Р.Б. Базарбекова

РУКОВОДСТВО ПО ЭНДОКРИНОЛОГИИ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

(Издание 2-ое дополненное и переработанное)

Алматы, 2024

РУКОВОДСТВО ПО ЭНДОКРИНОЛОГИИ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

(Издание 2-ое дополненное и переработанное)

Р.Б. Базарбекова



«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕББМ. Кітапхана
62009
НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет». Библиотека

Алматы, 2024

УДК 616.43/.45-053.2
ББК 54.15:5
Б21

Рецензенты:
Зав. кафедрой неврологии НУО
«Казахстанско-Российский медицинский университет»,
Президент ОО «Ассоциация детских неврологов»
д.м.н., профессор Лепесова М.М.

Профессор кафедры эндокринологии НАО
«Казахский Национальный Медицинский Университет
им. С.Д. Асфендиярова» д.м.н. Нурбекова А.А.

Базарбекова Р.Б.
Б17 Руководство по эндокринологии детского и подросткового возраста - Алматы: Telman Offset & Print ТОО, 2024. - 240 с.

Утверждено
Ученым Советом НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», протокол № 6 от «26» января 2024 г.
Комитетом РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана», протокол № 1 от «3» января 2024 г.



© Базарбекова Р.Б., 2024

От автора

Дорогой коллега!

Со времени выхода в свет первого издания данной книги прошло ровно 10 лет. Быстрый прогресс эндокринологической науки привел к появлению ряда новых представлений о механизмах формирования, диагностике, лечении многих эндокринных заболеваний. В связи с этим мы посчитали необходимым актуализировать имеющуюся на сегодняшний день информацию.

На наш взгляд, появление этой книги чрезвычайно важно не только для детских, но и взрослых эндокринологов, поскольку большинство эндокринных заболеваний имеет истоки в детском возрасте.

Более того, сегодня в сфере здравоохранения работают не только «детский» и «взрослый» эндокринологи, но и врачи со специальностями «эндокринолог, в т.ч. детский» и «эндокринолог взрослый, детский».

Мы стремились придать руководству дидактическую направленность, в связи с чем в начале каждого раздела изложены сведения об анатомо-физиологических особенностях органов эндокринной системы у детей и подростков. Поэтому по-нашему мнению, данная монография может оказаться полезной не только для врачей, но и бакалавров, интернов, резидентов медицинских университетов.

Для тех специалистов, которые не найдут в данной книге ответы на интересующие их вопросы, приведен список литературы, которым пользовались мы и который может оказаться полезным читателям.

Я крайне признательна всем моим ученикам и коллегам, благодаря проницательному уму и трудолюбию которых проведены исследования, создавшие базу для написания данного руководства.

Р. Базарбекова

Список сокращений

АИТ - аутоиммунный тиреоидит
АД - артериальное давление
АДГ - антидиуретический гормон
АГ - артериальная гипертония
АГН II - ангиотензин II
АКТГ - адренокортикотропный гормон
АКТГ РГ - адренокортикотропин-рилизинг-гормон
АПФ - ангиотензинпревращающий фермент
АТ - антитела
АТ к ТГ - антитела к тиреоглобулину
АТ к ТПО - антитела к тиреопероксидазе
БИК - болезнь Иценко-Кушинга
БРА - блокаторы рецепторов ангиотезина
ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
ГГС - гипоталамо-гипофизарная система
ГИ - гиперинсулинизм
ГИП - инсулинподобный глюкозозависимый пептид
ГКГ - главный комплекс гистосовместимости
ГР - гормон роста
ГРГ - гонадотропин-рилизинг-гормон
ГПП-1 - глюкагонподобный пептид
ГС - гипоталамический синдром
ДКА - диабетический кетоацидоз
ДН - диабетическая нефропатия
ДПН - диабетическая полинейропатия
ДР - диабетическая ретинопатия
ЗВУР - задержка внутриутробного развития
иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИР - инсулинорезистентность
ИРФ-I - инсулинподобный ростовой фактор-1
ИЛ-1 - интерлейкин 1
КРГ - кортикотропин-рилизинг-гормон
КТ - компьютерная томография
КТГ - кортикотропин
ЛГ - лютеинизирующий гормон
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности
МАУ - микроальбуминурия

МРТ - магнитно-резонансная томография
НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени
НГН - нарушение гликемии натощак
НПКИИ - непрерывная подкожная инфузия инсулина
НСД - неонатальный сахарный диабет
НТ - нейротрансмиттеры
НТГ - нарушение толерантности к глюкозе
ПНСД - перманентный неонатальный сахарный диабет
ПДР - пролиферативная диабетическая ретинопатия
ПРЛ - пролактин
ППДР - препролиферативная диабетическая ретинопатия
РАС - ренин-ангиотензиновая система
СД - сахарный диабет
СДПН - симметричная дистальная полинейропатия
СЖК - свободные жирные кислоты
СКК - стенка капилляра клубочка
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
СРГ - соматотропин-рилизинг-гормон
СПКЯ - синдром поликистозных яичников
СХПИ - синдром хронической передозировки инсулина
ТАПБ - тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия
ТГ - тиреоглобулин
ТНСД - транзиторный неонатальный сахарный диабет
ТРГ - тиреотропин-рилизинг-гормон
ТТГ - тиреотропный гормон
Т3 - трийодтиронин
Т4 - тироксин
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФНО α - фактор некроза опухолей α
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон
ФПР - функциональный почечный резерв
ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС - центральная нервная система
ЩЖ - щитовидная железа
ЭНМГ - электронейромиография
ХЕ - хлебные единицы
ADA - Американская диабетическая ассоциация
AHA - Американская Ассоциация сердца
EASD - Европейская Ассоциация по изучению диабета
ESPE - Европейское общество педиатров-эндокринологов
HвA1c - гликированный гемоглобин

IA	- антитела к тирозинфосфатазе
IAA	- антитела к инсулину
ICA	- антитела к островковым клеткам поджелудочной железы
ISPAD	- International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
IDF	- International Diabetes Federation
GAD	- антитела к глутаматдекарбоксилазе
NGSP	- National Glycohemoglobin Standartization Program
LADA	- latent autoimmune diabetes in adults
SD	- стандартное отклонение
SDS	- standard deviation score

Оглавление

Введение ..... 3 стр.
Список сокращений ..... 4 стр.

Глава 1

Сахарный диабет 9 стр.
Эндокринная регуляция углеводного обмена 9 стр.
Классификация и диагностика сахарного диабета 13 стр.
Сахарный диабет 1 типа 16 стр.
Сахарный диабет 2 типа 32 стр.
Неонатальный сахарный диабет 52 стр.
Осложнения сахарного диабета 55 стр.
Обучение пациентов, страдающих сахарным диабетом 85 стр.
Ожирение 90 стр.

Глава 2

Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы 94 стр.
Физиология системы гипоталамус -гипофиз 94 стр.
Нарушения роста 104 стр.
Несахарный диабет 122 стр.
Гипоталамический синдром 127 стр.
Болезнь Иценко-Кушинга 131 стр.

Глава 3

Заболевания коры надпочечников 133 стр.
Физиология коры надпочечников 133 стр.
Врожденная дисфункция коры надпочечников 142 стр.
Надпочечниковая недостаточность 149 стр.

Глава 4

Заболевания половых желез 154 стр.
Физиология половых желез 162 стр.
Гипогонадизм 166 стр.
Преждевременное половое развитие 178 стр.
Крипторхизм 185 стр.

Глава 5 **Заболевания щитовидной железы** 203 стр.
Физиология щитовидной железы 203 стр.

Диффузный токсический зоб 207 стр.
Гипотиреоз у детей 214 стр.
Аутоиммунный тиреоидит 222 стр.
Йоддефицитные состояния 225 стр.

Список литературы ..... 232 стр.

Глава 1

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Эндокринная регуляция углеводного обмена

Концентрация глюкозы в крови у здоровых людей, несмотря на различия в питании и физической активности, поддерживается в относительно узком диапазоне. Средний уровень глюкозы натощак – 4,3 ммоль/л, через 30 мин после завтрака – 7,0 ммоль/л, через 60 мин – 5,5 ммоль/л, через 120 мин – менее 7,8 ммоль/л. Среднесуточная гликемия – 4,2±0,8 ммоль/л. Самый низкий уровень глюкозы в крови в среднем составляет 3,8±0,6 ммоль/л, самый высокий – 4,8±1,0ммоль/л. Среднее содержание гликированного гемоглобина (HвA1c) – 4,8±0,3%.

Существует три источника поступления глюкозы в кровь: экзогеный (с пищей) и два эндогенных (гликогенолиз, глюконеогенез).

В промежутках между приемами пищи уровень глюкозы в крови поддерживается поступлением ее из печени за счет гликогенолиза (75%) и глюконеогенеза (25%).Причем, во время ночного голодания большую часть глюкозы потребляет головной мозг. Основными субстратами для глюконеогенеза являются лактат, пируват, аминокислоты, в первую очередь, аланин.

Удержанию уровня глюкозы в крови в определенных пределах способствует многоуровневая система контроля гликемии, представленная ниже.

Поджелудочная железа
- ✓ *β-клетки (инсулин)*
- ✓ *α-клетки (глюкагон)*

Почки
- ✓ *реабсорбция глюкозы*
- ✓ *глюконеогенез*

ЦНС
- ✓ *центры аппетита и насыщения*
- ✓ *гормон роста*

Ткани-мишени
- ✓ *захват и утилизация глюкозы*
- ✓ *печень (глюконеогенез, гликогенолиз)*

Пищеварительная система

- ✓ *абсорбция глюкозы*
- ✓ *инкретины*

Инсулин синтезируется в β-клетках островков Лангерганса, где имеются и другие гормональноактивные клетки: α-клетки, вырабатывающие глюкагон, Δ-клетки – соматостатин, F-клетки – панкреатический полипептид.

Известны следующие стимуляторы секреции инсулина: глюкоза крови и инкретины. Глюкоза крови осуществляет свой инсулинстимулирующий эффект через АТФ-зависимые каналы.

Особенность АТФ-зависимых калиевых каналов заключается в том, что они в состоянии натощак открыты, что ведет к оттоку положительно заряженных ионов К+ из клетки и отрицательной заряженности мембраны β-клеток. После приема пищи, когда уровень глюкозы в крови возрастает и она проникает внутрь β-клеток, начинается процесс расщепления глюкозы с образованием АТФ. Появление АТФ в β-клетке приводит к закрытию К-каналов, что прекращает отток К+ из клетки, в результате чего мембранный потенциал β-клетки меняется на положительный. Это вызывает открытие Са++-каналов. Ионы Са++, поступая в β-клетки, стимулируют секрецию инсулина.

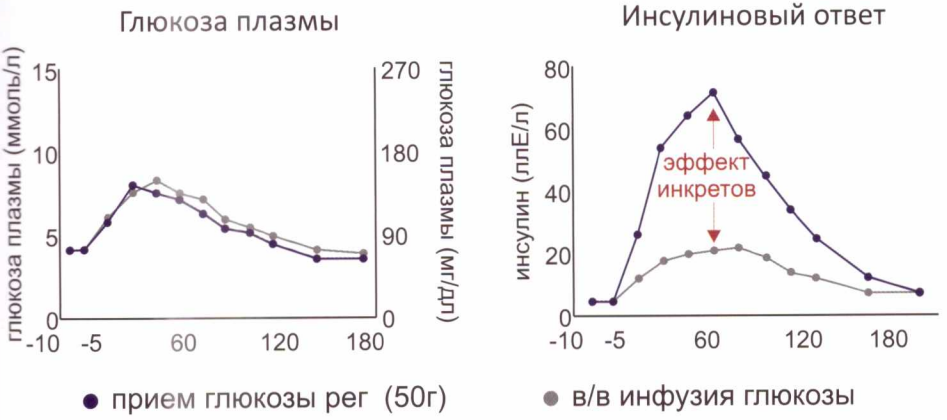
Инкретины были обнаружены в 1902 Bayliss и Starling в кишечной слизи. Ученые полагали, что они являются стимуляторами экзокринной части поджелудочной железы. В 1906 B. Moore определил, что они стимулируют и эндокринную часть поджелудочной железы.

В 60-е годы XX столетия был описан инкретиновый эффект. Было обнаружено, что прием глюкозы внутрь вызывает большую выработку инсулина, нежели внутривенное ее введение при создании одинаковой концентрации ее в крови (рис. 1).

Обнаружение инкретинового эффекта в конечном итоге привело к открытию двух гастроинтестинальных гормонов, стимулирующих в постпрандиальном периоде выработку инсулина. Один из них получил название глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), другой – инсулинподобногоглюзозависимого пептида (ГИП). Оказалось, что ГИП также подавляет секрецию глюкагона.

Выработка ГПП-1 осуществляется в L-клетках толстого кишечника (рис. 2), ГИП – в К-клетках 12-перстной кишки под влиянием в основном

механического раздражения пищей слизистой желудочно-кишечного тракта (рис. 3), а также ряда других дополнительных механизмов.



- Инсулиновый ответ более значителен на пероральный прием глюкозы, чем на в/в ее введение, несмотря на идентичный уровень глюкозы в плазме.

Рисунок 1. Схематическое изображение инкретинового эффекта

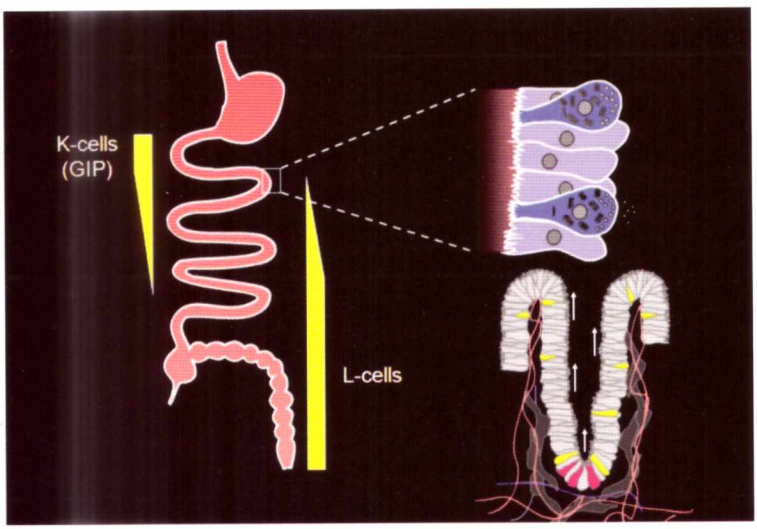


Рисунок 2. Место выработки ГПП-1

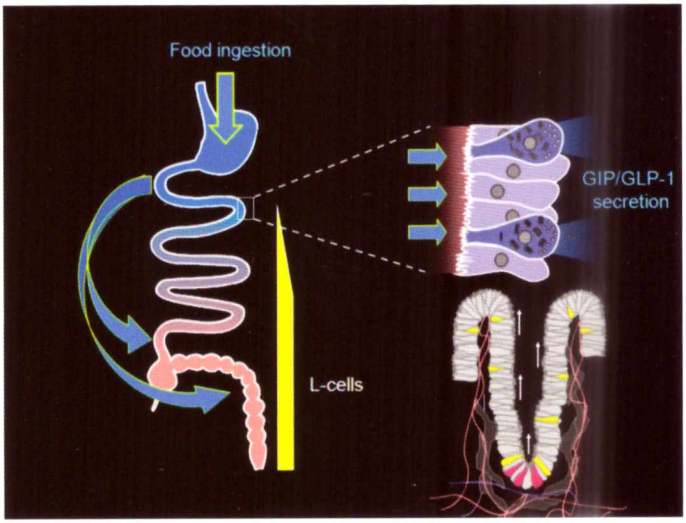


Рисунок 3. Место выработки ГИП

Секреция инсулина в ответ на прием пищи ведет к поступлению глюкозы, циркулирующей в крови, в клетки инсулинзависимых тканей: печени, мышц, жировой ткани с дальнейшим преобразованием ее в энергию. На мембранах клеток этих тканей расположены специфические гликопротеиновые рецепторы, имеющие высокое сродство к инсулину. Взаимодействие инсулина с рецепторами приводит к повышению проницаемости клеток инсулинзависимых тканей и поступлению глюкозы в их клетки.

Снижение в этот момент секреции глюкагона вызывает подавление продукции глюкозы печенью.

Транспортировка глюкозы внутрь клеток осуществляется с помощью мембранных белков-переносчиков – Glut. Переносчики Glut 1 (эритроциты) и Glut 3 (мозг) ответственны за базальное поступление глюкозы. Переносчик Glut 2 обеспечивает двунаправленный транспорт глюкозы в гепатоцитах, Glut 4 представлен в скелетных мышцах и жировой ткани, Glut 5 - в тонком кишечнике.

Выделяют следующие типы секреции инсулина: базальный, способствующий усвоению глюкозы тканями в промежутках между приемами пищи, и болюсный, вырабатывающийся в ответ на прием пищи (рис. 4).

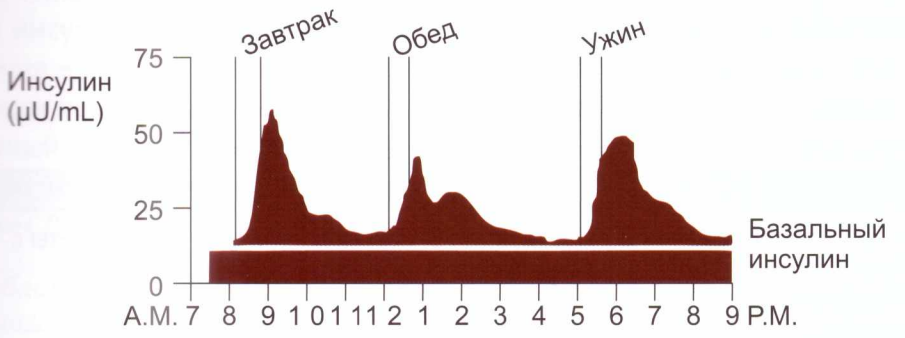


Рисунок 4. Типы секреции инсулина

Болюсная секреция инсулина осуществляется в две фазы: раннюю – главный компонент в снижении постпрандиального уровня глюкозы в крови и позднюю.

В поддержании стабильного уровня глюкозы в крови, помимо инсулина, большую роль играют контраинсулярные гормоны: глюкагон, катехоламины, гормон роста, кортизол. Отношения между этими системами (инсулин - контраинсулярные гормоны) построены по типу механизма обратной связи.

Нарушение равновесия между ними приводит к появлению синдрома сахарного диабета, при котором увеличивается как базальная, так и стимулированная приемом пищи концентрация глюкозы в крови.

Классификация и диагностика сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) – этиологически неоднородная группа метаболических заболеваний, которые характеризуются хронической гипергликемией, обусловленной нарушениями секреции или действия инсулина или сочетанием этих нарушений. При СД отмечаются нарушения углеводного, жирового и белкового обмена, которые обусловлены нарушением действия инсулина на тканях-мишенях.

Эксперты ВОЗ выделяют следующие варианты нарушений углеводного обмена (1999):

- ✓ сахарный диабет
- ✓ нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)

✓ нарушение гликемии натощак (НГН).

НТГ и НГН расцениваются как предиабетические состояния.

Ниже приведена классификация СД по ВОЗ, 1999 г. (табл. 1).

Таблица 1. Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999)

Тип СД	Характеристика заболеваний
Сахарный диабет 1 типа - Аутоиммунный - Идиопатический	Деструкция β-клеток поджелудочной железы с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности
Сахарный диабет 2 типа	Преимущественная инсулинорезистентность и относительная инсулиновая недостаточность или преимущественный дефект секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без неё
Гестационный сахарный диабет	Возникает во время беременности и заканчивается после ее окончания
Другие типы сахарного диабета	• Генетические дефекты функции β -клеток • Генетические дефекты в действии инсулина • Болезни экзокринной части поджелудочной железы • Эндокринопатии • Диабет, индуцированный лекарствами или химикалиями • Диабет, индуцированный инфекциями • Необычные формы иммуно-опосредованного диабета • Другие генетические синдромы, сочетающиеся с сахарным диабетом

У детей преобладает СД 1 типа, однако в последние годы в детском возрасте участились случаи СД2, что связывают с прогрессирующим ростом распространенности ожирения.

С учетом бессимптомного течения большинства начальных случаев СД2 для раннего его выявления необходимо проведение скрининга.

Согласно рекомендациям Американской Диабетической Ассоциации (ADA), 2022 скринингу на диабет при отсутствии общеизвестных симптомов заболевания подлежат дети старше 10 лет (или моложе в случаях раннего полового развития) и подростки, имеющие избыточную массу и/или 2 и более дополнительных факторов риска. К факторам риска относятся ожирение (индекс массы тела или вес > 85 перцентили с учетом возраста и пола или вес > 120% от идеального),

наличие СД у родственников первой или второй линии родства, признаки инсулинорезистентности (acanthosis nigricans, артериальная гипертония – АГ, дислипидемия, синдром поликистозных яичников, малая масса новорожденного для данного гестационного возраста), гестационный диабет в анамнезе матери. Если результаты теста нормальные, рекомендуется проводить его каждые 3 года. Диагностические критерии СД указаны в таблице 2.

Таблица 2.
Диагностические критерии сахарного диабета у детей (ISPAD, 2022)*

Сахарный диабет	Плазма венозной крови, ммоль/л
натощак	≥ 7,0
через 2 часа после нагрузки глюкозой	≥ 11,1

* ISPAD - International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

Диагноз СД также может быть установлен при обнаружении гликемии ≥ 11,1 ммоль/л в любое время суток.

При использовании для исследования капиллярной крови о наличии СД свидетельствует показатель гликемии натощак ≥ 6,1 моль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой ≥ 11,1 ммоль/л.

Диагностические критерии предиабетических состояний приведены в таблице 3.

Таблица 3.
Критерии диагностики предиабетических состояний

Варианты предиабетических состояний	Плазма венозной крови, ммоль/л	
	натощак	через 2 часа после нагрузки глюкозой
НТГ	< 7,0	≥ 7,8 < 11,1
НГН	≥ 6,1 < 7,0	< 7,8

При проведении нагрузки глюкозой используется сухая глюкоза из расчета 1,75 г/кг массы тела ребенка (но не более 75 г), растворенная в 200-250 мл воды. Полученный раствор ребенок должен выпить в течение 5-7 минут (ВОЗ,1999).

В 2010 г. ADA предложила, а IDF в 2012 г. поддержала идею об использовании в качестве диагностического критерия СД у взрослых уровень HвA1c ≥ **6,5%** при условии, что метод его определения соответствует

National Glycohemoglobin Standartization Program (NGSP).

ISPAD считает возможным использовать данный критерий для диагностики СД в детском возрасте и рекомендует в качестве диабетического уровня как и у взрослых, рассматривать показатель НвА1с ≥ **6,5%.**

Таким образом, лабораторными критериями СД по ISPAD являются не только диабетические уровни гликемии, но и уровень НвА1с ≥ **6,5%** при норме < **5,7%**. Показатели НвА1с в пределах **5,7- 6,4 %** указывают на наличие предиабета.

Сахарный диабет 1 типа

Этиология и патогенез

Эта форма СД более чем в 90 % случаев представлена аутоиммунным вариантом, при котором происходит гибель β-клеток поджелудочной железы в результате аутоиммунного процесса. Реже причиной гибели β-клеток оказываются другие (не аутоиммунные) механизмы.

СД1 чаще возникает у детей и молодых людей (<35 лет), пик манифестации заболевания приходится на дошкольный и препубертатный возраст. Однако СД1 может обнаруживаться и у лиц более старшего возраста (Latent autoimmune diabetes in adults - LADA). На этот вариант приходится до 5-10% всех случаев СД1.

Полагают, что провоцирующими факторами СД 1 являются неблагоприятные факторы внешней среды: вирусы (эпидемического паротита, краснухи, Коксаки В4), токсические химические средства (например, стрептозоцин, вакор - крысиный яд N-3-пиридил-метоил N'-нитрофенилмочевина) и другие цитотоксические вещества (например, цианистый водород из испорченной тапиоки или корней маниоки), у грудных детей, переведенных на искусственное вскармливание - белки коровьего молока, а также злаки и нитраты.

Данные факторы оказывают свое повреждающее действие у генетически предрасположенных лиц – носителей генов главных комплексов гистосовместимости: DQA1*0501, DQB1*0201, DQA1*0301, DQB1*0302, DR3, DR4, B8,B15 и др. (HLA- антигены). Более 90% пациентов с впервые возникшим СД1 относятся к HLA DR3 и/или DR4.

Согласно теории аутоиммунной деструкции, базирующейся на концепции молекулярной мимикрии, иммунная система носителей

перечисленных генов при воздействии повреждающих факторов, не умея распознавать «свое» и «чужое», вырабатывает антитела к белкам β-клеток, идентичным некоторым вирусным и другим чужеродным пептидам.

Морфологические изменения, возникающие при этом в островках Лангерганса, называют инсулитом. На месте погибших β-клеток развивается соединительная ткань.

Наследственность при СД1 имеет меньшее значение, чем при СД2 (табл. 4).

Таблица 4. Зависимость риска развития СД1 у сибсов от возраста манифестации диабета у пробанда

Возраст дебюта СД1 у пробанда*, лет	Риск развития СД1 у сибса **
0-10	8,5%
0-19	6,4%
>10	4,6%
20-40	16%

**пробанд - человек, с которого в генетике начинается составление родословной*

*** сибсы - братья и сестры пробанда*

Доказательствами наличия аутоиммунного процесса, т.е. подтверждением аутоиммунного СД1 является обнаружение в островках Лангерганса очагов лимфоцитарной инфильтрации, в сыворотке - антител к островковым клеткам поджелудочной железы (ICA), инсулину (IAA), глутаматдекарбоксилазе (GAD 65) и тирозинфосфатазам (IA-2 и IA2-β). Важно также определение антител к транспортеру цинка 8 (ZnT8Ab)*, которые обнаруживаются только при СД1. В связи с этим FDA рекомендует использование данного теста для дифференциальной диагностики диабета 1 типа от других видов диабета. Антитела к ZnT8Ab обнаруживаются у 65% пациентов с СД1. Их наличие позволяет также определить выраженность инсулиновой недостаточности и точнее спрогнозировать течение заболевания.

В патогенезе СД1 выделяют 3 стадии [Insel R.A, 2015]

1. Стадия 1 - наличие двух или более островковых аутоантител с нормогликемией; является бессимптомной

2. Стадия 2 - наличие аутоиммунитета к β-клеткам с дисгликемией, является бессимптомной

«Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕББМ. Кітапхана
62009
НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет». Библиотека

3. Стадия 3 - "аутоиммунный" островок, повышенный уровень глюкозы в крови, появление симптомов, островковые антитела могут отсутствовать.

Стадийность формирования СД1 явилась основанием для разработки мер профилактики заболевания у лиц первой степени родства с больным. В этой связи заслуживает внимания сообщение о результатах рандомизированного контролируемого исследования (2019-2021 гг.), касающегося эффективности препарата под названием **теплизумаб** у лиц, подверженных риску диабета 1 типа [ADA, 2022].

