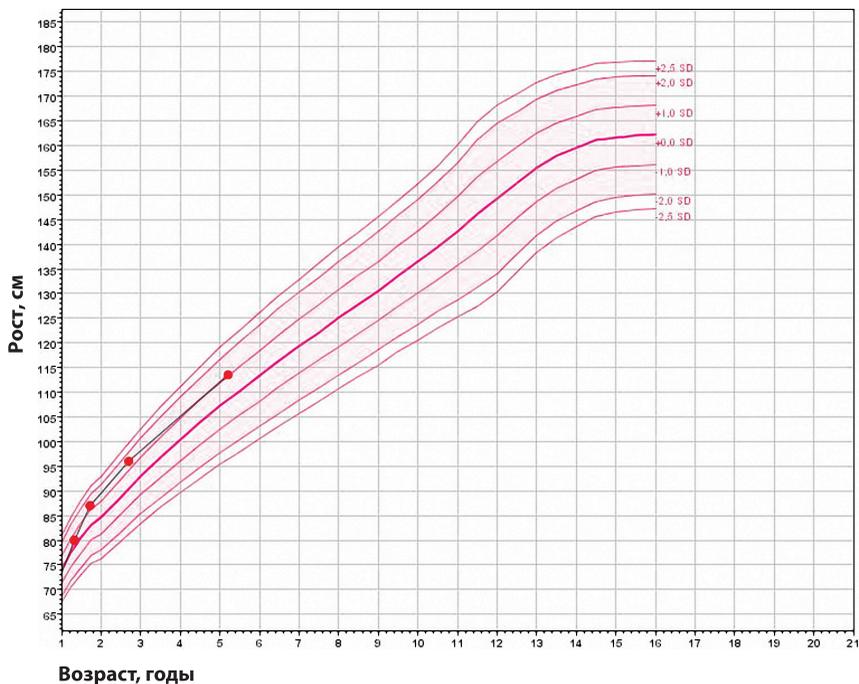


Рисунок 4.2. График роста и сцинтиграфия щитовидной железы пациентки

При УЗИ на первом году жизни щитовидная железа в типичном месте не обнаружена. В возрасте 5 лет проведена скинтиграфия с технецием (^{99}Tc) – обнаружена гипоплазированная щитовидная железа, эктопированная в сублингвальную область (см. рис. 4.2).

Своевременное выявление врожденного гипотиреоза и заместительная терапия, начатая с периода новорожденности, позволили избежать основного осложнения – задержки психомоторного развития. Пациентка нуждается в постоянной пожизненной заместительной терапии левотироксином натрия, контроле уровня ТТГ и Т4св не реже 1 раза в 6 месяцев, коррекции доз препаратов под наблюдением детского эндокринолога. Каких-либо медицинских ограничений и реабилитационных мероприятий не требуется.

Клинический случай 2. Девочка с диффузно-токсическим зобом

Девочка 14 лет обратилась к педиатру с жалобами на повышенную нервозность, постепенно прогрессирующий тремор в руках и ногах. Выявлена тахикардия, 130–140 ударов в минуту по данным ЭКГ. Педиатром было заподозрено нарушение функции щитовидной железы, пациентка направлена к детскому эндокринологу. УЗИ выявило увеличение объема щитовидной железы до 28 см³ (в 2 раза больше верхней границы нормы для данного возраста). Гормональное исследование подтвердило гипертиреоз (тиреотоксикоз): ТТГ – менее 0,01 мкМЕ/мл (норма 0,5–4,0), Т4св – 36,1 пмоль/л (норма 11,5–23,2), Т3св – 19,2 пмоль/л (норма 3,5–6,5). Выявление высокого титра АТ к рТТГ – 6,7 МЕ/мл (норма до 1) – подтвердило диагноз: диффузно-токсический зоб. Под контролем детского эндокринолога начата тиреостатическая терапия (тиамазол) в дозе 30 мг в сутки в 3 приема. Для нормализации пульса добавлена симптоматическая терапия β -адреноблокаторами.

В дальнейшем при достижении эутиреоза (нормализации функции щитовидной железы) возможна отмена β -адреноблокаторов, дозу тиреостатика следует снижать постепенно (в течение нескольких месяцев). Пациентка нуждается в контроле общеклинического анализа крови для своевременного выявления побочных эффектов терапии – лейкопении, нейтропении (на фоне высоких доз тиреостатиков еженедельно, а при снижении дозы – ежемесячно). При контрольных УЗИ не реже 1 раза в 3 месяца проводится измерение объема щитовидной железы. При увеличении щитовидной железы, рецидивах тиреотоксикоза, выраженном экзофтальме может рассматриваться вопрос о хирургическом удалении щитовидной железы. В случае тиреоидэктомии потребуются заместительная гормональная терапия левотироксином натрия.

**НАРУШЕНИЯ
КАЛЬЦИЙ-
ФОСФОРНОГО
ОБМЕНА**

5

5.1. Регуляция кальций-фосфорного обмена

Кальций в организме человека участвует в работе всех органов и систем. Он необходим для формирования костей, процессов нервно-мышечной передачи, системы свертываемости крови, регуляции сигнальных систем клетки посредством кальциевых каналов, ионных насосов и компонентов цитоскелета. Нормальный уровень кальция в сыворотке крови поддерживается благодаря трем механизмам:

- абсорбция кальция в кишечнике;
- мобилизация кальция и фосфатов из минерализованного матрикса в результате резорбции кости;
- реабсорбция кальция в почечных канальцах.

Фосфор обнаружен во всех тканях организма человека. Он играет важную роль в транспорте кислорода, энергетическом обмене, обеспечении целостности скелета и мышечной сократимости. Содержание фосфора в сыворотке крови максимально у новорожденных, что обусловлено уменьшением клубочковой фильтрации и увеличением канальцевой абсорбции фосфора при рождении. Концентрации кальция и фосфора во внеклеточной жидкости взаимосвязаны – любые изменения внеклеточной концентрации одного из ионов приводят к обратному изменению концентрации другого.

В регуляции кальций-фосфорного обмена (табл. 5.1) принимают участие паратгормон (ПТГ), кальцитонин, кальцитриол.

Таблица 5.1. Эффекты основных регуляторов кальций-фосфорного обмена

Гормон	Источник секреции	Эффекты		
		в костях	в почках	в кишечнике
ПТГ	Паращитовидные железы	Мобилизация кальция. Мобилизация фосфора	Реабсорбция кальция. Экскреция фосфора. Синтез кальцитриола	—
Кальцитонин	Парафолликулярные клетки щитовидной железы	Подавление остеокластов	Экскреция кальция. Экскреция фосфора	—
Кальцитриол (1,25-дигидрокси-витамин D ₃ (1,25-OHD ₃))	Образуется в почках под действием 1-α-гидроксилазы из 25-OHD ₃	Мобилизация кальция. Мобилизация фосфора	Реабсорбция кальция. Экскреция фосфора	Абсорбция кальция и фосфора

Дефицит витамина D ассоциирован с рахитом в детском возрасте и остеомаляцией у взрослых. В течение последнего десятилетия опубликованы многочисленные данные, свидетельствующие также о роли недостаточности витамина D в развитии аутоиммунных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний у детей и взрослых.

5.2. Диагностика нарушений кальций-фосфорного обмена

Нарушения кальций-фосфорного обмена могут проявляться в виде изменения структуры костной ткани (остеопороз, костные деформации), отклонений в работе мышц (слабость, спазмы, боли и т. п.) и других органов и систем.

Нарушения кальций-фосфорного обмена можно заподозрить по клиническим симптомам, типичным для низкого и высокого уровня кальция в крови, – гипокальциемии и гиперкальциемии (табл. 5.2).

Таблица 5.2. Клинические проявления гипо- и гиперкальциемии

Функции	Нарушения кальций-фосфорного обмена	
	гипокальциемия	гиперкальциемия
Общее состояние	–	Заторможенность, апатия
Физическое развитие, мышцы	Мышечная слабость. Судороги. Спазмы отдельных мышц лица, кистей. Боли в мышцах. Ларингоспазм	Задержка физического развития. Боли в мышцах и суставах
Желудочно-кишечный тракт, водно-солевой обмен	–	Тошнота, рвота. Плохой аппетит, потеря веса. Запоры. Боли в животе. Жажда, полиурия

При осмотре пациента с гипокальциемией выявляются симптом Хвостека (сокращение мимических мышц при постукивании над верхнечелюстной дугой по ходу лицевого нерва), симптом Труссо (сведение пальцев с ульнарной девиацией кисти в результате 2–3 мин сдавления манжетой тонометра в области плеча). Также необходимо обращать внимание на гипоплазию костной эмали. Пациенты могут жаловаться на боли в костях, склонность к переломам.

Для диагностики нарушений кальций-фосфорного обмена необходимо определение уровня общего и ионизированного кальция, фосфора, магния, щелочной фосфатазы (ЩФ), мочевины, креатинина в биохимическом анализе крови. Также исследуют экскрецию кальция с мочой. Из гормональных исследований необходимо определение концентраций ПТГ и 25-ОН-витамина D.

В норме уровень общего кальция в сыворотке крови – 2,25–2,75 ммоль/л (9,0–10,4 мг/дл). Ионизированный кальций составляет около 50% общего кальция. При оценке уровня кальция в крови необходимо измерять ионизированную фракцию или одновременно общий кальций и альбумин крови, на основании чего можно рассчитать уровень ионизированного кальция по формуле:

$$\text{Ca, ммоль/л} + 0,02 \times (40 - \text{альбумин, г/л}).$$

Концентрация ионизированного кальция в норме составляет 1,03–1,37 ммоль/л (4,8–5,2 мг/дл).

По данным ЭКГ может быть выявлено характерное для гипокальциемии удлинение комплекса QRS и характерное для гиперкальциемии укорочение сегмента ST. При рентгенографии черепа могут определяться кальцинаты (симптом Фара), на рентгенограммах костей конечностей и грудной клетки могут быть признаки деформаций, костной резорбции. УЗИ почек позволяет выявить мочекаменную болезнь. Для выявления остеопороза используют денситометрию. Для уточнения состояния паращитовидных желез возможно проведение УЗИ и в некоторых случаях сцинтиграфии.

Показания для направления к детскому эндокринологу

- **Симптомы гипокальциемии:** судороги, спазмы отдельных мышц лица и кистей, мышечная слабость, боли в мышцах, ларингоспазм.
- **Симптомы гиперкальциемии:** тошнота, рвота, запоры, плохой аппетит, потеря веса, жажда, полиурия, заторможенность, апатия, боли в мышцах и суставах, боли в животе, задержка физического развития.

5.3. Нарушения кальций-фосфорного обмена

Гипокальциемия

Гипокальциемия – низкий уровень кальция в сыворотке крови.

Причины гипокальциемии

- Транзиторная гипокальциемия новорожденных.
- Гипервентиляция.

- Прием лекарственных препаратов (бифосфонаты, антиконвульсанты и др.).
- Дефицит витамина D.
- Гипопаратиреоз.

Транзиторная гипокальциемия новорожденных (МКБ-10: P71.4) носит физиологический характер; наиболее выражена у недоношенных детей, при внутриутробной задержке развития, инфекционных осложнениях, асфиксии и т. п.; выявляется при биохимическом исследовании крови, носит транзиторный характер (до 5 дней).

Гипервентиляция (МКБ-10: R06.4) приводит к развитию респираторного алкалоза, что, в свою очередь, вызывает повышение связывания кальция с альбуминами; может проявляться в виде спазмов отдельных мышц.

Прием некоторых **лекарственных препаратов** (бифосфонаты, антиконвульсанты, глюкокортикоиды и др.) может приводить к гипокальциемии, что требует проведения биохимического исследования крови и нормализации уровня витамина D до назначения терапии.

Дефицит витамина D (МКБ-10: E55.0–E55.9) у детей вызывает нарушение минерализации растущих костей и хрящей, что приводит к развитию рахита (см. ниже). Дефицит витамина D можно подтвердить лабораторно – провести исследование уровня 25-ОН-витамина D (табл. 5.3).

Таблица 5.3. Нормальные уровни 25-ОН-витамина D

Состояние	Содержание витамина D, нг/мл (нмоль/л)
Достаточный уровень витамина D	> 30 (> 75)
Недостаточность витамина D	20–30 (50–75)
Дефицит витамина D	< 20 (< 50)

Скрининговое обследование целесообразно проводить у всех детей с задержкой роста и моторного развития; у темнокожих новорожденных, живущих в высоких широтах в зимне-весенний период; у детей, получающих антиконвульсанты или глюкокортикоиды; у детей с хроническими заболеваниями, ассоциированными с мальабсорбцией; у детей с частыми переломами. Необходимо также отметить, что при тяжелом дефиците витамина D может развиваться **вторичный гиперпаратиреоз**, протекающий бессимптомно и выявляемый лабораторно, для лечения которого необходима нормализация содержания витамина D.

Гипопаратиреоз (МКБ-10: E20.0–E20.9, D82.1, E89.2) у детей встречается редко. Выявление его в младенческом возрасте типично для синдрома Ди Джорджи (включает аплазию вилочковой железы, нарушение иммунной системы, пороки сердца), изолированного врожденного гипопаратиреоза и др. У детей более старшего возраста гипопаратиреоз может быть одним из первых проявлений аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа, наряду с надпочечниковой недостаточностью, аутоиммунным гепатитом, кандидозом ногтей и др. Ятрогенный гипопаратиреоз возможен как послеоперационное осложнение при вмешательствах на щитовидной железе. При псевдогипопаратиреозе органы-мишени резистентны к воздействию ПТГ (типичны задержка роста, снижение интеллекта и др.).

Гиперкальциемия

Причины гиперкальциемии

- Передозировка витамина D.
- Синдром Вильямса («лицо эльфа», врожденные пороки сердца, задержка развития).
- Первичный гиперпаратиреоз.
- Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (в гомозиготном состоянии – неонатальный гиперпаратиреоз).
- Вторичный гиперпаратиреоз.
- Аденомы паращитовидных желез.
- Злокачественная гиперкальциемия при злокачественных опухолях.
- Прием лекарственных препаратов (тиазидные диуретики, витамин А и др.).

Передозировка витамина D (МКБ-10: E67.3) может развиваться при неконтролируемом приеме витаминных препаратов, передозировке, ошибочном использовании масляного раствора витамина D в качестве кулинарного жира для приготовления пищи и т. п. Для этого состояния типичны высокие уровни кальция и 25-ОН-витамина D и низкий уровень ПТГ.

Синдром Вильямса (МКБ-10: E83.5) включает «лицо эльфа», врожденные пороки сердца, задержку развития, гиперкальциемию, гиперкальциурию. Гиперкальциемия легкая или умеренная, обычно не требует терапии и самостоятельно нормализуется к 1 году.

Первичный гиперпаратиреоз (МКБ-10: E21.0) вследствие аденомы паращитовидных желез в детском возрасте встречается редко. Как правило, первичный гиперпаратиреоз у детей – одно из проявлений синдрома множественных эндокринных неоплазий и сочетается с опухолями щитовидной железы, надпочечников, поджелудочной железы и т. п.

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (в гомозиготном состоянии – **неонатальный гиперпаратиреоз (МКБ-10: E83.5)**) развивается при врожденном дефекте кальций-сенсорного рецептора. В гетерозиготном состоянии заболевание протекает практически бессимптомно, но для гомозиготного характера тяжелая гиперкальциемия.

Вторичный гиперпаратиреоз (МКБ-10: E21.1, N25.8) развивается вследствие длительно существующей гипокальциемии и гипофосфатемии. Например, при выраженном дефиците витамина D или при хронической почечной недостаточности, компенсируя дисбаланс содержания кальция и фосфора, организм начинает вырабатывать больше ПТГ. Дальнейшее прогрессирование заболевания может привести к появлению аденомы паращитовидных желез (третичный гиперпаратиреоз).

Злокачественная гиперкальциемия (МКБ-10: E83.5) может развиваться вследствие разрушения костной ткани из-за роста опухоли и метастазов, а также если опухоль вырабатывает биологически активные вещества, влияющие на кальций-фосфорный обмен.

Прием **лекарственных средств** (тиазидные диуретики, витамин А и др.) (**МКБ-10: E67.0**) также может провоцировать развитие гиперкальциемии.

Рахит – нарушение минерализации растущей кости в зонах ростковых пластин у детей, приводящее к деформации длинных костей и снижению роста. Аналогичный процесс в сформировавшемся скелете у взрослых называют **остеомалацией**.

В зависимости от причины выделяют несколько вариантов заболевания (табл. 5.4).

Таблица 5.4. Дифференциальная диагностика рахита

Показатели	Заболевание			
	рахит	витамин D-резистентный рахит	гипофосфатемический рахит	гипофосфатазия
ЩФ в крови	↑	↑	↑	↓
Кальций, фосфор	↓	↓	↓	↑ или норма
ПТГ	↑	Норма	↑	↓ или норма
Витамин D	↓	↑	↑	Норма

Рахит вследствие дефицита витамина D (МКБ-10: E55.0, E64.3) развивается из-за недостаточной инсоляции и нехватки витамина D в пище. При лабораторной диагностике выявляется низкий уровень 25-ОН-витамина D, возможны гипокальциемия и вторичный гипопаратиреоз.

Витамин D-резистентный рахит (МКБ-10: E83.3) развивается вследствие аутосомно-рецессивно наследуемых врожденных генетических дефектов метаболизма витамина D. При витамин D-резистентном рахите 1 типа выявляется дефицит фермента 1- α -гидроксилазы (дефект гена CYP27B1), в результате чего не образуется активная форма витамина D – кальцитриол. При витамин D-резистентном рахите 2 типа выявляется дефект гена рецептора к витамину D, в результате чего развивается нечувствительность к витамину D.

Гипофосфатемический рахит (МКБ-10: E83.3) – X-сцепленное наследственное заболевание (болеют только мальчики), при котором нарушена реабсорбция фосфатов в проксимальных канальцах нефрона, нарушена функция остеобластов. При молекулярно-генетическом исследовании выявляется дефект гена PHEX.

Гипофосфатазия (МКБ-10: E83.3) – наследственное заболевание, обусловленное дефектом гена ЩФ, что приводит к низкой активности ЩФ в тканях. Клинические проявления зависят от формы заболевания (табл. 5.5).