Теплизумаб (TZIELD) — препарат из класса моноклональных антител, способствующий высвобождению регуляторных цитокинов и увеличению выработки регуляторных Т-клеток, что может привести к восстановлению иммунной толерантности. В исследовании однократное двухнедельное в/в капельное введение теплизумаба лицам с высоким риском СД1 отсрочивало возникновение заболевания в среднем на 2 года. Его можно безопасно назначать детям и взрослым. Учитывая ежедневную нагрузку, которую испытывает пациент с СД1, отсрочка заболевания на любой срок имеет клиническое значение [Herold K.C.].

Препарат эффективен для профилактики СД1 на 1 и 2 стадии. К сведению: вопреки более ранним предположениям оральный и парентеральный инсулины, никотинамид, исключение коровьего молока, гидроксихлорохин, абатацепт неэффективны для профилактики СД1 [William E.].

Гибель β-клеток приводит к снижению выработки инсулина – абсолютной инсулиновой недостаточности, в результате чего глюкоза теряет способность проникать внутрь клеток инсулинзависимых тканей. Уровень глюкозы в крови при этом повышается с нарастанием осмоляльности плазмы и обезвоживанием тканей. Гипергликемия вызывает появление глюкозы в моче с увеличением диуреза и потерей электролитов. В результате полиурии снижается объем циркулирующей крови.

Клинические проявления СД1

Перечисленные отклонения приводят к появлению общеизвестных признаков дефицита инсулина: жажде, полиурии, похуданию, несмотря на повышенный аппетит, слабости, а также нарушениям зрения, связан-

ным с воздействием гиперосмолярной жидкости на хрусталик и сетчатку, в ряде случаев - к тошноте и рвоте. При несвоевременной постановке диагноза метаболические нарушения прогрессируют, приводя к развитию кетоацидоза.

Критерии диагностики сахарного диабета 1 типа

Заболевание диагностируется на основании появления у ребенка клинических симптомов, свидетельствующих о снижении выработки инсулина, обнаружения антител к структурным элементам островков Лангерганса, инсулину, GAD 65 и др.

Поскольку СД1 нередко сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, в частности, с патологией щитовидной железы, необходимо также определение антител к ее тканевым структурам.

Определение уровней инсулина и С-пептида в момент манифестации СД1 нецелесообразно, поскольку из-за сохранения части β-клеток эти показатели могут оказаться «околонормальными». У тучных детей с СД1 уровень С-пептида может быть даже повышенным. Информативность этих исследований повышается через 12-24 месяца от начала заболевания.

Лечение сахарного диабета 1 типа

Для достижения и поддержания целей лечения СД1 у детей (табл. 5, 6) используют следующие методы: планирование питания, инъекции инсулина, физические нагрузки, самоконтроль.

Целевые уровни гликемии и HbA1c для детей разных возрастов указаны в рекомендациях ISPAD, 2009. Целевой показатель HbA1c согласно ISPAD, 2022 – менее 7%.

*Таблица 5. Целевые уровни гликемии для детей, больных СД1 (ISPAD, 2009)**

Возраст/ годы	Глюкоза крови, ммоль/л		HbA1c, %	Особенности
	Натощак	Через 2 часа после еды		
Ранний и дошкольный (0-6)	5,5 - 10,0	6,1 - 11,1	7,5-8,5	• Высокий риск гипогликемий
Школьный (6-12)	5,5 - 10,0	5,5 - 10,0	< 8,0	• Риск гипогликемий

				• Относительно низкий риск осложнений до наступления пубертата
Подростки и молодежь (13-19)	5,0 - 7,2	5,0 - 8,3	< 7,5,0	• Риск гипогликемий • Психологические проблемы • Более строгие цели (HbA1c >7,0%) допустимы, если они не вызывают гипогликемий

**В более поздних выпусках ISPAD целевые уровни глюкозы не оговариваются*

В связи с недостаточной информативностью HвA1c чрезвычайно важно проведение самоконтроля с определением уровня глюкозы как натощак, так и после еды. Причем, ADA, 2022 рекомендует производить определение глюкозы крови не только через 2, но и через 1 час после приема пищи. Эти показатели не должны превышать 10,0 ммоль/л (180 мг/дл).

Для пациентов, имеющих доступ к системам непрерывного мониторирования глюкозы (НМГ), для оценки уровня компенсации предложено использование показателей:

✓ **TIR** (time in range) - время пребывания в целевом диапазоне (3,9-10,0 ммоль/л);

✓ **TAR** (time above range) - время пребывания выше целевого диапазона (>10,0 ммоль/л);

✓ **TBR** (time below range) - время пребывания ниже целевого диапазона(<3,9 ммоль/л и <3,0 ммоль/л) (ISPAD,2022).

Продолжительность ношения устройства НМГ должна составлять не менее 14 дней.

Таблица 6. Целевые значения показателей при непрерывном мониторировании глюкозы (ISPAD, 2022)

Показатель	Целевое значение
TAR (>10,0 ммоль/л)	<25% (<6 ч)
TIR (3,9-10,0 ммоль/л)	>70% (>16 ч 48 мин)
TBR (<3,9 ммоль/л)	<4% (<1 ч)
TBR(<3,0 ммоль/л)	<1%

Питание при сахарном диабете 1 типа

В достижении и поддержании целей гликемии важное значение

имеет планирование питания. Питание при СД1 типа должно быть физиологическим, т.е. содержать адекватное возрасту и энерготратам количество белков, жиров и углеводов, а также витаминов и минеральных веществ.

Источниками энергии являются углеводы, белки и жиры. Углеводсодержащими продуктами являются: сахар и все другие сладости, изделия из муки, картофель, все овощи и фрукты, крупяные блюда. К белковым продуктам относятся: мясо, творог, сыр, яйца, рыба, к жирам – растительные и животные жиры.

Следует отметить, что реальным сахароповышающим действием обладают лишь углеводы. Белки и жиры не влияют на уровень гликемии.

Для ориентировочного определения дозы инсулина, необходимой для усвоения пищи, которую планирует съесть пациент с диабетом, можно использовать систему хлебных единиц.

1 (одна) хлебная единица (ХЕ) соответствует 12 г углеводов (табл. 7).

Таблица 7. Количество хлебных единиц в углеводистых продуктах

Продукт	1 Хлебная единица	Углеводы, г.
Белый хлеб	1 кусок	20
Ржаной хлеб	1 кусок	25
Бородинский хлеб	1 кусок	25
Булочка	1/2 маленькой	20
Крекеры	5 штук	15
Сухари несладкие	2 штуки	15
Сухари панировочные	1 ст. ложка	15
Хлебцы хрустящие	2 штуки	25
Гречневая крупа	1 ст. ложка	15
Кукуруза	1/2 початка	100
Кукурузные хлопья	1 ст. ложка	15
Манная	1 ст. ложка	15
Мука (любая)	1 ст. ложка	15
Овсяная	1 ст. ложка	15
Овсяные хлопья	1 ст. ложка	15
Перловая	1 ст. ложка	15
Пшено	1 ст. ложка	15
Рис	1 ст. ложка	15

Картофель	1 клубень с куриное яйцо	65
Картофельное пюре	2 ст. ложки (с горкой)	75
Картофель жаренный	2 ст. ложки (с горкой)	35
Сухой картофель		25
Абрикосы	2 - 3 штуки	110
Айва	1 штука, крупная	140
Ананас	кусок (поперечный срез)	140
Арбуз	1 кусок	270
Апельсин	1 штука, средний	150
Банан	1/2 штуки, средний	70
Брусника	7 ст. ложек	140
Виноград	12 штук, небольших	70
Вишня	15 штук	90
Гранат	1 штука, большой	
Грейпфрут	1/2 штуки, крупный	170
Груша	1 штука, средняя	90
Дыня	1 кусок	100
Ежевика	8 ст. ложек	140
Инжир	1 штука	80
Киви	1 штука, крупная	110
Клубника	10 штук, средних	160
Крыжовник	6 ст. ложек	120
Малина	8 ст. ложек	150
Манго	1 штука, небольшое	110
Мандарины	2-3 штуки, средних	150
Персик	1 штука, крупный	120
Сливы	4 штука, средние	90
Смородина	7 ст. ложек	140
Хурма	1 штука, средняя	70
Черника, черная смородина	7 ст. ложек	140
Яблоко	1 штука, среднее	90

Из углеводсодержащих продуктов должно отдаваться предпочтение тем, которые содержат большое количество клетчатки (пищевых волокон), поскольку они расщепляются не в тонком, а в толстом кишечнике, что предотвращает быстрый и значительный подъем гликемии после еды (постпрандиальной гликемии). Большое количество пище-

вых волокон содержится в овощах (кроме картофеля и кукурузы), фруктах (кроме бананов, винограда, дыни и хурмы), крупах темного цвета (овсяной, гречневой, перловой, ячневой и др.), изделиях из темной муки.

В среднем прием 1 ХЕ требует введения 1 ед инсулина (хумалог, новорапид, апидра и др.), вводимого перед приемом пищи. Однако у некоторых пациентов с повышенной чувствительностью к инсулину потребность в инсулине может быть ниже, например, 0,5-0,7 ед на 1 ХЕ.

На наш взгляд, при подсчете доз прандиального инсулина можно использовать следующие рекомендации, составленные д.м.н. профессором Базарбековой Р.Б.

Сахар крови повышают только хлеб, изделия из муки, крупяные гарниры, фрукты, овощи, молоко

- ✓ 1 ХЕ = 1 кусок любого хлеба
- ✓ = ½ стакана любого крупяного гарнира
- ✓ = 1 картофель
- ✓ = ½ стакана вареных овощей
- ✓ = 1 стакан сырых овощей
- ✓ = 1 фрукт (яблоко, апельсин, мандарин)
- ✓ = 1/3 стакана фруктового сока

- *1 ХЕ требует ≈ 1 Ед ультракороткого инсулина (у большинства)*
- *1 Ед ультракороткого инсулина (Хумалог, Новорапид, Апидра) снижает сахар крови ≈ на 2 ммоль/л*

Для профилактики гипогликемий важно равномерное распределение углеводосодержащих продуктов по всем основным приемам пищи.

Из белковых продуктов предпочтительны нежирные сорта птицы, телятины, рыбы, содержащие малое количество насыщенных жиров. В качестве источников жира рекомендуются сливочное и растительное масло, которые содержат преимущественно полиненасыщенные жирные кислоты.

Количество приемов пищи в течение дня определяется привычным стереотипом питания семьи.

Для больных, образованных в вопросах самоконтроля заболевания, допустимо либерализованное, но сбалансированное питание.

Таким образом, больным с СД1 показана физиологическая, сбалансированная, гипохолестеринемическая диета с высоким содержанием

пищевых волокон.

Инсулинотерапия при сахарном диабете 1 типа

Всем больным с СД1 показана пожизненная заместительная инсулинотерапия. Для максимального приближения к физиологическому типу секреции инсулина следует учитывать, что у здорового человека поджелудочная железа функционирует в двух режимах: базисном и болюсном (пиковом). На рисунке 5 показано, что выработка базального инсулина происходит непрерывно, в том числе в промежутках между приемами пищи. Болюсный же инсулин вырабатывается только в ответ на прием пищи адекватно количеству принятых с пищей углеводов.

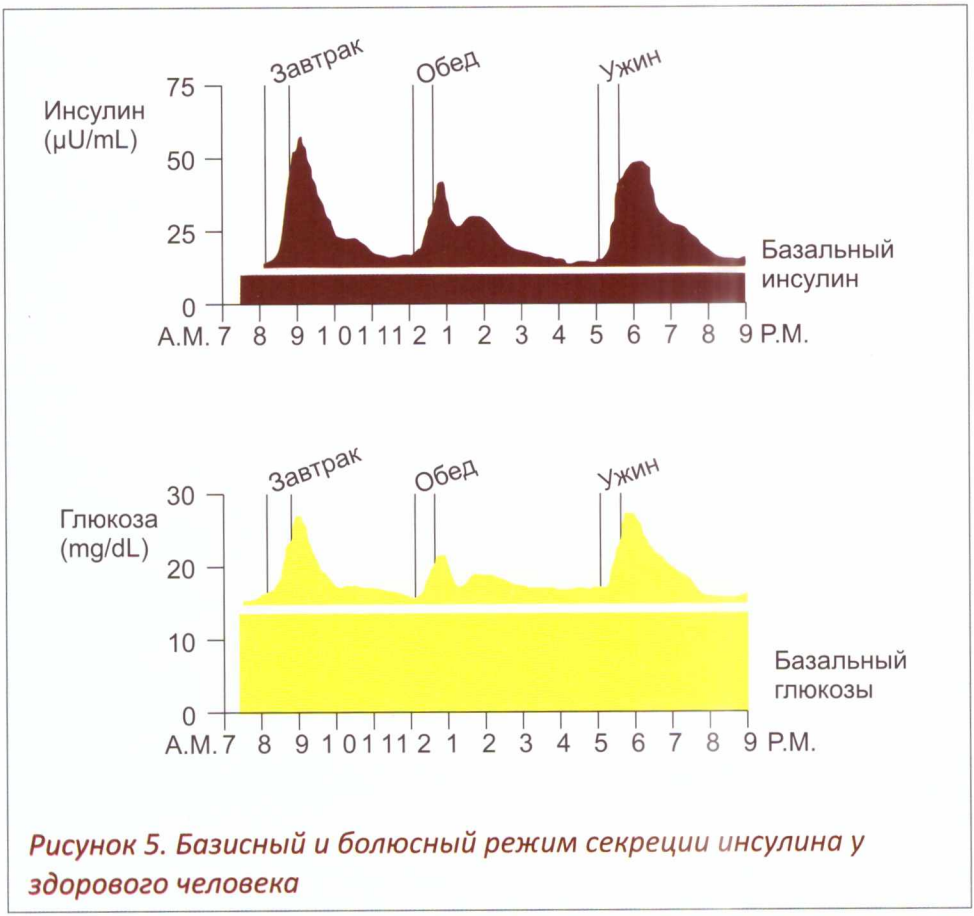


Рисунок 5. Базисный и болюсный режим секреции инсулина у здорового человека

Назначаемая при СД1 инсулинотерапия должна воспроизводить работу здоровой поджелудочной железы.

Идеальной при СД1 с точки зрения соответствия физиологической

секреции инсулина является общепринятая базис/болюсная инсулинотерапия, предполагающая одновременное использование двух видов препарата: базального и болюсного.

В качестве болюсных предпочтительно использование ультракоротких препаратов инсулина (лизпро, глулизин, аспарт), базальных – беспиковых продленных аналогов.

Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день в стране, помимо общеизвестных беспиковых препаратов (гларгин и детемир), успешно используются инсулины сверхдлительного беспикового действия - деглудек (Тресиба), гларгин 300 (Туджео). Их уникальные свойства: беспиковый профиль, сверхдлительное действие, подтвержденные преимущества в отношении гипогликемий, возможность гибкого графика введения позволяют использовать их в качестве базального у большинства пациентов не только с СД1, но и СД2.

Важно, что инсулины деглудек (Тресиба) и детемир (Левемир) разрешены к применению у детей с первого года жизни.

Перспективны пролонгированные инсулины с возможностью введения 1 раз в неделю, показавшие эффективность и безопасность у взрослых пациентов со 2 типом диабета [Athena Philis-Tsimikas, 2023].

Сверхбыстрые аналоги (ultra-rapid acting analog), имея более раннее начало действия и более ранний пик, чем быстродействующие аналоги, оказывают более выраженное влияние на постпрандиальную гипергликемию. Однако согласно сообщениям экспертов ADA, 2021 они не имеют преимуществ во влиянии на HbA1c и гипогликемии.

Альтернативой подкожным аналогам быстрого действия является ингаляционный человеческий инсулин, который на данный момент доступен только в США. Он имеет очень быстрое начало, но более короткую продолжительность по сравнению с подкожными аналогами быстрого действия, что приводит к меньшему контролю постпрандиальной гликемии. Кроме того, ингаляционный инсулин может вызвать появление кашля, боли в горле и оказывать неблагоприятное влияние на функцию легких, что требует проведения регулярной спирометрии.

На стадии разработки находятся пероральные формы инсулина, в частности, капсульные формы по 8 мг ORMD-0801 и Tregopil.

Инсулиновые смеси в любых варианта в лечении СД1 не должны использоваться.

Альтернативой шприцевому методу введения инсулина являются средства для непрерывного подкожного введения инсулина - инсулиновые помпы, позволяющие обеспечивать стабильный уровень гликемии, приближающийся к физиологическому. В инсулиновых помпах используется только прандиальный инсулин, в основном быстродействующий аналог, который подается в двух режимах - базисном и болюсном.

Использование инсулиновых помп позволяет:

- быстрее достичь целевого уровня HbA1c;
- снизить частоту гипогликемий, поддерживая стабильный уровень гликемии в течение дня;
- снизить риск развития микрососудистых осложнений;
- повысить качество жизни пациентов.

Показания к использованию помповой терапии:

✓ невозможность проведения базис-болюсной инсулинотерапии;
✓ лабильное течение сахарного диабета;
✓ феномен «утренней зари»;
✓ частые гипогликемии;
✓ дети младшего возраста с низкой потребностью в инсулине, особенно младенцы и новорожденные;
✓ высокая чувствительность к инсулину (доза инсулина менее 0,4 ЕД/кг/сут);
✓ иглофобия;
✓ начальные осложнения СД;
✓ хроническая почечная недостаточность, трансплантация почек;
✓ заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся мальабсорбцией;
✓ регулярные занятия спортом;
✓ беременность.

Однако несмотря на описанные преимущества помповой инсулинотерапии, для некоторых людей ношение помпы является проблемой.

На сегодняшний день самыми эффективными средствами поддержания нормального уровня глюкозы в крови у людей с диабетом 1 типа являются гибридные замкнутые системы.

Последние включают: инсулиновую помпу, системы мониторирования глюкозы и управления, которая на основе данных мониторирования глюкозы контролирует доставку базального, а в некоторых случаях - и болюсного инсулина.

Возможно, оптимизации управления глюкозой будет способствовать внедрение бигормональных автоматизированных систем доставки, содержащих помимо инсулина, глюкагон. В настоящее время данная система находится на стадии исследования.

В Европе на стадии изучения находятся имплантируемые инсулиновые помпы с доставкой инсулина к брюшине, способствующие быстрому переходу вводимого извне инсулина в портальную систему (как у здоровых людей), что позволяет значительно снизить риск гипогликемических состояний.

«Золотым стандартом» для людей с СД1, осложненным IV и V стадиями почечной недостаточности, является комплексная трансплантация поджелудочной железы с почкой. Наблюдения показывают 5-летнюю выживаемость трансплантата у 83% оперированных. У 50% получателей сохраняется независимость от инсулина в течение 5 лет. Проблемой является необходимость хронической системной иммуносупрессии.

Для решения проблемы ограниченной доступности доноров поджелудочной железы/островков Лангерганса проводятся исследования по возможности ксенотрансплантации, в частности, от свиней.

28 июня 2023 Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило Лантидру - первую аллогенную (донорскую) клеточную терапию лечения диабета 1 типа донорскими трупными островками поджелудочной железы. **Лантидра одобрена для лечения взрослых с диабетом 1 типа**, которые не могут достичь целевого уровня гликированного из-за текущих повторяющихся эпизодов тяжелой гипогликемии, несмотря на проводимое лечение диабета и обучение.

Кроме того, весьма перспективной является пересадка стволовых клеток, которые перепрограммируются для трансдифференцировки в стволовые клетки пациента или β-клетки.

Осложнения инсулинотерапии

Применение инсулина у больных СД нередко сопровождается осложнениями. Наиболее частые из них – гипогликемии, синдром хронической передозировки инсулина (СХПИ, синдром Сомоджи), «рассветная» гипергликемия, липодистрофии.

Гипогликемии

Гипогликемии – наиболее частое и опасное осложнение инсулинотерапии, которое встречается у всех пациентов, получающих инсулинотерапию. Негативное влияние гипогликемий на здоровье ребенка заключается в том, что частое их повторение приводит к снижению когнитивных функций.

Гипогликемии могут быть симптоматическими и бессимптомными, а также легкими и тяжелыми. О легких гипогликемиях говорят в случаях, когда больной способен сам себе оказать помощь, о тяжелых – когда пациенту требуется помощь посторонних.

У детей гипогликемии диагностируют при следующих уровнях глюкозы в крови (ммоль/л):

- ✓ в пределах 2,6-3,5 при ухудшении самочувствия;
- ✓ 6-7 – при хронической декомпенсации СД;
- ✓ выше 3,9 – при появлении типичных симптомов (относительная гипогликемия).
- ✓ у новорожденных < 1,7;
- ✓ у недоношенных < 1,1.

К гипогликемии могут привести нарушения режима питания (пропуск очередных приемов пищи, недостаточный объем съеденной пищи, сниженное содержание углеводов в рационе), незапланированные физические нагрузки, прием алкоголя, а также использование пролонгированных инсулинов среднего действия. Последние, имея выраженный пик действия через 6-8 часов от момента инъекции, при двукратном применении (утром и вечером) могут вызвать гипогликемию в ночные часы.

Развитием гипогликемических состояний сопровождается также диабетическая нефропатия, при которой в почках происходит снижение глюконеогенеза и выработки фермента разрушающего инсулин – инсулиназы.

Особенно часты гипогликемические состояния из-за снижения запасов гликогена в печени и нарушения глюконеогенеза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), нередко сопутствующей СД.

Также возможно появление частых гипогликемических состояний у больных СД, имеющих сопутствующую надпочечниковую недостаточность и инсулиному.

Типичные клинические проявления гипогликемии - головокружение, снижение внимания, дрожь в теле, потливость, чувство страха и др. обусловлены реакцией вегетативной нервной системы.

В случаях легкой гипогликемии пациент может съесть 1-2 конфеты, 1-2 кусочка сахара, выпить сладкий сок, принять таблетки глюкозы в дозах, указанных в таблице 8.

Таблица 8.
Дозировка таблеток глюкозы для устранения гипогликемий

Вес ребенка, кг	Глюкоза крови > 3,0 ммоль/л	Глюкоза крови < 3,0 ммоль/л
10	0,5 табл.	1 табл.
20	1 табл.	1,5 табл.
30	1,5 табл.	2 табл.
40	2 табл.	3 табл.
60	2,5 табл.	4 табл.

Потеря сознания свидетельствует о развитии гипогликемической комы (см. раздел «Гипогликемические комы»).

Синдром хронической передозировки инсулина (Сомоджи)

Большой вклад в понимание данного синдрома в 80-е годы внесли профессора Касаткина Э.П. и Демидова И.Ю.

В связи с внедрением в практику интенсифицированной инсулинотерапии, проведением больными самоконтроля в настоящее время этот синдром встречается относительно редко.

Следует отметить, что причиной развития данного синдрома обычно является отсутствие согласованности между питанием и инсулинотерапией.

Впервые неблагоприятное влияние избыточных доз инсулина на организм больного СД было описано в 1939 г. американским ученым М. Сомоджи. Он первым высказал мысль о существовании феномена

постгипогликемической гипергликемии, суть которого заключается в следующем.

Использование больших доз инсулина неизбежно приводит к появлению у больных повторных гипогликемий, особенно неблагоприятно сказывающихся на состоянии головного мозга, для которого единственным источником энергии является глюкоза. В ответ на возникшую стрессовую ситуацию – глубокий энергетический кризис, угрожающий жизни, организм мобилизует защитный приспособительный механизм - выброс контраинсулярных гормонов. Последние вызывают мобилизацию глюкозы из печени и устранение гипогликемии.

Однако выработка контраинсулярных гормонов при СД не лимитирована. В связи с этим возникшая гипергликемия может удерживаться в течение длительного времени – несколько часов или даже дней. По выражению профессора Э.П. Касаткиной «Гипогликемия – это миг в жизни больного диабетом, зато спровоцированная ею гипергликемия может держаться длительно». Кроме того, развитие гипергликемического состояния сопровождается усилением протеолиза, липолиза и кетогенеза.

Постоянное введение избыточных доз инсулина приводит к развитию характерного симптомокомплекса – синдрома хронической передозировки инсулина (СХПИ), синдрома Сомоджи.

Навести на мысль о наличии у больного СХПИ по данным Демидовой И.Ю. должны следующие признаки: крайне лабильное течение заболевания, наличие частых явных или скрытых гипогликемий, склонность к кетозу/кетоацидозу, повышенный аппетит, прибавка массы тела, несмотря на декомпенсацию заболевания, ухудшение (а не улучшение) показателей гликемии на фоне повышения дозы инсулина.

Сегодня подтвердить наличие СХПИ можно использованием систем непрерывного мониторирования глюкозы.

Профилактикой данного состояния является планирование питания с самого начала развития заболевания и строгое соответствие ему инсулинотерапии (как в отношении доз, так числа и времени инъекций инсулина).

Лечение СХПИ также заключается в упорядочении питания и постепенном снижении доз инсулина в соответствии с принципами интенсифицированной терапии.

Рассветная гипергликемия (синдром утренней зари-рассвета)

Под рассветной гипергликемией понимают повышение уровня глюкозы крови в ранние утренние часы. Главной причиной ее считают ночной выброс СТГ, кроме того, придают значение увеличению клиренса инсулина в ранние утренние часы.

При дифференциальной диагностике с синдромом Сомоджи, при котором также может быть подъем утренней гликемии, измеряют уровень гликемии в 3.00. Отсутствие гипогликемии в ночное время характерно для рассветной гипергликемии. Обнаружение последней требует введения дополнительной подколки инсулина в ранние утренние часы - обычно в 6.00.

Липодистрофии

Это дефекты подкожножировой клетчатки на месте частых инъекций инсулина. У некоторых больных СД липодистрофии могут возникать и на других участках тела, не подвергавшихся инъекциям.

При гистологическом исследовании биопсийного материала из участков липодистрофий обнаруживают разрастание фиброзной ткани и резкое снижение васкуляризации пораженного участка кожи.

Причины липодистрофий до конца не установлены. Придают значение травматическому повреждению тканей иглами, использованию охлажденного и плохо очищенного инсулина.

Выделяют атрофические и гипертрофические липодистрофии (рис. 6). Липодистрофии – не только косметический дефект. Их неблагоприятное влияние проявляется в снижении всасывания инсулина из пораженных участков, появлении у больных болей и парестезий.

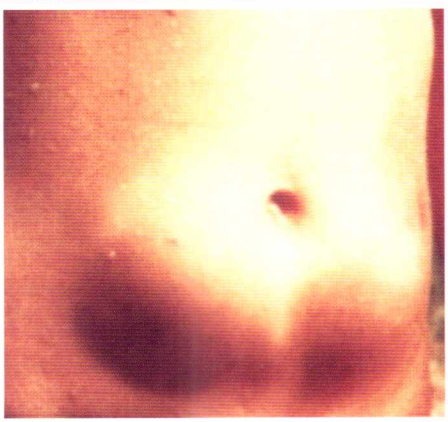


Рисунок 6. Гипертрофические липодистрофии

Профилактика заключается в смене мест инъекций, использовании инсулина комнатной температуры, исключении применения бывших в употреблении игл.

Сахарный диабет 2 типа

Сахарный диабет 2 типа – заболевание, вызванное инсулинорезистентностью (ИР), приводящей к относительной инсулиновой недостаточности и другим метаболическим нарушениям, характерным для ИР (дислипидемия, артериальная гипертония -АГ, синдром поликистозных яичников - СПКЯ, неалкогольная жировая болезнь печени - НАЖБП) (ISPAD, 2022).

Высокая распространенность СД2 во взрослой популяции позволила охарактеризовать данное заболевание как цунами XXI века. На конец 2022 г в мире по официальным данным число больных диабетом достигло 537 млн. (10,5% от количества всех взрослых людей) (IDF, 2022). В РК на конец 2022 г. официально зарегистрировано 409 676 больных СД, что составляет 2,11%.

Не исключено, что в детском возрасте, также как и у взрослых существует 5 подтипов СД2 [Aaron J. et all.].

СД2 у детей впервые описан в 1979 г. В некоторых странах зарегистрирована очень большая частота СД2. Так, в США и ЕС она составляет 10-40% от СД в подростковом возрасте, в Гонконге – 37%, на Тайване – 50%, в Японии – 60%.

Заболевание, как правило, развивается в пре- и пубертатном возрасте. Исследования в различных этнических популяциях показывают, что СД2 в допубертатном возрасте не развивается даже при наличии ожирения.

Поскольку скрининг СД2 по исследованию гликемии экономически невыгоден, обсуждается вопрос о целесообразности скрининга в группах риска (ожирение, ЗВУР с быстрой прибавкой в весе в раннем возрасте, семейный анамнез СД2, гестационный диабет, этническая группа высокого риска, СПКЯ).

В отличие от взрослых, у подростков в момент постановки диагноза СД2 секреция инсулина может быть снижена на 85% (у взрослых - на 50%). Причем, снижение секреции инсулина у подростков происходит более быстрыми темпами, чем у взрослых (исследование TODAY

(Treatment Options for T2DM in Adolescents and Youth)), а сопутствующие заболевания, связанные с ИР, встречаются у детей намного чаще, чем у взрослых, быстрее прогрессируют и ассоциируются с большей заболеваемостью и смертностью, чем при СД1.

Основу развития СД2 составляет инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность (ИР) – нарушенный биологический ответ периферических тканей на воздействие инсулина. Снижение чувствительности к инсулину неизбежно приводит к формированию гиперинсулинемии, в связи с чем СД2 обычно сопутствуют такие клинические симптомы как артериальная гипертония (АГ), ожирение, гипер- и дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), акантоз, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и др.

Доказано, что при диабете 2 типа ИР имеет сочетанный генез: генетический (наследственный) и приобретенный. Риск развития СД2 у ближайших родственников больных в среднем составляет 40%. У детей, отцы которых страдают СД2, риск достигает 50%, если же больна мать - 35%. Конкордантность по СД2 у однояйцевых близнецов достигает 80%.

Полагают, что для СД2 характерен полигенный тип наследования с пороговым проявлением. Это означает, что реализация генетической предрасположенности (носительство гена TSF 7L2, Pro 12Ala гена PPARG, Glu23Lys гена KCN11, C (-514)T гена LIPC и др.) происходит при воздействии неблагоприятных внешнесредовых компонентов. Экспрессии их способствуют гиподинамия, ожирение, переедание.

Считают также, что генами-кандидатами СД2 могут быть мутировавшие гены инсулина, рецептора глюкагона, рецептора, связывающего свободные жирные кислоты (СЖК), гликогенсинтетазы, глюкозных транспортеров (глют2, глют 4), амилина, рецептора ГИП, белка, связывающего витамин Д, и др. Влияние мутации генов-кандидатов СД2 начинается во внутриутробном периоде и сочетается с генами ожирения.

В последние годы в развитии СД2 большое значение придается также снижению выработки инкретиновых гормонов.

Сочетанное воздействие ИР, создающей большую функциональную нагрузку на β-клетки с последующим их истощением, а также снижение стимулирующего влияния инкретинов на выработку инсулина приводят к развитию дефицита инсулина.

Снижение выработки инкретинов при СД2 приводит также к увеличению апоптоза, в связи с чем с течением времени количество функционирующих β-клеток неуклонно снижается. Считается, что к моменту диагностики СД количество их уменьшается более чем на 60%. К тому же эта цифра ежегодно увеличивается на 3%. Появляющаяся при этом гипергликемия усугубляет резистентность, а также нарушает реакцию β-клеток на глюкозу (глюкозотоксичность, десенситизация β-клеток).

В формировании СД2 большую роль играет также повышение реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек за счет повышения активности ферментов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) (схема 1).



1. Defronzo RA.Diabetes. 2000;58(4):773-795. 2. Baggio LL, et al. Gastroenterology. 2007;132(6):2131-2157
3. Адаптировано из .Schwartz Diabetes Care 2016;39:179-186 | DOI: 10.2337/dc151585

Схема 1. Патогенез сахарного диабета 2 типа

Одним из важных факторов, способствующих развитию всех типов СД, в том числе СД2, является кишечная микробиота. У здорового человека кишечник колонизирован более чем 100 триллионами бактерий, которые определяют состояние иммунной системы. Нормальная микрофлора, представленная молочно-кислыми бактериями, способствует образованию на поверхности слизистой кишечника муцина. Последний препятствует всасыванию в кровь патологических продуктов. Изменение бактериального состава кишечника с появлением патогенной микрофлоры снижает продукцию муцина и способствует повышению проницаемости кишечной стенки и развитию аутоиммунных реакций с формированием диабета (схема 1).

Гипергликемия при СД2 возникает, как правило, на фоне ожирения и нарастает медленно, постепенно, поэтому заболевание длительное время протекает без клинических проявлений – бессимптомная гипергликемия.

Диагностика СД2 осуществляется по критериям ADA:

✓ гликемия плазмы натощак ≥7,0ммоль/л;

✓ гликемия через 2 ч после еды или нагрузки 75 г глюкозы (≥11,1 ммоль/л);

✓ HbA1c (A1c≥6,5%).

При отсутствии симптомов и отрицательных результатах первого обследования проводится повторное на следующий день. Важно исключить СД1 (тест на АТ). Заболевание обычно начинается – после 10 лет, в среднем - в 13,5лет.

Примерно в 20% случаев манифестация СД2 проявляется синдромом дефицита инсулина нередко с явлениями кетоза/кетоацидоза, в связи с чем обычно диагностируется СД1. Для дифференциальной диагностики во всех случаях развития у детей синдрома СД целесообразно определять у них в крови антитела к структурным компонентам островков Лангерганса, инсулину, GAD 65 и др., присутствие которых характерно для диабета 1 типа.

Важно также определять у всех детей с СД2 уровень С-пептида в крови, что необходимо для выявления потребности в инсулине (но не для установления типа СД).

Для выявления других вариантов диабета, в частности MODY, генети-

ческих дефектов действия инсулина и др. чрезвычайно важно производить генетическое исследование.

В момент диагностики СД2 и далее ежегодно у детей необходимо определять микроальбуминурию (МАУ), исследовать состояние глазного дна, проводить обследование для исключения СПКЯ и НАЖБП. Чрезвычайно важен контроль АД при каждом визите пациента, который должен соответствовать возрастным нормативам .

Лечение сахарного диабета 2 типа

Лечение детей, страдающих СД 2, должно сводиться к достижению целевого уровня HвA1c, который для большинства составляет менее 7%, в отдельных случаях -менее 6,5% (если нет риска гипогликемий). При этом уровень глюкозы натощак должен быть в пределах 4-6 ммоль/л, через 2 часа после еды – 4-8 ммоль/л (ISPAD, 2022). Для достижения данных целевых показателей необходимо произвести коррекции в питании, назначить сахароснижающие препараты. Обязательны активные физические нагрузки.

Питание детей при сахарном диабете 2 типа

Питание детей при СД2, сопровождающемся ожирением, должно способствовать снижению массы тела и предотвращению выраженного постпрандиального подъема гликемии. Этого можно достичь путем соблюдения принципов здорового питания.

Необходимо исключить из питания или снизить потребление до минимума следующих высококалорийных продуктов: фруктового сока (100г = 40 ккал), растительного (100г = 900ккал) и сливочного масла (100г = 730ккал), а также хлебобулочных, маронных изделий, картофеля, сладостей.

При выраженном ожирении можно воспользоваться меню на 1200 ккал согласно рекомендациями Соскина Л.С., 1970:

1 завтрак – в 7-8 часов

1. Отварное мясо или рыба – 100г
2. Овощной гарнир (капуста отварная или тушеная, морковь, свекла, зеленый горошек, свежие огурцы, свежие помидоры)
3. Чай или черный кофе – 1 стакан

2 завтрак - в 11-12 часов

Обезжиренный творог – 100г

Обед – в 14-15 часов

1. Овощные щи или борщ без сметаны – ½ порции
2. Отварное мясо или рыба – 100г с гарниром как при 1 завтраке
3. Настой шиповника или компот без сахара

Полдник – в 17-18 часов

Яблоки или сырая морковь

Ужин – за 3 часа до сна

Как 1 завтрак

Перед сном

Кефир – 1стакан

В качестве альтернативы в целях снижения массы тела можно использовать следующие рекомендации:

1. употреблять ½ от привычной порции
2. полностью исключить из питания видимые жиры.

Не следует форсировать снижение массы тела. Темпы снижения массы тела не должны превышать 0.5 кг в неделю.

Предотвращение выраженного подъема гликемии после еды достигается путем:

1. исключения легкоусвояемых углеводов – сахар, сладости, лимонад, фруктовый сок и т.д.;
2. использования факторов, замедляющих усвоение углеводов (минимальная кулинарная обработка, обогащение пищи растительными волокнами).

Сахароснижающая терапия диабета 2 типа (ISPAD, 2022)

Согласно ISPAD, 2022 стартовая медикаментозная терапия зависит от:

- ✓ наличия/отсутствия катаболического синдрома,
- ✓ кетоза/кетоацидоза,

✓ исходного уровня гликемии и HbA1c.

*При отсутствии кетоза/кетоацидоза и HbA1c менее 8,5% назначается метформин (МФ) в начальной дозе 500 мг/день. Путем титрования с учетом переносимости в течение 3-4 недель дозу увеличивают до 1000мг*2р/д или 850*3р/д.*

Если HbA1c больше 8,5% и нет симптомов кетоза/кетоацидоза, то одновременно с метформином следует назначить базальный инсулин в дозе 0,25-0,5 ед/кг/сут.

При кетозе/кетоацидозе назначается инсулин короткого действия п/к или в/в. При стабильном состоянии в течение 2-6 недель – можно перейти на МФ в монотерапии.

Если на монотерапии МФ в течение 4 месяцев целевой уровень HbA1c <7% не достигнут, необходимо рассмотреть добавление базального инсулина. Если на комбинации МФ + базальный инсулин (до 1,5 ед/кг/сут) цель не достигнута, следует назначить прандиальный инсулин, титруя до достижения целевого HbA1c <7%.

Через 4 месяца, если цель не достигнута, возможно добавление других препаратов: аГПП-1 или иSGLT2 (табл. 9).

В таблице 9 представлены неинсулиновые антигипергликемические препараты, применяющиеся при лечении СД2, среди которых перечислены как одобренные, так и неодобренные ISPAD в 2022 г. для использования в детском возрасте.

NB! Однако следует отметить, что 21 июня 2023 г FDA одобрило прием иSGLT2 (эмпаглифлозина) для лечения СД2 у детей, достигших 10 лет и старше. Основанием послужили результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования DINAMO, проведенного в 108 центрах в 15 странах, в котором приняли участие пациенты в возрасте 10–17 лет. Было показано, что эмпаглифлозин обеспечивает клинически значимое снижение уровня HbA1c с минимальными побочными эффектами [Lori M Laffel et all, 2023; https://www.pharmacytimes.com/view/fda-approves-first-sglt2-inhibitor-for-use-in-children-with-type-2-diabetes].

Таблица 9. Неинсулиновые антигипергликемические препараты для лечения СД2 у детей и подростков (ISPAD, 2022)

Медикамент	Механизм действия	Преимущества	Побочные эффекты	Названия и дозировка	Особые соображение	Процент снижения HbA1c
1	2	3	4	5	6	7
Лекарства разрешенные в молодости						
Бигуаниды (Метформин)	Действует через киназу АМФ в печень, мышцы и жир Снижает уровень глюкозы в печени за счет уменьшения производство глюконеогенеза и стимуляцией поглощения периферической глюкозы	Перорально, нет риска гипогликемий Начальный анорексический эффект и может способствовать ограниченному снижению веса	Преходящая боль в животе, диарея, тошнота. Побочные эффекты ослаблены по рецептуре действия Лактацидоз редко	Начинайте с 500-1000 мг. Ежедневно в течение 7 дней Титруйте по 500 мг каждые 1-2 недели, в зависимости от переносимости, до максимально переносимых доз или по 1000 мг 2 раза в день или по 850 мг 3 раза в день стандартного препарата метформин или метформин прологированного действия 2000 мг один раз в день	Избегать ДКА, и СКФ <30 мл/мин, сердечной или дыхательной недостаточности или получение рентген контрастных веществ. Осторожно при заболеваниях желудочно-кишечного тракта с риском обезвоживания. Метформин может нормализовать нарушение овуляции у девушек с СПКЯ и повышают риск	1%–2%

1	2	3	4	5	6	7
				Доступна жидкая форма Стандартные препараты могут быть измельчены Принимайте метформин во время еды	беременности.	
Глюкагон-подобный пептид 1 (ГПП-1) Рецептор агонист	ГПП 1 секретируется L клетками в тонкой кишке в ответ к еде, увеличение инсулина секреция пропорциональна концентрации глюкозы в крови, подавление глюкагона, продление опорожнения желудка и содействие насыщению	Подкожно Клинические исследования у взрослых показали снижение голодание и постпрандиальный уровень глюкозы в крови, потеря веса, снижение HbA1c и снижение сердечно-сосудистой, почечной происшествии и летальности. Пероральная форма для взрослых	Вначале тошнота, рвота, диарея и редкое головокружение, головная боль и диспепсия. Гиперплазия С-клеток и риск у МУЖЧИН при раке щитовидной железы	Педиатрический одобренные формулировки даны как либо один раз в день, либо еженедельно подкожные инъекции Лираглутид (Виктоза 0,6 - 1,8 мг в день п/к). Начните малых доз и увеличивайте до максимально переносимых доз. Пролонгированный	Прекратите прием, если подозревают панкреатит. Не используйте в сочетании с ингибитором ДПП-4. Риск гипогликемии при в сочетании с инсулином (см. информацию о продукте)	0.5%-0.8% Эллипсное испытание показало Группа лираглутида на 1% и 1,5% HbA1c снизило в 26 и 52 недели соответственно. Эксенетид (Бидуреон) 2 мг раз в неделю снижает A1c на 0,85% по сравнению A1c плацебо.

1	2	3	4	5	6	7
				Эксенатид, 2 мг один раз в неделю п/к инъекция Дулаглутид один раз в неделю п/к, исследование на детях продолжается (NKT02963766)		
Лекарства, которые в настоящее время не одобрены для молодежи						
Натрий-Глюкозный ко- транспатер 2 (SGLT-2) ингибитор	Подавляет реабсорбцию глюкозы в почечных канальцах, что приводит к увеличению потери глюкозы с мочой, снижению уровня глюкозы в сыворотке крови и потере веса.	Перорально Потеря веса, снижение АД, улучшение функции почек и сердечно-сосудистых исходов у взрослых.	Возросшая распространенность инфекций мочеполовой системы, особенно среди женщин и необрезанных мужчин. Потенциальный риск развития эугликемического диабетического кетоацидоза, осторожность у	Канаглифозин 100-300 мг/сут Эмпаглифлозин 10-25 мг/сут Дапаглифлозин 10 мг/сут Эртуглифлозин 15 мг/сут Синьярди - это комбинация эмпаглифлозина и метформина Канаглифозин, в настоящее	Рассмотрите возможность прекращения приема препарата перед хирургическим вмешательством, чтобы избежать потенциального ДКА. Риск истощения объема. Риск развития гипогликемии при применении в комбина-	1%–2%. Применение дапаглифлозина у молодежи с СД2 не показало преимуществ по сравнению с метформином ± инсулином; хотя дополнительный анализ показал снижение уровня А1с на 1,1% у молодежи, сообщившей о постоян-

1	2	3	4	5	6	7
			молодых людей с предшествующим эпизодом ДКА	время проводится исследование на детях (NCT03170518).	ции с инсулином (см. информацию о продукте)	ном употреблении.
Тиазолидиндион (TZD)	Связывается с ядерным PPAR гамма, вездесущими стероидными рецепторами-сиротами, которыми изобилуют адипоциты. Повышает чувствительность к инсулину в мышечной, жировой и печеночной тканях, оказывая большее влияние на усвоение глюкозы мышцами, чем бигуаниды	Перорально Повышает чувствительность к инсулину в мышечной, жировой и печеночной тканях, в мышцах к глюкозе.	Увеличение веса, анемия, задержка жидкости (включая застойную сердечную недостаточность при применении в комбинации инсулином). Возможна связь с раком мочевого пузыря и риском переломов у женщин.	Пиоглитазон: 15 мг можно увеличить до 30 мг/сут. Доступна доза 45 мг/сут, но дополнительная польза ограничена и усиливаются побочные эффекты.	Может быть полезен молодым людям, учитывая их тяжелую инсулинорезистентность и нормальную сердечную функцию, особенно при непереносимости метформина. Токсичность для печени не наблюдалась при применении новых ТЗД; вместо этого они могут быть полезны при НЖБП.	0.5%–1.3%
Дипептидил пептидаза 4 (ДПП-IV)	Ингибируют фермент, расщепляю-	Перорально Уменьшите уровень сахара	Инфекции верхних дыхательных	Ситаглиптин 100 мг/сут Алоглиптин	Не следует применять в комбинации с	0.5%–1.3%

1	2	3	4	5	6	7
Ингибитор	щий ГПП-1, что приводит к повышению концентрации ГПП-1.	в крови натощак и после приема пищи. В отличие от агонистов ГПП-1, не оказывает влияния на опорожнение желудка, чувство сытости или потерю веса.	путей, назофарингит	25 мг/сут Саксаглиптин 5 мг/сут Линаглиптин 5 мг/сут	агонистом ГПП-1	
Ингибитор α-глюкозидазы (Акарбоза, миглитол)	Уменьшает всасывание углеводов в верхних отделах тонкого кишечника за счет ингибирования расщепления олигосахаридов, тем самым задерживая всасывание в нижних отделах тонкого кишечника.	Перорально Уменьшите повышение уровня глюкозы после приема пищи	Метеоризм Диарея Спазмы в животе	Необходимо давать во время еды Акарбоза по 25-100 мг три раза в день. Миглитол по 100 мг три раза в день.	Особенно успешно в странах, где углеводы составляют значительную часть рациона питания.	0.5%–1%
Сульфонилмочевины и меглитиниды	Производные сульфонилмочевины связы-	Перорально Антигипергликемическое	Легкая или тяжелая гипогликемия	Меглитиниды назначают для быстрого уси-		1.5%–2% Единственное педиатричес

1	2	3	4	5	6	7
	ваются с рецепторами комплекса калиевых/АТФ - каналов, вызывая закрытие калиевых каналов, что приводит к секреции инсулина. Меглитиниды связываются с отдельным участком сульфонилмочевины в комплексе калиевых/ АТФ-каналов.	средство	Увеличение веса Может ускорить потерю функции β-клеток.	ления секреции инсулина перед приемом пищи 1 мг принимают один раз в день во время завтрака или первого основного приема пищи в течение дня. - Максимальная доза составляет 8 мг.		кое клиническое исследование препарата сульфонилмочевины (глимепирида) не показало большей эффективности по сравнению с метформином и большей степени увеличения веса и гипогликемии.

**указывает процент снижения HbA1c по сравнению с исследованиями для взрослых, если не указано в таблице.*

Бариатрическая хирургия

В постпубертатном возрасте при СД2 и ИМТ>35 кг/м2 при неконтролируемой гипергликемии ISPAD, 2022 рассматривает возможность применения бариатрической хирургии. Двумя наиболее распространенными бариатрическими операциями при СД2 является лапароскопическая рукавная гастрэктомия и лапароскопическое шунтирование желудка по Ру.

Метаболическую хирургию следует проводить только в центрах передового опыта. Необходимо получить инормированное согласие пациента и его родителей/опекунов.

Мониторинг состояния детей и подростков с СД2

Наблюдение за ребенком с СД2, помимо оценки углеводного обмена, включает контроль коморбидных заболеваний и осложнений.

- Соотношение альбумин/креатинин в моче – в момент диагностики и далее – ежегодно; результат альбумин/креатининового соотношения >30 должен быть подтвержден в 2-3 образцах мочи.
- При обнаружении микроальбуминурии (МАУ) и/или макроальбуминурии, а также подтвержденной АГ назначаются ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА). При непереносимости/неэффективности иАПФ и БРА используются блокаторы кальциевых каналов и диуретики. Дозы титруются до нормализации АД; контроль АД должен осуществляться при каждом визите к врачу.

Рекомендуемые дозы иАПФ для детей и подростков:
- рамиприл 1 раз в день 1,25 мг, 2,5, 5 и 10 мг
- эналаприл 1 раз в день для подростков начальная доза 2,5-5 мг (максимум 40 мг в день)
- каптоприл для подростков 12,5-25 мг от 2 до 4 раз в день (максимальная доза 150 мг в день)

Рекомендуемые дозы БРА для детей и подростков:
- Ирбесартан детям старше 12 лет 150 мг/ в день перорально (максимальная доза – 300 мг/день)
- Лозартан детям старше 6 лет 0,7 мг/кг/день перорально (максимум - 50 мг)

Комбинация иАПФ и БРА не рекомендуется из-за большого количества побочных эффектов и отсутствия клинической пользы.

Назначается питание, обогащенное овощами, цельнозерновыми, нежирными молочными продуктами: рыба, птица, орехи, бобы; ограничение употребления красного мяса, жиров, подслащенных напитков и потребления соли до 2300 мг в день (1 чайная ложка поваренной соли).

- Контроль липидов осуществляется путем использования статинов и фибратов.

Следует стремиться к достижению следующих целей:
- триглицериды – 1,7 ммоль/л:
- ХС ЛПВП >0,91 ммль/л:
- ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л.

У детей старше 10 лет и подростков одобрены следующие статины:
- овостатин
- симвастатин
-аторвастатин
- флувостатин
- питавастатин и правастатин (для детей старше 8 лет)
- розувастатин (для детей старше 6 лет)

Если уровень ТГ натощак больше 4,7 ммоль/л, назначается терапия фибратами.

Физические нагрузки при сахарном диабете

По мнению ведущих детских эндокринологов (ISPAD, 2022) дети с диабетом могут иметь регулярные физические нагрузки, в том числе заниматься спортом.

Физические нагрузки у детей с СД:
- снижают гликемию;
- снижают массу тела;
- повышают чувствительность периферических тканей к инсулину;
- снижают уровень триглицеридов и холестерина в крови;

- улучшают состояние сердечно-сосудистой системы;
- улучшают работу желудочно-кишечного тракта;
- повышают эмоциональный тонус;
- укрепляют костно-мышечную систему.

В то же время физическая нагрузка у пациента с диабетом может стать причиной гипогликемии, иногда тяжелой.

В связи с этим важно рассмотреть источники энергии при выполнении физической нагрузки у здорового человека. Поддержание нормального уровня глюкозы в крови во время физической нагрузки у здорового человека осуществляется благодаря функционированию в его организме гибкой системы: инсулин – контраинсулярные гормоны.

Причем, установлено, что усиление поглощения глюкозы миоцитами при выполнении физической нагрузки, происходит за счет увеличения количества инсулиновых рецепторов в мышечной ткани, а не за счет повышения выработки инсулина. Выработка же контраинсулярных гормонов при физической нагрузке нарастает, что приводит к активизации процессов гликогенолиза и глюконеогенеза.

В состоянии покоя источником энергии для мышц являются свободные жирные кислоты (СЖК). С началом физической нагрузки источник энергии меняется: им становится мышечный гликоген, однако уже через 5-7 минут организм начинает использовать энергию глюкозы крови. Причиной этого является то, что мышечный гликоген, в отличие от печеночного, расщепляется не до глюкозы, а до молочной кислоты. Энергия при этом вырабатывается в небольшом количестве, а в крови происходит накопление лактата. При этом нормальный уровень глюкозы в крови поддерживается за счет ее поступления из печени (гликогенолиз, глюконеогенез), обусловленного нарастанием контраинсулярных гормонов в крови (рис. 7).

У пациентов с СД1 выработка инсулина значительно снижена или вовсе отсутствует. Следовательно, если физическая нагрузка выполняется на фоне дефицита инсулина (гипергликемия выше 14 ммоль/л), это приведет к еще большему ее повышению и даже кетозу/кетоацидозу (рис. 8 а).

Выполнение же пациентом физической нагрузки на фоне гиперинсулинемии, т.е. низкой гликемии (ниже 7,0 ммоль/л) чревато развитием гипогликемии, которая в дальнейшем может смениться гипергликеми-

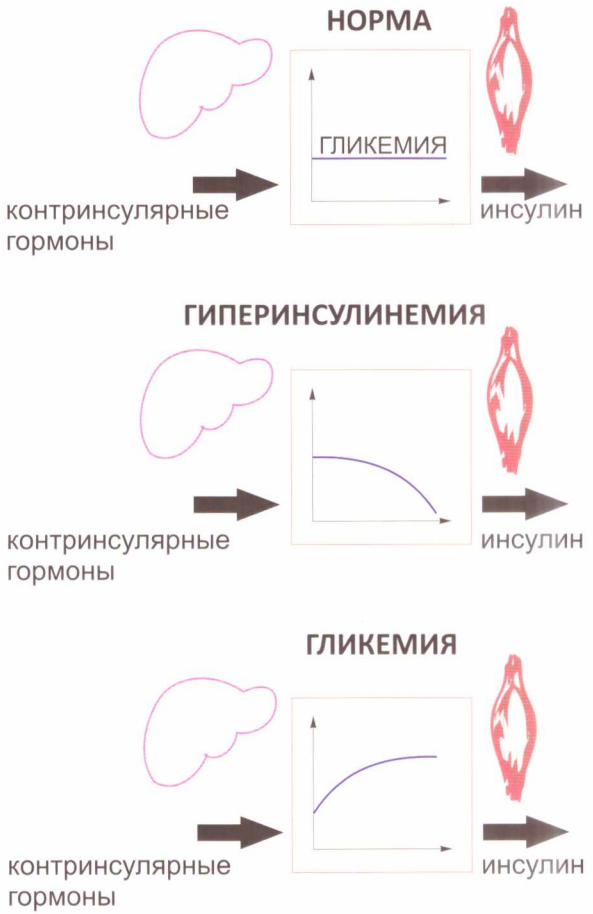


Рисунок 7. Динамика уровня гликемии у здоровых и больных сахарным диабетом

ей с кетозом/кетоацидозом (рис. 8б).