Таблица 5.5. Клинические особенности основных форм гипофосфатазии

Формы	Перинатальная	Инfantильная
Начало	Внутриутробно	До 6 мес.
Симптомы	<p>Апноэ.</p> <p>Гипоминерализация.</p> <p>Деформация трубчатых костей.</p> <p>Мертворождение.</p> <p>Остеохондральные шпоры.</p> <p>Переломы.</p> <p>Плохое окостенение эпифизов.</p> <p>Рентгенографические просветления метафизов.</p> <p>Судороги, купируемые витамином D.</p> <p>Тяжелая деформация грудной клетки</p>	<p>Вялое сосание.</p> <p>Гиперкальциемия, гиперкальциурия.</p> <p>Гипотония.</p> <p>Задержка развития.</p> <p>Краниосинозоз.</p> <p>Нефрокальциноз.</p> <p>Переломы.</p> <p>Плохая прибавка массы тела.</p> <p>Преждевременное выпадение молочных зубов.</p> <p>Рахит.</p> <p>Судороги, купируемые витамином D</p>

Формы	Детская	Взрослая
Начало	6 мес. – 18 лет	18 лет и старше
Симптомы	Деформации скелета. Мышечная слабость. Низкая минеральная плотность костной ткани. Низкий рост. Плохое заживление или рецидивирующие переломы. Задержка моторного развития. Преждевременная потеря зубов. Рахит. Снижение минерализации костной ткани. Хроническая боль в мышцах и костях	Выпадение постоянных зубов. Неправильный рост зубов. Остеоартропатия. Остеомаляция. Псевдопереломы, переломы. Псевдоподагра. Снижение минерализации костной ткани. Хондрокальциноз. Хроническая боль в мышцах и костях

5.4. Лечение и профилактика нарушений кальций-фосфорного обмена

Транзиторная гипокальциемия новорожденных требует наблюдения, обычно не нуждается в лечении, уровень кальция нормализуется к концу первой недели жизни. При сохраняющейся более 5–7 дней гипокальциемии необходим поиск другой причины этого состояния.

Гипервентиляция приводит к симптоматическому снижению кальция и обычно не требует терапии.

При назначении лекарственных препаратов, влияющих на кальций-фосфорный обмен, необходимо проводить предварительное исследование содержания кальция и витамина D в целях профилактики гипокальциемии.

Дефицит витамина D можно восполнить путем приема соответствующего витамина или при инсоляции. Основная причина современной эпидемии дефицита витамина D – недостаточная подверженность людей солнечному облучению вследствие сокращения времени пребывания на открытом воздухе, возрастного снижения синтеза витамина кожей, использования защитных кремов от солнца, кожной пигментации. Следует рекомендовать детям и подросткам с выявленной недостаточностью витамина D более длительное время пребывать на солнце.

Необходимо подчеркнуть важность витаминотерапии. Метод выбора – назначение витамина D3 (колекальциферола). При его применении достигается значительно более высокий уровень 25-ОН-витамина D, чем при приеме витамина D2 (эргокальциферола). Рыбий жир, активно применявшийся в предыдущие годы, содержит нестабильную дозу витамина D и обычно высокие дозы витамина A, что затрудняет дозирование.

Гипопаратиреоз требует наблюдения детского эндокринолога. При развитии гипокальциемии назначается внутривенное введение растворов кальция глюконата. Терапию проводят под контролем уровня кальция в крови и ЭКГ. В качестве поддерживающей терапии независимо от этиологии гипопаратиреоза применяют препараты гидроксированного витамина D (альфакальцидол, кальцитриол), дозу которых подбирают индивидуально под контролем уровня кальция в крови.

Передозировка витамина D может требовать назначения инфузионной терапии, неселективных диуретиков, глюкокортикоидов и т. п. Лечение обычно проводят под контролем педиатра.

Синдром Вильямса обычно не требует терапии гиперкальциемии, которая самостоятельно нормализуется к 1 году.

Первичный гиперпаратиреоз вследствие аденомы паращитовидной железы или в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий является показанием для удаления железы.

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия может протекать бессимптомно и не требовать терапии, однако в гомозиготном состоянии при неонатальном гипопаратиреозе гиперкальциемия настолько выражена, что необходимо удаление паращитовидных желез.

Вторичный гиперпаратиреоз вследствие дефицита витамина D проходит самостоятельно при нормализации уровня витамина. При хронической почечной недостаточности требуется дополнительная терапия для снижения уровня кальция.

Злокачественная гиперкальциемия может требовать назначения терапии глюкокортикоидами, бифосфонатами, миакальциком, кальцимитетиками и др.

Рахит вследствие дефицита витамина D лечится назначением препаратов витамина D (колекальциферола и эргокальциферола) и препаратов кальция.

Витамин D-резистентный рахит 1 типа требует назначения активных форм витамина D – альфакальцидола и кальцитриола. При витамин D-резистентном рахите 2 типа применяют очень высокие дозы альфакальцидола и кальцитриола, препараты кальция.

Больные **гипофосфатемическим рахитом** нуждаются в назначении солей фосфора в сочетании с альфакальцидолом и кальцитриолом.

Гипофосфатазия в настоящее время поддается лечению, проводится ферментная заместительная терапия препаратом Асфотаза альфа (в РФ препарат на стадии регистрации), что позволяет пациентам нормально расти без дефектов скелета, заболеваний зубов и судорог.

5.5. Клинические примеры нарушений кальций-фосфорного обмена

Клинический случай. Девочка с вторичным гиперпаратиреозом вследствие дефицита витамина D

Девочка 11 лет монголоидной расы с интенсивно смуглым цветом кожи, проживающая в средней полосе России, в ноябре обратилась в поликлинику по месту жительства в связи с тошнотой по утрам и повышенной утомляемостью. При обследовании исключена патология желудочно-кишечного тракта, АД в норме. При проведении гормонального исследования случайно определен уровень ПТГ – выявлено повышение до 155 пг/мл (норма 15–65 пг/мл) при нормальном уровне кальция в крови. В дальнейшем в течение года проводились повторные исследования содержания ПТГ: 139,9 пг/мл (зимой), 55,3 пг/мл (летом), 89,5 пг/мл (осенью). Терапия не назначалась. Через год от начала наблюдения (в январе) при обращении к детскому эндокринологу проведено гормональное исследование: ПТГ 164,9 пг/мл (норма 15–65 пг/мл), 25-ОН-витамин D – 4 нг/мл (норма 15–100 нг/мл). При биохимическом исследовании крови выявлено повышение активности ЩФ до 431,6 МЕ/л (норма 0–240 МЕ/л), при нормальном содержании ионизированного кальция – 1,06 ммоль/л (норма 1,03–1,29 ммоль/л) и фосфора – 1,45 ммоль/л (норма 0,87–1,45 ммоль/л).

Учитывая цвет кожи девочки, в средней полосе России она имеет риск недостаточной инсоляции для поддержания нормального содержания витамина D. Уровень 25-ОН-витамина D ниже 5 нг/мл соответствует тяжелому дефициту витамина D, что стало причиной компенсаторного повышения секреции ПТГ и его сезонных колебаний (относительное снижение в летнее время), а также изменений в биохимическом анализе крови. Пациентке показана терапия препаратами витамина D под контролем биохимических и гормональных показателей, наблюдение детского эндокринолога.

6

НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

6.1. Половое созревание

Половое созревание ребенка – одна из важных характеристик его развития. Половые гормоны обеспечивают ростовой скачок в период полового созревания и формирование вторичных половых признаков.

Секреция половых гормонов (тестостерона и эстрадиола) в гонадах регулируется гонадотропинами – ЛГ и ФСГ гипофиза. Секрецию ЛГ и ФСГ стимулирует гонадотропин-рилизинг-гормон (люлиберин), вырабатываемый гипоталамусом, а тестостерон и эстрадиол по принципу обратной связи подавляют секрецию гонадотропинов (рис. 6.1).

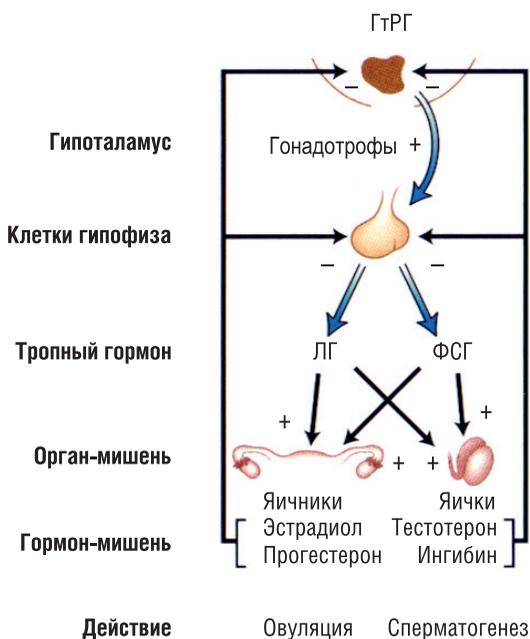


Рисунок 6.1. Схема регуляции секреции половых гормонов [9]. ГтРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

Высокий уровень половых гормонов у плода в период внутриутробного развития и до родов необходим для процесса половой дифференцировки. Концентрация половых гормонов также временно возрастает у новорожденного (период «мини-пубертата»). В третий раз секреция половых гормонов активируется для обеспечения полового созревания.

Оценка полового развития важна для характеристики физического развития ребенка. В соответствии со шкалой полового развития Таннера в качестве основных критериев полового созревания у девочек приняты увеличение грудных желез (стадии B1–B5) и половое оволосение (P1–P5); у мальчиков – увеличение гениталий (стадии G1–G5) и половое оволосение (P1–P5) (рис. 6.2)

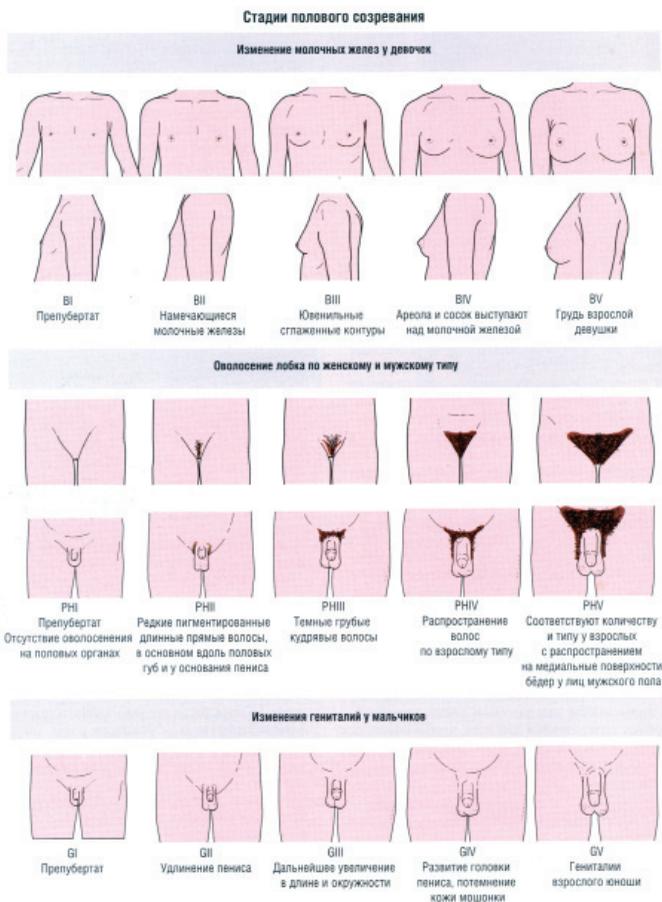


Рисунок 6.2. Стадии полового созревания по Таннеру [11]

В норме первые признаки полового созревания появляются у девочек в период 8–13 лет (увеличение грудных желез и половое оволосение), а у мальчиков – в 9–14 лет (увеличение наружных половых органов и половое оволосение).

6.2. Диагностика нарушений полового созревания

В случае выявления признаков полового созревания у девочек до 8 лет и мальчиков до 9 лет необходимо направление пациента на обследование к детскому эндокринологу для уточнения причин **преждевременного полового развития**. При отсутствии каких-либо признаков полового созревания в 13 лет у девочек и 14 лет у мальчиков необходимо обследование для уточнения причин **задержки полового развития** и исключения гипогонадизма (табл. 6.1).

Таблица 6.1. Классификация полового развития в зависимости от возраста появления первых признаков

Тип полового развития	Девочки	Мальчики
Преждевременное половое развитие	< 7 лет	< 8 лет
Раннее (ускоренное) половое развитие	7 лет	8 лет
Нормальные сроки начала полового созревания	8–13 лет	9–14 лет
Задержка полового развития	> 13 лет	> 14 лет

При осмотре девочек, особенно с жалобами на нарушение менструального цикла, необходимо оценивать оволосение, обращать внимание на наличие гипертрихоза (повышенное оволосение) и гирсутизма (оволосение по мужскому типу). Гирсутизм обычно определяют при наличии не менее 8 баллов по шкале Ферримана – Галлвея, где каждый признак оценивается от 0 до 4 баллов (рис. 6.3).



Рисунок 6.3. Шкала Ферримана – Галлвея для оценки гирсутизма

При осмотре следует обращать внимание не только на стадию полового созревания, но и на динамику роста. Пубертатный ростовой скачок – важная характеристика нормального полового развития. Ускорение роста в более раннем возрасте (до 8 лет у девочек и до 9 лет у мальчиков) позволяет заподозрить преждевременное половое созревание (см. раздел «Физическое развитие детей»).

При подозрении на преждевременное половое созревание или задержку полового развития обязательно проведение рентгенографии кистей рук с определением костного возраста. При преждевременном развитии костный возраст значительно опережает, а при задержке – отстает от паспортного (хронологического) возраста ребенка.

Гормональные исследования включают определение уровня половых гормонов при стандартных условиях (утром натощак, при наличии менструального цикла – на 5–7-й день цикла) и в ходе тестов (стимуляционные тесты с аналогами люлиберина, хорионическим гонадотропином (ХГЧ) и т. п.). При дифференциальной диагностике с врожденной дисфункцией коры надпочечников (адреногенитальным синдромом) может потребоваться проведение теста с тетракозактидом (Синактеном) (см. раздел «Заболевания надпочечников»).

Для выявления объемных образований и аномалий развития, оценки соответствия УЗ-картины возрасту ребенка или подростка проводят УЗИ органов малого таза у девочек и мошонки у мальчиков.

Для визуализации объемных образований применяют дополнительные методы диагностики (МРТ, КТ и т. п.).

Показания для направления к детскому эндокринологу

- Преждевременное или раннее половое развитие (появление признаков полового созревания у девочек до 8 лет и мальчиков до 9 лет).
- Задержка полового развития (отсутствие признаков полового созревания в 13 лет у девочек и в 14 лет у мальчиков).
- Любые признаки нарушения строения наружных гениталий.

6.3. Нарушения полового созревания

Преждевременное телархе (МКБ-10: E30.8) – увеличение грудных желез у девочек до 8-летнего возраста. Изолированное телархе – вариант нормального развития девочек, не вызывает ускорения роста и ускоренного прогрессирования костного возраста. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с преждевременным половым развитием.

Преждевременное адrenaрхе (МКБ-10: E25.8) – изолированное появление полового оволосения у девочек до 8 лет или мальчиков до 9 лет. Не вызывает ускорения роста и опережающего прогрессирования костного возраста. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников (адреногенитальный синдром) (см. раздел «Заболевания надпочечников»).

Гинекомастия (МКБ-10: N62) – увеличение грудных желез у мальчиков. Ложная гинекомастия обусловлена избыточным отложением подкожно-жировой клетчатки в области грудных желез. Истинная гинекомастия – увеличение грудных желез у мальчиков за счет развития железистой ткани. Юношеская гинекомастия в период полового созревания развивается вследствие конверсии активно вырабатываемых в этом возрасте андрогенов (мужских половых гормонов) в эстрогены (женские половые гормоны). В случае появления гинекомастии у мальчиков до начала полового созревания необходимо обследование для уточнения причин патологической секреции.

Преждевременное половое развитие (МКБ-10: E22.8, E30.1, Q78.1 и др.) – следствие преждевременного начала секреции половых гормонов. В зависимости от источника секреции различают гонадотропинзависимое (истинное), гонадотропиннезависимое и ложное преждевременное половое развитие. Истинное преждевременное половое развитие регулируют гонадотропные гормоны гипофиза, как это происходит в норме. Причина их преждевременного «включения» часто остается неясной, но могут выявляться опухоли гипофиза и гипоталамуса. При гонадотропиннезависимом преждевременном половом развитии секреция половых гормонов гонадами «включается» самостоятельно. Это возможно при врожденных заболеваниях (синдром Мак-Кьюна – Олбрайта – Брайцева, тестостеронизация и т. п.), опухолях головного мозга, надпочечников и гонад. Ложное преждевременное половое развитие обусловлено половыми гормонами, секретируемыми надпочечниками или опухолью.

Классификация преждевременного полового развития

- Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие.
 - Гипоталамическая гамартома (эктопия гипоталамической ткани).
 - Объемные образования головного мозга.
 - Идиопатическое гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие.
- Гонадотропиннезависимое преждевременное половое развитие.
 - Синдром Мак-Кьюна – Олбрайта – Брайцева (гонадотропиннезависимое преждевременное половое развитие, фиброзно-кистозная дисплазия костей скелета, пятна «кофе с молоком» и др.).

- Тестостоксикоз (гонадотропиннезависимое половое развитие у мальчиков).
- Опухоли, секретирующие ХГЧ, у мальчиков.
- Ложное преждевременное половое развитие.
 - Эстроген/андрогенпродуцирующие опухоли тестикул, яичников и надпочечников.
 - Врожденная дисфункция коры надпочечников (см. раздел «Заболевания надпочечников»).

Задержка полового развития (МКБ-10: E30.0) – отсутствие признаков полового созревания у девочек в 13 лет и мальчиков 14 лет. Первыми признаками полового созревания у девочек является увеличение молочных желез, а у мальчиков – увеличение объема тестикул более 4 мл. Наличие только полового оволосения не может быть расценено как критерий начала полового созревания, так как оно может быть обусловлено гормонами надпочечников. Конституциональная задержка полового созревания, как правило, сочетается с конституциональной задержкой роста (см. раздел «Физическое развитие детей»). У пациентов обычно есть родственники с аналогичными особенностями развития. При обследовании выявляется отставание костного возраста. Несмотря на низкие допубертатные значения половых гормонов, при проведении тестов с аналогами люлиберина выявляется их нормальный подъем. Дифференциальная диагностика проводится с гипогонадизмом.

Гипогонадизм (МКБ10: E23.0, E28.3, Q99.1, Q99, E89.4, E89.5 и др.) – отсутствие полового созревания. В отличие от задержки полового развития, в его основе лежат органические нарушения на уровне гипофиза и гипоталамуса (гипогонадотропный гипогонадизм) или гонад (гипергонадотропный гипогонадизм). Гипогонадотропный гипогонадизм может развиваться в результате врожденных генетических заболеваний, а также в результате поражения гипоталамо-гипофизарной области. Гипергонадотропный гипогонадизм может быть следствием врожденных генетических заболеваний или поражения яичек.