В связи с этим физические нагрузки больным СД могут назначаться при выполнении следующих условий. Пациент обязательно должен быть в состоянии компенсации, обученным в Школе диабета по вопросу о влиянии физических нагрузок на организм больного диабетом.

Важно для каждого ребенка или подростка определить оптимальное время для выполнения физических нагрузок. Они не должны приходиться на время максимума действия сахароснижающих препаратов.

Средняя продолжительность физической нагрузки для большинства

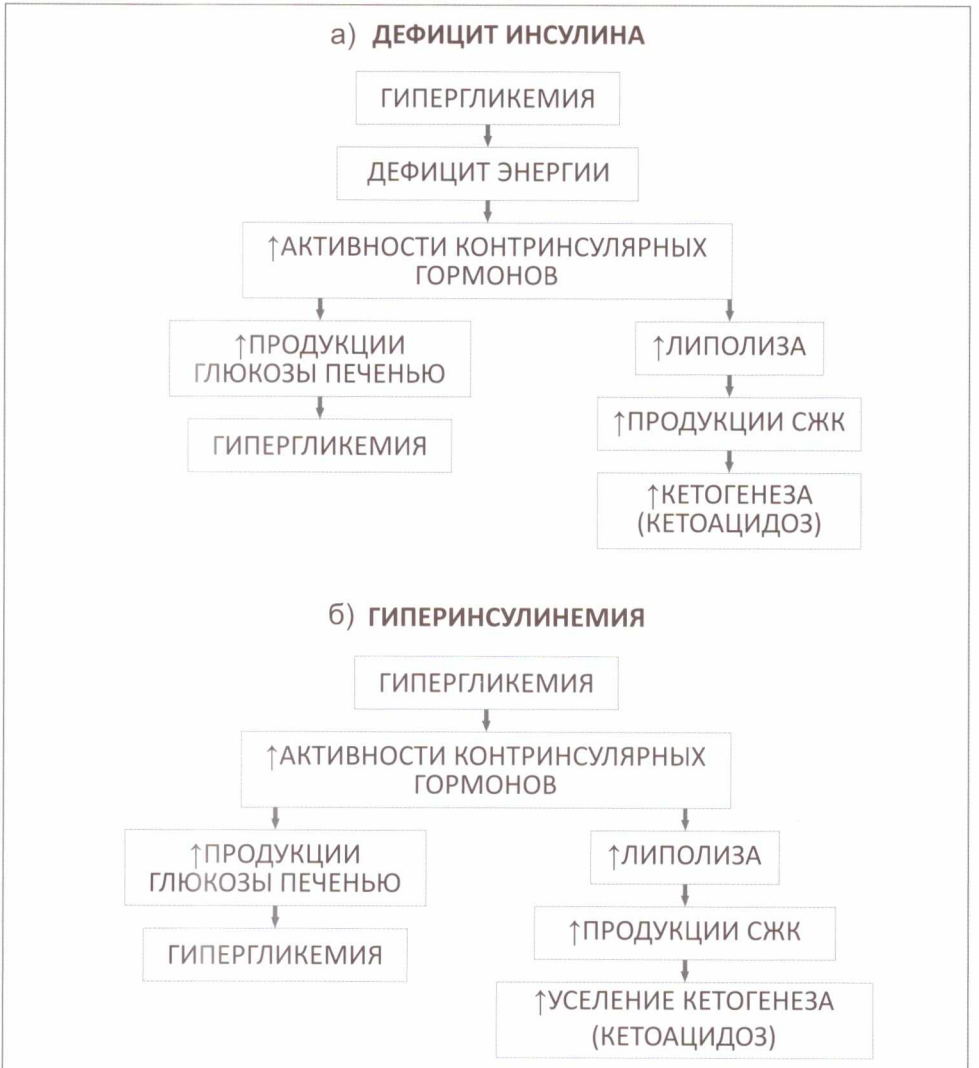


Рисунок 8. Патогенез кетоацидоза при неадекватной инсулинотерапии

детей не должна превышать 30-40 минут, в отдельных случаях допускается 90 минут.

С учетом высокого риска гипогликемий физическая нагрузка должна проводиться при активном контроле гликемии. Последнюю необходимо определять перед, во время и после физической нагрузки, а также при появлении признаков гипогликемии, которые могут возникнуть как во время нагрузки, так и в более отдаленные часы (отдаленные

гипогликемии – до 24 часов). В связи с этим после больших физических нагрузок желательно произвести снижение дозы очередной инъекции пролонгированного инсулина.

В случае, если ребенок находится на помповой инсулинотерапии, на период выполнения физической нагрузки доза инсулина должна быть снижена на 30-40%.

При обнаружении перед выполнением физической нагрузки гликемии выше 14 ммоль/л необходимо произвести подколку болюсного инсулина 0,05 ЕД/кг или 5% от общей суточной дозы. В случае, когда гликемия окажется ниже 7,0 ммоль/л, ребенок должен перекусить из расчета 1-1,5 г углеводов/кг массы тела/час. Так, если ему предстоит легкая физическая нагрузка, рекомендуется съесть 1 бутерброд, средней интенсивности – 2, тяжелая - 3.

Пациент должен всегда иметь при себе запас легкоусвояемых углеводов и глюкометр.

Моногенные формы сахарного диабета

К моногенным формам СД относят случаи, вызванные мутацией одного из генов, ответственных за формирование у плода поджелудочной железы, синтез проинсулина и инсулина, функциональное состояние АТФ-зависимых К+- каналов β-клетки.

Из моногенных форм диабета у детей наиболее часто встречается MODY (Maturity-onset diabetes of the young) - сахарный диабет взрослого типа у молодежи. Термин впервые был предложен R. Tattersall и S. Fajans в 1975 г.

MODY обычно носит семейный характер. Как правило, при сборе анамнеза удается выяснить, что СД имеет место либо у родителей, либо у ближайших родственников (бабушки, дедушки и т.д.). Причем, несмотря на отсутствие какой-либо сахароснижающей терапии, состояние и самочуствие этих больных не страдает.

К настоящему моменту известно 13 типов MODY, наиболее частыми из которых являются типа MODY 3 (HNF1A/MODY) и MODY 2 (GCK/MODY).

MODY диагностируется в 2-5% случаев от общего количества людей с разными типами диабета. Диагностика различных типов MODY осуществляется путем генетического анализа, установить диагноз на основании только клинической картины невозможно.

В таблице 10 представлена характеристика известных типов MODY.

Таблица 10. Характеристика известных типов MODY.

Тип MODY	Название гена	Символ гена	Частота среди МОДУ	Функция гена	Описание
MODY1	Hepatocyte nuclear factor-4α	HNF4α	5-10%	Фактор транскрипции	Макросомия и гипогликемия у новорожденных
MODY2	Glucokinase	GCK	30-70%	Фермент гликолиза	Умеренная гипергликемия натощак на протяжении всей жизни. Нет осложнений СД. Не требует лечения.
MODY3	Hepatocyte nuclear factor-1α	HNF1A	30-70%	Фактор транскрипции	Возможно лечение препаратами сульфонилмочевины. Низкий почечный порог для глюкозы
MODY4	Insulin promoter factor-1	IPF-1	<1%	Фактор транскрипции	Сочетается с агенезией поджелудочной железы
MODY5	Hepatocyte nuclear factor-1β	HNF1B	5-10%	Фактор транскрипции	Сочетается с атрофией поджелудочной железы и кистами в почках
MODY6	Neurogenic differentiation 1	NEUROD1	Очень редко	Фактор транскрипции	Описано только 5 семейных случаев
MODY7	Kruppel-like factor 11	KLF 11	Очень редко	Фактор транскрипции	Описано только 5 семейных случаев
MODY8	Carboxyl-ester hydrolyase/ Bile salt-stimulated lipase	CEL	Очень редко	Липаза	MODY с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы

MODY9	Paired box gene 4	PAX 4	Очень редко	Фактор транскрипции	Редкая форма моногенного СД
MODY10	Insulin	INS	<1%	инсулин	Мутация в гене инсулина
MODY11	B-lymphocyte specific Tyrosine kinase	BLK	Очень редко	Фактор транскрипции	BLK присутствует в панкреатических островковых клетках
MODY 12 Перманентный неонатальный СД	potassium channel, inwardly rectifying subfamily J, member 11	KCNJ 11 ABCC 8	<1%	Кодирует АТФ-зависимые К+-каналы	Возможно лечение препаратами сульфонилмочевины
MODY 13 Транзиторный неонатальный СД	ATP-binding cassette transporter sub-family C member 8	ABCC 8	<1%	Кодирует АТФ-зависимые К+-каналы	Возможно лечение препаратами сульфонилмочевины

Для MODY характерно отсутствие симптомов, свидетельствующих о дефиците инсулина, т.е. у больных нет таких общеизвестных симптомов как: полидипсия, полиурия, прогрессирующего снижения веса, повышения аппетита, кетоза/кетоацидоза. Нет при MODY и характерных для СД1 аутоантител (GADA, IA-2A, ICA,IIA, ZnT8).

Особенностью MODY 2 (GCK/MODY) является отсутствие сосудистых осложнений. При остальных типах заболевания сосудистые осложнения могут развиваться.

Как правило, в дебюте потребность в инсулине низкая (менее 0,5 Ед/кг) или отсутствует вовсе (может появиться спустя 3-5 лет от начала заболевания). Уровень HвA1c обычно невысок – едва превышает 7%.

Лечение заключается в соблюдении правил здорового питания, использовании физической нагрузки. Медикаментозная терапии может осуществляться с учетом диагностированного типа MODY (см. таблицу 10).

Неонатальный сахарный диабет

В последние годы большой интерес исследователей вызывают

случаи СД у детей первых месяцев жизни, который получил название неонатального сахарного диабета (НСД), являющегося вариантом MODY (табл. 10).

НСД – группа гетерогенных по этиологии и клинической картине заболеваний неиммунного типа, манифестирующих в первые 6 месяцев жизни. Частота встречаемости НСД варьирует от 1:300 000 до 1:500 000 новорожденных. Он чаще (до 1:21 000) встречается в тех странах, где высок уровень кровного родства родителей. Заболевание относится к орфанным.

Самое раннее сообщение о манифестации СД у младенцев было опубликовано Rollo в 1789 году. В 1852 Kitselle описал своего сына, у которого вскоре после рождения наблюдались полидипсия, полиурия, задержка развития и глюкозурия. Ребенок умер через несколько месяцев.

Другой случай, описанный в 1910 году Cuno, был у 15-дневного ребенка с глюкозурией и гипергликемией, умершего вскоре после постановки диагноза. При патологоанатомическом исследовании была обнаружена атрофия поджелудочной железы.

В 1926 г. Ramsey сообщил о 4-недельном недоношенном ребенке с чрезмерным аппетитом, жаждой, глюкозурией и гипергликемией, который спустя 6 недель выздоровел.

В 1931 году Lowrence и McCane сообщили о 18-дневном ребенке с гангреной ноги, у которого наблюдалась глюкозурия, а уровень глюкозы в крови достигал 600 мг/дл (33,3 ммоль/л). В возрасте 6 недель ребенок, как и предыдущий, спонтанно выздоровел.

В 1962 году Hatchison, Keay и Kerr обратили внимание на то, что дети с рано возникшим диабетом чувствительны к инсулину, но при этом в отличие от диабета 1 типа, не имеют кетоза/кетоацидоза. Указали, что некоторые формы диабета у новорожденных сопровождаются пороками развития головного мозга, задержкой психомоторного развития и/или эпилепсией.

В 1995 г. Beardsall и соавт. установили, что большинство случаев с дебютом СД в течение первых 6 месяцев жизни не имеют аутоиммунного генеза. Некоторые из детей с неонатальным СД, у которых обычно наблюдалась ремиссия к 13-18-недельному возрасту, в последующем могли иметь рецидивы СД в подростковом возрасте или во взрослом состоянии.

В 2004 году Gloyn с соавт. предположили, что к возникновению диабета у детей первых 6 месяцев могут привести мутации в гене KCNJ11, который кодирует порообразующую субъединицу KIR6.2 в АТФ-чувствительных калиевых каналах В-клеток поджелудочной железы. KIR6.2 связывается с рецептором сульфонилмочевины подтипа 1 (SURI), кодируемым аденозином трифосфат-связывающая кассета (АТФ), подсемейство С, ген члена ABCC8. Производные сульфонилмочевины обладают способностью связываются с SURI и вызывают закрытие каналов и секрецию инсулина.

Различают два варианта заболевания: транзиторный (преходящий), перманéнтный (персистирующий).

На долю транзиторного СД (ТНСД) приходится около 50% случаев неонатального сахарного диабета.

Основной причиной развития ТНСД является нарушение созревания β-клеток в результате аномалии хромосомы 6q24 (70% случаев).

Около 25% случаев ТНСД приходится на врожденную дисфункцию АТФ-зависимых К+-каналов вследствие мутаций в генах KCNJ11 и ABCC8, результатом которых является нарушение секреции инсулина в ответ на повышение уровня гликемии. Причины остальных случаев заболевания не установлены.

Для пациентов с ТНСД характерна ранняя манифестация заболевания, как правило, в течение первых 2 месяцев жизни. Самыми постоянными признаками заболевания являются упорная рвота, диарея, полиурия, потеря массы тела на фоне гипергликемии, глюкозурии, кетоза. Кроме того, имеют место нарушения экзокринной функции поджелудочной железы, о чем свидетельствует присутствие в каловых массах детей патологических включений и непереваренных компонентов грудного молока, повышенное количество нейтрального жира.

Симптомы ТНСД спонтанно исчезают в среднем к возрасту 3-18 месяцев жизни. В последующем дети не требуют лечения, хотя считается, что у половины из них диабет может реманифестировать в старшем возрасте – чаще на втором и третьем десятке жизни как СД1. Причины данного явления не изучены.

Лечение заключается в назначении экзогенного инсулина и препаратов пищеварительных ферментов.

Перманентный неонатальный сахарный диабет (ПНСД) является

гетерогенным состоянием. На сегодняшний день известно более 10 генов, дефекты которых вызывают развитие ПНСД. Их делят на три группы: 1-контролирующие закладку и развитие поджелудочной железы (IPF1, GLIS3, RTF1A), 2- контролирующие синтез проинсулина (INS, EIF2AK3, FOXP3), 3- отвечающие за функциональное состояние АТФ-зависимых К+-каналов (KCNJ11, ABCC8, GCK).

Дети с ПНСД при рождении имеют низкие массо-ростовые показатели, что свидетельствует о внутриутробном дефиците инсулина. В дальнейшем отмечаются прогрессирующая потеря массы тела при адекватном вскармливании ребенка, повторная рвота, вялость, снижение аппетита, признаки обезвоживания. Возможно развитие кетоацидотической комы.

В момент манифестации заболевания обычно требуется инсулинотерапия, однако в дальнейшем возможен перевод на терапию препаратами сульфонилмочевины. Причем, большинству пациентов с ПНСД требуется назначение более высоких доз сульфониламидных препаратов (0,1-2,0 мг/кг/сут), чем взрослым больным с СД2, которым в среднем требуется 0,3 мг/кг/сут.

Однако следует помнить, что не всегда гипергликемия у новорожденных является проявлением неонатального диабета. Частыми причинами гипергликемии у недоношенных новорожденных (особенно у детей с гестационным возрастом <32 полных недель) являются сепсис, стресс из-за повышения уровня контррегуляторных гормонов, парентеральное введение глюкозы, применение стероидов, бета-адренергических препаратов. Имеются данные о сниженной секреции инсулина и относительной резистентности к инсулину у недоношенных новорожденных в критическом состоянии.

Осложнения сахарного диабета

Общепринято все осложнения СД делить на острые и хронические (поздние). Из **острых осложнений** для детского возраста характерны кетоацидотические и гипогликемические состояния.

Диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома

Диабетический кетоацидоз (ДКА) – острая декомпенсация СД, в основе которой лежит абсолютная инсулиновая недостаточность.

ДКА – в основном удел больных диабетом 1 типа. Однако он может

наблюдаться и у детей с СД2 в момент манифестации заболевания, из-за чего им зачастую устанавливается диагноз СД1.

Причины:

- ✓ поздняя диагностика сахарного диабета;
- ✓ присоединение интеркуррентных заболеваний (наиболее частая причина);
- ✓ прекращение инъекций или использование недостаточных доз инсулина;
- ✓ стрессовые состояния, в т.ч. хирургические вмешательства;
- ✓ грубые нарушения диеты.

Пусковым фактором в патогенезе кетоацидотических состояний является появление у больного выраженного дефицита инсулина, из-за чего значительно повышается продукция эндогенной глюкозы с развитием выраженной гипергликемии. Гипергликемия вызывает появление осмотического диуреза с повышенной потерей из организма ионов Na и К и развитием гиповолемии, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Вследствие дефицита инсулина усиливаются также протеолиз и липолиз, результатом чего являются гиперазотемия, повышенное образование свободных жирных кислот. Нарушение сгорания последних является причиной избыточного образования кетоновых тел (ацетона, ацетоуксусной и β-оксимасляной кислот), что в сочетании со сниженной экскрецией ионов Н почками приводит к развитию ацидоза (схема 2).

ДКА характеризуется постепенным развитием, в связи с чем различают три его степени: I,II,III (табл. 11).

Как правило, имеют место симптомы сопутствующих заболеваний, чаще всего гнойно-воспалительных – пневмонии, пиелонефрита, туберкулеза легких, отита, паранефрита, парапроктита и др.



Схема 2. Патогенез кетоацидотической комы

Таблица 11. Клинико-лабораторная характеристика ДКА

Показатели	Степени тяжести ДКА		
	легкая	умеренная	тяжелая
Глюкоза плазмы (ммоль/л)	>13	>13	>13
pH артериальной крови	7,25-7,30	7,0-7,24	<7,0
Бикарбонат сыворотки (ммоль/л)	15-18	10-15	< 10
Кетоновые тела в моче	+	++	+++
Кетоновые тела в сыворотке	↑↑	↑↑	↑↑↑↑↑↑
Осмоляльность плазмы (мосмоль/л)	Варьирует	Варьирует	Варьирует
Анионная разница	>10	>12	>14
Нарушение сознания	нет	Нет или сонливость	Сопор/кома

Лечение кетоацидоза

Целью лечения является восстановление нарушенного метаболизма. Достижение названной цели осуществляется путем решения следующих задач:

- ✓ борьба с дегидратацией и гиповолемическим шоком;
- ✓ восстановление физиологического КЩС;
- ✓ нормализация электролитного дисбаланса.

Целевой уровень гликемии при выведении из ДКА – 10-13 ммоль/л

Контроль эффективности терапии кетоацидоза осуществляется путем оценки*:

Ежечасно	Каждые два часа
уровня гликемии pH крови PCO2 АД диурез ЦВД	уровней K^+, Na^+ в плазме кетонемии/кетоурии гематокрита

** Также определяются не менее 1 раза в сутки: уровни лактата, креатинина и мочевины в крови, время свертывания крови. Проводятся ЭКГ, общие анализы крови*

и мочи. Обязательна рентгенография легких. По показаниям: бактериологическое исследование крови, мочи и других биологических материалов.

NB! Стартовая терапия ДКА заключается в регидратации. Инсулинотерапию следует начинать не ранее, чем через 1-2 часа от начала регидратации.

Регидратация

Регидратация в большинстве случаев осуществляется с использованием только кристаллоидных растворов.

Для выбора стартового раствора необходимо определить два важных показателя: скорректированный натрий (Na) и осмоляльность плазмы крови.

✓ *Скорректированный Na рассчитывается по формуле:*
*Na пациента + [1.6 * (глюкоза пациента -5.5)/ 5.5]*

✓ *Формула для определения осмоляльности:*
2[Na + K (ммоль/л)] + глюкоза (ммоль/л)
Нормальное значение: 297 ± 2 мОсм/л

При уровне скорректированного Na+ плазмы <145 ммоль/л в качестве стартового раствора используют **0,9% NaCl**;

При скорректированном Na+ 145-165 ммоль/л: регидратацию проводят 0,45% NaCl (гипотоническим);

При скорректированном Na+ >165 ммоль/л: солевые растворы противопоказаны, регидратацию начинают с 2%-го раствора глюкозы.

Одновременно с оценкой скорректированного Na+ необходимо учитывать показатели осмоляльности, которая может повышаться как за счет гипернатриемии, так и за счет гипергликемии.

NB! При уровне глюкозы плазмы <13 ммоль/л: **5-10 % глюкозы** (+ 3-4 ед ИКД на каждые 20 г глюкозы).

При гиповолемическом шоке (АД <80/50 мм рт .ст.) вначале в/в очень быстро вводят 1 л 0,9% NaCl или коллоидные растворы.

Суточная потребность в жидкости составляет 150-50 мл/кг массы

ребенка. Инфузионно ребенку до 1 года вводят в среднем за сутки 1000 мл, в возрасте 1-5 лет – 1500 мл, 5-10 лет - 2000 мл, 10-15 лет – 2000-3000 мл.

В качестве стартового раствора при содержании Na+ в плазме крови менее 145 ммоль/л используется 0,9% NaCl, более 145 ммоль/л – гипотонический раствор NaCl (0,45%).

В первые 6 часов ребенку необходимо ввести 50% рассчитанного объема, в следующие 6 часов - 25%, в оставшиеся 12 часов - 25%.

При снижении гликемии до 13,0 ммоль/л физиологический раствор заменяется на 5-10 % раствор глюкозы, при необходимости производят коррекцию дозы инсулина.

Показанием к использованию коллоидных растворов является отсутствие диуреза в течение 2-3 часов, низкое систолическое АД и/или низкое ЦВД (в норме у новорожденных - 0,30, у грудных детей – 10,0-50,0, у детей более старшего возраста – 60-120 мм водного столба). Коллоиды вводятся в среднем из расчета 10 мл/кг/сут. Оптимальное соотношение коллоидов и кристаллоидов в каждый момент времени 1:3. Все растворы должны быть теплыми.

Инсулинотерапия ДКА

Как уже указывалось выше, инсулинотерапию при ДКА начинают спустя 1-2 часа от начала регидратации. Для выведения из ДКА экономически целесообразно использовать препараты инсулина короткого действия, поскольку дорогостоящие ультракороткие препараты свой немедленный эффект способны осуществлять только при подкожном введении и потому в данной ситуации не имеют преимуществ перед короткими.

Инсулинотерапия ДКА должна осуществляться непрерывно путем инфузии с использованием режима малых доз. Лучше всего применять дозатор (инфузомат, перфузор). При отсутствии последнего можно прибегнуть к непрерывному капельному введению инсулина с использованием обычной «капельницы».

Режим малых доз предполагает введение инсулина из расчета 0,1 ЕД/кг в час. При использовании дозатора 50 ЕД инсулина короткого действия (хумулин регуляр, актрапид, инсуман рапид) разводят в 50 мл 0,9% NaCl + 2,0 мл 20% раствора альбумина или 1,0 мл крови пациента для предотвращения сорбции инсулина в системе.

В случае отсутствия дозатора и использовании обычной «капельницы» в емкость с 0,9 % NaCl следует ввести инсулин из расчета: на каждые 100 мл раствора 10 ЕД инсулина + 2,0 мл 20% раствора альбумина или 1,0 мл крови пациента.

Для предотвращения отека головного мозга оптимальная скорость снижения гликемии не должна превышать 2-4 ммоль/л в час.

Коррекция дозы инсулина производится под ежечасным контролем гликемии. Если в первые 2-3 часа гликемия не снижается, доза инсулина удваивается.

И, наоборот, при снижении гликемии со скоростью ≥ 4,0 ммоль/л в час дозу инсулина уменьшают вдвое (0,05 ед/кг/час). Аналогично поступают при снижении гликемии до 13,0 ммоль/л.

Перевод на подкожную базис-болюсную инсулинотерапию производят при достижении стабильной гликемии в пределах 13-14 ммоль/л.

Коррекция калиемии

Чрезвычайно важно помнить о том, что ДКА создает высокий риск развития гипокалиемии. Причиной последней являются повышенная потеря ионов калия с мочой, а также активное его перемещение внутрь клеток с началом инсулинотерапии. Поэтому экзогенное введение калия начинают при любых уровнях калия в крови, не превышающих 6,0 ммоль/л. Расчет необходимого количества калия проводится по формуле:

[(К+ в норме – К+ больного) х массу тела х % внеклеточной жидкости*] + физиологическая потребность ребенка данного возраста в жидкости**

* % внеклеточной жидкости: до 2 лет – 40%
2-5 лет -30%
старше 5 лет – 20%

** физиологическая потребность в калии: до 2 лет – 2 мг/кг/сут
старше 2 лет – 1 мг/кг/сут

Альтернативой приведенным расчетам может быть введение раствора калия с помощью дозатора. Необходимо учитывать, что 1 гр. К+ = 13,0 мл 7,4% KCl. Рекомендуемые дозировки 7,4% раствора KCl

приведены в таблице 12.

Таблица 12. Рекомендуемые дозы раствора KCl при диабетическом кетоацидозе у детей

Уровень K^+ в крови	Грамм сухого вещества KCl	Объем 7,4% KCl
2,0-3,0	3 г/час	39,0 мл/час
3,0-4,0	2 г/час	26 мл/час
4,0-5,0	1,5 г/час	19,0 мл/час
5,0-5,9	0,5 г/час	7,0 мл/час

Коррекция ацидоза

Поскольку инсулинотерапия и регидратация являются эффективными методами устранения ацидоза, коррекцию его бикарбонатом натрия (содой) производят лишь при pH < 7,0. Общеизвестно, что применение его без учета pH чревато развитием отека головного мозга.

При pH ниже 7,0 вводят 4% раствор бикарбоната натрия из расчета 4-6 мл/кг массы (медленно за 1 час). До начала всех лечебных мероприятий следует сделать содовую клизму (1 ч.л. на 1 литр теплой воды).

При восстановлении сознания пациенту следует назначить обильное щелочное питье (на 1 литр воды без газа + 1 ч.л. пищевой соды, соки, морсы, компоты и т.д.).

Питание

Особое внимание необходимо уделять питанию. Все видимые жиры должны быть исключены на весь период кетоацидоза и кетоза.

В первый день разрешаются лишь жидкие (5%) протертые каши, продукты детского питания (овощные и фруктовые пюре). Во второй день дополнительно вводятся белые сухари, протертый обезжиренный творог, яйцо всмятку. В третий день можно разрешить употребление мясного суфле, разведенного говяжьего или куриного бульона.

Постепенно диета расширяется до физиологической.

Чрезвычайно важны мероприятия по уходу за больным. Больной должен быть тепло укрыт, к ногам желательно приложить теплые грелки.

Гипогликемия и гипогликемическая кома

Наиболее частыми причинами гипогликемических ком у детей являются:

- ✓ передозировка инсулина;
- ✓ нарушение режима питания (пропуск очередного приема пищи, недостаточное содержание углеводов, уменьшение объема порции);
- ✓ чрезмерная физическая нагрузка.

В основе патогенеза гипогликемической комы лежит нарушение поступления глюкозы в головной мозг с развитием его отека.

Гипогликемическая кома развивается внезапно. Иногда ее развитию может предшествовать кратковременный период предвестников, указывающий на реакцию вегетативной нервной системы (сердцебиение, тремор, бледность, нервозность, тревожность, ночные кошмары, повышенное потоотделение, парестезии), вслед за чем развивается нейрогликопенический синдром: резкая слабость, невозможность концентрации внимания, головокружение, внезапное снижение остроты зрения, дизартрия, двигательное возбуждение, судороги, потеря сознания.

Диагностика гипогликемической комы

В отличие от кетоацидотической комы при гипогликемической кожные покровы влажные, мышечный тонус повышен, дыхание ровное спокойное. При затянувшейся гипогликемической коме может появиться неврологическая симптоматика.

Подтверждением гипогликемической комы, как уже отмечалось, является снижение уровня глюкозы в плазме крови до 3,8 ммоль/л и ниже.

Лечение

В домашних условиях до приезда скорой медицинской помощи необходимо ввести в/м или подкожно 1 мг глюкагона (ГлюкаГен 1 мг ГипоКит). При неэффективности глюкагона осуществляют немедленное в/в струйное введение 40% глюкозы в количестве 40-100 мл до полного восстановления сознания.

Если несмотря на нормализацию гликемии, сознание не восстанав-

ливается, необходимо начать борьбу с отеком головного мозга. Последняя заключается в налаживании в/в капельного вливания коллоидных растворов в среднем из расчета 10 мл/кг/сут: плазма, реополиглюкин, рефортан, стабизол, манит, маннитол и др.

Поздние осложнения СД1 у детей представлены микроангиопатиями (нефро-, ретино- и нейропатия). При СД2 создаются предпосылки для формирования макроангиопатий (табл. 13).

Таблица 13. Поздние осложнения сахарного диабета

Глаза Диабетическая ретинопатия Непролиферативная (начальная) Пролиферативная Катаракта Субкапсулярная (ватообразные очаги) Ядерная (сенильная)	**Кожа** Диабетическая дермопатия (атрофические пятна и папулы на передней поверхности голени) Диабетический липоидный некробиоз Кандидоз Язвы на стопах и голенях Нейротрофические Ишемические
Почки Диабетическая нефропатия Инфекции Пиелонефрит Перинефральный абсцесс Некроз почечных сосочков	**Сердечно-сосудистая система** Поражение сердца Инфаркт миокарда Кардиомиопатия Гангрена стоп Ишемические язвы Остеомиелит
Нервная система Периферическая нейропатия Дистальная симметричная сенсорная нейропатия Моторная нейропатия Свисание стопы, свисание кисти Диабетическая амиотрофия Краниальная нейропатия Поражение III, IV, VI и VII черепных нервов Автономная нейропатия Постуральная гипотензия Тахикардия в покое или брадикардия Нарушение пототделения	**Кости и суставы** Диабетическая хейроартропатия Дюпю-итрена Контрактура Сустав Шарко **Редкие инфекции** Некротический фасциит Некротический миозит Грибковый менингит (Mucor)

Желудочно-кишечная нейропатия Нарушение эвакуаторной функции желудка Диабетическая диарея Атония мочевого пузыря Эректильная дисфункция (может быть обусловлена также поражением тазовых сосудов метаболического характера)	Эмфизематозный холецистит Злокачественный наружный отит

Диабетическая нефропатия/Хроническая болезнь почек

На сегодняшний день термин «диабетическая нефропатия» (ДН) является устаревшим. Взамен него появилось новое название данного осложнения СД - хроническая болезнь почек (ХБП). ХБП - наднозологическое понятие. Отражает наличие поражения почек любой этиологии. Указывает на наличие структурного или функционального поражения почек: МАУ, протеинурия, изменения в осадке мочи, повышение креатинина и мочевины крови, дефекты почек при их визуализации, снижение СКФ, сохраняющиеся более 3 месяцев.

ХБП при СД – специфическое поражение почек в виде узелкового гломерулосклероза в результате воздействия метаболических и гемодинамических факторов на почечную микроциркуляцию, модулируемое генетическими факторами.

Для ХБП характерно неуклонное прогрессирование с исходом в хроническую, а затем в терминальную почечную недостаточность. Данное состояние занимает 1 место (40-50%) по потребности в заместительной почечной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ).

Предрасположенность больных СД1 к ХБП определяется носительством следующих генов: DD, гены АПФ, АНГ, ген сосудистого рецептора АНГ, AT2R, NOS3. Следует подчеркнуть, что они реализуют свой эффект в условиях хронической гипергликемии. Известен также протективный ген – II, чем можно объяснить формирование ХБП не у всех хронически декомпенсированных пациентов.

Развитие ХБП чаще наблюдается у детей, имеющих семейную предрасположенность к заболеваниям почек, артериальной гипертензии, гиперлипидемии, курящих.

Особенностью ХБП при СД является преимущественное поражение сосудистого клубочка с вовлечением всех слоев стенки капилляра

клубочка (фильтрующей мембраны - ФМ) (рис. 9, 10, 11).

1 - клубочковая капиллярная сеть;
2 - внутренняя и наружная части капсулы почечного клубочка (Шумлянского- Боумена);
3 - выносящая клубочковая артериола;
4 - приносящая клубочковая артериола;
5 - нисходящая часть петли Генле;
6 - петля Генле;
7 -собирательная трубка.

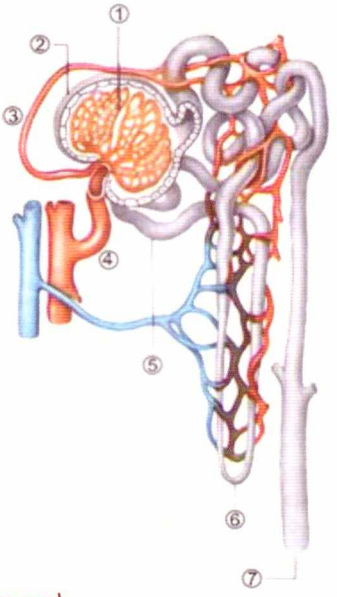


Рис. 9. Схема строения нефрона (клубочек и часть проксимального канальца)

1 - приносящая клубочковая артериола
2 - внутренняя и наружная части капсулы
3 - полость капсулы Шумлянского—Боумена
4 - клубочковая капиллярная сеть
5 - выносящая клубочковая артериола;

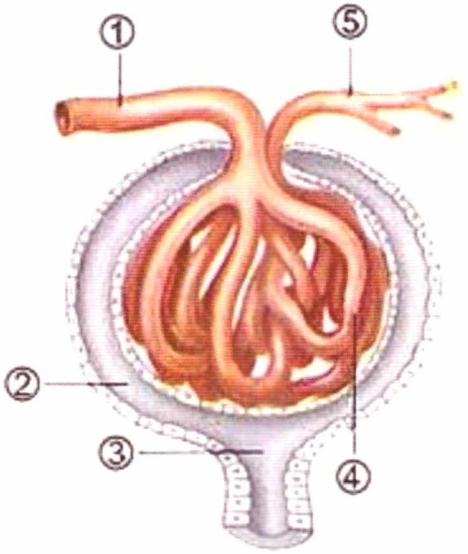
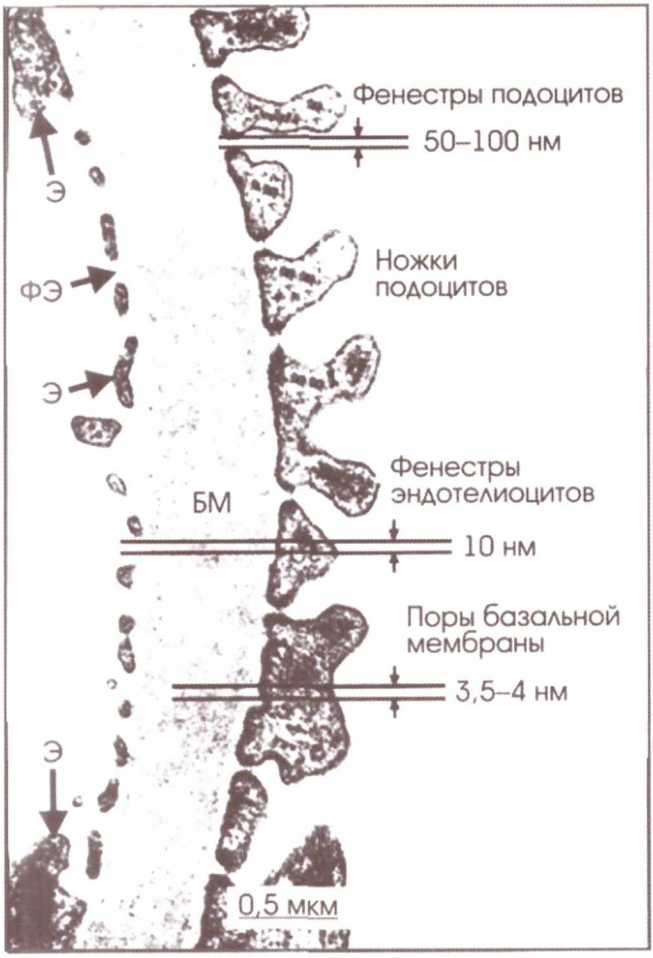


Рисунок 10. Схема строения почечного клубочка



Электронная микрофотография гломерулярного фильтра.

Гломерулярный фильтр состоит из трех слоев: эндотелия капилляра, базальной мембраны и подоцитов. Исходя из морфологических особенностей фильтра клубочка, считается, что проницаемость почечного (гломерулярного) фильтра определяется лишь средним слоем - базальной мембраной. Базальная мембрана представляет собой сетчатую структуру, образованную тонкими коллагеновыми нитями. Промежутки между этими нитями размером 3,5-4.0 нм играют роль пор фильтра. В то же время фенестрированный эндотелий покрыт слоем гликокаликса. образованного молекулами протеогликанов. Крайними молекулами гликозаминогликанов, как правило, являются сиаловые кислоты, которые определяют отрицательный поверхностный заряд. Поэтому полиэлектролиты, в первую очередь белки, не проходят через почечный фильтр за счет крупных размеров и электростатического отталкивания от эндотелиоцитов (подоцитов).

Рисунок 11.

Внутренняя выстилка капилляра клубочка – эндотелий сегодня рассматривается как гигантский эндокринный орган, клетки которого высвобождают целый ряд вазоактивных веществ, среди которых выделяют вазоконстрикторы и вазодилататоры. Вазоконстрикторы представляют: эндоперекиси, эндотелины, ангиотензин II (АНГ II), простагландин Н2, супероксиданион, тромбоксан А2.

К вазодилататорам относятся: простациклин (простагландин I_2), эндотелийзависимый фактор гиперполяризации, NO, Na-уретический пептид С-типа (НУПС).

Следует отметить, что, являясь вазоконстрикторами, эндотелины оказывают мощный митогеный эффект, вызывая в условиях гипергликемии пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов, мезангия, фибробластов и кардиомиоцитов.

Особенностью гломерулярной базальной мембраны является высокое содержание в ней гликозаминогликанов, в первую очередь, гепарансульфата. Последний осуществляет следующие функции:

- ✓ барьерную - обеспечение зарядоселективности и проницаемости почечного фильтра;
- ✓ структурную;
- ✓ регуляторную - моделирование рецепторов АТII, активация липопротеинлипазы;
- ✓ антитромбоцитарную.

Благодаря отрицательному заряду ФМ, который обеспечивается гепарансульфатом, белки крови, также заряженные отрицательно, не обнаруживаются в первичной моче.

В патогенезе ДН придают значение ряду факторов: метаболическим (гипергликемия и гиперлипидемия), гемодинамическим (системная гипертензия), воспалению.

Гипергликемия вызывает эндотелиальную дисфункцию, активацию полиолового цикла, неферментативное гликозилирование белков, активацию гепараназы, приводящую к деградации гепарансульфата. Вследствие потери гепарансульфата стенка капилляра клубочка (СКК) становится порозной, проницаемой для белков, что приводит к появлению белка в моче. В начале формирования ХБП при СД из организма теряются лишь альбумины - МАУ. По мере прогрессирования процесса появляется протеинурия, что означает потерю и крупнодисперсных

белков – глобулинов.

Дисфункция эндотелия, развивающаяся в результате его повреждения (рис. 12) под влиянием хронической гипергликемии, проявляется в дисбалансе выработки вазоактивных веществ, приводящем к зиянию приносящей и спазму выносящей артериолы.

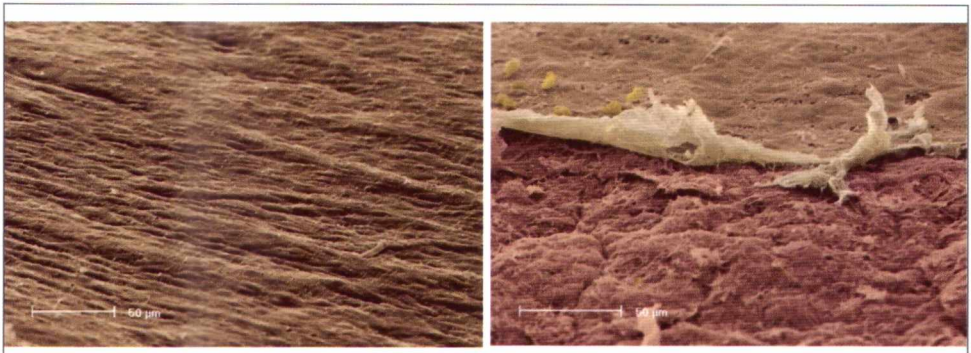


Рисунок 12. Эндотелий клубочкового капилляра в норме (а) и при диабетической нефропатии (б)

Следствием этого является появление внутриклубочковой гипертензии – одного из важных факторов повреждения ФМ (рис. 13).



Рисунок 13. Патогенез формирования внутриклубочковой гипертензии

Активация полиолового (сорбитолового) цикла приводит к накоплению жидкости в стенках капилляра клубочка и нервных стволах, также способствуя формированию нефропатии и других специфических осложнений диабета.

Неферментативное гликозилирование (гликирование) белков,

входящих в состав сосудистых стенок, приводит к нарушению нормальной структуры СКК.

Разрушение СКК вызывает гиперкоагуляцию и отложение в просвете капилляров тромбов.

Гиперлипидемия и предшествующая в 80% случаев системная гипертония (АГ) имеют значение в формировании ДН при СД2. Причем, в большинстве случаев ДН при диабете 2 типа АГ является основным фактором повреждения почек. АГ при СД1 носит вторичный характер. Влияние гиперлипидемии аналогично таковому при атеросклерозе.

В целом указанные изменения СКК, сочетаясь с пролиферацией основных ее структурных элементов, включая клетки мезангия, приводят к ее утолщению и сужению просвета капилляров. Процесс этот носит универсальный характер и наблюдается во всех сосудах организма (рис. 14).

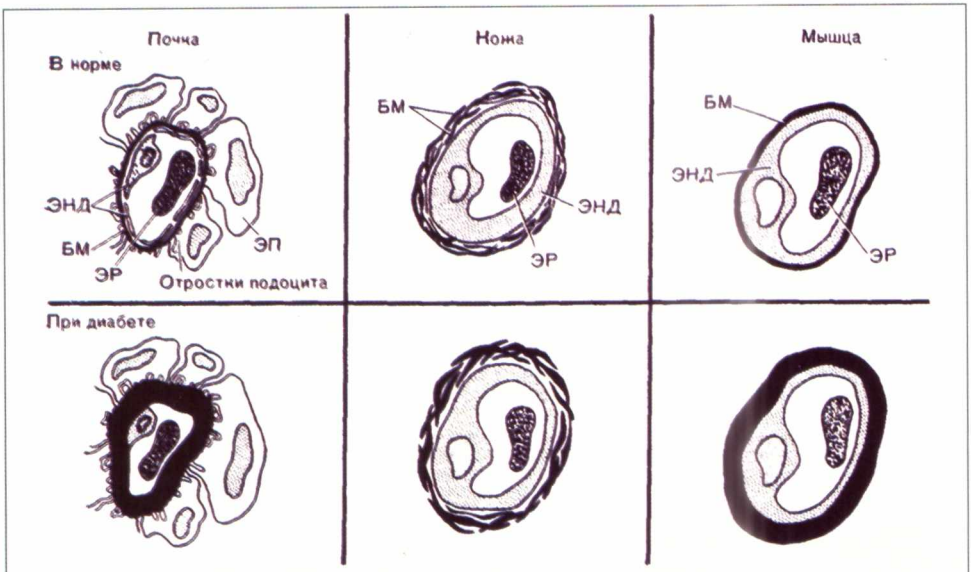


Рисунок 14. Схематическое изображение базальной мембраны (БМ) капилляров почечных клубочков, кожи и мышц здорового человека и больного диабетом. Утолщение БМ является наиболее ранним признаком диабетической микроангиопатии. ЭНД — эндотелиальная клетка, ЭП — эпителиальная клетка, ЭР — эритроцит.

В формировании ДН велика роль воспаления, наблюдающегося как при 1 , так и 2 типе диабета. Значение воспаления в формировании поражения почек при диабете 1 типа доказано обнаружением повы-

шенных уровней ИЛ-1 и ФНОα в крови больных с ДН 1-3ст., а также изменением лейкоцитарных индексов по данным общего анализа крови (Досанова А.К., 2010). Неуклонное прогрессирование патологического процесса в почках при диабете завершается формированием диабетического гломерулосклероза (рис. 15).

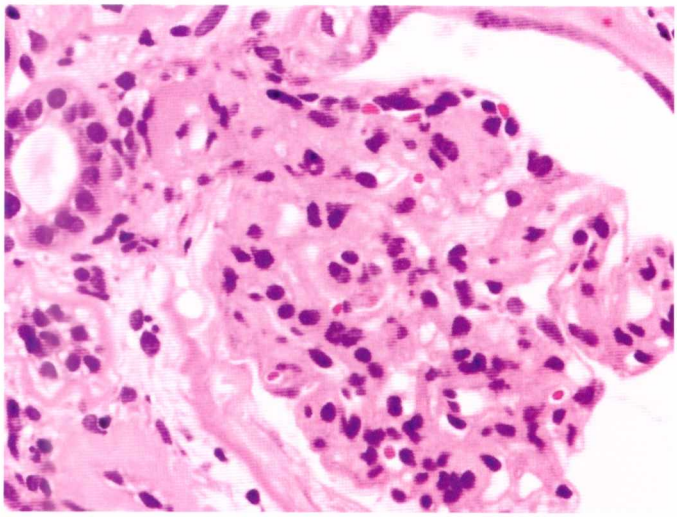


Рисунок 15. Диабетический гломерулосклероз

Для диагностики ДН используется определение:

- микроальбуминурии (МАУ), предпочтительно в утренней порции мочи (аппаратным методом);
- протеинурии в общем клиническом анализе мочи и в моче, собранной за сутки;
- креатинина, мочевины, калия сыворотки;
- СКФ;
- альбумин/креатининового соотношения.

В обязательном порядке проводится исследование осадка мочи. Комплексное обследование включает также дуплексное ультразвуковое исследование почек и почечных сосудов, ангиографию почечных сосудов (для диагностики стенозирующего процесса, эмболии сосудов и др.).

Первая стадия ХБП начинается с гиперфильтрации: СКФ 120-150 мл/мин/1,73 м^2, клинических проявлений нет. Вторая – также не имеет

клинических проявлений и характеризуется умеренным снижением СКФ (60-89 мл/мин/1,73 м^2).

Расчет СКФ у детей (метод Шварца)

$$СКФ = 40 * \frac{Рост\ (см)}{Креатинин\ (мкмоль/л)}$$

Таблица 14. Нормативы СКФ у детей

Возраст	СКФ, M+-m, мл/мин/1,73
1 неделя	40,6+-14,8
1- 8 недель	65,8+-24,8
Более 8 недель	95,8+-21,7
2 - 5 лет	133,0 +-27,0

40- постоянный коэффициент

У подростков и взрослых применяют формулу Кокрофта-Голта:

$$СКФ = \frac{(140-возраст,\ г) \times Вес\ (кг) \times коэффициент^*}{0,82 \times креатинин\ (мкмоль/л)},$$

* - коэффициент для лиц женского пола - 0,85, для лиц мужского пола – 1,0

При формулировке диагноза необходимо указывать стадию ХБП и наличие альбуминурии (табл. 15, 16).

Таблица 15. Стадии хронической болезни почек

Стадии ХБП в зависимости от СКФ и альбуминурии. **Комбинированный риск ССС и ТПН**				**Альбуминурия**[1]		
				A1	A2	A3
				Норма или незначительно повышена	Умеренно повышена	Значительно повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30 – 299 мг/г 3 – 29 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м²)	C1	Высокая или оптимальная	≥ 90	Низкий[3]	Умеренный	Высокий
	C2	Незначительно снижена	60–89	Низкий[1]	Умеренный	Высокий
	C3a	Умеренно снижена	45–59	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	C3б	Существенно снижена	30–44	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C4	Резко снижена	15–29	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C5	Терминальная почечная недостаточность	<15	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

[1]Альбуминурия - определяется отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи

[2] СКФ - рассчитывается по формуле CKD-EPI.

[3] Низкий риск - как в общей популяции, в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ С1 или С2 не удовлетворяют критериям ХБП.

Профилактика ДН заключается в контроле факторов риска: гипергликемии, гипертонии, а также прекращении курения, лечении заболеваний почек, не связанных с СД.

Цель лечения ХБП - замедление ХБП и отдаление терминальной

Таблица 16. Стадии хронической болезни почек

- ДН. ХБП С1 (2. 3 или 4) А2:
- ДН. ХБП С1 (2.3 или 4) А3;
- ДН. ХБП С3 (4 или 5) А1 (2 или 3) (независимо от уровня альбуминурии);
- ДН. ХБП С5 (лечение заместительной почечной терапией);
- В случае нормализации показателей альбуминурии на фоне нефропротективной терапии у пациентов с сохранной рСКФ более 60 мл/мин/1.73 м2 - диагноз ДН. ХБП сохраняется с формулировкой: ДН. ХБП С1-С2. А1 (регресс альбуминурии на фоне нефропротективной терапии).

стадии ХБП.

Ниже представлены принципы лечения ХБП при СД согласно рекомендациям ISPAD, 2022.

Принципы лечения ХБП

- ✓ Оптимизация контроля гликемии
- ✓ Прекращение курения.
  Курение создает высокий риск развития стойкой альбуминурии
- ✓ Ограничение потребления поваренной соли до 5 г/сут и калия
- ✓ Ограничение животного белка - 0,8 г/кг/день

- ✓ Контроль уровня АД и липидов в сыворотке крови
- ✓ При необходимости – лечение анемии
- ✓ Фармакологическое лечение: контроль АД - иАПФ или БРА (для достижения целевых значений АД и нефропротекции).

Контроль АД осуществляется путем ингибирования синтеза ангиотензинпревращающего фермента АПФ. Ингибиторы АПФ и БРА должны назначаться в максимально переносимых дозах. Рекомендуемое целевое АД при ХБП: ниже верхней границы нормы для данного возраста [KDIGO guideline, 2023].

Точкой приложения ингибиторов синтеза АПФ (иАПФ) является фермент кининаза, который ответственен за образование ангиотензина II. В случае появления на фоне данной терапии кашля из-за накопления в организме брадикинина назначаются блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) (рис. 16).

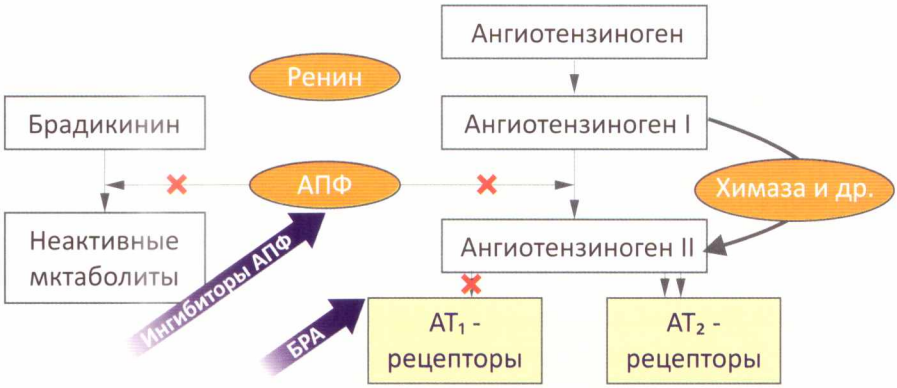


Рисунок 16. Фармакологическая блокада РАС

В доклиническом периоде (1-2 стадии) иАПФ назначаются в субпрессорных дозах – 2,5-5 мг/сут, начиная с 3 стадии - в терапевтических.

На стадии протеинурии (4 стадия) обычно появляется необходимость усилить гипотензивную терапию иАПФ добавлением других препаратов (антагонисты кальция, β-блокаторы, диуретики).

В терминальной (5) стадии ДН показано проведение заместительной почечной терапии (экстракорпоральные методы): гемодиализ, перитонеальный диализ. Указанные методы должны использоваться в качестве паллиативных при подготовке больного к пересадке почек.

Показания к экстракорпоральным методам лечения ДН:

1. СКФ <15мл/мин;
2. повышение уровня креатинина до 600 мкмоль/мл;
3. тяжелая гипергидратация с риском развития отека легких;
4. белково-энергетическая недостаточность.

Абсолютным противопоказанием для гемодиализа является отсутствие возможности для формирования безопасного постоянного сосудистого доступа, для перитонеального диализа – наличие активных воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта; тяжелая ишемическая болезнь кишечника.

Диабетическая нейропатия

Одним из наиболее часто встречающихся «поздних» осложнений СД является диабетическая нейропатия (ДНП). Нервная система ребенка,

также как и взрослого человека, не может оставаться интактной к хронической гипергликемии.

По определению Всемирной конференции в г. Сан-Антонио (США, 1988 г.) ДНП – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических или автономных нервных волокон в результате СД.

Данные о распространенности диабетической нейропатии у подростков весьма вариабельны. Так, по данным исследования SEARCH for Diabetes in Youth (n = 1734), частота диабетической нейропатии у подростков с СД1 в возрасте 11–17 лет составляет 7%.

Питсбургское эпидемиологическое исследование среди подростков с СД1 младше 18 лет (n = 400) сообщило о 3% распространенности данного осложнения.

Более крупное исследование EURODIAB у лиц с СД1 в возрастной группе 15–29 лет (n = 3250) обнаружило диабетическую нейропатию у 19%.

Австралийское исследование показало, что нейропатия наблюдается у 14% молодых людей с СД1 (n = 819).

У детей и подростков с СД2 распространенность диабетической нейропатии заметно выше по сравнению с СД1. В исследовании SEARCH сообщалось о диабетической невропатии у 22% подростков с СД2 (n = 258). В то же время в исследовании TODAY сообщается о кумулятивной частоте диабетической невропатии, достигающей 38,5% у мальчиков и 27,2% - девочек.