Классификация гипогонадизма

- Гипогонадотропный гипогонадизм
 - Врожденный:
 - врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм;
 - множественный врожденный дефицит гормонов гипофиза;

- врожденная гипоплазия надпочечников с гипогонадотропным гипогонадизмом у мальчиков (мутации гена DAX-1);
- синдром Кальмана (аносмия, гипогонадотропный гипогонадизм);
- синдром Прадера – Вилли (ожирение, снижение интеллекта и др.);
- синдром Лоуренса – Муна – Барде – Бидля (ожирение, снижение интеллекта, дистрофия сетчатки и др.).
- Приобретенный:
 - вследствие объемных образований гипоталамо-гипофизарной области;
 - вследствие инфекционного поражения ЦНС;
 - вследствие лучевой терапии ЦНС.
- Гипергонадотропный гипогонадизм
 - Врожденный:
 - хромосомные аномалии (синдром Шерешевского – Тернера, синдром Клайнфельтера);
 - анорхизм;
 - дисгинезия гонад;
 - дефект рецептора к ЛГ/ХГЧ;
 - дефект стероидогенеза в самих гонадах.
 - Приобретенный:
 - инфекционные заболевания (эпидемический паротит, краснуха);
 - травма, перекрут тестикула/яичника;
 - лучевая терапия;
 - аутоиммунный процесс.

Синдром поликистозных яичников (МКБ-10: E28.2) характеризуется нарушением менструального цикла (ановуляция, нерегулярный цикл, часто аменорея), гиперандрогенией (множественные акне, гирсутизм, повышенный уровень тестостерона в крови) и наличием поликистозных яичников по данным УЗИ. Для таких девочек-подростков также типично ожирение. Часто менструальный цикл устанавливается в нормальные сроки, но через год или несколько лет пациентки начинают жаловаться на дисменорею и прогрессирование клинических проявлений гиперандрогении, сопровождающихся увеличением массы тела. Диффе-

рениальную диагностику необходимо проводить с неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников (адреногенитальным синдромом) и андрогенсекретирующими объемными образованиями (см. раздел «Заболевания надпочечников»). Синдром поликистозных яичников может сочетаться с различными осложнениями ожирения – нарушениями углеводного и жирового обмена, жировым гепатозом и т. п. (см. разделы «Масса тела детей», «Нарушения углеводного обмена»).

6.4. Лечение нарушений полового созревания

Преждевременное телархе и преждевременное адренархе требуют наблюдения детского эндокринолога или педиатра с измерением роста и оценкой динамики, построением ростовой кривой не реже 2 раз в год. При ускорении роста проводят исследование костного возраста. При подозрении на преждевременное половое развитие – гормональные исследования и УЗИ.

Гинекомастия в период полового созревания у мальчиков не требует специального наблюдения.

Преждевременное половое развитие – необходим подбор терапии в зависимости от причины заболевания. Наиболее тяжелое последствие нелеченого преждевременного полового развития – раннее закрытие зон роста, в связи с чем во взрослом возрасте такие пациенты остаются низкорослыми.

Гонадотропинзависимое (истинное) преждевременное половое развитие лечится под контролем детского эндокринолога аналогами люлиберина. Препараты этой группы блокируют действие гонадотропинов. Хирургическое удаление объемных образований проводят только при наличии неврологических показаний (очаговая симптоматика, гидроцефалия и т. п.).

Гонадотропиннезависимое преждевременное половое развитие не имеет единой общепринятой схемы терапии. Предпринимаются попытки применения антиандрогенных, антиэстрогенных препаратов, ингибиторов стероидогенеза, ингибиторов ароматаз.

Ложное преждевременное половое развитие может быть следствием врожденной дисфункции коры надпочечников (адреногенитальный синдром). Проводят лечение основного заболевания глюкокортикоидами. При трансформации полового созревания в истинное гонадотропинзависимое дополнительно назначают аналоги люлиберина. При ложном преждевременном половом развитии вследствие гормон-секретирующего объемного образования необходимо оперативное удаление опухоли.

Задержка полового развития может быть оставлена под наблюдение детского эндокринолога без лечения, либо назначают короткие курсы препаратов половых гормонов в низких дозах.

Гипогонадизм независимо от причины заболевания требует назначения заместительной гормональной терапии половыми гормонами под контролем эндокринолога и андролога/гинеколога.

Синдром поликистозных яичников – показание для комплексного лечения, включающего меры по снижению массы тела, контролю показателей углеводного и жирового обмена, назначение заместительной гормональной терапии препаратами с антиандрогенными свойствами. Лечение проводится под контролем эндокринолога и/или гинеколога. При отсутствии лечения гиперандрогения и нарушения менструального цикла прогрессируют, высока вероятность бесплодия.

6.5. Клинические примеры нарушений полового созревания

Клинический случай 1. Девочка с гонадотропинзависимым преждевременным половым развитием

Впервые обратили внимание на увеличение грудных желез у девочки в 5 лет. Пациентка была направлена на консультацию детского эндокринолога по месту жительства. При обследовании костный возраст соответствовал паспортному. Проведены УЗИ малого таза и рентгенограмма черепа, патологии не выявлено. Повторно проконсультирована эндокринологом через год. Отмечено прогрессирование увеличения грудных желез, ускорение костного возраста, в связи с чем рекомендовано проведение обследования в условиях эндокринологического стационара. По результатам пробы с аналогом люлиберина подтверждено гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие. Объемных образований по результатам МРТ головного мозга не выявлено. Костный возраст значительно опережал паспортный (12 лет при паспортном 6,5 лет). На графике роста отмечен выраженный скачок в течение последнего года. По результатам обследования назначена терапия аналогами люлиберина – трипторелин (Диферелин 3,75). На фоне терапии половое созревание и костный возраст не прогрессировали, половые гормоны соответствовали допубертатным значениям. За период терапии предполагаемый конечный рост увеличился с 149 до 159 см. В 8,5 лет было рекомендовано прекратить терапию.

Клинический случай 2. Девочка с синдромом поликистозных яичников

Масса тела пациентки всегда превышала возрастную норму. Девочка периодически занималась конным спортом, на фоне чего отмечала стабилизацию и снижение массы тела. Менархе в 12 лет, первый год цикл был регулярным, затем постоянные задержки. Жалобы на гипертрихоз появились в 13 лет. Сначала появилось оволосение на ногах, позднее на животе, груди, лице. В 15 лет обследована в эндокринологическом отделении по поводу конституционально-экзогенного ожирения (95 кг), впервые выявлен синдром поликистозных яичников с аменореей. После выписки соблюдала диету, похудела до 87 кг, восстановились менструальноподобные кровотечения на фоне приема этинилэстрадиола + ципротерона (Диане 35). Через полгода переведена на терапию дидрогестероном (Дюфастоном). Пациентка отметила уменьшение роста волос на лице и груди.

7

ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

7.1. Гормоны надпочечников

Надпочечники имеют несколько зон, в которых вырабатываются различные гормоны: минералокортикоиды (альдостерон) синтезируются во внешней клубочковой зоне коры надпочечников, глюкокортикоиды (кортизол) – в средней пучковой, андрогены – во внутренней сетчатой (табл. 7.1).

Таблица 7.1. Регуляция гормонов коры надпочечников

Гормон	Зона надпочечников	Функция	Регуляция
Минералокортикоиды (альдостерон)	Клубочковая (внешняя) зона	Поддержание водно-электролитного гомеостаза	Ренин-альдостероновая система
Глюкокортикоиды (кортизол)	Пучковая (средняя) зона	Реакция на стресс, поддержание АД	АКТГ
Андрогены	Сетчатая (внутренняя) зона	Формирование внешних половых признаков (совместно с половыми гормонами гонад)	АКТГ

Основной минералокортикоид – альдостерон. Он участвует в поддержании водно-электролитного гомеостаза. Его синтез и секреция регулируются ренин-альдостероновой системой (см. раздел «Нарушения водно-электролитного обмена»).

Основной глюкокортикоид – кортизол – отвечает за реакцию организма на стресс. Секреция его регулируется аденокортикотропным гормоном (АКТГ), вырабатываемым гипофизом под влиянием кортикотропин-релизинг-гормона (КРГ) (рис. 7.1).

В мозговом веществе надпочечников вырабатывается большое количество биологически активных веществ – адреналин, норадреналин, дофамин и т. п.

7.2. Диагностика заболеваний надпочечников

При осмотре следует обращать внимание на состояние кожных покровов, особенности распределения подкожно-жировой клетчатки, рост, массу тела, АД и т. п.

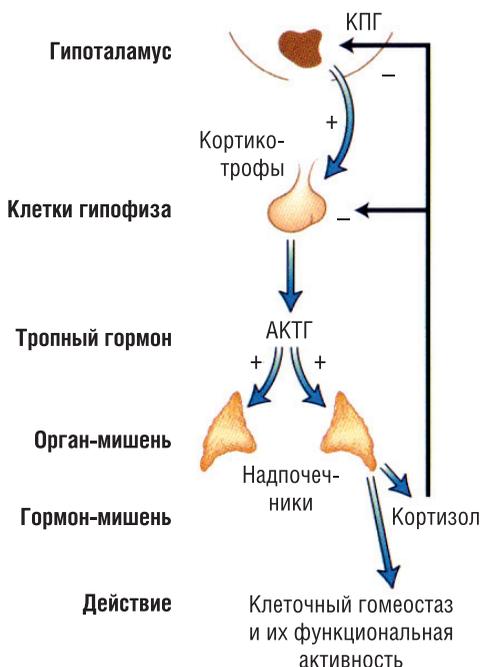


Рисунок 7.1. Схема регуляции секреции кортизола [9]. АКТГ – адренокортикотропный гормон; КРГ – кортикотропин-релизинг-гормон

Осмотр должен включать оценку строения наружных гениталий и стадии полового созревания (см. раздел «Нарушения полового созревания»). Все это позволяет выявить симптомы гипо- и гиперкортицизма (табл. 7.2).

Таблица 7.2. Клинические симптомы гипокортицизма (надпочечниковой недостаточности) и гиперкортицизма (избыток глюкокортикоидов)

Симптомы	Гипокортицизм (надпочечниковая недостаточность)	Гиперкортицизм (избыток глюкокортикоидов)
Общее самочувствие	Слабость, утомляемость	Головные боли, лабильность настроения, расстройства сна, депрессивные состояния. Мышечная слабость. Боли в спине (следствие остеопороза)

Симптомы	Гипокортицизм (надпочечниковая недостаточность)	Гиперкортицизм (избыток глюкокортикоидов)
Масса тела и аппетит	Снижение аппетита, снижение массы тела. Гипогликемия, судорожный синдром. Тошнота, рвота. Тяга к соленой пище (при дефиците минералокортикоидов при первичной надпочечниковой недостаточности)	Ожирение с характерным перераспределением подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу: избыточное отложение в области груди и живота при относительно худых конечностях; матронизм, жировые подушки над ключицами и в области VII шейного позвонка
Кожные покровы	Гиперпигментация кожи (при первичном гипокортицизме)	Трофические изменения кожи, широкие багровые стрии в области живота, плеч, бедер, подколенных ямок
АД	Низкое	Повышенное
Рост	–	Замедление скорости роста
Половое развитие	–	Нарушение менструального цикла у девочек

Обследование включает общеклинические исследования крови и мочи, биохимический анализ крови (определение уровня электролитов, глюкозы, показателей кальций-фосфорного обмена и т. п.).

Гормональные исследования включают определение уровня гормонов при стандартных условиях (утром натощак), в течение дня (суточный ритм кортизола и АКТГ) и в ходе стимуляционных и подавляющих тестов (провокация гипогликемией или тетракозактидом (Синактеном) при гипокортицизме, подавление декса-метазоном при гиперкортицизме).

По результатам УЗИ возможно выявление гиперплазии надпочечников при врожденной дисфункции коры надпочечников (адреногенитальный синдром, АГС), обнаружение объемных образований надпочечников при гиперсекреции гормонов. Для визуализации объемных образований требуются дополнительные методы диагностики (МРТ, КТ и т. п.).

Показания для направления к детскому эндокринологу

- Симптомы гипокортицизма (первичная надпочечниковая недостаточность): слабость, утомляемость, снижение аппетита, потеря массы тела, тошнота, рвота, диарея, тяга к соленой пище, судорожный синдром, гиперпигментация кожи, низкое АД.
- Симптомы гиперкортицизма (болезнь и синдром Иценко – Кушинга): ожирение с перераспределением подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу, замедление темпов роста, широкие багровые стрии, повышение АД и т. п.
- Симптомы нарушения формирования пола (неправильное строение наружных гениталий, гирсутизм у девочек и т. п.).
- Артериальная гипертензия.

7.3. Заболевания надпочечников

Надпочечниковая недостаточность (МКБ-10: E27.1–E27.4, E23.0, E89.3) развивается при нарушении работы надпочечников вследствие дефекта самих надпочечников или недостаточной секреции АКТГ (табл. 7.3). При первичной недостаточности коры надпочечников секреция АКТГ гипофизом избыточна, в результате чего формируется гиперпигментация кожных покровов (для вторичной надпочечниковой недостаточности это нетипично, так как содержание АКТГ снижено).

Основные причины надпочечниковой недостаточности

- Первичная
 - Врожденная дисфункция коры надпочечников (врожденная гиперплазия коры надпочечников, АГС).
 - Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа (наиболее частые симптомы – микоз ногтей, гипопаратиреоз, гипокортицизм, аутоиммунный гепатит).
 - Наследственные синдромы (X-сцепленная адренолейкодистрофия, синдром Алгроува и др.).
 - Кровоизлияния в надпочечники (при менингококцемии и др.).
 - Метастатическое поражение надпочечников.
 - Ятрогенная надпочечниковая недостаточность (двусторонняя адреналэктомия).

- Вторичная и третичная (центральная)
 - Врожденный гипопитуитаризм (выпадение секреции нескольких гормонов гипофиза – СТГ, ТТГ, АКТГ и др.).
 - Приобретенный гипопитуитаризм (вследствие объемных образований, оперативных вмешательств в области гипофиза и гипоталамуса и др.).

Недостаточность глюкокортикоидов может приводить к гипогликемии, падению АД, выраженной слабости. Недостаточность минералокортикоидов проявляется синдромом потери соли – срыгивание, рвота, полиурия, жажда, падение АД (см. табл. 7.2).

Диагностика недостаточности глюкокортикоидов включает исследование уровня кортизола и АКТГ в утреннее время, а также в ходе стимуляционных тестов, исследование кортизола в суточной моче. Для оценки минералокортикоидной функции используют определение концентрации электролитов и ренина.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (врожденная гиперплазия коры надпочечников, АГС) (МКБ-10: E25.0) – группа аутосомно-рецессивных заболеваний, развивающихся в результате дефекта одного из ферментов, участвующих в синтезе кортизола. Кортизол производится в недостаточном количестве. Возникающий блок на каком-либо из этапов синтеза кортизола приводит к накоплению промежуточных продуктов метаболизма, которые при наиболее распространенных формах этого заболевания (дефицит 21-гидроксилазы, 11-β-гидроксилазы) обладают андрогенными свойствами. В результате избыточного накопления андрогенов и недостаточной выработки кортизола, наряду с надпочечниковой недостаточностью, у девочек нарушается формирование наружных гениталий (вирилизация, гипертрофия клитора и т. п.), а у мальчиков в раннем возрасте развивается преждевременное половое созревание. Выраженность клинических проявлений зависит от пораженного фермента и степени потери его активности.

Диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников включает исследование уровня гормонов надпочечников (кортизол, 17-ОН-прогестерон, ДГЭАС и др.) в ходе стимуляционных тестов. Клинические симптомы в сочетании с результатами гормональных исследований позволяют детскому эндокринологу предположить, недостаточность какого конкретного фермента является причиной заболевания. Диагноз подтверждается при молекулярно-генетическом исследовании генов, кодирующих соответствующие ферменты (табл. 7.3).

Таблица 7.3. Клинические проявления различных форм врожденной дисфункции коры надпочечников

Дефицит фермента (ген)	Клинические характеристики
Дефицит 21-гидроксилазы (CYP21)	Наиболее частая форма заболевания. Высокий уровень 17-ОН-прогестерона. Надпочечниковая недостаточность. Вирилизация у девочек, преждевременное половое развитие у мальчиков
Дефицит 11-β-гидроксилазы (CYP11B1)	Вторая по частоте форма заболевания. Высокий уровень 17-ОН-прогестерона. Надпочечниковая недостаточность. Артериальная гипертензия, гипернатриемия. Вирилизация у девочек, преждевременное половое развитие у мальчиков
Дефицит 3-β-гидрокси-стероиддегидрогеназы (HSD3B2)	Нарушен синтез всех групп стероидов в надпочечниках и гонадах. Высокий уровень ДГЭАС. Надпочечниковая недостаточность. Недостаточная вирилизация у мальчиков, избыточная – у девочек
Дефицит 17-β-гидроксилазы/17,20-лиазы (CYP17A1)	Артериальная гипертензия, гипокалиемия, надпочечниковая недостаточность. Независимо от кариотипа – женское строение наружных гениталий, гипогонадизм
Липоидная гиперплазия надпочечников/дефект StAR-протеина	Наиболее тяжелые формы заболевания. Низкий уровень всех стероидов и высокий уровень АКГГ и ренина. Тяжелая надпочечниковая недостаточность. Независимо от кариотипа – женское строение наружных гениталий, гипогонадизм.
Дефицит 20,22-десмолазы (CYP11A1)	

Скрининг врожденной дисфункции коры надпочечников

С 2006 г. в Российской Федерации организован неонатальный скрининг врожденной дисфункции коры надпочечников (АГС). Необходимость скрининга обусловлена отсутствием специфических симптомов надпочечниковой недостаточности, что существенно затрудняет диагностику заболевания в раннем возрасте. У девочек его можно заподозрить при неправильном строении наружных половых органов, но у мальчиков с наиболее распространенными формами этого заболевания внешние проявления в первые месяцы жизни отсутствуют.

На 3–4-й день жизни ребенка, а у недоношенных детей на 10-й день берется несколько капель крови из пятаки на фильтровальную бумагу. Далее высушенное пятно крови отсылается в специализированную лабораторию, где проводится исследование уровня 17-ОН-прогестерона. При получении высокого показателя проводится дополнительное обследование в специализированном центре. Введение скрининга позволяет выявлять пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников (АГС) до развития тяжелых надпочечниковых кризов.

Гиперкортицизм (повышение уровня кортизола в крови) (МКБ-10: E24.0–E24.9) приводит к развитию состояния, получившего название болезни и синдрома Иценко – Кушинга.

Причины гиперкортицизма

- Болезнь Иценко – Кушинга (аденома гипофиза, продуцирующая АКТГ, – кортикотропинома).
- Синдром Иценко – Кушинга (аденома, карцинома, гиперплазия коры надпочечников).
- Медикаментозный синдром Иценко – Кушинга (следствие терапии высокими дозами глюкокортикоидов).

Диагностика эндогенного гиперкортицизма включает исследование содержания кортизола и АКТГ в крови в утреннее и вечернее время, а также в ходе тестов с дексаметазоном; исследование кортизола в суточной моче; томографию головного мозга и надпочечников.

Гиперальдостеронизм (МКБ-10: E26.0–E26.9) (повышение секреции альдостерона) может развиваться в результате изменения структуры или появления объемного образования надпочечников (аденома, карцинома, двусторонняя узелковая гиперплазия и т. п.). Основные клинические проявления – артериальная гипертензия и гипокалиемия (выявляется не всегда). Выявление артериальной гипертензии у ребенка – показание для направления к детскому эндокринологу. Диагностика гиперальдостеронизма включает исследование уровней электролитов, альдостерона (повышен) и активности ренина плазмы (снижена); томографию надпочечников и т. п. Дифференциальная диагностика проводится с другими заболеваниями, вызывающими нарушения водно-солевого обмена, и вторичным гиперальдостеронизмом (активность ренина плазмы может быть повышена при ренальной гипертензии, гиповолемии вследствие кровопотери и т. п.).

Феохромоцитома (МКБ-10: E27.5) – опухоль из хромаффинной ткани (надпочечниковая либо вненадпочечниковой локализации), продуцирующая большое количество биологически активных веществ (адреналин, норадреналин, дофамин). Клинически проявляется синдромом артериальной гипертензии различной степени выраженности. При диагностике феохромоцитомы необходимо исследовать

дование уровня метанефринов в крови и моче, проведение визуализирующих исследований (УЗИ, КТ, МРТ и т. п.) в целях топической диагностики.

7.4. Лечение и профилактика заболеваний надпочечников

Надпочечниковая недостаточность требует обязательного назначения заместительной терапии глюкокортикоидами: гидрокортизон (Кортеф), реже преднизолон.

При **первичной надпочечниковой недостаточности** наряду с глюкокортикоидной недостаточностью, как правило, присутствует минералокортикоидная недостаточность, поэтому назначают также минералокортикоиды – флудрокортизон (Кортинефф).

При **вторичной надпочечниковой недостаточности (дефицит АКТГ)** синтез и секреция минералокортикоидов не страдают, так как регулируются ренин-альдостероновой системой и не зависят от АКТГ, поэтому назначают только глюкокортикоиды. Заместительная терапия назначается по жизненным показаниям, и ее отмена или пропуск приема препаратов может привести к надпочечниковому кризу, в результате которого пациент может погибнуть. С другой стороны, избыточная доза минералокортикоидов может привести к синдрому задержки соли, гиперволемии, подъему АД, а передозировка глюкокортикоидов – к медикаментозному синдрому Иценко – Кушинга с задержкой роста, ожирением и т. п.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (АГС) требует комплексного лечения под наблюдением детского эндокринолога. Назначается заместительная терапия надпочечниковой недостаточности глюкокортикоидами и, при необходимости, минералокортикоидами. Проводится хирургическая коррекция строения наружных половых органов. При неправильно подобранной избыточной дозе глюкокортикоидов может развиваться медикаментозный синдром Иценко – Кушинга. При недостаточной дозе, наоборот, может отмечаться ускоренный рост с одновременным опережающим прогрессированием костного возраста, повторяющиеся кризы надпочечниковой недостаточности.

Гиперкортицизм (синдром и болезнь Иценко – Кушинга) требует длительного наблюдения эндокринолога. Метод лечения выбирают в зависимости от причины заболевания.

При **первичном гиперкортицизме (синдром Иценко – Кушинга)** вследствие объемных образований надпочечников обычно удаляют пораженный надпочечник; при аденокарциноме дополнительно назначают химиотерапию.

При **вторичном гиперкортицизме (болезнь Иценко – Кушинга)**, развивающемся вследствие избыточной продукции АКТГ аденомой гипофиза, как правило, проводится хирургическое лечение (трансназальная аденомэктомия) и/или облучение.

Медикаментозный синдром Иценко – Кушинга проходит самостоятельно после снижения дозы и прекращения приема глюкокортикоидных препаратов. При ведении пациентов с гиперкортицизмом любой природы важно выявление и своевременное назначение терапии осложнений гиперкортицизма – ожирения, нарушений углеводного обмена (стероидный сахарный диабет), нарушений кальций-фосфорного обмена (дефицит витамина D, остеопороз) (см. разделы «Масса тела детей», «Нарушения углеводного обмена», «Нарушения кальций-фосфорного обмена»). В результате лечения гиперкортицизма, например после удаления аденомы гипофиза или двусторонней адреналэктомии (удаление двух надпочечников), может развиваться гипокортицизм, который потребует пожизненной заместительной терапии под наблюдением эндокринолога.

Гиперальдостеронизм требует назначения гипотензивной терапии, включающей препараты-антагонисты альдостерона; при выявлении опухоли проводят хирургическое лечение.

Феохромоцитому удаляют хирургическими методами с предоперационной подготовкой α -адреноблокаторами.

7.5. Клинические примеры заболеваний надпочечников

Клинический случай 1. Мальчик с хронической надпочечниковой недостаточностью

Пациент 11 лет впервые был госпитализирован по месту жительства с жалобами на периодически возникающие приступы слабости, головокружения, сопровождающиеся тошнотой, рвотой, снижением АД. При поступлении в больницу был заподозрен миокардит (тахикардия, глухие тоны сердца), на фоне лечения преднизолоном в течение 5 дней состояние улучшилось. Пациент был выписан домой, преднизолон отменен. Через два месяца – повторная госпитализация в связи с новым приступом слабости, головокружения, сопровождавшимся тошнотой, рвотой, гипотонией. Состояние улучшилось на фоне введения гидрокортизона, заподозрена хроническая надпочечниковая недостаточность. Пациент направлен на обследование в детское эндокринологическое отделение. Исследование уровня гормонов в ходе стимуляционной пробы с тетракозактидом (Синактеном) подтвердило первичную надпочечниковую недостаточность: концентрация кортизола исходно < 36 нмоль/л, после стимуляции 43 нмоль/л (норма 150–650). Высокий уровень активности ренина плазмы (3,5 нг/мл в час (норма 0,5–1,9)) при нормальном содержании альдостерона (149 пмоль/л (норма 97–830)) подтвердили потребность в терапии минералокортикоидами. Назначена терапия глюкокортикоидами – гидрокортизон (Кортеф) 3 раза в сутки и минералокортикоидами – флудрокортизон (Кортинефф) 2 раза в сутки, даны рекомендации о необходимости увеличения дозы препаратов и внутривенного введения при стрессе, присоединении интеркуррентных заболеваний, появлении рвоты и т. п. Пациент нуждается в наблюдении детского эндокринолога.

Клинический случай 2. Девочка с врожденной дисфункцией коры надпочечников (адреногенитальный синдром)

При рождении половые органы были сформированы по мужскому типу, стоволовая гипоспадия, тестикулы в мошонке не определялись. Ребенок был зарегистрирован в мужском поле. При неонатальном скрининге выявлено повышение концентрации 17-ОН-прогестерона до 636 мкЕд/мл. На 16-й день жизни – сольтерряющий приступ (кожные покровы бледные, серые, многократная неукротимая рвота), ребенок госпитализирован по месту жительства, начата терапия глюкокортикоидами, состояние нормализовалось. После самостоятельной отмены терапии родителями на 30-й день жизни – повторный приступ (концентрация в крови калия – 6,2 ммоль/л, натрия – 135 ммоль/л). При обследовании в эндокринологическом стационаре в 1,5 мес. выявлен женский кариотип 46, XX. Диагноз врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефицита фермента 21-гидроксилазы подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании. Назначена терапия глюкокортикоидами – гидрокортизон (Кортеф) 3 раза в сутки и минералокортикоидами – флуодрокортизон (Кортинефф) 1 раз в сутки. Рекомендовано изменение паспортного пола на женский, проведение хирургической пластики наружных половых органов в специализированном стационаре. Пациентка нуждается в наблюдении детского эндокринолога.

**НАРУШЕНИЯ
ВОДНО-
ЭЛЕКТРОЛИТНОГО
ОБМЕНА**

8

8.1. Регуляция водно-электролитного обмена

Водно-электролитные нарушения – частые состояния, встречающиеся в педиатрической практике, особенно у детей раннего возраста; они связаны с различными заболеваниями, приводящими к дегидратации организма, нередко требуют проведения экстренных мероприятий и стационарного лечения. В многофакторном процессе поддержания водно-электролитного гомеостаза эндокринные составляющие занимают одну из главных позиций.

Вода у недоношенных детей составляет 90% массы тела, у новорожденных – 70–80%, у детей в возрасте 12–24 мес. – 64%, у взрослых – 60%. 2/3 приходится на долю интрацеллюлярной (или внутриклеточной) жидкости и 1/3 – экстрацеллюлярной (или внеклеточной) жидкости. У новорожденных интрацеллюлярная жидкость составляет 47%, экстрацеллюлярная – 53%, у детей в возрасте 12 мес. – 53% и 47%, в 24 мес. – 60% и 40%, у взрослых – 67% и 33% соответственно. Экстрацеллюлярная жидкость, в свою очередь, делится на интерстициальную (внеклеточные пространства) и интраваскулярную (часть плазмы крови). Распределение жидкости в данных пространствах зависит от количества осмотически активных частиц. Суммарная концентрация катионов, анионов и неэлектролитов (осмотически активных веществ) в 1 кг растворителя называется **осмоляльностью**. Осмоляльность внеклеточного пространства формируется главным образом за счет натрия (90%), глюкозы и мочевины, осмоляльность внутриклеточного пространства – в основном за счет калия. Для нормального функционирования организма необходимо поддержание равновесия между внутри- и внеклеточной жидкостью, нормального объема жидкости и электролитного гомеостаза.

В поддержании водного гомеостаза важны три составляющие: жажда, вазопрессин и функция почек. Вазопрессин синтезируется супраоптическими и паравентрикулярными ядрами гипоталамуса, по аксонам транспортируется в заднюю долю гипофиза, откуда секретируется в кровяное русло под действием различных факторов, основной из которых – осмоляльность (осмотическая концентрация крови) и объем циркулирующей крови. В норме осмоляльность плазмы находится в достаточно узком диапазоне (280–295 мОсм/кг). Увеличение осмоляльности плазмы стимулирует синтез и выработку вазопрессина и усиливает чувство жажды. В свою очередь, снижение осмоляльности плазмы подавляет синтез вазопрессина. Это высокочувствительный процесс – незначительные изменения осмоляльности плазмы приводят к значительному изменению синтеза вазопрессина. Основное действие вазопрессина (антидиуретический эффект) осуществляется в собирательных канальцах почек через V_2 -рецепторы к вазопрессину, усиливая реабсорбцию жидкости.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система участвует в поддержании электролитного баланса. Ренин секретируется юкстагломерулярными клетками нефрона

и запускает каскад активации ангиотензиногена в ангиотензин II и ангиотензин III, которые стимулируют синтез альдостерона в надпочечниках. Альдостерон синтезируется в пучковой зоне надпочечников, оказывает свое влияние на минералокортикоидные рецепторы в дистальных отделах нефрона, усиливая реабсорбцию натрия и экскрецию калия, тем самым увеличивая объем циркулирующей крови (рис. 8.1).

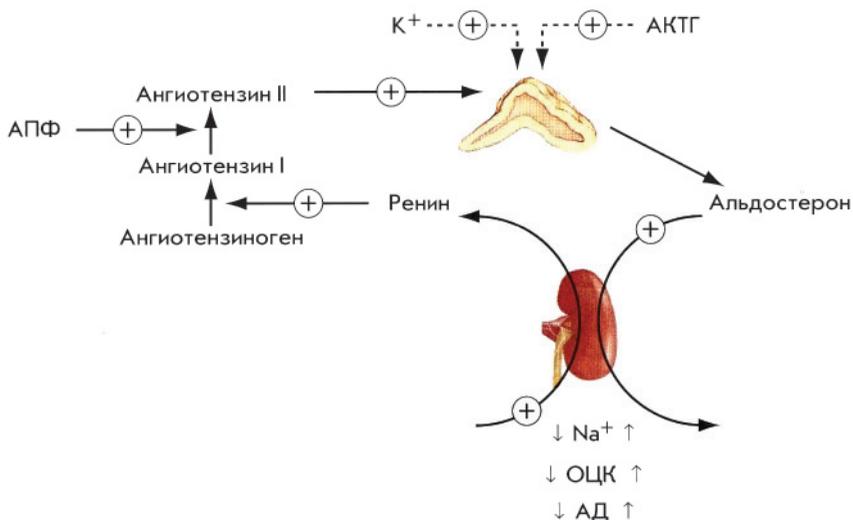


Рисунок 8.1. Схема ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [18].

АД – артериальное давление; АКТГ – адренокортикотропный гормон; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ОЦК – объем циркулирующей крови

8.2. Диагностика водно-электролитных нарушений

При подозрении на нарушение водно-электролитного обмена проводится общеклиническое исследование мочи (с обязательным определением удельного веса), анализ мочи по Зимницкому (оценка суточного диуреза и удельного веса). При биохимическом исследовании крови необходимо обращать внимание на концентрации глюкозы крови натощак (для исключения сахарного диабета), электролиты крови (калий (норма 3,5–5,5 ммоль/л), натрий (норма 135–145 ммоль/л), кальций ионизированный).

Для выявления причины водно-электролитных нарушений необходимо проведение пробы с ограничением жидкости (только в условиях специализированного стационара).

При установлении диагноза несахарного диабета необходимо проведение МРТ головного мозга с контрастированием, а также обследование для исключения гипопитуитаризма (определение концентраций ТТГ, Т4св, пролактина, кортизола, ИФР-1, ЛГ/ФСГ, эстрадиола или тестостерона) и определение онкомаркеров – альфа-фетопротеина (АФП) и ХГЧ.

Показания для направления к детскому эндокринологу

- Жалобы на полиурию/полидипсию.

8.2. Водно-электролитные нарушения у детей

Расстройства водно-электролитного баланса, как правило, ассоциированы с дегидратацией. Для понимания причин расстройств водно-электролитного баланса необходимо уточнить анамнез (диарея, рвота, полиурия) и выявить такие симптомы, как вялость, быстрая потеря массы тела, тахикардия, изменения АД, отеки. Признаками гипернатриемии может быть неврологическая симптоматика (головная боль, тошнота, вялость, раздражительность, спутанность сознания, в тяжелых случаях судороги), а также повышение температуры тела, которая нормализуется при снижении уровня натрия крови.

Первичная полидипсия (МКБ-10: R63.1) – нередкое состояние для детского возраста. Часто психогенная полидипсия встречается у детей младше 2 лет, что связано с отказом от грудного вскармливания, возвращением матери на работу или жестоким обращением с ребенком. Психические заболевания или гипоталамические дефекты, приводящие к повышению чувства жажды, у детей встречаются редко. Клиническая картина психогенной полидипсии не отличается от таковой при несахарном диабете.

Несахарный диабет (МКБ-10: E23.2) – состояние, характеризующееся повышенным потреблением жидкости (полидипсия) и повышенным выделением мочи (полиурия) с низким удельным весом вследствие недостаточной секреции вазопрессина (центральный несахарный диабет) или резистентности к действию вазопрессина (нефрогенный несахарный диабет). Несахарный диабет – наиболее частая причина гипернатриемии (повышения концентраций натрия крови более 145 ммоль/л).

Центральный синдром потери соли, неадекватная секреция антидиуретического гормона (МКБ-10: E22.2) могут развиваться после хирургических вмешательств на головном мозге и черепно-мозговых травм. Коррекция водно-электролитных нарушений проводится в отделении интенсивной терапии специализированного стационара.

Классификация несахарного диабета

- Центральный несахарный диабет.
 - Генетические формы (семейный центральный несахарный диабет, DIDMOAD-синдром).
 - Врожденные формы, состояния, при которых может встречаться несахарный диабет (септикооптическая дисплазия, голопрозэнцефалия, агенезия гипофиза, краниальные дефекты средней линии).
 - Приобретенные формы («идиопатический» несахарный диабет, объемные образования хиазмально-селлярной области, инфильтративные и аутоиммунные процессы в гипоталамо-гипофизарной области, инфекционные процессы в хиазмально-селлярной области, в результате деструкции осморорецепторов объемными образованиями, сосудистыми трансформациями, травмой головного мозга и другими причинами).
- Нефрогенный несахарный диабет.
 - Генетические формы.
 - Приобретенные формы (прием лекарственных препаратов (препараты, содержащие литий, демеклоциклин, рифампицин и другие), метаболические изменения (гиперкальциемия, гипергликемия, гипокалиемия), заболевания почек (амилоидоз, обструктивные уропатии и другие), серповидноклеточная анемия, саркоидоз).
- Первичная полидипсия (психогенная, дипсогенная, ятрогенная).
- Гестационный несахарный диабет.

Генетические формы заболевания очень редки как при центральном, так и при нефрогенном несахарном диабете. Основные причины центрального несахарного диабета – объемные образования хиазмально-селлярной области, причем часто детям с несахарным диабетом ставят диагноз «несахарный диабет, идиопатическая форма» и лишь в течение заболевания выявляются объемные образования.

Первый этап диагностики несахарного диабета – подтверждение полиурии. Полиурия – повышенное выделение мочи за сутки, для детей – более 2 л/м² площади поверхности тела или более 150 мл/кг в сутки при рождении, более 100–110 мл/кг в сутки до 2 лет, более 40–50 мл/кг в сутки для детей старшего возраста и более 3 л в сутки для взрослых. При измерении почасового диуреза полиурией в неонатальном периоде считается диурез более 6 мл/кг в час, для остальных возрастных групп – более 4 мл/кг в час. Для оценки суточного диуреза используется анализ мочи по Зимницкому, в котором также можно оценить удельный вес мочи.

При полиурии необходимо исключить:

- сахарный диабет (см. раздел «Нарушения углеводного обмена»);
- почечную патологию;
- гиперкальциемию.