Классификация диабетических нейропатий [ADA, 2017]:

А. Диффузная нейропатия

Дистальная симметричная полинейропатия

- Преимущественно нейропатия мелких волокон
- Преимущественно нейропатия крупных волокон
- Смешанная нейропатия мелких и крупных волокон (наиболее распространенная)

Автономная нейропатия

Сердечно-сосудистая система

- Снижение вариабельности сердечного ритма
- Тахикардия покоя

• Ортостатическая гипотензия
• Внезапная смерть (злокачественная аритмия)

Желудочно-кишечная
• Диабетический гастропарез (гастропатия)
• Диабетическая энтеропатия (диарея)
• Гипомоторика толстой кишки (запор)

Урогенитальная
• Диабетическая цистопатия (нейрогенный мочевой пузырь)
• Эректильная дисфункция
• Женская сексуальная дисфункция

Судомоторная дисфункция
• Дистальный гипогидроз/ангидроз,

Снижение/отсутствие чувствительности к гипогликемиям

Нарушение зрачкового рефлекса

Б. Мононейропатия (множественный мононеврит) (атипичные формы)

Изолированное поражение черепно-мозговых или периферических нервов (например, III пара черепно-мозговых нервов, локтевой, срединный, бедренный, малоберцовый нервы)

Множественный мононеврит (при слиянии может напоминать полинейропатию)

С. Радикулопатия или полирадикулопатия (атипичные формы)

Пояснично-крестцовая полирадикулопатия

Проксимальная моторная амиотрофия

Грудная радикулопатия

Недиабетические нейропатии, часто встречающиеся при диабете

Коллаптоидные состояния

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия

Радикулоплексусная невропатия

Острые болезненные нейропатии мелких волокон (вызванные лечением).

Автономная (вегетативная) нейропатия наиболее часто поражает сердечно-сосудистую систему. Частота встречаемости: при СД1 - 12%, при СД2 - 17% (исследование SEARCH).

В систематическом обзоре опубликованных исследований касатель-

но автономной нейропатии молодых людей с СД1 в возрасте до 24 лет распространенность кардиальной вегетативной нейропатии составляла от 16% до 75%.

Сердечно-сосудистая вегетативная нейропатия может быть обнаружена по нарушению вариабельности сердечного ритма, тахикардии в состоянии покоя, изменению АД при проведении функциональных проб, например, при глубоком вдохе, перемене положения тела и др.

Патогенез диабетической нейропатии

Механизм развития ДНП очень сложен и полностью не изучен. По современным представлениям, развитие ДНП как и других микроангиопатий, определяется токсическим воздействием на организм избытка глюкозы в крови. Дефицит инсулина и вызванная им хроническая гипергликемия активируют ряд таких патологических процессов, как полиоловый шунт, неферментативное гликирование белков, липидов и нуклеиновых кислот, а также оксидативный стресс.

Активация полиолового пути окисления глюкозы приводит к накоплению в клетках инсулиннезависимых тканей сорбитола и фруктозы, что вызывает нарушение осмотической концентрации, отек и повреждение клеточных мембран.

Неферментативное гликирование повреждает функциональные и структурные свойства белков и липидов, входящих в состав сосудистых стенок, в т.ч. капилляров, нарушает их проницаемость, способствует развитию диабетической микроангиопатии. Оно усиливает развитие оксидативного стресса, в основе которого при СД лежат аутооксидация глюкозы и гликирование белков с последующим образованием гидрогенного пероксида и супероксида и активацией перексиного окисления липидов (ПОЛ).

Образующиеся при неферментативном гликировании белков конечные продукты оседают на эндотелии, нарушая его функцию и ухудшая кровоток в капиллярах, увеличивая периферическое сопротивление. Нарушения микроциркуляции приводят к гипоксии нервной ткани с последующей реперфузией, что еще больше увеличивает образование агрессивных свободных радикалов, вызывающих массивное повреждение тканей, особенно высокочувствительных клеточных мембран.

В нормальных условиях действие свободных радикалов подавляется

мощной системой антиоксидантной защиты, в состав которой входят витамины С и Е, глютатион, супероксиддисмутаза-3 (СОД3) и др. ферменты. При СД вследствие уменьшения обеспеченности витаминами С и Е, активации полиолового пути окисления глюкозы, концентрация восстановленного глютатиона снижается.

Гипоксия усугубляется повышением образования НвА1с, который связывает кислород значительно прочнее, чем обычный гемоглобин и не «отдает» его тканям.

В развитии ДНП определенную роль играет наследственная предрасположенность. Имеются указания на зарегистрированный при ДНП полиморфизм генов внеклеточной СОД3. СОД3, являясь «ловушкой» для супероксида, преобразует его в перекись. Существуют различия в полиморфизме гена СОД3 по аргинину-(229)-глицину /Arg (229) Gly/ у здоровых людей и больных СД. Предполагается, что гомозиготность Arg/Arg может быть фактором риска развития ДНП.

Таким образом, хроническая гипергликемия при наличии наследственной предрасположенности приводит к гипоксии и активации полиолового шунта, ПОЛ и усилению оксидативного стресса (схема 3).

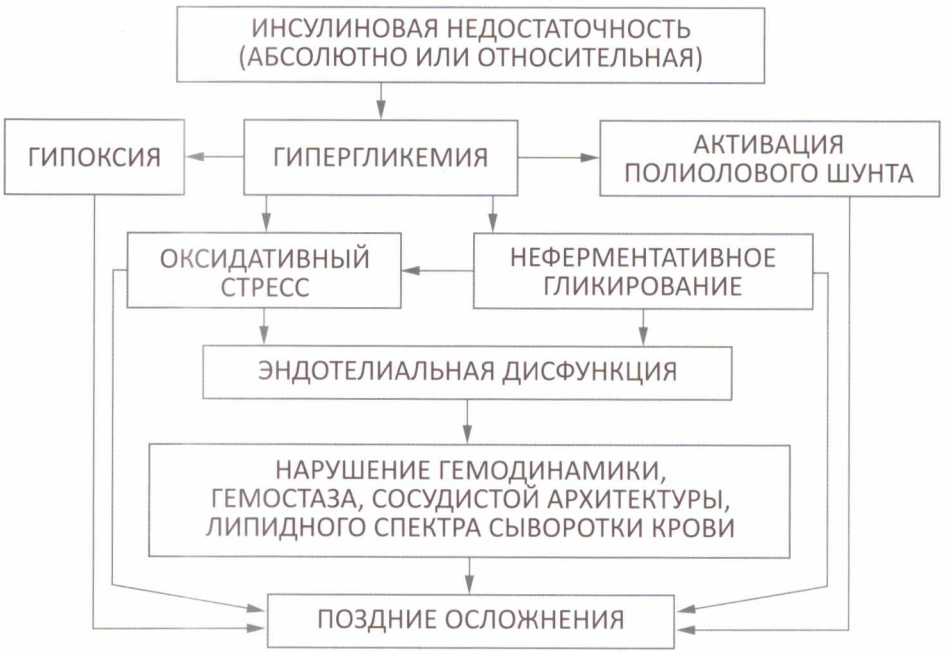


Схема 3. Патогенез диабетической нейропатии

Периферическая нейропатия

Скрининг периферической нейропатии по ADA при СД1 при продолжительности диабета 2–5 лет следует начинать в период полового созревания, т.е. в возрасте 11 лет и впоследствии повторять ежегодно, при СД 2 – в момент выявления заболевания и далее -ежегодно. Скрининг включает: осмотр стоп с оценкой пульсации на a. dorsalis pedis и a. tibialis posterior, оценку температурной, болевой и проприоцептивной чувствительности .

В детском возрасте периферическая нейропатия проявляется симметричной дистальной полинейропатией (СДПН). Обычно СДПН развивается постепенно, длительное время не проявляясь клинически. Лишь немногие дети жалуются на эпизодические боли в ногах, судороги в икроножных мышцах, утомляемость ног при ходьбе, парестезии в них. В то же время при специальном обследовании более, чем у половины обнаруживаются расстройства тактильной (рис. 17а), температурной (рис. 17б), вибрационной (рис. 17в), проприоцептивной чувствительности по типу «носков» и «перчаток». Позже снижаются ахилловы рефлексы.

Согласно ISPAD, 2022 скрининг периферической нейропатии включает оценку температурной, болевой и вибрационной чувствительности, а также ахилловых рефлексов.



а б в

Рисунок 17. Методика исследования тактильной, температурной и вибрационной чувствительности

Еще более чувствительным методом выявления СДПН является электронейромиография (ЭНМГ), использование которой в исследовании Абедимовой Р.А. позволило выявить СДПН в 81,6% случаев СД1 у детей.

Лечение и профилактика диабетической нейропатии

Учитывая раннее повреждение нервной системы и возможность

субклинического течения ДН, всем детям с СД1 с момента манифестации заболевания необходимо ежегодно проводить специальную профилактическую терапию.

Согласно известным патогенетическим механизмам, непременным условием успешной профилактики ДН является достижение нормогликемии. Вместе с тем литературные данные, а также наш опыт показывают, что субклиническая форма ДНП может обнаруживаться у детей, считавшихся в течение длительного времени компенсированными (Базарбекова Р.Б., Абедимова Р.А.).

Мы полагаем, это не случайно. Дело в том, что согласно ISPAD, 2022 у детей с СД1 оптимальными считались цифры HbA1c <7,0%. Понятно, что при этом в число детей с HbA1c<7,0%, считающихся компенсированными, попадают дети не только с нормогликемией, которая, как известно, при СД1 встречается крайне редко, но и с высокими цифрами гликемии. В этой связи мы убеждены, что профилактическое лечение ДН необходимо проводить детям с СД даже при отсутствии каких-либо признаков ДН с момента манифестации заболевания.

Лечение СДПН включает применение антидепрессантов и противосудорожных препаратов. Высокую эффективность в улучшении качества жизни доказал прегабалин.

Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия (ДР) – специфическое сосудистое осложнение СД, которое может возникнуть в детском возрасте. Осложнение является основной причиной слепоты у пациентов с диабетом.

Согласно ISPAD, 2022 скрининг на ДР должен проводить офтальмолог через расширенный зрачок с помощью биомикроскопии или фотографии глазного дна. Начало скрининга при СД1 - с 11 лет, при СД2 - с момента постановки диагноза и далее - ежегодно. Для пациентов, достигших целевых показателей гликемии, с длительностью диабета менее 10 лет с легкой непролиферативной ДР (НПДР – имеются только микроаневризмы), рекомендуются повторные скрининги раз в два года. Частоту скрининга ретинопатии можно сократить до 3 лет, если при первой оценке ретинопатия не была обнаружена. Если же имеются признаки высокого риска потери зрения, скрининг следует проводить чаще.

Для выявления катаракты, больших аномалий рефракции и других

глазных заболеваний должно использоваться комплексное обследование глаз.

Международная классификация диабетической ретинопатии, принятая ВОЗ (Kohner E.M., Porta M. 1992г.)

I. Непролиферативная стадия (НПДР):
1) наличие микроаневризм
2) твердых экссудатов
3) микрогеморрагий,
4) отека сетчатки

II. Преполиферативная стадия (ППДР):
1) наличие мягких и твердых экссудатов
2) нарастание отека сетчатки
3) нарастание количества и размеров геморрагий
4) неравномерный калибр сосудов
5) интраретинальные микрососудистые аномалии (ИРМА)

III. Пролиферативная стадия(ПДР):
1) наличие новообразованных сосудов
2) глиоз 1-4 степени.

Окклюзия и отек – это основные проявления диабетического поражения сетчатки. Окклюзия поражает в основном периферические отделы сетчатки, отек преобладает в центральной части сетчатки, в макулярной зоне.

Непролиферативная ретинопатия имеет следующие офтальмоскопические проявления (рис. 18): микроаневризмы – локальные расширения ретинальных сосудов, с которыми связана избыточная проницаемость в области желтого пятна, приводящая к макулярному отеку; кровоизлияния, имеющие различную форму в зависимости от того, в каких слоях сетчатки они расположены (штрихообразные – в поверхностных слоях, в виде небольших точек или пятен округлой формы – в глубоких слоях сетчатки); «твердые» экссудаты – липидные отложения желтоватого цвета, локализующиеся, как правило, по границе ретинального отека и приводящие к значительному снижению зрения, если они располагаются в центре макулярной зоны; «мягкие» экссудаты – зона фокальной ишемии сетчатки.

Отек сетчатки является наиболее важным элементом непролифера-

тивной ретинопатии, который ответственен за потерю центрального зрения у больных сахарным диабетом.

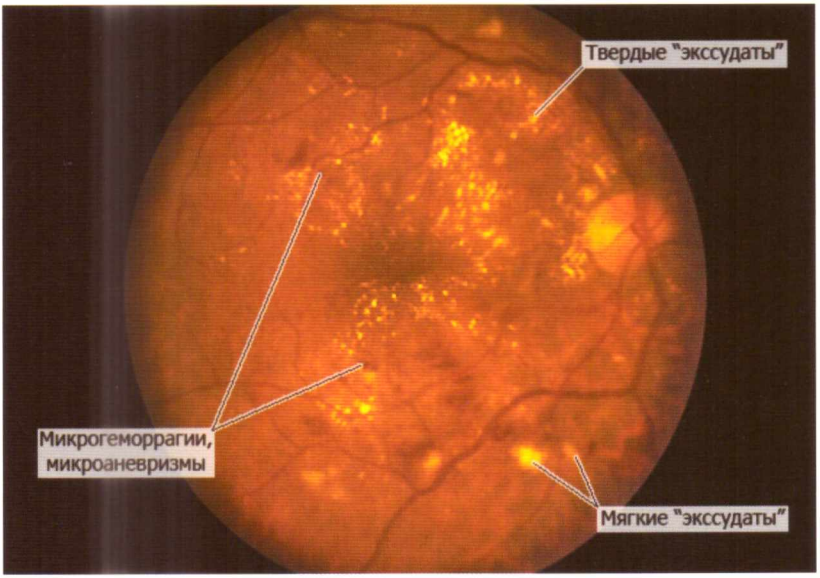


Рисунок 18. Непролиферативная стадия диабетической ретинопатии

На стадии препролиферативной ретинопатии дополнительно выявляются интраретинальные микрососудистые (шунты, открывающиеся вследствие ишемии сетчатки) и венозные аномалии (выраженное расширение вен, неравномерность их калибра, извитость, сосудистые петли) (рис. 19).

Пролиферативная ретинопатия характеризуется двумя основными компонентами – сосудистой (неоваскуляризация) и соединительнотканной пролиферацией (фиброз, глиоз) (рис. 20, 21). Офтальмоскопически выявляются новообразованные сосуды, растущие по задней поверхности стекловидного тела. Несостоятельность стенки новообразованных сосудов ведет к частым кровоизлияниям как к преретинальным (кровоизлияния, находящиеся перед сетчаткой и ограниченные задней поверхностью стекловидного тела), так и к витреальным (кровоизлияния в стекловидное тело). Рецидивирующие кровоизлияния и обусловленное ими рубцевание задних отделов стекловидного тела ведут к образованию патологических витреоретинальных сращений, которые могут вызвать тракционную отслойку сетчатки.

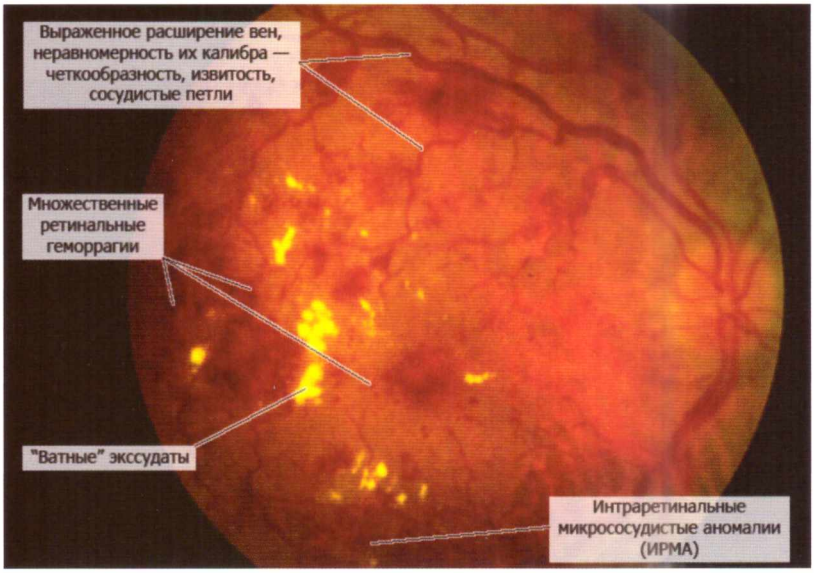


Рисунок 19. Препролиферативная стадия диабетической ретинопатии

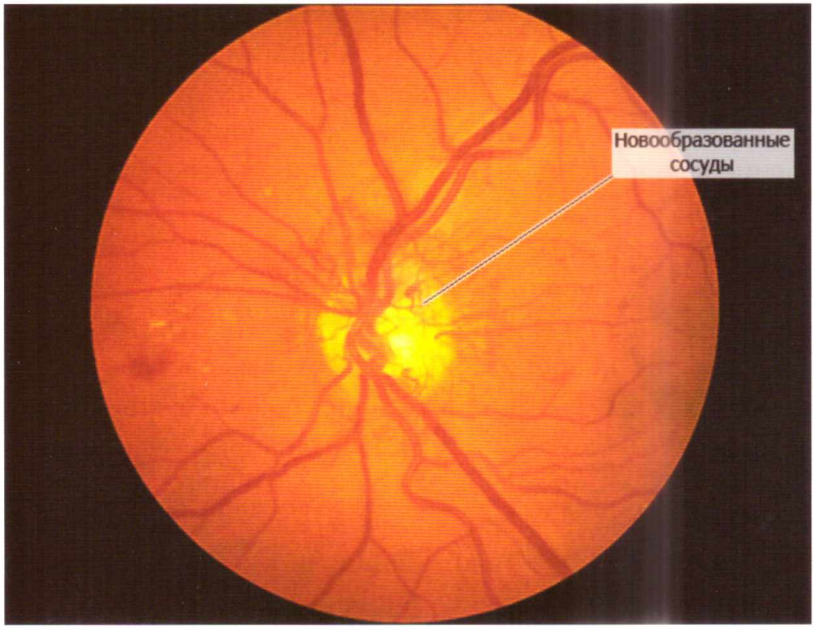


Рисунок 20. Пролиферативная ретинопатия

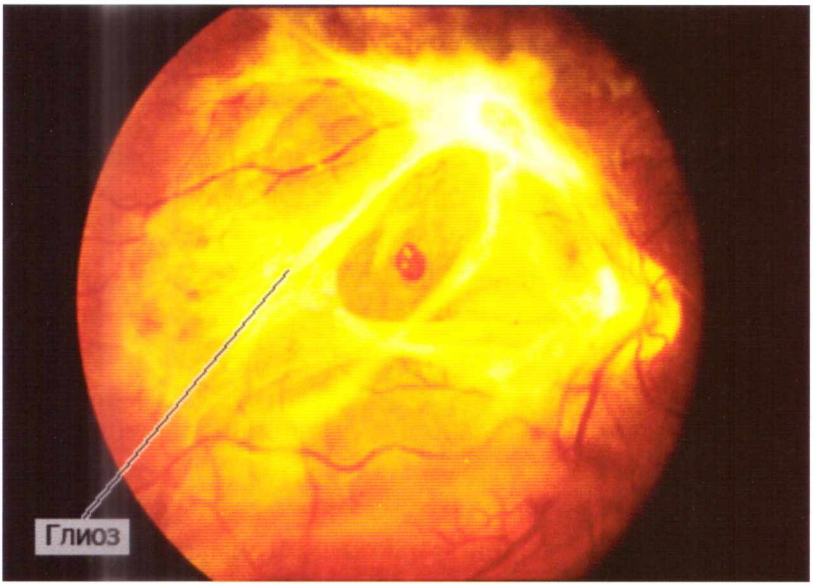


Рисунок 21. Глиоз

По рекомендациям ISPAD, 2022 для снижения скорости потери зрения рекомендуется лазерное лечение и интравитреальные инъекции анти-VEGF агентов (ранибизумаб, афлиберцепт и бевацизумаб).

Хирургическое лечение, такое как витрэктомия, может быть показано при стойком кровоизлиянии в стекловидное тело, тракционной отслойке сетчатки или обширном фиброзе.

Обучение пациентов, страдающих сахарным диабетом

Течение заболевания у детей и подростков во многом зависит от образованности в вопросах диабета родителей и других членов семьи. Особенно важна роль родителей в семьях, где диабетом страдают дети дошкольного и младшего школьного возраста, не имеющие возможности в силу объективных причин влиять на течение заболевания. Несмотря на это, успешное лечение СД у детей и подростков возможно только при участии самих пациентов. Следовательно, для достижения желаемого результата необходимо обучение вопросам диабетологии не только родителей, но и детей.

Возникновение СД вызывает значительные перемены в жизни больного и всей семьи, меняющие привычный жизненный уклад.

Неуправляемый СД приводит к тому, что проблемы, связанные с ним, становятся в жизни семьи доминирующими. Это обусловлено необходимостью:

- ежедневных многократных инъекций инсулина;
- приема в определенное время таблетированных препаратов;
- регулярного исследования гликемии и кетонурии;
- тщательного контроля питания и физических нагрузок.

Ситуация усугубляется склонностью детей к частым инфекциям и поведенческими проблемами, характерными для подросткового возраста.

Чрезвычайно обременительно для детей и подростков проведение самоконтроля СД, что обусловлено:

- необходимостью контроля все 365 дней в году;
- неприятностью и болезненностью ежедневных процедур;
- ограничением свободы;
- частым отсутствием позитивного результата.

Особенно много проблем имеют подростки с диабетом. Желание «быть своим среди сверстников» приводит к частому пропуску инъекций инсулина, хаотичному питанию, отказу от самоконтроля и даже приему алкоголя. Чрезвычайно болезнен переход больного подростка от детского эндокринолога к взрослому.

В то же время, если больной ребенок и его семья владеют информацией о болезни, они сохраняют эмоциональную уравновешенность, способны делать осознанный выбор и справляться с соответствующей технологией, знают к кому обратиться за поддержкой в случае необходимости. У них отсрочены или не развиваются вовсе специфические осложнения, не снижается качество жизни.

Целью обучения является: привитие родителям и детям с СД навыков самоконтроля и управления диабетом. В результате обучения ребенок и все члены семьи должны не только овладеть знаниями, но и существенно изменить поведение и образ мышления. Только при соблюдении этих условий ребенок сможет добиться хорошего самочувствия, а в ряде случаев - независимости от врача, стать эмансипированным, думающим, активным.

Следует стремиться к тому, чтобы после обучения ребенок (члены

семьи) стал воспринимать свою болезнь как неизбежное неудобство, которое дано ему на всю жизнь и которое надо научиться преодолевать, чтобы жить полноценной жизнью, без постоянного страха и чувства безысходности.

Диабетическое обучение должно стать одним из стандартов лечения и продолжаться на протяжении всей жизни.

С учетом того, что у детей и подростков встречается не только 1 тип диабета, как считалось раньше, но и другие типы – 2-ой, неонатальный, MODY и др., чрезвычайно важно определение контингента обучающихся. К каждой из названных категорий пациентов требуется особый подход. Ни в коем случае недопустимо обучение в одной группе детей с разными типами диабета.

Обучение может быть как индивидуальным, так и групповым. Индивидуальному обучению предпочтение отдается при впервые выявленном СД. Обучение в группе по специальной программе в этот период нецелесообразно, поскольку уровень восприятия и у больных детей, и у их родственников, находящихся в «шоковом» состоянии, снижен. Их необходимо снабдить лишь минимумом знаний, дающих возможность осуществлять самоконтроль в домашних условиях.

Необходимо подчеркнуть, что традиционная форма обучения (лекции), когда обучаемый выполняет пассивную роль (только слушает), малоэффективна. Лекции в обучении пациентов могут использоваться лишь в исключительных случаях, когда у пациентов отсутствуют знания по изучаемому вопросу, и потому они не могут принимать активное участие в дискуссии. Лекции в таких случаях должны быть непродолжительными (микролекции).

Более эффективен другой метод обучения, ориентированный на определенную проблему и активное участие в этом процессе самого обучаемого – *метод проблемно-целевого обучения.* При проблемно-целевом характере преподавания отдается предпочтение практическим занятиям, которые позволяют слушателям активно включиться в процесс обучения и способствуют гораздо лучшему приобретению навыков жизни с диабетом.

Обучение должно проводиться по структурированной программе, которая предусматривает определенную последовательность изложения материала с четким определением цели, регламентацией объема каждого раздела, содержит рекомендации о педагогических приемах,

способствующих усвоению и закреплению навыков, а также характере наглядного материала и пособий. Кроме того, каждое практическое занятие должно быть снабжено набором тематических ситуационных задач. Занятия, предполагающие активное участие самого пациента в приобретении необходимых ему знаний и навыков, носят название интерактивных.

Чрезвычайно важно, чтобы обучающий не использовал в своей работе с пациентами медицинскую терминологию. К примеру, вместо слова «полиурия» можно сказать «большое количество мочи», взамен термина «гликемия» использовать «сахар крови». Аналогично следует исключить из обихода слова «гипергликемия», «ацетонурия», «кетонурия», «протеинурия», «артериальная гипертония», «гематурия» и др.

Важно правильно выбрать темы для обучения. К каждому занятию обучающий должен составить методическую разработку (Базарбекова Р.Б., Досанова А.К., Казарян С.У. и др. «Основы клинической диабтологии. Обучение пациентов», Алматы, 2023).

Контроль сахарного диабета

Термин «контроль» при СД означает не только осуществление самостоятельного контроля гликемии, но и умение контролировать свое пищевое поведение, при необходимости изменять дозы сахароснижающих препаратов, определять интенсивность и время физических нагрузок. Пациент и/или его родители должны помнить о необходимости регулярного посещения окулиста, невропатолога, исследования 1 раз в квартал HbA1c, 1 раз в год МАУ.

Важной частью диабетического образования пациентов является обучение их самостоятельному определению уровня глюкозы в крови с помощью индивидуальных глюкометров. Гликемия должна определяться: перед всеми основными приемами пищи, через 2 часа после них, перед сном (в 22.00), при необходимости в 3.00, 6.00 и в любое другое время.

Более эффективным методом самоконтроля является использование систем непрерывного мониторирования глюкозы. К сожалению, этот метод пока еще не получил широкого применения в нашей стране. Тем не менее, рассчитывая на более частое его применение в ближайшем будущем, мы сочли целесообразным привести таблицу соответствия гликемии в мг/дл и в ммоль/л (эти приборы обычно выражают

уровень гликемии в мг/дл) (табл. 17).