Также рекомендуется определение осмоляльности крови и мочи. Данное исследование не всегда возможно в лаборатории, в связи с чем этот показатель можно рассчитать по формуле:

$$\text{Осмоляльность крови} = 2 \times [\text{Na (ммоль/л)} + \text{K (ммоль/л)}] + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{азот мочевины (ммоль/л)} + 0,03 \times \text{общий белок (г/л)},$$

или

$$\text{Осмоляльность крови} = 2 \times \text{Na (ммоль/л)} + \text{глюкоза (мг/дл)}/18 + \text{азот мочевины крови (мг/дл)}/2,8.$$

Осмоляльность мочи соотносится с удельным весом (табл. 8.1).

Таблица 8.1. Соответствие осмоляльности и относительной плотности мочи

Осмоляльность, ммоль/кг	Плотность, г/мл
50	1,001
80	1,002
100	1,003
200	1,005
300	1,008
350	1,010
400	1,012
550	1,015
650	1,019
750	1,022
850	1,025
1000	1,030

Для подтверждения диагноза несахарного диабета проводится проба с ограничением жидкости (только в условиях специализированного эндокринологического стационара, при наличии постоянного венозного доступа и возможности измерения электролитов крови и удельного веса мочи по cito). При проведении теста с ограничением жидкости в норме происходит дегидратация организма с увеличением уровня натрия и осмоляльности крови, что стимулирует синтез вазопрес-

сина. В ответ на увеличение концентрации вазопрессина происходит увеличение удельного веса мочи. У детей с несахарным диабетом концентрация вазопрессина не увеличивается в ответ на повышение концентрации натрия в крови, и как следствие – не происходит концентрации мочи. При подтверждении диагноза несахарного диабета для дифференциальной диагностики между центральным и нефрогенным несахарным диабетом проводят пробу с десмопрессином. Результаты интерпретации проб представлены в табл. 8.2.

Таблица 8.2. Диагностика водно-электролитных нарушений по результатам тестов

Осмоляльность мочи, мОсм/кг		Диагноз
после ограничения жидкости	после введения десмопрессина	
< 300	> 750	Центральный несахарный диабет
< 300	< 300	Нефрогенный несахарный диабет
> 750	–	Психогенная полидипсия
300–750	< 750	Парциальный центральный несахарный диабет? Парциальный нефрогенный несахарный диабет? Психогенная полидипсия?

8.4. Лечение и профилактика нарушений водно-электролитного обмена

Психогенная полидипсия. Специфического лечения не показано. Нормализация водного режима. Для детей старшего возраста показана консультация психоневролога.

Центральный несахарный диабет часто развивается вследствие объемных образований головного мозга: исследуют другие тропные гормоны (ТТГ, Т₄^{св}, пролактин, кортизол, ЛГ, ФСГ), онкомаркеры (АФП, ХГЧ), проводят МРТ головного мозга. Для лечения центрального несахарного диабета используют синтетические аналоги вазопрессина (перорально, сублингвально или интраназально). Дозу подбирают индивидуально, в зависимости от показателей диуреза.

Другая терапия при **наследственном нефрогенном несахарном диабете**: диета с ограничением соли, гидрохлоротиазид (в дозе 3 мг/кг в сутки) в комбинации

с калийсберегающим диуретиком (амилорид в дозе 0,3 мг/кг в сутки) или ингибитором синтеза простагландинов (индометацин в дозах от 1,5 до 3,0 мг/кг), селективные ингибиторы синтеза простагландинов (в дозе 1 мг/кг в сутки), рофекоксиб и другие.

8.5. Клинические примеры нарушений водно-электролитного обмена

Клинический случай 1. Девочка 2 лет с психогенной полидипсией

Родители пациентки обратились к педиатру с жалобами на полиурию, полидипсию. Ранний анамнез без особенностей. Грудное вскармливание до 1 года. После окончания грудного вскармливания девочка стала много пить, в том числе и ночью. При обследовании глюкоза крови в пределах нормы, в общеклиническом анализе мочи глюкозурии не выявлено, относительная плотность мочи 1002. Пациентка была направлена на обследование к детскому эндокринологу.

При обследовании: суточный диурез 4 л, низкий удельный вес во всех порциях (1000–1002). В биохимическом анализе крови глюкоза, калий, натрий, кальций в норме.

При осмотре показатели роста и массы тела, нервно-психическое развитие в пределах нормальных значений. При сборе анамнеза выяснено, что девочка пьет в течение суток, в том числе ночью, жидкость из бутылочки, которая в основном представлена сладкими компотами. Рекомендовано заменить сладкие компоты на обычную воду и давать жидкость из чашки.

В домашних условиях девочка не хотела пить обычную воду, требовала сладкий компот. Родители ребенка соблюдали все рекомендации, на этом фоне отмечалось уменьшение показателей диуреза.

Клинический случай 2. Мальчик 14 лет с центральным несахарным диабетом

Впервые обратились по месту жительства к педиатру с жалобами на повышенное потребление жидкости. Направлен для обследования в детское эндокринологическое отделение. При поступлении жалобы на полиурию (6–10 л/сут), полидипсию, которые беспокоят в течение месяца.

В отделении исключены состояния, которые могут привести к полиурии: сахарный диабет (глюкоза крови 4,6 ммоль/л), патология почек (креатинин 1,02 мг/дл, мочевины 4,4 ммоль/л), гиперкальциемия (кальций ионизированный 1,26 ммоль/л).

Для подтверждения центрального несахарного диабета проведена проба с ограничением жидкости (табл. 8.3).

Таблица 8.3. Результаты пробы с ограничением жидкости

Показатель	Исходно	Через 2 ч	Через 4 ч	После введения 0,1 мг десмопрессина
Натрий крови, ммоль/л	143	147	150	141
Удельный вес мочи	1000	1000	1000	1002
Объем мочи, мл	800	700	400	200

В ходе пробы с ограничением жидкости отмечалось нарастание уровня натрия, при этом продолжалось выделение мочи с низким удельным весом, диагностирован несахарный диабет. Для дифференциальной диагностики центрального и нефрогенного несахарного диабета проведена проба с десмопрессином. Нарастание удельного веса мочи и нормализация концентрации натрия свидетельствуют о центральном несахарном диабете.

Дополнительно проведено исследование других гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ, пролактин, тестостерон, ТТГ, Т4св, кортизол, ИРФ-1), патологии не выявлено.

Исследован уровень онкомаркеров (АФП, ХГЧ) – все показатели в пределах нормальных значений.

В целях визуализации хиазмально-селлярной области и исключения объемных образований проведено МРТ головного мозга с контрастированием (отсутствует типичный сигнал от ткани нейрогипофиза, определяется дополнительная ткань размерами 6 × 7 × 6 мм). Выявленное отсутствие типичного сигнала от ткани нейрогипофиза характерно для центрального несахарного диабета. По поводу определения объемного образования консультирован нейрохирургом: оперативное лечение не показано, установить генез объемного образования на данный момент не представляется возможным.

Мальчику назначена терапия препаратами десмопрессина с положительным эффектом, диурез снизился до 2 л.

Через 6 мес. по данным МРТ головного мозга не выявлено объемного образования, сохраняется отсутствие типичного МР-сигнала от ткани нейрогипофиза. При контрастном усилении гипофиз накапливает контрастное вещество несколько неоднородно, зон патологического накопления контрастного вещества не выявлено.

9

ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

9.1. Основные причины эндокринных нарушений при соматических заболеваниях

Эндокринные нарушения часто отмечаются у больных с различными тяжелыми соматическими заболеваниями, что обусловлено следующими обстоятельствами:

- системные аутоиммунные заболевания нередко сочетаются у больных с органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями, в первую очередь с аутоиммунной патологией щитовидной железы (хроническим аутоиммунным тиреоидитом, диффузным токсическим зобом), реже сахарным диабетом 1 типа, надпочечниковой недостаточностью и т. п.;
- полисиндромная клиническая картина (например, при системных заболеваниях соединительной ткани) с вовлечением различных органов и систем и возможным формированием функциональной недостаточности пораженных органов, длительное хроническое течение отрицательно сказывается на физическом развитии детей, приводя к задержке роста и полового развития;
- препаратом выбора в лечении тяжелых форм ряда заболеваний остаются глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон), длительный прием которых может привести к побочным эффектам – медикаментозному синдрому Иценко – Кушинга, стероидному сахарному диабету, задержке роста и полового развития и т. д.

9.2. Диагностика эндокринной патологии при соматических заболеваниях

При осмотре следует обращать внимание на рост, массу тела, перераспределение подкожно-жировой клетчатки, особенности поведения ребенка. Необходимо оценивать динамику роста и ИМТ.

Если пациент получает терапию глюкокортикоидами, следует обращать внимание на симптомы медикаментозного синдрома Иценко – Кушинга (табл. 9.1). Скрининг осложнений медикаментозного синдрома Иценко – Кушинга включает исследование общего анализа крови (нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения), биохимическое исследование крови (глюкоза, липидный профиль, трансаминазы). Необходимо учитывать возможность развития стероидного сахарного диабета (см. раздел «Нарушения углеводного обмена»). При выявлении гиперхолестеринемии необходимо учитывать риск заболеваний щитовидной железы и помнить, что гиперхолестеринемия может быть обусловлена гипотиреозом (см. раздел «Заболевания щитовидной железы»). Необходимо также исследование показателей кальций-фосфорного обмена (см. раздел «Нарушения кальций-фосфорного обмена»).

Клинические симптомы медикаментозного синдрома Иценко – Кушинга

- Избыточная прибавка массы тела, ожирение с преимущественным развитием жировой клетчатки на лице («лунообразное» лицо), в области VII шейного позвонка («климактерический горбик», «загривок лося»), в надключичной области, в области живота, увеличение объема жировой ткани в средостении и брюшной полости.
- Гиперемия кожи щек (лицо «матроны»), угревая сыпь, появление стрий на коже боковых поверхностей туловища, бедрах, ягодицах, гирсутизм.
- Замедленное заживление ран.
- Оссалгии, остеопороз, компрессионные переломы позвоночника, патологические переломы длинных трубчатых костей.
- Асептический некроз костей (наиболее часто головки бедра).
- Артериальная гипертензия, отеки, гипокалиемия.
- Изъязвления слизистой оболочки желудка и кишечника, панкреатит, повышение активности печеночных трансаминаз, ЩФ.
- Проксимальная мышечная слабость, мышечная атрофия.
- Задержка роста.
- Задержка полового развития, нарушение менструального цикла.
- Субкапсулярная задняя катаракта, повышение внутриглазного давления, глаукома.
- Нервозность, психоз.
- Пониженная сопротивляемость инфекциям.
- Гиперкоагуляция, тромбоз.

При осмотре и пальпации оценивают размеры и консистенцию щитовидной железы. Оценить функцию щитовидной железы позволяет исследование гормонов, при необходимости проводится УЗИ щитовидной железы (см. раздел «Заболевания щитовидной железы»). Установлено, что у части больных аутоиммунным тиреоидитом и диффузным токсическим зобом отмечаются артралгии и выявляются антинуклеарные АТ и АТ к односпиральной ДНК. Наличие АТ к двуспиральной ДНК и АТ к экстрагируемым ядерным антигенам требует исключения дебюта ревматического заболевания.

Из инструментальных методов при задержке роста понадобится рентгенография кисти левой руки для определения костного возраста (см. раздел «Физическое развитие детей»). Для диагностики остеопороза может быть рекомендована денситометрия.

9.3. Эндокринные нарушения при соматических заболеваниях

Медикаментозный синдром Иценко – Кушинга (МКБ-10: E66.1, E24.2) (см. раздел «Масса тела детей») развивается как побочный эффект длительной терапии высокими дозами глюкокортикоидов, применяемых при лечении ряда ревматических заболеваний: системных заболеваний соединительной ткани, системных васкулитов, ювенильного идиопатического артрита и др.

Синдром отмены глюкокортикоидов (абстинентный синдром) (МКБ-10: E27.3) – реакция организма на внезапное прекращение приема или резкое снижение дозы глюкокортикоидов, проявляющаяся симптомами обострения заболевания, для лечения которого они были назначены, и/или признаками надпочечниковой недостаточности (см. раздел «Заболевания надпочечников»), которая может развиваться после длительного приема больших доз препаратов. После резкой отмены глюкокортикоидов у больных появляются слабость, недомогание, быстрая утомляемость, потеря аппетита, тошнота, боли в животе, отмечаются боли в мышцах и/или в суставах, возможно снижение АД и уровня сахара в крови. В тяжелых случаях может развиваться классический аддисонический криз, сопровождающийся рвотой, болями в животе, диареей, судорогами, высокой лихорадкой, коллапсом. Без введения глюкокортикоидов больные погибают от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Стероидный сахарный диабет (МКБ-10: E13.0–E13.9) – клиническая форма сахарного диабета, развивающаяся в результате длительного избыточного содержания в крови гормонов коры надпочечников или лечения препаратами этих гормонов. Согласно классификации ВОЗ, стероидный диабет относится к другим типам диабета (см. раздел «Нарушения углеводного обмена»). Стероидный сахарный диабет имеет внепанкреатическую природу и обусловлен воздействием глюкокортикоидов на белковый и углеводный обмен. Они усиливают распад белков и тормозят их синтез. При увеличенном выделении аминокислот из тканей и поступлении их в печень значительно ускоряется процесс переаминирования, далее дезаминирования аминокислот, которые используются для глюконеогенеза. В печени увеличивается отложение гликогена. Повышение выделения азота с мочой под влиянием глюкокортикоидов указывает, что описанные нарушения – следствие распада белков. Воздействие глюкокортикоидов на углеводный обмен проявляется усилением активности глюкозо-6-фосфатазы и подавлением активности глюкокиназы печени. Контринсулярный эффект стероидов на периферии проявляется уменьшением утилизации глюкозы тканями. Глюкокортикоиды усиливают липогенез. Антикетогенные свойства глюкокортикоидов связаны с угнетением окисления пировиноградной кислоты, отсюда увеличение содержания в крови молочной кислоты.

Стероидный диабет обычно характеризуется стабильным и сравнительно доброкачественным течением: полидипсия и полиурия выражены умеренно, гипер-

гликемия и глюкозурия редко достигают высоких значений. Кетонемия и ацидоз наблюдаются редко.

Соматогенная задержка роста (МКБ-10: N25.0, K90.0, E24.2 и др.) может развиваться при ревматических заболеваниях, а также вследствие тяжелого поражения органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почек, ЦНС и длительной терапии глюкокортикоидами (см. раздел «Физическое развитие детей»).

Задержка полового развития (МКБ-10: E30.0) (см. раздел «Нарушения полового созревания») может быть обусловлена как тяжелым и длительным течением ревматического заболевания, так и влиянием терапии, в первую очередь применением глюкокортикоидов.

Хронический аутоиммунный тиреоидит (МКБ: E06.3) развивается вследствие аутоиммунного поражения щитовидной железы (см. раздел «Заболевания щитовидной железы»). Более высокая, чем в популяции, частота аутоиммунного тиреоидита отмечена у больных ювенильным ревматоидным артритом, псориатическим артритом, системной красной волчанкой. При системной склеродермии гипотиреоз может быть обусловлен фиброзом щитовидной железы при отсутствии антитиреоидных АТ.

На функцию щитовидной железы влияет ряд препаратов, рекомендуемых для лечения ревматических заболеваний: глюкокортикоиды подавляют секрецию ТТГ, что приводит к незначительному снижению концентрации тиреоидных гормонов в крови, ацетилсалициловая кислота (Аспирин) и нестероидные противовоспалительные препараты могут снижать содержание тиреоидных гормонов за счет уменьшения их связывания с белками-носителями.

9.4. Ревматические маски эндокринных заболеваний

У пациентов с эндокринной патологией нередко наблюдаются симптомы поражения опорно-двигательного аппарата, серозных оболочек, сердечно-сосудистой системы и другие характерные для ревматических заболеваний симптомы. Они могут возникать у пациентов на разных этапах заболевания и даже доминировать в клинической картине, формируя ревматические маски, что приводит к диагностическим ошибкам.

Эндокринные артропатии и остеопатии

При различных эндокринных заболеваниях могут наблюдаться артралгии, ограничение движений в суставах, признаки артрита, ухудшающие состояние пациентов. Эффективная терапия указанных нарушений невозможна без установления генеза их развития, что требует исключения присоединения ревматических заболеваний.

Артропатия при патологии щитовидной железы

Для **гипотиреоза** характерна симметричная артропатия, характеризующаяся артралгиями, сглаженностью контуров и ограничением подвижности суставов кистей, коленных и голеностопных суставов. При внутрисуставной пункции получают небольшое количество вязкой «невоспалительной» жидкости с большим содержанием гиалуроновой кислоты. Лабораторные маркеры воспаления обычно отсутствуют, при рентгенографии выявляют околосуставной остеопороз. Описаны редкие случаи деструктивной артропатии с поражением межфаланговых и коленных суставов, хотя прогрессирующая деструкция и образование эрозий нехарактерны.

При **тиреотоксикозе** отмечается усиление костного обмена за счет увеличения количества остеокластов и усиления резорбции, что приводит к снижению минеральной плотности костей. Нередко у больных наблюдается **периартрит плечевых суставов**, реже – поражение периартикулярных тканей коленных, тазобедренных, пястно-фаланговых и межфаланговых суставов, клинически проявляющееся болями и ограничением подвижности, при рентгенографии выявляется утолщение суставной капсулы. **Тиреоидная акропатия** характеризуется изменением формы дистальных фаланг пальцев по типу барабанных палочек, скованностью в суставах, отеком мягких тканей кистей и стоп без признаков воспаления.

Артропатии при нарушении функции паращитовидных желез

Для **гиперпаратиреоза** характерно поражение костной системы в виде **генерализованной фиброзно-кистозной остео дистрофии**, обусловленной высокой активностью остеокластов и лакунарным рассасыванием костных элементов с развитием фиброзной ткани, образованием кист и гигантских опухолей в диафизах длинных трубчатых костей, ребрах, нижней челюсти, костях запястья, таза, черепа. У больных отмечаются оссалгии, болезненность при пальпации, иногда деформация костей, патологические переломы. Ранний рентгенологический признак – субпериостальная резорбция костной ткани, заключающаяся в поднадкостничном рассасывании костного вещества средних и концевых фаланг пальцев кистей. При формировании субпериостальных эрозий в мелких суставах кистей у больных отмечаются артралгии или признаки артрита, утренняя скованность. При длительно текущем первичном гиперпаратиреозе выявляется хондрокальциноз – бессимптомная кальцификация менисков, хрящей коленных, лучезапястных суставов, межпозвоночных дисков, при этом у больных могут возникать переходящие болевые приступы – псевдоподагра.

При **гипопаратиреозе** возможно поражение позвоночника, напоминающее идиопатический анкилозирующий гиперостоз скелета, сопровождающееся скованностью и ограничением подвижности. При рентгенографии выявляется оссификация связок позвоночника при отсутствии сакроилеита. Встречается остеосклероз, периостоз длинных трубчатых костей, преждевременное обыз-

вествление хрящей ребер, лентовидные уплотнения метафизов, поперечные метафизарные «линии роста», кальцификация мягких тканей.

Артропатия при сахарном диабете

Диабетическая хайроартропатия (синдром тугоподвижной кисти, синдром «диабетической руки») характеризуется безболезненным прогрессирующим ограничением подвижности мелких суставов кистей рук. Процесс начинается с поражения дистальных и проксимальных межфаланговых суставов и затем распространяется в проксимальном направлении с вовлечением пястно-фаланговых и других суставов кисти, приводя к формированию сгибательных контрактур. Возможно поражение лучезапястных, локтевых, плечевых суставов. Контрактуры в суставах кистей нередко сочетаются с изменением кожи пальцев рук, которая становится блестящей, восковидной, что расценивается как псевдосклеродермическое поражение при сахарном диабете. Необходима дифференциальная диагностика с ювенильным идиопатическим артритом, системной склеродермией. Возможно сочетание диабетической хайроартропатии с другими синдромами: контрактурой Дюпюитрена, характеризующейся утолщением и укорочением ладонной фасции с формированием сгибательной контрактуры; флексорным теносиновитом, плече-лопаточным периартритом, альгодистрофией, первичным остеоартрозом (узелки Гебердена и Бушара).

У взрослых пациентов с сахарным диабетом также встречаются **диабетический остеолиз** (остеопороз и различной степени рассасывание костей в области плюснефаланговых суставов стопы, рентгенологический симптом «облизанного леденца») и **диабетическая остеоартропатия** (локальная деструкция кости и сустава неинфекционного характера вследствие диабетической нейропатии).

Эндокринные миопатии

Эти заболевания характеризуются прогрессирующей атрофией мышц, клинически проявляются миалгиями и мышечной слабостью, которая развивается постепенно, имеет симметричный характер и наиболее выражена в проксимальных отделах. При этом функции тазовых органов не нарушаются, чувствительность не нарушена, парестезии в конечностях отсутствуют, глубокие рефлексы сохранены. Возникновение симптомов миопатии обычно заставляет проводить дифференциальную диагностику с ювенильным дерматомиозитом, полимиозитом, системной склеродермией, фибромиалгией и др.

Стероидная миопатия

Развивается при длительной терапии высокими дозами глюкокортикоидов, однако может возникнуть и при длительной терапии малыми дозами и даже при кратковременной терапии критических состояний мегадозами этих препаратов,

особенно фторсодержащих. Среди токсических миопатий стероидная встречается наиболее часто. Процесс обычно начинается с поражения мышц бедер и затем распространяется на мышцы плеч и предплечий, редко затрагивает дыхательные мышцы. При острой стероидной миопатии отмечается повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме и креатина в моче, а при хронической форме, напротив, выявляют снижение активности КФК и содержания миоглобина в сыворотке крови. Выраженность миопатии уменьшается при значительном снижении дозы глюкокортикоидов, использовании альтернирующего режима их приема, а также смене препарата.

Миопатии при нарушении функции щитовидной железы

При **гипотиреозе** выделяют 3 вида миопатий:

- при **атрофической миопатии** отмечается слабость в мышцах в первую очередь тазового пояса и бедер (затруднен подъем по лестнице, вставание с корточек и др.), отмечаются миалгии, судороги в икроножных мышцах, усиливающиеся при физической нагрузке и на холоде, при этом активность КФК в норме;
- **синдром Кохера – Дебре – Семелена** развивается у детей с гипотиреозом с задержкой физического и умственного развития. Отмечается увеличение объема («гипертрофия») мышц плечевого и тазового поясов, конечностей с постепенным снижением мышечной силы, замедленностью движений. При пальпации мышцы плотные, болезненные;
- **псевдомиотоническая миопатия (синдром Гоффманна)** возникает у больных с отчетливыми признаками микседемы и характеризуется тянущими болями и болезненными спазмами в мышцах, замедлением сокращения и релаксации мышц. Характерны псевдомиотонический феномен большого пальца руки (медленное расслабление мышц тенора после перкуссии) и замедленное расслабление пальцев после сжатия кисти в кулак. После перкуссии появляется миоэдема – локальное сокращение мышцы в виде «валика» или «холмика». В типичных случаях отмечается псевдогипертрофия мышц за счет отложения протеогликанов, при этом уровень КФК в крови не повышен. Выраженность миопатии пропорциональна тяжести гипотиреоза.

Тиреотоксическая миопатия может развиваться уже в течение первого полугодия после появления симптомов тиреотоксикоза. Отмечается снижение силы подвздошно-поясничных, больших ягодичных мышц, сгибателей шеи и двуглавых мышц плеч, ладонных, межкостных и червеобразных мышц; при прогрессирующем течении возможно формирование атрофии мышц плеч и бедер с появлением избыточной складчатости кожи над ними.

Миопатии при нарушении функции парацитовидных желез

Миопатия развивается у всех больных **первичным гиперпаратиреозом** и проявляется миалгиями и прогрессирующей мышечной слабостью с преимущественным поражением проксимальных групп мышц, особенно нижних конечностей. Характерно наличие мышечной гипотонии, обусловленной нарушением нервно-мышечной возбудимости за счет гиперкальцемии. Походка пациентов изменяется по типу «утиной», больные спотыкаются, часто падают. Отмечается гипермобильность суставов, формируется плоскостопие из-за мышечной релаксации. В тяжелых случаях больные могут быть полностью обездвижены еще до появления характерных для этого состояния патологических переломов.

При **гипопаратиреозе** миопатический синдром отмечается редко, характеризуется проксимальной мышечной слабостью в сочетании со снижением рефлексов, птозом, тетаническими судорогами чаще в мышцах дистальных отделов конечностей, спазмами мышц грудной клетки и передней брюшной стенки, повышением активности КФК.

Миопатия при сахарном диабете

Диабетическая амиотрофия может возникать при сахарном диабете 1 и 2 типов, при этом пациенты испытывают сильные жгучие или стреляющие боли в мышцах тазового пояса и бедер. Поражение обычно двустороннее. Прогрессирующая мышечная слабость и нарастающая атрофия мышц, обусловленная нефропатией, приводит к нарушению походки, которая становится неустойчивой. Развитие диабетической амиотрофии ассоциировано с плохим контролем гликемии.

Синдром карпального канала

Синдром развивается из-за сдавления срединного нерва связкой сгибателей в области лучезапястного сустава и вызывает характерные ночные парестезии, которые иногда прогрессируют до потери чувствительности и мышечной слабости большого пальца. Может быть начальным проявлением гипотиреоза, если развивается вследствие отека и уплотнения тканей; при первичном гиперпаратиреозе развивается из-за кальцификации треугольного хряща запястья.

Изменения сердечно-сосудистой системы при эндокринных заболеваниях

Эти изменения могут быть ошибочно расценены как проявления кардита с установлением ошибочного диагноза острой ревматической лихорадки, системной красной волчанки и других ревматических заболеваний.

Тиреотоксическая миокардиодистрофия – тяжелое обменно-дистрофическое поражение миокарда с такими клиническими проявлениями, как кардиалгии, ощущение сердцебиения и различные нарушения ритма в виде тахикардий и экс-

трасистолий, с возможным формированием недостаточности кровообращения. Повышенная чувствительность миокарда к катехоламинам и непосредственное влияние избытка тироксина на миокард приводит к формированию гиперкинетического типа гемодинамики, причем указанные симптомы могут отмечаться и у больных с субклиническим тиреотоксикозом. Указанные симптомы купируются при применении β -адреноблокаторов и препаратов, снижающих концентрацию тироксина.

При **гипотиреозе** отмечается поражение миокарда с развитием отека, тоногенной дилатации полостей, что приводит к увеличению размеров сердца на рентгенограммах и расширению границ сердечной тупости перкуторно. Заместительная терапия тиреоидными гормонами приводит к регрессии указанных симптомов. У больных гипотиреозом нередко отмечается наличие жидкости в перикарде невоспалительного характера. Выпот накапливается медленно, объем его обычно относительно небольшой, развитие тампонады сердца не характерно. Кроме гидроперикарда, возможно появление гидроторакса и асцита, что требует проведения дифференциальной диагностики с полисерозитом при ревматических заболеваниях. В отличие от аутоиммунных заболеваний, при которых явления полисерозита возникают при высокой воспалительной активности, лабораторные признаки воспалительной активности при гипотиреозе отсутствуют.

9.5. Лечение и профилактика эндокринных нарушений при соматических заболеваниях

Медикаментозный синдром Иценко – Кушинга по тяжести проявлений зависит от дозы и длительности приема глюкокортикоидов, поэтому в целях уменьшения выраженности его возможных проявлений выполняют следующие рекомендации.

- Для приема внутрь используют преднизолон или метилпреднизолон.
- Лечение максимальной подавляющей дозой препаратов, которая обычно не превышает 1 мг/кг в сутки по преднизолону, продолжают в течение 4–8 нед., что обычно приводит к значительному снижению активности заболевания. Затем суточную дозу препарата медленно уменьшают до поддерживающей (около 0,2 мг/кг в сутки).
- При наличии показаний для проведения длительной интенсивной иммуносупрессивной терапии следует комбинировать цитостатические средства с глюкокортикоидами, что дает возможность уменьшать дозы последних.
- По возможности следует отдавать предпочтение альтернативным препаратам. Например, для лечения ювенильного ревматоидного артрита в настоящее время используют биологическую терапию.

При терапии глюкокортикоидами необходим контроль нежелательных реакций и их коррекция.

- Наблюдение за динамикой массы тела.
- Контроль АД, при необходимости использование гипотензивных препаратов.
- Исследование содержания сахара в крови и моче.
- Контроль концентрации электролитов плазмы, профилактика гипокалиемии препаратами калия.
- Контроль состояния желудочно-кишечного тракта, применение антацидов и/или ингибиторов протонной помпы для предупреждения и лечения эрозивно-язвенного поражения.
- Контроль состояния костно-мышечной системы, профилактика и лечение остеопороза препаратами кальция, витамина D, бифосфонатами.
- Контроль инфекционных осложнений, антибактериальная, противогрибковая и противовирусная терапия.
- Регулярное офтальмологическое обследование, контроль внутриглазного давления и выявление катаракты.

Синдром отмены глюкокортикоидов. В целях профилактики синдрома отмены глюкокортикоидов рекомендуется соблюдать следующие правила.

- За исключением неотложных состояний и специальных показаний применять глюкокортикоиды в соответствии с циркадным ритмом.
- При курсе лечения более 10 дней отмену глюкокортикоидов проводить с постепенным снижением их дозы. Режим отмены зависит от длительности приема. При курсе от нескольких недель до нескольких месяцев допустимо снижение суточной дозы на 2,5–5 мг преднизолона (или эквивалентное количество другого препарата) каждые 3–5 дней, не чаще. При более продолжительном применении необходимо понижать дозу медленнее – на 2,5 мг каждые 1–3 недели. Особую осторожность следует соблюдать при снижении суточной дозы менее 10 мг (преднизолона).
- После отмены глюкокортикоидов, которые применяли на протяжении 2 нед. и более, в течение 1,5–2 лет контролировать состояние больного в стрессовых ситуациях. При необходимости проводить защитную терапию глюкокортикоидами.

Стероидный сахарный диабет. Лечение пациентов должно решать две основные задачи: нормализацию уровня сахара в крови и лечение основного заболевания, вызвавшего повышение содержания гормонов коры надпочечников в крови. При наличии показаний назначается инсулинотерапия (см. раздел «Нарушение углеводного обмена»).

Соматогенная задержка роста требует достижения и длительного поддержания ремиссии основного заболевания, отрицательно влияющего на процесс роста (см. раздел «Физическое развитие детей»), при этом достигается и значительное снижение пероральной суточной дозы глюкокортикоидов.

Задержка полового развития обычно купируется при достижении стойкой ремиссии основного заболевания (см. раздел «Нарушения полового созревания»). Учитывая риск обострения основного заболевания и развития тромботических осложнений, не рекомендуется использовать эстрогены.

Хронический аутоиммунный тиреоидит в гипертиреоидную фазу характеризуется симптомами тиреотоксикоза, однако протекает значительно мягче, чем при диффузно-токсическом зобе, часто бессимптомно и обычно не требует специфической терапии. При развитии гипотиреоза требуется подбор заместительной гормональной терапии (см. раздел «Заболевания щитовидной железы»).

9.6. Клинические примеры эндокринных нарушений при соматических заболеваниях

Клинический пример. Девочка с соматогенной задержкой роста

Пациентка заболела в возрасте 3 лет, когда появились боли в суставах, затем изменения кожи рук и ограничение движений в суставах кистей. В возрасте 5 лет был установлен диагноз: системная склеродермия, подострого течения, склеродактилия, синдром Рейно, полиартрит, фиброзирующий периартрит, сгибательные контрактуры, полимиозит, поражение желудочно-кишечного тракта (гипотония пищевода, эрозивный гастрит). При первой госпитализации в возрасте 5,5 лет рост девочки соответствовал возрастной норме (108 см). С этого времени пациентка непрерывно получала метилпреднизолон (Метипред), вначале в максимальной дозе 0,93 мг/кг в сутки в течение 6 нед., затем 0,4 мг/кг в сутки, что привело к задержке роста. В дальнейшем заболевание сопровождалось частыми рецидивами, в связи с чем лечение глюкокортикоидами было продолжено, неоднократно проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, внутрисуставно вводили бетаметазон (Дипроспан), пероральная доза преднизолона была небольшой и колебалась в пределах 0,11–0,22 мг/кг в сутки. Девочка прибавляла в росте от 0,5 до 2,5 см в год. В возрасте 13 лет на фоне ремиссии заболевания отмечено половое созревание, в течение года выросла на 10 см, однако затем рост снова замедлился.

В возрасте 17 лет рост девочки 137 см (SDS роста = -4,2), масса тела 36,2 кг (SDS ИМТ = -4,27), скорость роста 2 см/год (SDS = +1,62). Половое развитие по шкале Таннера – 4, менструации с 15 лет, цикл регулярный. Костный возраст 12,5 лет.

Задержка роста у пациентки обусловлена несколькими факторами: дебютом заболевания в раннем возрасте, неблагоприятным течением заболевания с частыми рецидивами, длительным приемом глюкокортикоидов.

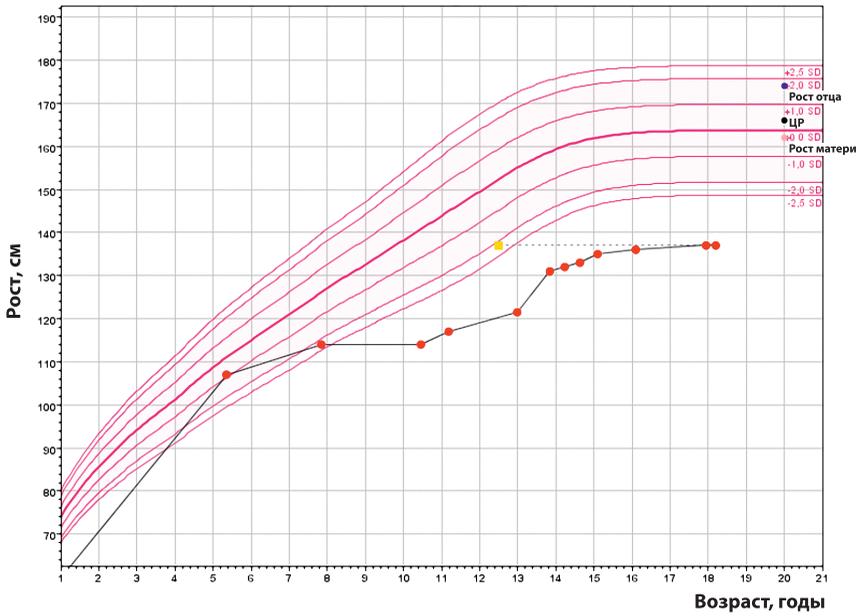


Рисунок 9.1. График роста пациентки. SD – стандартное отклонение. ЦР – целевой рост

ЛЕЧЕНИЕ ИНТЕРКУРРЕНТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВАКЦИНАЦИЯ, ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И СОЦИАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОКРИННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Дети с эндокринными заболеваниями наблюдаются педиатром и детским эндокринологом. В данной главе продемонстрированы особенности лечения интеркуррентных заболеваний и вакцинации при эндокринных заболеваниях, приведены принципы диспансерного наблюдения и социальной адаптации.

10.1. Особенности лечения интеркуррентных заболеваний пациентов с эндокринной патологией

Для практической работы врачу-педиатру необходимы знания об особенностях интеркуррентных инфекционных заболеваний у детей с эндокринной патологией.

В большинстве случаев диагностика и лечение интеркуррентных инфекционных заболеваний у детей с эндокринной патологией проводятся по общим правилам. Особенности, которые могут влиять на эффективность и безопасность противомикробной терапии у детей с эндокринными заболеваниями:

- снижение иммунологической резистентности организма способствует более частому развитию и тяжелому течению интеркуррентных инфекций, а также изменяет этиологическую структуру инфекционных заболеваний;
- метаболические нарушения оказывают влияние на фармакокинетику лекарственных препаратов, что может снижать их эффективность и/или безопасность;
- пациенты с эндокринными заболеваниями получают постоянную лекарственную терапию (в отдельных случаях подвержены вынужденной полипрагмазии), что увеличивает риск лекарственных взаимодействий с развитием нежелательных лекарственных реакций, а также повышает вероятность снижения эффективности антиинфекционных препаратов;
- частое и/или длительное пребывание в стационаре повышает вероятность развития инфекций, вызванных бактериями с резистентностью к антибактериальным препаратам.

Инфекционные заболевания способны ухудшать течение эндокринных заболеваний. При интеркуррентных инфекциях не только требуется продолжение терапии основного заболевания, но и может возникать необходимость ее интенсификации (у пациентов с хронической надпочечниковой недостаточностью при инфекционном заболевании возникает потребность в увеличении дозы заместительной терапии глюкокортикоидами, при сахарном диабете требуются дополнительные измерения концентрации глюкозы в крови и дополнительное дробное введение инсулина). Таким образом, в случае интеркуррентных инфекционных заболеваний для пациентов с тяжелым течением эндокринных заболеваний целесообразна внеплановая консультация эндокринолога.