Таблица 17. Эквивалентность показателей гликемии в ммоль/л и в мг/дл

Glucosa					
mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mg/dl
0,6	10	11,7	210	22,8	410
1,1	20	12,2	220	23,3	420
1,7	30	12,8	230	23,9	430
2,2	40	13,3	240	24,4	440
2,8	50	13,9	250	25	450
3,3	60	14,4	260	25,5	460
3,9	70	15	270	26,1	470
4,4	80	15,5	280	26,6	480
5	90	16,1	290	27,2	490
5,6	100	16,7	300	27,8	500
6,1	110	17,2	310	28,3	510
6,7	120	17,8	320	28,9	520
7,2	130	18,3	330	29,4	530
7,8	140	18,9	340	30	540
8,3	150	19,4	350	30,05	550
8,9	160	20	360	31,1	560
9,4	170	20,5	370	31,6	570
10	180	21,1	380	32,2	580
10,5	190	21,6	390	32,7	590
11,1	200	22,2	400	33,3	600

Желательно, чтобы цифры гликемии не просто фиксировались в дневнике самоконтроля. Ребенок и его родители должны уметь интерпретировать полученные результаты, а также принимать при необходимости соответствующие решения об изменении характера питания, физических нагрузок, доз лекарственных препаратов.

Подростку, образованному в вопросах диабетологии, в отдельных случаях можно разрешить самостоятельное изменение доз сахароснижающих препаратов и вносить коррекции в питание с учетом результатов самоконтроля.

Для лучшей ориентации в вопросах компенсации диабета пациент может использовать следующую таблицу (табл. 18).

Ребенка старшего возраста можно научить самостоятельному определению кетонурии, в случае СД2 - измерению АД.

Таблица 18. Соответствие уровня HbA1c среднесуточному содержанию глюкозы в плазме крови

Уровень HbA1c, %	Среднее содержание глюкозы в плазме, ммоль/л
6	7,5
7	9,5
8	11,5
9	13,5
10	15,5
11	17,5
12	19,5

Ожирение

Ожирение - это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме. Это - многофакторное заболевание, развивающееся в результате воздействия генетических и внешнесредовых факторов.

Данным заболеванием в европейских странах страдает 15 млн. детей и подростков (Health in the European Union. Trends and analysis. ВОЗ, 2009). Согласно данным ВОЗ, в мире к 2025 г. ожирением будет страдать 70 млн детей до 5 лет.

По данным Ахментаевой Д.А., в Алматы избыточная масса тела встречается у 11% школьников, ожирение – у 18%.

Наиболее часто в детстве наблюдается конституционально-экзогенное ожирение, вызванное избыточным поступлением калорий, снижением физической активности и генетической предрасположенностью.

В детском и подростковом возрасте встречается также ятрогенное ожирение, вызванное применением особых лекарственных препаратов, таких как глюкокортикостероиды, антидепрессанты, нейролептики, противоэпилептические.

Часть случаев ожирения связана с органическим повреждением головного мозга (опухоли гипоталамуса и ствола мозга, травмы черепа, инсульт) и эндокринными заболеваниями (эндогенный гиперкортицизм, гипотиреоз и др.).

Классификация ожирения у детей (В.А. Петеркова, О.В. Васюкова, 2014)

1. По этиологии:
   - простое (конституционально-экзогенное, идиопатическое);
   - гипоталамическое;
   - ожирение при эндокринных заболеваниях (гиперкортицизме, гипотиреозе и др.);
   - ожирение ятрогенное;
   - моногенное ожирение;
   - синдромальное ожирение.
2. По наличию осложнения и коморбидных состояний:
   - нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак, инсулинорезистентность, сахарный диабет);
   - неалкогольная жировая болезнь печени (жировой гепатоз и стеатогепатит как наиболее часто встречающиеся у детей состояния);
   - дислипидемия; артериальная гипертензия;
   - задержка полового развития;
   - ускоренное половое развитие;
   - синдром гиперандрогении;
   - синдром апноэ-гипопноэ;
   - нарушения опорно-двигательной системы (болезнь Блаунта, остеоартрит, спондилолистез и др.);
   - желчнокаменная болезнь.
3. По степени ожирения:
   - SDS ИМТ 2,0–2,5 — I степень;
   - SDS ИМТ 2,6–3,0 — II степень;
   - SDS ИМТ 3,1–3,9 — III степень;
   - SDS ИМТ ≥4,0 — морбидное.

Согласно рекомендациям ВОЗ, нормальная масса тела соответствует ИМТ в пределах ± 1,0 SDS, избыточная масса тела - от +1,0 до +2,0 SDS. Ожирение у детей и подростков должно быть диагностировано при ИМТ, равном или превышающем +2,0 SD.

Лечение

При лечении следует придерживаться комплексного подхода, ориентированного на тесное взаимодействие врача с ребенком и его семьи и основанного на понимании многофакторности ожирения.

Основными методами лечения ожирения у детей являются: диетические мероприятия, повышение физической активности и применение медикаментов.

Важно отметить, что все эти методы являются средствами предупреждения развития и прогрессирования ИР.

Сегодня во всем мире с учетом физиологических особенностей детского организма при ожирении у детей рекомендуется нормокалорийный рацион с достаточным для данного возраста количеством белков, углеводов, витаминов, микроэлементов и необходимым минимумом жиров. Другие варианты диет - гипокалорийная, кетогенная, низкожировая, со сниженным гликемическим индексом, могут применяться по показаниям.

Особое внимание уделяется расширению аэробной физической активности. Наиболее эффективны систематические бег, плавание, езда на велосипеде, занятия аэробикой, лыжи и т.д..

Однако применяя только немедикаментозные методы лечения (даже на фоне снижения массы тела), не всегда удается компенсировать нарушения липидного и углеводного обменов и уменьшить ИР и ГИ. Так, по данным Национального института здоровья США, у пациентов, похудевших с помощью диеты и физической нагрузки, в 30-60% случаев в течение первого года масса тела возвращается к исходной, а через 5 лет – почти у всех.

Наши исследования также показали, что назначение детям с ожирением субкалорийной диеты в сочетании с физическими нагрузками в качестве самостоятельного метода лечения малоэффективно. Вероятно, это связано с отсутствием у большинства детей самодисциплины, а также мотивации на длительное исключение или ограничение привычных продуктов питания, в первую очередь, сладких, мучных блюд, жареного.

Подросткам 12 лет и старше в дополнение к модификации образа жизни возможно назначение фармакотерапии. В феврале 2023 г. FDA одобрено применение у подростков с ожирением в возрасте 12 лет и старше препарата Семаглутид 2,4 мг/неделю.

Эффективность препарата оценена в 68-недельном, двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом, многоцентровом исследовании, включившем 201 подростка в возрасте 12 лет и старше с ИМТ, соответствующим 95-му процентилю. Использование семаглутида у наблюдавшихся пациентов привело к статистически значимому снижению ИМТ в сравнении с группой плацебо [Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity].

Кроме того, при ожирении у детей старше 10 лет успешно используется препарат периферического действия – орлистат. Эффективность его связана со способностью подавлять всасывание продуктов расщепления жира в тонком кишечнике. Применяется в дозе 120 мг 3 раза в день с основными приемами пищи.

Подросткам 13 лет и старше с морбидным ожирением возможна консультация хирурга с целью решения вопроса о бариатрическом вмешательстве. Хирургическое лечение может быть рекомендовано подросткам с морбидным ожирением при следующих условиях:

- ✓ИМТ >35 кг/м^2 в сочетании с тяжелыми осложнениями (неалкогольный стеатогепатит, СД2, синдром обструктивного апноэ во сне, болезнь Блаунта, тяжелая артериальная гипертензия);
- ✓ИМТ >40 кг/м^2 (SDS ИМТ > 4,0 для данного пола и возраста) независимо от наличия осложнений;
- ✓завершенное или близкое к завершению физическое развитие (частичное или полное закрытие зон роста), достижение 4–5 стадий полового развития по шкале Таннера.
- ✓документально подтвержденная неэффективность консервативных методов лечения ожирения в течение 12 мес в специализированных центрах.
- ✓отсутствие психических заболеваний и расстройств пищевого поведения (в том числе обусловленных наличием синдромальных и гипоталамических форм ожирения).
- ✓готовность/способность подростка и членов его семьи к длительному и регулярному послеоперационному динамическому наблюдению [Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В. Клинические рекомендации «Ожирение у детей», 2021].

ЗАБОЛЕВАНИЯ ГИПОТАЛАМО – ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

Физиология системы гипоталамус –гипофиз

Гипоталамо-гипофизарная система (ГГС) – единая интегрированная система, играющая очень важную роль в поддержании постоянства внутренней среды организма (гомеостаза). ГГС состоит из двух отделов: гипоталамуса и гипофиза (рис. 22).

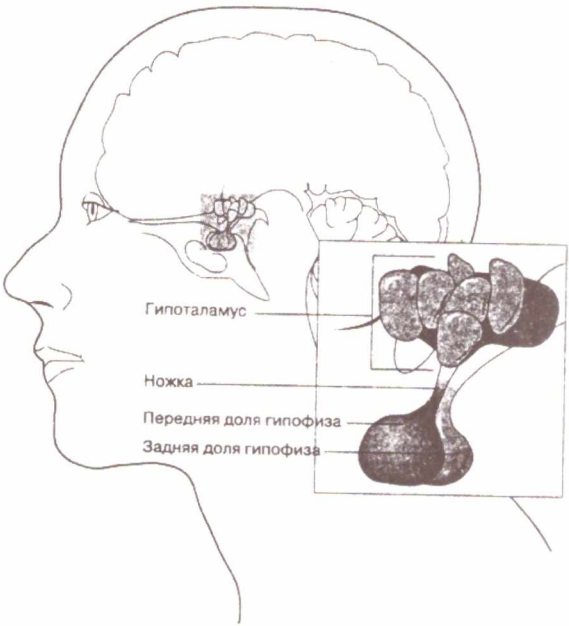


Рисунок 22. Анатомическое расположение гипоталамо-гипофизарной области

Гипоталамус (подбугровая область) является частью промежуточного мозга (диэнцефалона), в который входят также зрительные бугры (thalami optici). Располагается гипоталамус в средней черепной ямке непосредственно над турецким седлом, в котором находится гипофиз.

Основная функция гипоталамуса заключается в обеспечении адаптивных реакций организма в ответ на постоянно меняющиеся возде-

йствия внешней среды.

Гистологически гипоталамус состоит из 32 пар ядер - скоплений нейроцитов, осуществляющих регуляцию вегетативной нервной системы (тонус сосудов, пищеварение, сердечная деятельность, мочевыделение и т.д.), обмена веществ, синтеза и секреции гормонов (рис. 23). Кроме того, здесь же расположены центры насыщения, голода, жажды, терморегуляции, сна и бодрствования, настроения.

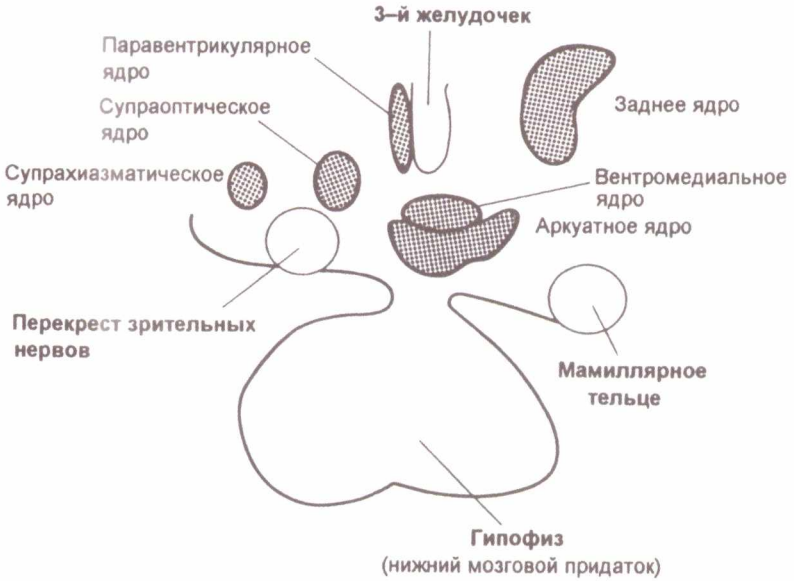


Рисунок 23. Ядра гипоталамуса

Все известные гормоны гипоталамуса – полипептиды за исключением допамина, который представляет собой модифицированную молекулу тирозина. Синтез их происходит в гипоталамических нейронах, секреция осуществляется в пульсирующем режиме в периваскулярное пространство фенестрированной капилярной системы, которая обеспечивает их доставку в переднюю долю гипофиза.

Гормоны гипоталамуса подразделяются на две категории: рилизинг-гормоны, стимулирующие высвобождение гормонов гипофиза (табл. 19), и ингибиторы, подавляющие их секрецию.

Рилизинг-гормоны гипоталамуса специфичны, каждый из них стимулирует выработку определенного гормона передней доли гипофиза. Точки приложения либеринов и тропных гормонов гипофиза

Таблица 19. Номенклатура гипоталамических рилизинг-гормонов

Тривиальное название	Описательное название
Тиролиберин	тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ)
Гонадолиберин	гонадотропин-рилизинг-гормон (ГРГ, ЛГ/ФСГ РГ)
Кортиколиберин	кортикотропин-рилизинг –гормон (КРГ, АКТГ РГ)
Соматолиберин (соматокринин)	соматотропин-рилизинг-гормон, (СРГ, ГР-РГ)

Таблица 20. Взаимосвязь рилизинг-гормонов гипоталамуса и аденогипофизарных гормонов с периферическими железами и тканями

Рилизинг-гормон гипоталамуса	Гормон-мишень передней доли гипофиза	Точки приложения гормонов аденогипофиза
тиреотропин-рилизинг-гормон	тиреотропин (ТТГ), пролактин (ПРЛ)	щитовидная железа, грудные железы
гонадотропин-рилизинг-гормон	лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликуло-стимулирующий гормон (ФСГ)	яички, яичники
кортикотропин-рилизинг-гормон	кортикотропин (КТГ, АКТГ)	кора надпочечников
соматотропин-рилизинг-гормон	соматотропин (гормон роста, ГР)	костная, мышечная ткани и др.

представлены в таблице 20.

Ингибирующие гормоны гипоталамуса представлены соматостатином и дофамином. Соматостатин является ингибитором не только соматотропина, но и кортикотропина, тиреотропина, пролактина. Дофамин же подавляет выработку пролактина.

Два гормона, вырабатывающиеся в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса - антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин) и окситоцин, имеют в качестве точек приложения канальцевый аппарат почек и миометрий соответственно.

АДГ способствует реабсорбции воды в дистальных отделах почечных канальцев и собирательных трубочках. Другое его название – вазопрессин возникло в связи с тем, что данный гормон способен вызывать

спазм сосудов. Однако данное его действие в физиологических условиях не проявляется, он оказывает данный эффект лишь при резком снижении объема циркулирующей крови.

Окситоцин стимулирует сокращение матки во время родов и в послеродовом периоде.

Гипофиз располагается в турецком седле. Он состоит из двух долей: передней и задней. Непосредственно над седлом (под гипоталамусом) расположен зрительный перекрест. Гипофиз соединяется с гипоталамусом посредством гипофизарной ножки, которая в основном состоит из аксонов нейронов задней доли гипоталамуса. Эти аксоны образуют структурную основу для портального венозного сплетения, доставляющего гипоталамические гормоны в переднюю долю гипофиза.

Гипофизарная ножка, соединяющая гипоталамус и гипофиз, проходит через мембрану – диафрагму седла, которая отделяет гипофиз от лежащего выше гипоталамуса и представляет собой складку менингеальной оболочки.

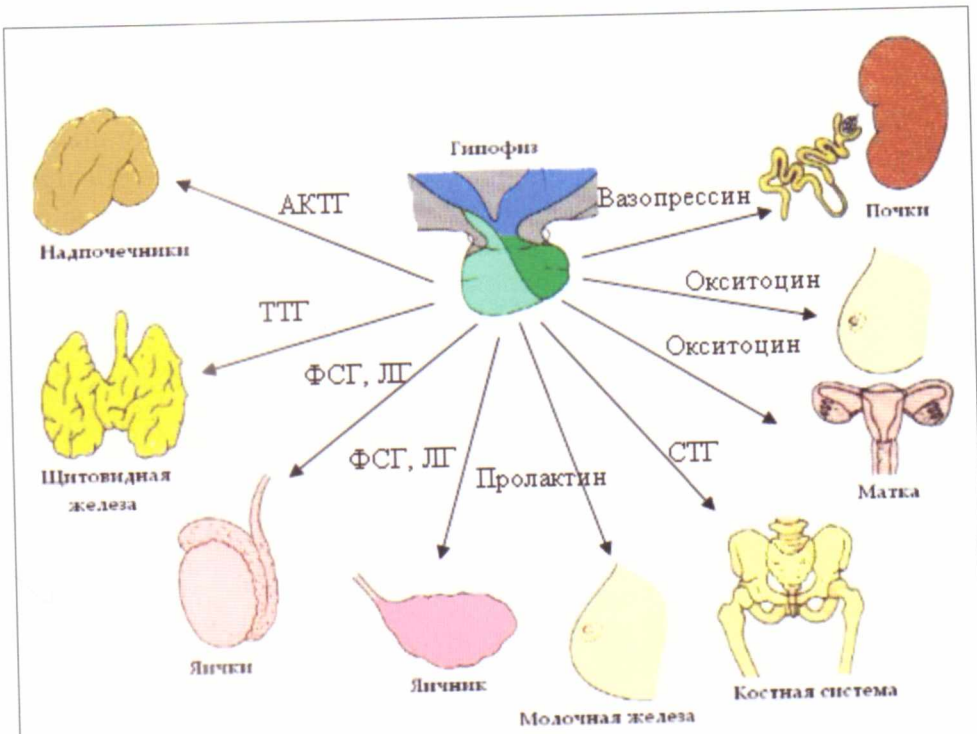


Рисунок 24. Гипоталамо-гипофизарная система и органы-мишени

Сам гипофиз не покрыт менингеальной оболочкой, но он омывается спинномозговой жидкостью и в ней обнаруживаются гормоны передней доли гипофиза.

Передняя доля гипофиза (аденогипофиз) является местом выработки так называемых тропных гормонов (рис. 24).

ТТГ стимулирует синтез гормонов щитовидной железы (все 4 фазы). ЛГ у мужчин стимулирует клетки Лейдига в яичках к выработке тестостерона, у женщин вызывает овуляцию, способствует формированию желтого тела и имплантации плодного яйца в матке. ФСГ у мужчин стимулирует сперматогенез, у женщин – развитие фолликулов. АКТГ в качестве точек приложения имеет пучковую и сетчатую зоны коры надпочечников, стимулируя в них выработку кортизола и андрогенов соответственно. СТГ стимулирует в хрящевых зонах трубчатых костей преобразование хондроцитов в остеобласты, а также способствует увеличению размеров мышечных волокон. ПРЛ стимулирует выработку молока у женщин в послеродовом периоде.

Клетки аденогипофиза, вырабатывающие тропные гормоны, называются соответственно тирео-, гонадо-, кортико-, сомато-, пролактотрофами.

Задняя доля (нейрогипофиз) является продолжением гипоталамуса и имеет исключительно невральное происхождение. Она не обладает гормональной активностью и является резервуаром для поступающих сюда из гипоталамуса окситоцина и вазопрессина (рис.25).

Гипоталамус и гипофиз расположены вне гематоэнцефалического барьера, что позволяет им реагировать на концентрации циркулирующих в крови гормонов и других компонентов крови, а гормональным продуктам гипоталамуса и гипофиза легко попадать в кровеносную систему.

Регуляция деятельности гипоталамо-гипофизарной системы осуществляется по принципу обратной связи (+/- взаимодействие). Различают следующие виды обратной связи: длинную – между гипоталамусом и гипофизом, с одной стороны, и периферическими эндокринными железами, с другой; короткую – между гипоталамусом и гипофизом; ультракороткую - внутри гипоталамуса.

Суть механизма обратной связи заключается в следующем: низкие концентрации гормонов периферических желез стимулируют выработку гормонов гипоталамуса и гипофиза, высокие, наоборот, подавляют.

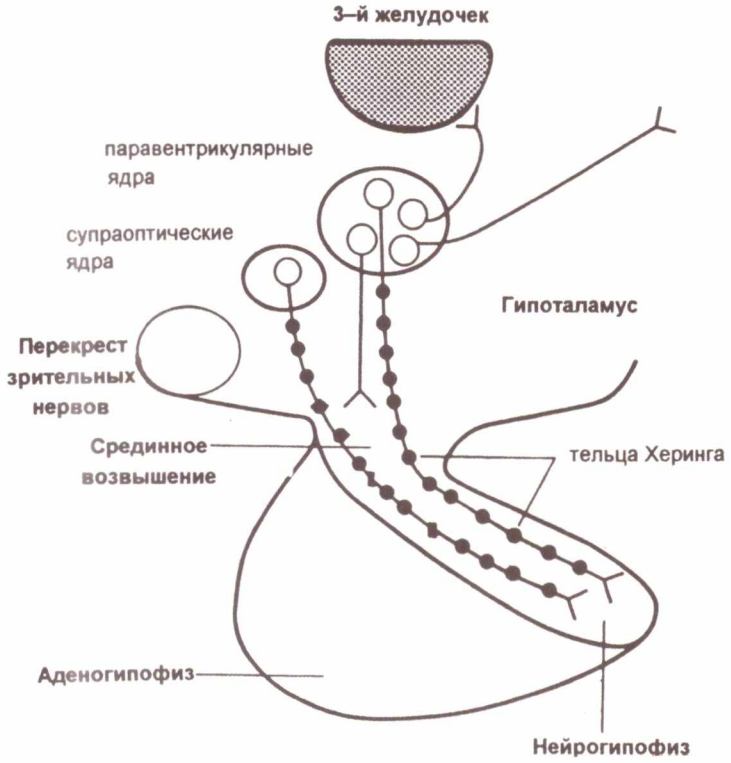


Рисунок 25. Задняя доля гипофиза (нейрогипофиз)

Существование ультракороткой связи проявляется при создании в крови сверхвысоких уровней гипоталамических гормонов, которые подавляют гормональную активность гипоталамуса.

В регуляции деятельности гипоталамуса, помимо механизма обратной связи, большую роль играют нейротрансмиттеры (НТ). НТ (посредники) – химические передатчики сигналов между нейронами и от нейронов на эффекторные (исполнительные клетки). НТ регулируют деятельность ядер гипоталамуса, ответственных за сон, бодрствование, выделение тропных гормонов гипофиза, вегетативные функции, эмоции, поведение и др. Именно НТ создают возможность объединения отдельных нейроцитов в целостностный головной мозг и выполнения им многообразных функций.

К НТ, влияющим на деятельность гипоталамуса, относятся: катехоламины, серотонин, вазоактивный интестинальный пептид, ацетилхо-

лин, эндорфины, дофамин, гистамин, γ-аминомаслянная кислота, индоламины, энкефалины, грелин.

Следует отметить высокую подверженность гипоталамо-гипофизарной области различным повреждениям. Это обусловлено богатством кровоснабжения и высокой проницаемостью сосудов, соседством с ликворной системой, а также с носоглоточной областью, наличием с последней общего кольца крово- и лимфообращения.

Выработка гипоталамических и аденогипофизарных гормонов подвержена циркадному (суточному) ритму. Роль своеобразных внутренних часов, регулирующих выработку гормонов, играют супраоптические (супрахиазматические) ядра, которые реагируют на уровень в организме мелатонина. Выработка последнего в эпифизе подвержена влиянию физической активности, сна, светового воздействия и т.д.

Доказано, что пик секреции СТГ приходится на первые часы ночного сна, пролактина – на весь период ночного сна, ТТГ – на утро, кортикотропина – на ранние утренние часы (рис. 26).

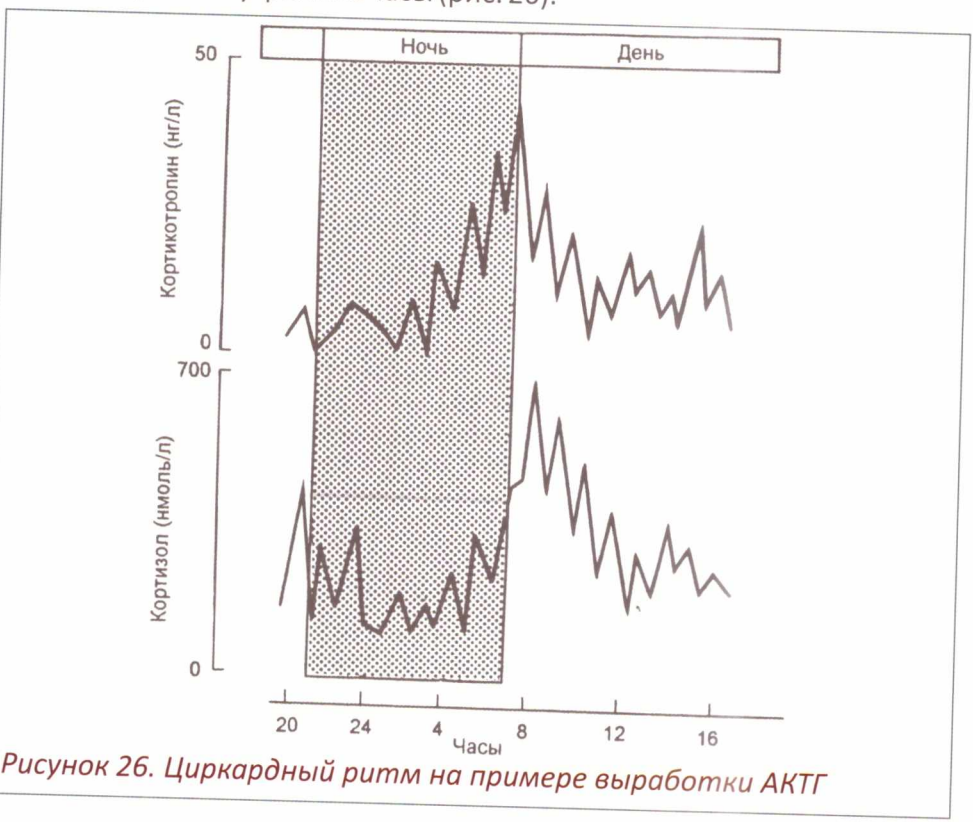


Рисунок 26. Циркардный ритм на примере выработки АКТГ

Нарушения роста

Физиология процессов роста

Окончательный (конечный) рост человека определяется воздействием ряда факторов: экзогенных и эндогенных.

К экзогенным относятся: характер питания, эмоциональный фон ребенка, физическая активность, продолжительность ночного сна.

Для осуществления нормальных темпов роста рацион ребенка должен включать в себя все известные пищевые ингредиенты: белки, жиры, углеводы, минеральные соли, витамины соответственно возрастным потребностям. Благоприятный эмоциональный фон ребенка определяет выработку в достаточном количестве эндорфинов (гормонов настроения), которые стимулируют синтез в головном мозге нейропептида грелина. Последний является активным стимулятором синтеза гормона роста – СТГ. Достаточная физическая активность, как и полноценный сон также являются физиологическими стимуляторами синтеза и секреции СТГ.

Из эндогенных факторов следует назвать: наследственность, уровень выработки анаболических гормонов, в первую очередь, СТГ (ГР), тиреоидных и половых гормонов, а также инсулин.

Наследственность определяет ~90% конечного роста.