Наибольшее значение интеркуррентные инфекционные заболевания имеют у пациентов с сахарным диабетом, в связи с чем данный вопрос требует отдельного рассмотрения. При сахарном диабете в целом наблюдается повышенная восприимчивость к возбудителям различных инфекций. Гипергликемия (выше 11 ммоль/л) и ацидоз способны приводить к нарушениям гуморального и клеточного иммунитета.

Инфекционные заболевания, с одной стороны, могут способствовать метаболическим нарушениям при сахарном диабете, а с другой стороны – сахарный диабет может способствовать развитию инфекции.

При длительном диабете нередко развиваются сосудистые нарушения с ухудшением перфузии тканей, что также повышает риск инфекционных заболеваний. У пациентов с сахарным диабетом повышена частота инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*, а также различными грибами (*Candida spp.*, *Cryptococcus spp.* и др.). Сахарный диабет является фактором риска туберкулеза. Существует ряд инфекционных заболеваний, которые за редким исключением встречаются только у пациентов с сахарным диабетом.

В редких случаях у детей с сахарным диабетом может развиваться злокачественный наружный отит. Процесс начинается в наружном слуховом проходе и распространяется на прилегающие мягкие ткани, хрящи и кости. Зуд в области наружного слухового прохода быстро сменяется очень сильной болью, присоединяются серозно-гнойные выделения из уха. Возбудитель – *Pseudomonas aeruginosa*. Лечение проводится в стационаре, вводят внутривенно высокие дозы антибиотиков, активных против синегнойной палочки, по показаниям проводится оперативное лечение.

Риноцеребральный мукормикоз (зигомикоз) – специфическое для сахарного диабета инвазивное грибковое поражение. Заболевание может развиваться при неконтролируемом сахарном диабете, в том числе у детей. Вначале грибы колонизируют нос и околоносовые пазухи, затем распространяются на соседние мягкие и костные ткани, в полость черепа, вызывая некроз. Симптомы заболевания: боль и отек в области носа и глаз, геморрагические или черные выделения из носа, изъязвления и некроз носовых раковин, экзофтальм, диплопия и т. п. Диагноз подтверждается при исследовании мазков с некротических тканей. Лечение проводится в стационаре, используют амфотерицин В и хирургическое удаление пораженных тканей. Ключевую роль в прекращении прогрессирования заболевания играет нормализация уровня глюкозы и устранение кетоацидоза.

У пациентов с сахарным диабетом наблюдается повышение частоты инфекций кожи и мягких тканей – фурункулез, целлюлит, лимфангит, рожа и другие. Также инфекции могут осложнять даже незначительные повреждения кожи. Основные возбудители – *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, а также грибы рода *Candida*. Принципы ведения пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей в целом стандартные, однако необходимо учитывать возможную нетипичную этиологию заболеваний и повышенную вероятность инфекций, вызванных резистентными к антибиотикам возбудителями. У подростков с декомпенсированным сахарным диабетом описаны случаи некротизирующего фасциита – жизнеугрожающей инфекции, проявляющейся быстро прогрессирующим некрозом фасций и жировой ткани нижних конечностей и мошонки. Возбудители заболевания – различные стрептококки (чаще всего *S. pyogenes*), реже – анаэробы и бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. Данное заболевание требует срочной госпитализации, активной хирургической тактики и массивной антибактериальной терапии.

При сахарном диабете повышена частота инфекций мочевыводящих путей – цистита и пиелонефрита. При пиелонефрите может возникать сложность ведения пациентов, поскольку повышается вероятность резистентности к инсулину. Принципы ведения пациентов с сахарным диабетом и инфекциями мочевыводящих путей в целом обычные, но рекомендуются более длительные курсы антибактериальной терапии. Пиелонефрит является показанием к госпитализации в связи повышенным риском развития осложнений (абсцесс почки, почечный папиллярный некроз, урогенный сепсис).

В очень редких случаях у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом может развиваться специфическое осложнение – эмфизематозный пиелонефрит, связанный с ферментацией глюкозы в углекислый газ грамотрицательными бактериями. Заболевание протекает как обычный пиелонефрит, но при УЗИ, рентгенографии и КТ в ткани почек выявляются пузырьки газа. Показана массивная антибактериальная терапия, при ее неэффективности – оперативное лечение (нефрэктомия).

При лечении инфекционных заболеваний у пациентов с сахарным диабетом необходимо учитывать, что детские формы лекарственных препаратов (сироп, суспензия и др.) могут содержать в качестве вспомогательного вещества сахарозу. По возможности надо избегать применения данных форм. Если есть необходимость в их использовании, требуется коррекция дозы инсулина и/или диеты.

Рекомендации по антибактериальной терапии наиболее частых инфекционных заболеваний у детей в амбулаторных условиях представлены в табл. 10.1–10.4.

Таблица 10.1. Выбор антибактериального препарата при остром среднем отите и бактериальном риносинусите у детей¹

Основные возбудители	Терапия выбора	Ситуации, требующие назначения альтернативной терапии	Альтернативная терапия
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Амоксициллин ² внутрь, 45–60 мг/кг в сутки в 3 приема	Проживание в регионе с высоким уровнем резистентности пневмококка к пенициллинам или дети из учреждений с круглосуточным пребыванием	Амоксициллин ² в высокой дозе (60–90 мг/кг в сутки)
		Прием антибиотиков в последние 3 мес. или отсутствие эффекта от приема амоксициллина	ИЗАП ³ , ЦС ⁴ II–III внутрь
		Аллергия на β-лактамы антибиотики	Макролиды ⁵ перорально
		Тяжелое течение	ИЗАП, ЦС II–IV карбапенемы парентерально

¹ При остром среднем отите длительность терапии 5–10 дней, при остром бактериальном риносинусите – 10–15 дней (для азитромицина 3 дня, для цефтриаксона 1–3 дня).

² Препарат в форме диспергируемой таблетки (технология Солютаб) обладает лучшей биодоступностью.

³ ИЗАП – ингибиторо-защищенные пенициллины (амоксциллин + клавулановая кислота и другие).

⁴ ЦС – цефалоспорины (цифра означает поколение).

⁵ 16-членные макролиды (джозамицин, спирамицин, мидекамицин) обладают большей активностью в отношении *S. pneumoniae*.

Таблица 10.2. Выбор антибактериального препарата при стрептококковом тонзиллите у детей¹

Основной возбудитель	Терапия выбора	Ситуации, требующие назначения альтернативной терапии	Альтернативная терапия
<i>S. pyogenes</i>	Амоксициллин ² внутрь 40–60 мг/кг в сутки в 3 приема. Феноксиметилпенициллин внутрь 25–50 мг/кг в сутки в 3–4 приема	Прием антибиотиков в последние 3 мес. или отсутствие эффекта от приема амоксициллина	ИЗАП ³ , цефалексин, цефуроским, цефиксим внутрь
		Аллергия на β-лактамы антибиотики	Макролиды ⁴ , линкозамиды внутрь

¹ Длительность терапии 10 дней (для азитромицина 5 дней).

² Препарат в форме диспергируемой таблетки (технология Солютаб) обладает лучшей биодоступностью.

³ ИЗАП – ингибиторо-защищенные пенициллины (амоксциллин + клавулановая кислота и другие).

⁴ 16-членные макролиды (джозамицин, спирамицин, мидекамицин) обладают большей активностью в отношении *S. pyogenes*.

Таблица 10.3. Выбор антибактериального препарата при внебольничной пневмонии у детей¹

Возбудитель и его значение	Терапия выбора	Ситуации, требующие назначения альтернативной терапии	Альтернативная терапия
<i>S. pneumoniae</i> – основной возбудитель у детей от 4 мес. до 4 лет, частый возбудитель внебольничной пневмонии у детей старше 5 лет	Амоксициллин ² внутрь 45–60 мг/кг в сутки в 3 приема. Ампициллин парентерально	Проживание в регионе с высоким уровнем резистентности пневмококка к пенициллинам или дети из учреждений с круглосуточным пребыванием	Амоксициллин в высокой дозе (80–90 мг/кг в сутки)

Возбудитель и его значение	Терапия выбора	Ситуации, требующие назначения альтернативной терапии	Альтернативная терапия
		Микст-инфекция или подозрение на нее у пациента, получавшего β-лактамы антибиотики в последние 3 мес.	ИЗАП ³ 45–50 мг/кг в сутки (по амоксициллину), ЦС II ⁴ внутрь
		Аллергия на β-лактамы антибиотики	Макролиды ⁵ , линкозамиды парентерально и внутрь ⁶
		Тяжелое течение, развитие осложнений	ЦС II–III, респираторные фторхинолоны парентерально ⁷
<i>H. influenzae</i> – редкий возбудитель, основное значение у детей от 3 мес. до 5 лет	Амоксициллин ² внутрь 45–60 мг/кг в сутки в 3 приема. Ампициллин парентерально	Риск продукции β-лактамаз <i>H. influenzae</i> , выделение штаммов, продуцирующих β-лактамазы, или эмпирическая антибактериальная терапия у пациента, получавшего β-лактамы антибиотики в последние 3 мес.	ИЗАП 45–50 мг/кг в сутки (по амоксициллину) внутрь, ЦС II–III парентерально или внутрь ⁸
		Аллергия на β-лактамы антибиотики	Макролиды (азитромицин, кларитромицин) внутрь, фторхинолоны парентерально ^{6,7}
		Тяжелое течение, развитие осложнений	ИЗАП, ЦС III–IV или карбапенемы парентерально
<i>S. aureus</i> – редкий возбудитель, обычно у детей до 3 мес.	Оксациллин парентерально. Цефазолин парентерально	Аллергия на β-лактамы антибиотики	Линкозамиды парентерально или внутрь
		Риск резистентности к <i>S. aureus</i> к метициллину или выявление метициллин-резистентного <i>S. aureus</i> (MRSA)	Ванкомицин парентерально, линезолид парентерально или внутрь ⁹

Возбудитель и его значение	Терапия выбора	Ситуации, требующие назначения альтернативной терапии	Альтернативная терапия
<i>Streptococcus agalactiae</i> – частый возбудитель у детей до 3 мес. <i>S. pyogenes</i> – редкий возбудитель	Ампициллин парентерально. Бензилпенициллин парентерально. Амоксициллин внутрь	Микст-инфекция или подозрение на нее у пациента, получавшего β-лактамы антибиотики в последние 3 мес.	ИЗАП, ЦС II внутрь
		Аллергия на β-лактамы антибиотики	Макролиды внутрь ⁵ , линкозамиды парентерально или внутрь
		Тяжелое течение, развитие осложнений	ИЗАП, ЦС II–III (цефотаксим, цефтриаксон), ванкомицин парентерально
Бактерии семейства кишечных (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> и др.) – редкие возбудители, обычно у детей до 3 мес.	ИЗАП ± аминогликозид парентерально	Аллергия на пенициллины	ЦС II–IV ± аминогликозид парентерально
		Выявление штамма, продуцирующего β-лактамазы расширенного спектра	Карбапенемы ± аминогликозид парентерально
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> и <i>Chlamydia pneumoniae</i> – частые возбудители у детей старше 5 лет, редкие возбудители у детей с 3 мес. до 5 лет. <i>Chlamydia trachomatis</i> – нечастый возбудитель у детей до 3 мес. <i>Legionella pneumophila</i> – редкий возбудитель	Макролиды ⁵ внутрь	Тяжелое течение	Макролиды или респираторные фторхинолоны парентерально ⁷
		Аллергия на макролиды	Доксициклин внутрь ¹⁰

¹ Лечение тяжелой формы пневмонии у пациентов с эндокринными заболеваниями проводится в стационаре. Длительность терапии 5–10 дней при пневмококковой пневмонии и 10–14 дней при микоплазменной или хламидийной пневмонии.

² Препарат в форме диспергируемой таблетки (технология Солютаб) обладает лучшей биодоступностью.

³ ИЗАП – ингибиторо-защищенные пенициллины (амоксициллин + клавулановая кислота и другие).

⁴ ЦС – цефалоспорины (цифра означает поколение).

⁵ 16-членные макролиды могут сохранять активность в отношении штаммов стрептококков (в том числе *S. pneumoniae*), резистентных к 14- и 15-членным макролидам.

⁶ При аллергии только на пенициллины возможно применение цефалоспоринов III–IV поколения.

⁷ Фторхинолоны противопоказаны к применению у детей до 18 лет в РФ, но разрешены в ряде других стран. Применение фторхинолонов у детей с внебольничной пневмонией возможно только при жизнеугрожающих ситуациях по решению консилиума врачей.

⁸ Пероральные цефалоспорины III поколения возможно использовать только в случае в случае верификации *H. Influenzae*.

⁹ Использование линезолида предпочтительнее ввиду его лучшей легочной фармакокинетики.

¹⁰ Применение доксициклина допускается только у детей старше 8 лет.

Таблица 10.4. Выбор антибактериального препарата при мочевых инфекциях у детей

Основные возбудители	Форма	Препараты
<i>Escherichia coli</i> и другие бактерии семейства кишечных (<i>Enterobacteriaceae</i>)	Цистит	Амоксициллин + клавулановая кислота, цефиксим, цефтибутен, цефуроксим, фосфомицин, нитрофурантоин внутрь
	Нетяжелый пиелонефрит	Амоксициллин + клавулановая кислота, цефиксим, цефтибутен внутрь
	Тяжелый пиелонефрит ¹	Амоксициллин + клавулановая кислота, ЦС III–IV ² , карбапенемы, аминогликозид парентерально

¹ Лечение тяжелой формы пиелонефрита у пациентов с эндокринными заболеваниями проводится в стационаре. Длительность терапии не менее 7 дней при цистите (фосфомицин однократно) и не менее 14 дней при пиелонефрите.

² ЦС – цефалоспорины (цифра означает поколение).

10.2. Вакцинопрофилактика детей с эндокринной патологией

Вакцинация – массовая, эффективная, рентабельная и доступная медицинская технология, позволяющая предупреждать возникновение инфекционных заболеваний. В России вакцинопрофилактика – государственная политика, регламентируемая соответствующими законами.

В соответствии с международной и национальной концепциями расширения иммунизации в задачи вакцинопрофилактики вменены не только снижение/ликвидация заболеваемости, но и обеспечение активного долголетия.

Считают, что по своему воздействию на снижение смертности ничто не оказало такого влияния, как профилактическая вакцинация и чистая питьевая вода.

Благодаря массовой иммунизации в конце 70-х годов прошлого столетия в мире ликвидированы натуральная оспа, во многих странах побеждены полиомиелит, токсические формы дифтерии, значительно сократилась заболеваемость корью. Взяты под контроль многие другие тяжелые инфекции: врожденная краснуха, герпетическая инфекция (тип b) и др.

Современные эпидемиологические исследования не подтверждают влияния каких-либо вакцин на реализацию риска формирования эндокринной патологии. Напротив, важным профилактическим направлением считается иммунизация детей, имеющих риск развития сахарного диабета, против диabetогенных вирусов. Поскольку к ним относятся вирусы полиомиелита, коклюша, кори, краснухи, паротита, энтеровирусы, то своевременная вакцинация детей в календарные сроки приводит к уменьшению частоты развития сахарного диабета.

Для проведения активной иммунизации используются различные виды биологических препаратов (вакцины и анатоксины).

- Вакцины, состоящие из живых аттенуированных микроорганизмов, например коревая, паротитная, краснушная, против ветряной оспы и др.
- Вакцины, включающие цельные убитые и инактивированные микроорганизмы, например коклюшная, гриппозная, полиомиелитная и др.
- Химические вакцины, состоящие из фракций.

Программы иммунопрофилактики и национальные календари прививок во всех странах постоянно совершенствуются. Это связано с изменением эпидемиологической ситуации в отдельных странах и мире в целом, созданием новых вакцинных препаратов, совершенствованием системы здравоохранения, повышением эффективности и безопасности вакцин.

Современный календарь профилактических прививок в России включает профилактику 12 инфекций и является основным инструментом реализации программ иммунопрофилактики, определяющим сроки введения вакцин, число необходимых доз, совместимость разных биологических препаратов.

При реализации календаря прививок (табл. 10.5) разрешены к использованию как отечественные, так и зарегистрированные в Российской Федерации зарубежные вакцинные препараты.

Таблица 10.5. Национальный календарь профилактических прививок (приказ МЗ РФ № 125н от 21 марта 2014 г.)

Инфекции	Возраст												
	Новорожденные	1 мес.	2 мес.	3 мес.	4,5 мес.	6 мес.	12 мес.	15 мес.	18 мес.	20 мес.	6 лет	7 лет	14 лет
Гепатит В	ГВ	ГВ				ГВ							
Гепатит В (группа риска)	ГВ	ГВ					ГВ						
Туберкулез	БЦЖ-М										БЦЖ	БЦЖ	
Пневмококковая инфекция		ПКВ			ПКВ			ПКВ					
Дифтерия, коклюш, столбняк				АКДС	АКДС	АКДС			АКДС			АДС	АДС
Полиомиелит			ИПВ	ИПВ	ИПВ	ОПВ			ОПВ	ОПВ			ОПВ
Гемофильная инфекция			ХИБ	ХИБ	ХИБ	ХИБ				ХИБ			
Корь, краснуха, эпидемический паротит							КПК				КПК		
Грипп													Вакцина для профилактики гриппа (ежегодно)

АДС – вакцина для профилактики дифтерии и столбняка; АКДС – вакцина для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка (вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная жидкая (АКДС-вакцина)); вакцина для профилактики туберкулеза: БЦЖ – вакцина туберкулезная; БЦЖ-М – вакцина туберкулезная для щадящей первичной иммунизации; ГВ – вакцина для профилактики вирусного гепатита В; ИПВ – вакцина для профилактики полиомиелита (инактивированная); КПК – вакцина для профилактики кори, краснухи и паротита; ОПВ – вакцина для профилактики полиомиелита (оральная); ПКВ – вакцина для профилактики пневмококковых инфекций.

Вакцинация (первая, вторая и третья) **против вирусного гепатита В (ВГВ)** проводится по схеме 0–1–6 (1-я доза – в момент начала вакцинации, 2-я доза – через 1 мес. после первой прививки, 3-я доза – через 6 мес. от начала вакцинации) за исключением детей, относящихся к группам риска.

Вакцинация детей из групп риска против ВГВ проводится по схеме 0–1–2–12 (1-я доза – в первые 24 ч жизни, 2-я доза – через 1 мес. после 1-й прививки, 3-я доза – через 2 мес. от начала вакцинации, 4-я доза – через 12 мес. от начала вакцинации). Группы риска включают новорожденных, родившихся от матерей – носителей HBsAg, больных ВГВ или перенесших ВГВ в третьем триместре беременности, не имеющих результатов обследования на маркеры ВГВ, потребляющих наркотические средства или психотропные вещества, из семей, в которых есть носитель HBsAg или больной острым или хроническим ВГВ.

Вакцинация против туберкулеза проводится вакциной БЦЖ-М; вакцину БЦЖ используют в субъектах РФ с показателями заболеваемости, превышающими 80 на 100 тыс. населения, а также при наличии в окружении новорожденного больных туберкулезом. Ревакцинация детей, не инфицированных микобактериями туберкулеза (при отрицательных туберкулиновых пробах), осуществляется вакциной БЦЖ в 7 или 14 лет.

Вакцинация против полиомиелита детей 1-го года жизни проводится 3-кратно: первые 2 введения инактивированной вакциной, 3-е введение и последующая ревакцинация – живой вакциной. Дети, находящиеся в закрытых детских дошкольных учреждениях (дома ребенка, детские дома, специализированные интернаты, противотуберкулезные санитарно-оздоровительные учреждения), по показаниям вакцинируются 3-кратно инактивированной вакциной. Дети, не привитые до 1 года и не имеющие противопоказаний для введения живой вакцины, получают вакцинацию и ревакцинацию живой оральной полиомиелитной вакциной.

Вакцинация против пневмококковой инфекции проводится всем детям конъюгированными вакцинами по схеме 2 + 1 (1-я доза – в 2 мес., 2-я доза – в 4,5 мес., ревакцинация – в 15 мес.).

Вакцинация против гемофильной инфекции подлежат дети групп риска:

- с иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания гемофильной инфекцией;

- с онкогематологическими заболеваниями и/или длительно получающие иммуносупрессивную терапию;
- ВИЧ-инфицированные или рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей;
- находящиеся в закрытых детских дошкольных учреждениях (дома ребенка, детские дома, специализированные интернаты, противотуберкулезные санитарно-оздоровительные учреждения).

Вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка проводят по схеме 3–4,5–6 мес. и осуществляется АКДС или АаКДС (бесклеточной) вакцинами или АДС-анатоксином при наличии противопоказаний к АКДС. Ревакцинация (первая) против дифтерии, коклюша и столбняка осуществляется в 18 мес., вторая и третья ревакцинации (соответственно 6–7 и 14 лет), а также ревакцинации взрослых (каждые 10 лет) проводятся анатоксинами с уменьшенным содержанием антигенов.

Вакцинацию против кори, эпидемического паротита, краснухи проводят всем детям, не имеющим противопоказаний, с 12-месячного возраста, ревакцинацию – в возрасте 6–7 лет. Иммунопрофилактика кори у детей в возрасте 15–17 лет и взрослых (до 35 лет), не привитых ранее, не имеющих сведений о прививках против кори и не болевших корью ранее, проводится 2-кратно, с интервалом не менее 3 мес. между прививками в соответствии с инструкциями по применению вакцин. Лица, привитые ранее однократно, подлежат 1-кратной иммунизации с интервалом не менее 3 мес. между прививками. Против краснухи прививают детей в соответствии с инструкциями от 1 до 18 лет, не болевших, не привитых ранее или привитых однократно; девушек от 18 до 25 лет, не болевших и не привитых ранее.

Вакцинация против гриппа проводится ежегодно с 6-месячного возраста детям, посещающим дошкольные учреждения; учащимся 1–11 классов; студентам высших и средних профессиональных учебных заведений; взрослым работникам отдельных профессий и должностей (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы и др.); лицам старше 60 лет.

Рекомендации по иммунизации детей с сахарным диабетом

- Дети с сахарным диабетом подлежат вакцинации в декретируемые сроки в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок при условии, что ребенок находится в клинко-метаболической компенсации или субкомпенсации не менее 2–4 нед.
- Перед вакцинацией необходимо провести осмотр ребенка (состояние и аппетит удовлетворительные, нет жалоб на жажду и полиурию), исследовать уровень гликемии натощак (≤ 10 ммоль/л), исследовать суточную глюкозурию (10–20 мг), сделать анализ мочи на ацетон (отрицательный).

- Выбрать участок тела для вакцинации, свободный от липодистрофии.
- Целесообразно ежегодно проводить вакцинацию против гриппа с использованием субъединичных или сплит-вакцин. Дополнительно к календарю показана вакцинация против гепатита А, ветряной оспы.
- Вакцинацию против пневмококковой инфекции конъюгированными вакцинами проводят в декретированные календарем сроки. Целесообразна дополнительная вакцинация полисахаридной вакциной по достижении ребенком 2-летнего возраста.
- По эпидемиологическим показаниям проводят иммунизацию против менингококковой инфекции, клещевого энцефалита и инфекций, актуальных для путешественников.
- Вакцинацию проводят на фоне основного лечения (диеты и инсулинотерапии).
- В поствакцинальном периоде педиатр (по показаниям эндокринолог) мониторирует состояние ребенка, в первые дни особое внимание обращает на симптомы, свидетельствующие о декомпенсации сахарного диабета, фиксирует местные и общие реакции, при необходимости проводит коррекцию диеты и инсулинотерапии.
- При вакцинации больных сахарным диабетом остаются в силе противопоказания, регламентированные инструкцией к вакцинальным препаратам.

Противопоказания к вакцинации

В современных условиях все временные противопоказания можно подразделить на 2 категории:

- повышающие риск развития поствакцинального неблагоприятного события;
- затрудняющие интерпретацию причины серьезного неблагоприятного события при условии его появления в поствакцинальном периоде.

К первой относятся патологические состояния, вакцинация на фоне которых повышает риск развития серьезного неблагоприятного события или может существенно обострить его течение. Например, прививки АКДС детям с прогрессирующим течением неврологической патологии или афебрильными судорогами неясной причины, так как с позиций доказательной медицины установлено повышение риска развития судорог в этой клинической ситуации. Живые вакцины у лиц с иммунодефицитом (например, у ВИЧ-инфицированных детей) могут вызвать генерализованную инфекцию, поэтому их не используют для вакцинации или применяют с рядом ограничений.

Вторая категория временных противопоказаний включает состояние прививаемого пациента, которое само по себе может привести к нежелательным явлениям.

Например, острые заболевания или обострения хронических являются временными противопоказаниями для проведения прививок (табл. 10.6).

Таблица 10.6. Перечень медицинских противопоказаний к проведению вакцинации в рамках Национального календаря

Вакцина	Противопоказания
Все вакцины	Осложнения или сильная реакция на предыдущее введение вакцины
Все живые вакцины	Иммунодефицитные состояния (первичные); иммуносупрессия; беременность, злокачественные новообразования
БЦЖ	Масса ребенка при рождении менее 2000 г. Келоидный рубец
Живые коревая, паротитная, краснушная вакцины	Тяжелые формы аллергических реакций на аминогликозиды. Для вакцин, приготовленных на куриных эмбрионах, – анафилактическая реакция на белок куриного яйца
Вакцина гепатита В (ВГВ)	Аллергическая реакция на пекарские дрожжи
Гриппозные вакцины	Аллергическая реакция на белок куриного яйца, аминогликозиды, тяжелая реакция на предыдущее введение любой гриппозной вакцины

Современные достижения в области иммунологии позволили всесторонне изучить и понять основные аспекты инфекционного и вакцинального процессов, избавиться от неоправданных сомнений перед проведением прививок не только здоровым детям, но и имеющим хронические заболевания, сократить список противопоказаний без увеличения частоты нежелательных явлений и осложнений.

10.3. Диспансерное наблюдение и социальная адаптация пациентов с эндокринными заболеваниями

Диспансерное наблюдение пациентов с эндокринной патологией осуществляет педиатр и/или детский эндокринолог. При каждом визите пациента врач проводит измерения роста и массы тела, АД, оценивает половое созревание, осматривает места инъекций (если получаемые препараты вводятся парентерально), проверяет ведение дневника самоконтроля/питания (у пациентов с сахарным диабетом/ожирением), обязательно фиксируя полученные данные в медицинской документации. Перечень основных лабораторных и инструментальных методов исследования, необходимых для наблюдения пациентов с различными эндокринными заболеваниями, приведен в табл. 10.7.

Психологическая поддержка, которую пациент получает в семье, детском дошкольном учреждении и школе, во многом определяет его качество жизни после постановки диагноза. В первую очередь это касается пациентов с сахарным диабетом. Ежедневное многократное измерение гликемии, подсчет углеводов, коррекция дозы инсулина требуют от ребенка или подростка большого напряжения. Для лучшей адаптации ребенка к заболеванию очень важна помощь со стороны родителей или других близких людей в выполнении рекомендаций врача. С этой целью в стационарах, куда госпитализируются дети и подростки с впервые выявленным сахарным диабетом, организуются школы для пациентов и их родителей. При желании на обучающих занятиях могут присутствовать любые близкие, ухаживающие за ребенком, – бабушка, няня и т. п. Пациенты обучаются измерению гликемии с помощью глюкометра, подсчету углеводов (ХЕ) в пище, расчету дозы инсулина, технике инъекций и т. д. На амбулаторном этапе обучение и контроль выполнения рекомендаций осуществляется районным детским эндокринологом и участковым педиатром.

Социализация детей с сахарным диабетом – еще один важный аспект качества жизни. Необходимо посещение школ и дошкольных учреждений наравне со сверстниками. Для нормальной адаптации ребенка требуется помощь преподавателей. Пациенты обычно берут с собой в школу глюкометр для измерения гликемии, продукты (например, глюкозу) для купирования гипогликемии. Если ребенок проводит в школе длительное время, посещает завтрак или обед, необходимо, чтобы он измерил уровень гликемии перед приемом пищи и ввел соответствующую дозу инсулина. Перед уроком физкультуры также необходимо измерить гликемию и принять меры по профилактике гипогликемии во время физической нагрузки (снизить дозу инсулина в предшествующий нагрузке прием пищи или съесть дополнительные углеводы перед нагрузкой). Это может представлять определенные сложности для недавно заболевших детей, особенно младшего школьного возраста. В таких ситуациях родители пациентов обычно в течение нескольких дней посещают школу вместе с ребенком, помогая ему выполнять необходимые манипуляции. Желательно, чтобы учителя и друзья пациента были осведомлены о заболевании. Это позволит ребенку чувствовать себя свободнее и увереннее, не стесняться при измерении гликемии, выполнении инъекции и т. п.

Несколько сложнее адаптировать ребенка с сахарным диабетом в дошкольном учреждении. Так как ребенок не может самостоятельно выполнять большинство манипуляций, необходимо почти постоянное присутствие одного из родителей (измерение гликемии и введение инсулина перед каждым приемом пищи, дополнительные измерения гликемии при плохом самочувствии ребенка, перед физическими нагрузками и т. п.). В связи с этим многие семьи отказываются от стандартного посещения дошкольных учреждений, предпочитая группы «временного пребывания» (3 часа без питания) или посещая только развивающие занятия.

Таблица 10.7. Принципы диспансерного наблюдения пациентов с эндокринной патологией

Методы наблюдения
Измерение длины тела/роста, построение графика роста, анализ скорости роста
Измерение массы тела, расчет ИМТ, построение графика, оценка динамики
Осмотр, в том числе пальпация щитовидной железы, оценка стадии полового созревания, измерение АД; при парентеральном введении препаратов (инсулин, гормон роста и т. п.) – осмотр мест инъекций
Анализ дневника питания и физической активности
Анализ дневника самоконтроля
Общеклинические и биохимические исследования крови*
Исследование гликированного гемоглобина
Исследование микроальбуминов в моче
Исследования мочи по Зимницкому
Гормональные исследования*
УЗИ органов брюшной полости
УЗИ почек
УЗИ надпочечников и гонад
УЗИ щитовидной железы
УЗИ паращитовидных желез
Оценка периферической чувствительности и/или электромиография
Рентгенография кистей рук для определения костного возраста
Дополнительные рентгенологические исследования (рентгенография пищевода с барием, грудной клетки, конечностей, черепа и т. п.)
МРТ/КТ головного мозга
Консультации окулиста, невролога
Консультация гинеколога/уролога
Консультации психолога, диетолога, врача ЛФК
Терапия интеркуррентных заболеваний, вакцинация

* Перечень исследований указан в соответствующих разделах.

Физические нагрузки и занятия спортом также требуют особого подхода у пациентов с сахарным диабетом. Они очень полезны, так как не только способствуют адаптации пациента, но и улучшают компенсацию углеводного обмена. Пациенты измеряют концентрацию глюкозы в крови перед тренировкой, принимают меры по профилактике гипогликемии, при необходимости выполняют повторные измерения в процессе и после тренировки. При самостоятельном посещении спортивной секции пациент должен быть хорошо обучен всем манипуляциям, поэтому во многих семьях дети занимаются спортом вместе с кем-нибудь из взрослых. Необходима также разъяснительная работа с тренером о сахарном диабете, симптомах и средствах купирования гипогликемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. Сахарный диабет 2015; 18(15):1–112.
 2. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Под ред. М. П. Костинова. – М.: 4Мпресс, 2013. – 32 с.
 3. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. – М.: Оригинал-маркет, 2015. – 64 с.
 4. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Платонова Е. А. Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы. Национальный доклад. – М.: ЮНИСЕФ, 2006. – 124 с.
 5. Дедов И. И., Петеркова В. А. Справочник детского эндокринолога. – М.: Литтера, 2014. – 528 с.
 6. Дедов И. И., Петеркова В. А., Кураева Т. Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков. Сахарный диабет 2010; (5):1–8.
 7. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. – М.: Колорит студио, 2002. – 232 с.
 8. Клиническая нейроэндокринология. Под ред. И. И. Дедова. – М.: Уп Принт. 2011. – 343 с.
 9. Кроненберг Г. М., Мелмед Ш., Полонски К. С., Ларсен П. Р. Нейроэндокринология. Пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: Рид Элсивер, 2010. – 472 с.
 10. Кроненберг Г. М., Мелмед Ш., Полонски К. С., Ларсен П. Р. Заболевания щитовидной железы. Пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: Рид Элсивер, 2010. – 392 с.
 11. Лиссойер Т., Клэйден Г. Детские болезни. Пер. с англ. под ред. Н. А. Геппе. – М.: Рид Элсивер, 2010. – 592 с.
 12. Майоров А. Ю., Мельникова О. Г. Национальные рекомендации для медицинских работников по технике инъекций при лечении сахарного диабета. – М.: ФГБУ Эндокринологический научный центр, 2012. – 43 с.
 13. Нормы роста детей. – ВОЗ, 2007. – <http://www.who.int/childgrowth/ru>, <http://www.who.int/childgrowth/standards/ru>.
 14. Полунина А. Г., Исаев Ф. В., Демьянова М. А. Стероидная миопатия. Журнал неврологии и психиатрии 2012, № 10:60–64.
 15. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. Российская ассоциация эндокринологов, Российское общество по профилактике неинфекционных заболеваний, Ассоциация детских кардиологов России. – М.: Практика, 2015. – 136 с.
 16. Рост детей и подростков 5–19 лет. – ВОЗ, 2007. – <http://www.who.int/growthref/ru>.
 17. Руководство по детской ревматологии. Под ред. Н. А. Геппе, Н. С. Подчерняевой, Г. А. Лыскиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 720 с.
-

18. Руководство по детской эндокринологии. Под ред. И. И. Дедова, В. А. Петерковой. – М.: Универсум Паблишинг, 2006. – 600 с.
 19. Руководство по детской эндокринологии. Под ред. Ч. Г. Д. Брука, Р. С. Браун. Пер. с англ. под ред. В. А. Петерковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
 20. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: российские практические рекомендации. – М.: ПреПринт, 2014. – 121 с.
 21. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И. И. Дедова, В. А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. – 442 с.
 22. Bath S. C., Steer C. D., Golding J. et al. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet* 2013; 382:331–7.
 23. Davies P, Nwokoro C., Leigh M. Vaccination against influenza and pneumococcus in children with diabetes: telephone questionnaire survey. *BMJ* 2004; 328:203.
 24. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (WHO/NCD/NCS/99.2). – Geneva: World Health Organization; 1999. – 60 p.
 25. Delange F., Benker G., Caron P. et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol.* 1997; 136(2):180–7.
 26. Diagnostics of endocrine function in Children and Adolescents. 4th, revised and extended edition. Ed.: M. B. Ranke, P-E. Mullis. – Bern: Tübingen, 2011. – 536 p.
 27. Ha Cam Thuy Nguyen, Anastasopoulou C. Iatrogenic Cushing Syndrome. <http://emedicine.medscape.com/article/117365-overview>. – 2015.
 28. Heijbei H., Chen R. T., Dahlquist G. Cumulative incidence of childhood-onset IDDM in unaffected by pertussis immunization. *Diabetes Care* 1997; 20 (2):173–5.
 29. Influenza and pneumococcal immunization in diabetes American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27:111–112.
 30. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20):1–290.
 31. Julka S. Genitourinary infection in diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17 (Suppl. 1): 83–87.
 32. Khardori R. Infection in Patients With Diabetes Mellitus. URL: emedicine.medscape.com/article/2122072-overview – 2014.
 33. Markenson J. A. Rheumatic Manifestations of Endocrine Diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22(1):64–71.
 34. Practical Paediatric Endocrinology in a Limited Resource Setting. Ed. M. Zacharin. – Melbourne, Australia, 2011. – 320 p.
 35. Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion. *JCEM.* 2008; 93(12):4576–4599.
-

-
36. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 10(Suppl 2):380–388.
 37. Serbaqn A. L., Udrea G. F. Rheumatic manifestations in diabetic patients. *J Med Life* 2012; 5(3): 252–257.
 38. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 450:76–85.
 39. WHO, UNICEF, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination, 3rd edn. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2007. – 98 p.
 40. Willock J., Jewkes F. Making sense of fluid balance in children. *Paediatric Nursing* 2000; 12(7):37–42.
 41. Zimmermann M.B., Hess S.Y., Molinari L. et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(2):231–7.
-

Справочник педиатра по детской эндокринологии

Книга подготовлена совместно педиатрами и детскими эндокринологами. В ней освещены основные эндокринные заболевания детского возраста, дана справочная информация о принципах диагностики и лечения. Авторы стремились помочь педиатрам в их каждодневной практике в выявлении ранних проявлений эндокринных заболеваний и в осуществлении диспансеризации детского населения, которой в нашей стране уделяется большое внимание. Справочник демонстрирует взаимодействие педиатра и детского эндокринолога.

Создание и издание Справочника осуществлено при финансовой поддержке российской благотворительной программы помощи детям с заболеваниями эндокринной системы «Альфа-Эндо». Программа «Альфа-Эндо» финансируется АО «Альфа-Банк» и проводится Фондом поддержки и развития филантропии «КАФ» совместно с ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (интернет-сайт программы: www.alfa-endo.ru).