Исследования на близнецах показали, что у однояйцовых близнецов различия среднего конечного роста составляют < 2 см, у разнояйцовых ≥ 5 см.

На рисунке 27 отражено влияние отдельных факторов, стомулирующих рост, в различные возрастные периоды.

СТГ вырабатывается в соматотрофах аденогипофиза. Следует отметить, что закладка у плода соматотрофов, как и других клеток гипофиза, обусловлена присутствием соответствующих генов, из которых наиболее изученными являются Pit-1 и Prop-1 (рис. 28).

Выработка ГР стимулируется соматолиберином. Свой эффект на периферии ГР осуществляет благодаря медиаторам (посредникам) – соматомединам (ИРФ-I, ИРФ-II), главным из которых является ИРФ-I. Последний синтезируется в печени под влиянием соматотропина.

СТГ, помимо стимулирующего влияния на кости и поперечно-

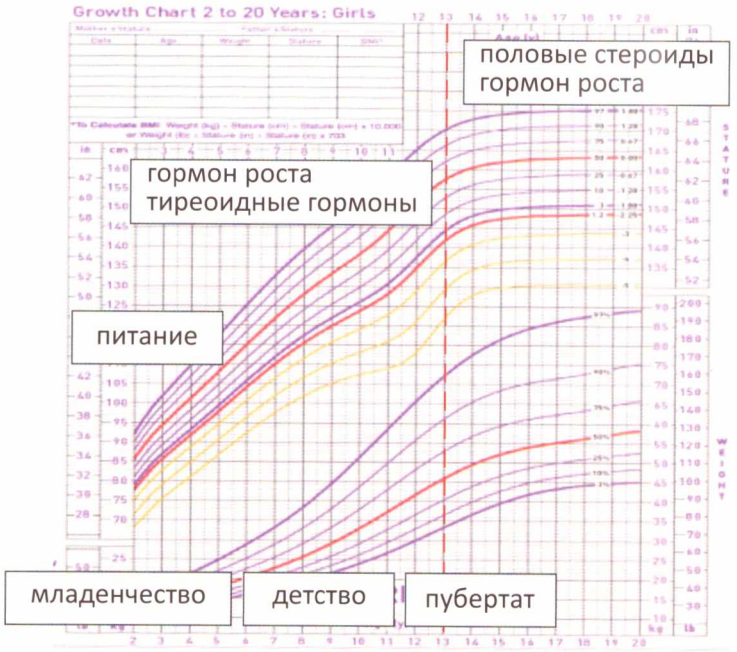


Рисунок 27. Влияние отдельных факторов, стомулирующих рост, в различные возрастные периоды

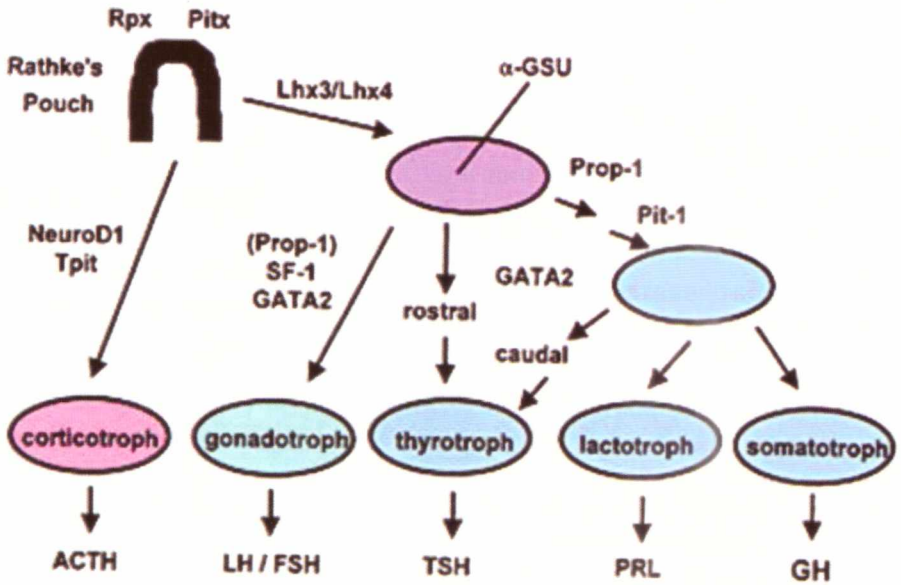


Рисунок 28. Факторы транскрипции, участвующие в развитии гипофиза у плода

полосатую мускулату, оказывает выраженное воздействие на обмен веществ. Стимулируя гликогенолиз и глюконеогенез, он повышает уровень глюкозы в крови. Кроме того, он оказывает белковосинтетический и липолитический эффекты, способствует повышению иммунитета (рис. 29).

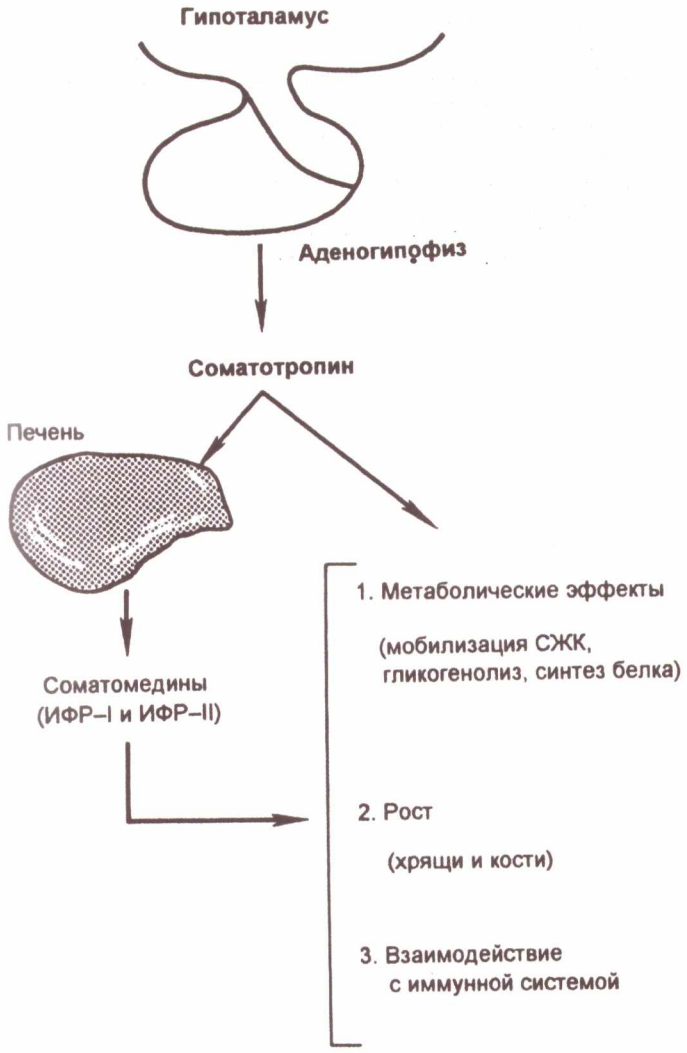


Рисунок 29. Эффекты соматотропина

Выработка ГР подчинена механизму обратной связи: высокие уровни ИРФ-I в крови подавляют его секрецию, низкие стимулируют (рис. 30).

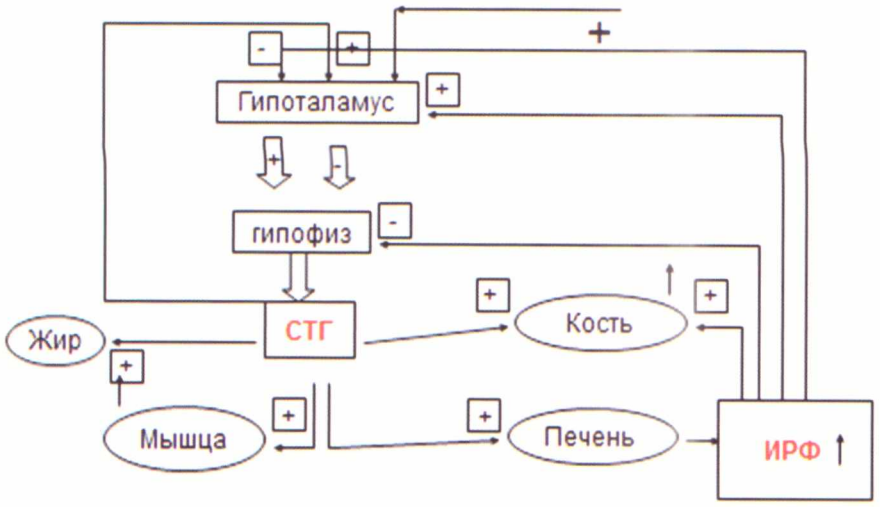


Рисунок 30. Ось СТГ/ИРФ-1, обратной связи и действие

Следует отметить, что способность перечисленных выше гормонов стимулировать процессы роста на протяжении жизни ребенка меняется. Так, в периоде внутриутробного развития основным стимулятором роста является ИРФ-I (а не хорионический соматомамматропин, как считалось ранее). В первые годы жизни рост ребенка во многом зависит от тиреоидных гормонов, которые оказывают ростовой эффект, стимулируя секрецию ГР. Начиная с периода полового развития, наибольший вклад в осуществление процессов роста вносят половые гормоны. ГР активен на протяжении всего периода детства.

Средняя длина тела новорожденного составляет 50 см. После рождения темпы роста ребенка в разные периоды жизни неодинаковы. Наиболее интенсивный рост происходит на первом году: к годовалому возрасту рост ребенка увеличивается на 50%, т.е. примерно на 25 см. На втором году прибавка роста составляет 13% от роста при рождении, на 3-5 году - 6-8 см в год. Ответственными за процессы роста в данный период времени являются тиреоидные гормоны, СТГ и ИРФ-I. Причем, показатели роста у детей обоего пола в этот период примерно одинаковые.

Следует отметить, что и СТГ, и тиреоидные гормоны, помимо стимуляции роста, способствуют дифференциации костной ткани, т.е. прогрессированию так называемого костного возраста.

В периоде полового развития рост детей резко ускоряется, в связи с

Таблица 20а. Средние показатели темпов роста у здоровых детей

При рождении	48- 50 см
1-й год	25 см/год
2- 3-й год	12,5 см/год
4 года-до пубертата	5-6,5 см/год
пубертат девочки мальчики	 8,3 см/год 9,5 см/год

чем существует понятие пубертатного скачка в росте. Последний у девочек происходит примерно на 2 года раньше, чем у мальчиков. Максимальная скорость роста у девочек наблюдается в 11,5-12 лет, у мальчиков – в 13-14 лет. Среднегодовая прибавка в росте у девочек в этот период составляет 8 см, у мальчиков - 10 см. Причем, и у мальчиков, и у девочек резкое ускорение роста в пубертатном периоде осуществляется в первую очередь благодаря эстрогенам (табл. 20а, рис. 31).

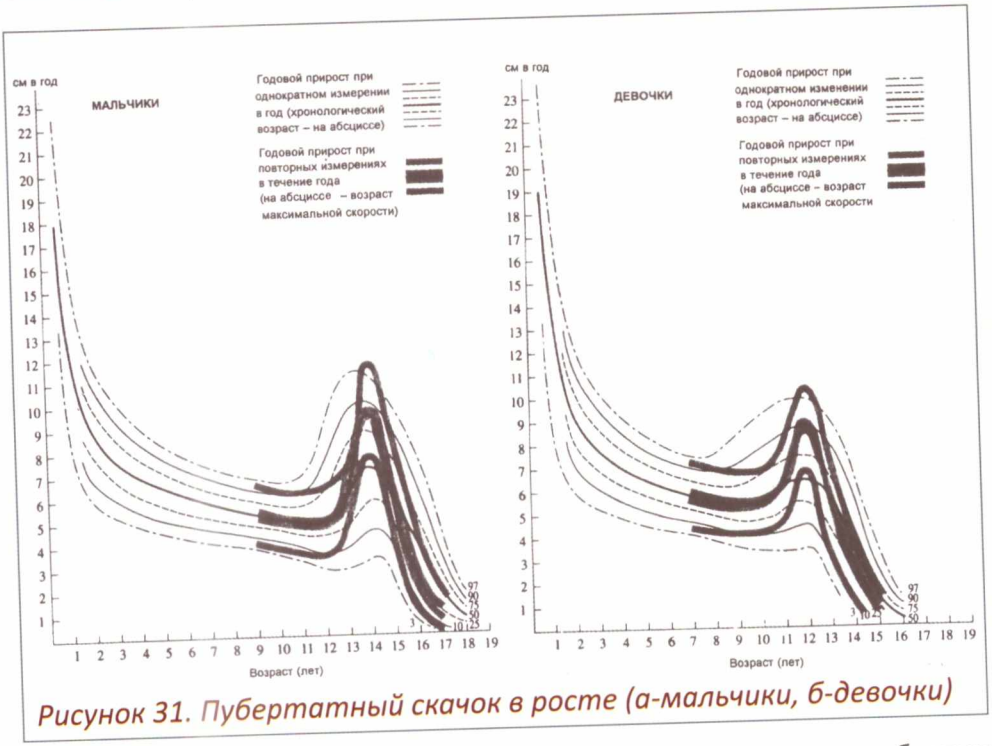


Рисунок 31. Пубертатный скачок в росте (а-мальчики, б-девочки)

В связи с тем, что половые гормоны, стимулируя рост трубчатых костей в длину, одновременно способствуют закрытию зон роста, после

достижения ростового пика темпы роста снижаются до 2,5-1 см в год. Полное закрытие зон роста и прекращение роста у девочек происходит в среднем к 16, у мальчиков - к 18 годам.

Окончательный (конечный) рост ребенка в многом зависит от роста родителей.

Ниже приведены формулы для расчета прогнозируемого роста ребенка.

Формула для мальчиков: рост отца + рост матери / 2 + 7 см,

для девочек: рост отца + рост матери / 2 - 7 см.

Секреция СТГ гипофизом имеет пульсирующий характер с выраженным суточным ритмом (рис.32). Основное количество СТГ секретируется в ночное время - в начале глубокого сна. Это особенно выражено в детстве. Секреция гормона отличается половыми различиями. Максимально эти различия проявляются в период полового созревания.

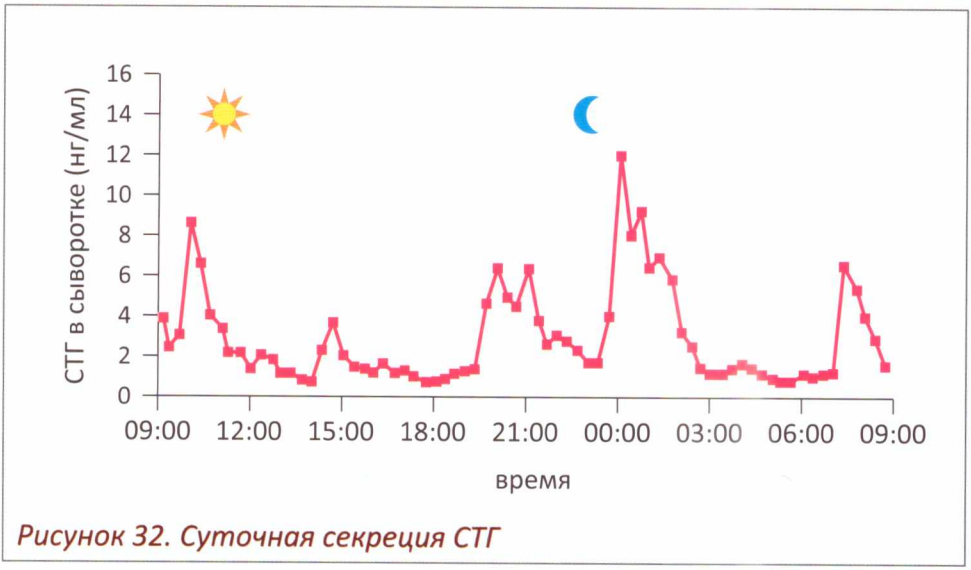


Рисунок 32. Суточная секреция СТГ

Секреция СТГ также зависит от возраста. Максимальное его количество синтезируется в период быстрого роста в детстве, особенно в пубертате. В возрасте до 24 лет, выработка его хотя и несколько снижается, однако остается достаточно высокой, способствуя наибольшему приросту мышечной и костной массы. После 30 лет секреция СТГ снижается на 10-14% каждые 10 лет (рис. 33). Происходит также снижение амплитуды секреторных импульсов, однако их частота остается прежней.

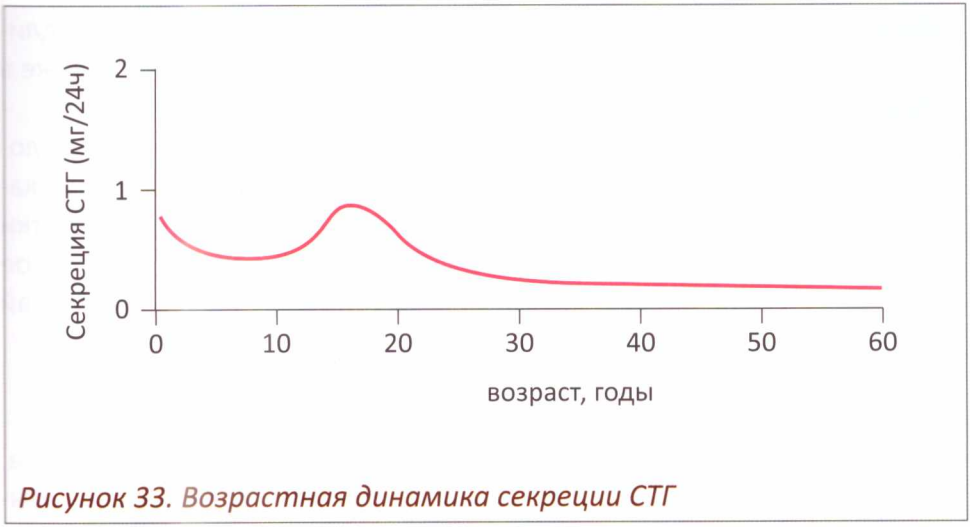


Рисунок 33. Возрастная динамика секреции СТГ

Для определения роста и его скорости обычно пользуются стандартными кривыми.

Для оценки соответствия роста исследуемого ребенка референсным значениям используют коэффициент стандартного отклонения (SDS, standard deviation score), отражающий число стандартных (сигмальных) отклонений в разнице между референсным и измеренным значением.

SDS рассчитывается по формуле:

SDS роста = (x-X)/SD,

где x - рост ребенка, X – средний рост для данного хронологического возраста и пола, SD – стандартное отклонение роста для данного хронологического возраста и пола.

Приведенные процентили отражают вероятность распределения показателя (например, 90 процентиль указывает на то, 90% нормального детского населения имеют показатели роста или его скорости ниже данной величины).

Существуют также графики с указанием отклонений одного, двух и трех SD в ту и другую сторону (плюс и минус). С клинической точки зрения колебания от плюс 2 SD до минус 2 SD соотвествуют диапозону от 3 до 98 перцентиля.

В идеале измерение роста должно проводиться постоянным работником с помощью качественных ростомеров. Для точности измерения

ребенок должен быть «растянут» до полной «физиологической длины», т.к. тонус мышц, который может быть совершенно разным даже в разное время дня, сильно влияет на результат.

При измерении роста ребенок должен занимать правильное положение. Стопы должны касаться друг друга и быть максимально прижаты к полу. Ребенок должен стоять так, чтобы пятки, ягодицы и лопатки касались задней стенки ростомера. Голова должна занимать такое положение, чтобы воображаемая линия, соединяющая нижний край глазницы и козелок уха, располагались горизонтально.

Низкорослость

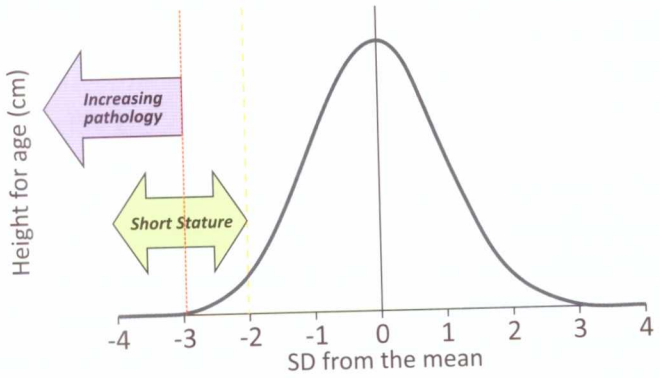
Низкорослость – это снижение роста <–2 SDS для данного возраста, пола и стадии пубертата по отношению к соответствующей референтной популяции

Показатель стандартного отклонения для роста (SDS) равен разнице между измеренным ростом и средним ростом в популяции в соответствии с полом и возрастом. SDS указывает количественно стандартные отклонения, в соответствии с которым рост ребенка отличается от средней величины в популяции.

Short Stature: height < - 2 SDS
Very short stature: height < - 2.5 SDS Severe Short Stature: height < - 3 SDS

Диагноз низкорослости устанавливают при отставании длины тела ребенка от средних показателей более чем на 2 SD (рис. 34).

Разнообразие факторов, влияющих на процессы роста, определяет многообразие клинических форм задержки роста у детей и подростков, что нашло отражение в в классификации Savage M.O. et al., 2016.



Низкорослость - это снижение роста <-2 SDS для данного возраста, пола и стадии пубертата по отношению к соответствующей референтной популяции.

Показатель стандартного отклонения для роста (SD5) равен разнице между измеренным ростом и средним ростом в популяции в соответствии с полом и возрастом.

SDS указывает количественно стандартные отклонения, в соответствии с которым рост ребенка отличается от средней величины в опуляции.

Short Stgture: height < 2 SDS Very short stature: height < - 2.5 SDS Severe Short Stature: height < - 3 SDS

SDS. standard deviation score SD standard devation

Barg P. Pec Endecnnol Rev 2008;5(Suppl 3):841-6

Рисунок 34. Определение низкорослости

Классификация низкорослости [Savage M.O. et al., 2016]

A. Первичные нарушения роста

1. Клинически описанные синдромы: Тернера, Нунан, Сильвера-Рассела и др.
2. ЗВУР: идиопатическая, пренатальные инфекции, алкоголизм, лекарства и др.
3. Скелетные дисплазии: ахондроплазия, гипохондродисплазия и др.

B. Вторичные нарушения роста

1. Плохое питание
2. Нарушения органов и систем: почек, легких, сердца
3. Дефицит ГР (соматотропная недостаточность): идиопатический, генетический, ассоциированный с синдромами, приобретенный
4. Первичный дефицит ИРФ-1 и резистентность к ИРФ-1: рецептора ГР/или дефекты ГР-сигнальной трансдукции
5. Эндокринные заболевания: гипотиреоз, синдром Кушинга и др.
6. Психосоциальные: эмоциональная депривация, нервная анорексия и др.

7. Ятрогенные: глюкокортикоиды, радиационное воздействие и др.
С. Идиопатическая низкорослость
1. Семейная
2. Несемейная.

Чаще всего отставание в росте (низкорослость, нанизм) обусловлено конституциональными особенностями роста и развития ребенка. Наиболее же тяжелые варианты низкорослости, вызванные дефицитом СТГ, встречаются редко. По данным профессора Касаткиной Э.П. (2005), на долю пациентов с соматотропной недостаточностью приходится не более 8-9% от общего количества низкорослых детей.

Соматотропная недостаточность

Низкорослость, обусловленная дефицитом СТГ, встречается в популяции с частотой 1 случай на 15 000 детей. У девочек заболевание наблюдается в 2,5 раза чаще, чем у мальчиков. У 70-80% таких детей отставание в росте начинает проявляться в возрасте от 3 до 5 лет. Окончательный рост больного с дефицитом СТГ обычно не превышает 130 см у женщин и 150 см у мужчин.

Дефицит выработки СТГ может быть изолированным, однако в ряде случаев он может сочетаться с недостаточностью выработки других тропных гормонов: АКТГ, гонадотропных гормонов, ТТГ. Причем, в момент диагностики заболевания нередко обнаруживается лишь дефицит СТГ, недостаток других тропных гормонов может проявиться позже.

Этиология соматотропной недостаточности

Врожденные формы

I. Наследственный дефицит ГР

1. Изолированная недостаточность ГР:

• Дефект гена гормона роста (Gh1)
- тип I A (аутосомно-рецессивный)
- тип I B (аутосомно-рецессивный)
- тип II (аутосомно-доминантный)
- тип III (сцепленный с Х-хромосомой)
• Дефект гена рецептора ГР-РГ

• Другие формы

2. Множественная недостаточность гормонов аденогипофиза:

• Дефект гена Pit-1
• Дефект гена Prop-1
• Другие формы

приобретенные формы

I. Опухоли гипоталамо-гипофизарной области

• Краниофарингиома
• Герминома
• Аденома гипофиза
• Гамартома

II. Опухоли головного мозга вне гипоталамо-гипофизарной области

• Астроцитома
• Эпендимома
• Глиома
• Медуллобластома
• Назофарингеальные опухоли

III. Результат терапии внечерепных опухолей

• Лейкоз
• Лимфома
• Солидные опухоли

IV. Другие причины

• Травма черепа
• Нейроинфекция
• Гидроцефалия
• Гранулематоз
• Гистиоцитоз
• Сосудистые аномалии

II. Врожденные пороки развития ЦНС

• Синдром пустого турецкого седла
• Дисплазия гипофиза

• Арахноидальная киста
• Врожденная гидроцефалия
• Септооптическая дисплазия (синдром Де Морсье)

III. Сочетание с другими наследственными заболеваниями

(панцитопения Фанкони, синдром Ригера и др.), пренатальными инфекциями (краснуха).

IV. Периферическая нечувствительность к ГР

• Синдром Ларона (дефект гена рецептора ГР)
• Дефект гена ИРФ-1
• Карликовость пигмеев
• Биологически неактивный ГР.

Клиническая картина соматотропной недостаточности

Подозрение на наличие у ребенка дефицита гормона роста должно возникать при обнаружении выраженного отставания в росте (> 3 сигмальных отклонений от нормы), низких темпов роста (не более 2 см в год). Телосложение детей при этом пропорциональное. Отмечается значительно отставание костного возраста от хронологического: соотношение костного и хронологического возраста < 0,9.

При сопутствующем дефиците других тропных гормонов, помимо низкорослости, отмечаются симптомы, например, гипотиреоза, гипогонадизма, надпочечниковой недостаточности (рис. 35).

Для выявления у пациента дефицита гормона роста нецелесообразно исследовать базальный уровень СТГ в связи с тем, что даже у здорового ребенка его значения могут значительно варьировать.

Диагноз СТГ-недостаточности требует проведения комплексного обследования, включающего следующие методы:

✓ МРТ гипоталамо-гипофизарной области с контрастированием;
✓ определение генов, ответственных за закладку и функционирование соматотрофов (Prop-1, Pit-1);
✓ рентгенографию левой кисти с лучезапястным суставом с целью определения костного возраста ;
✓ исследование уровня ИРФ-1 в крови;
✓ проведение стимуляционных тестов, направленных на выявление резервных возможностей гипофиза по секреции СТГ.

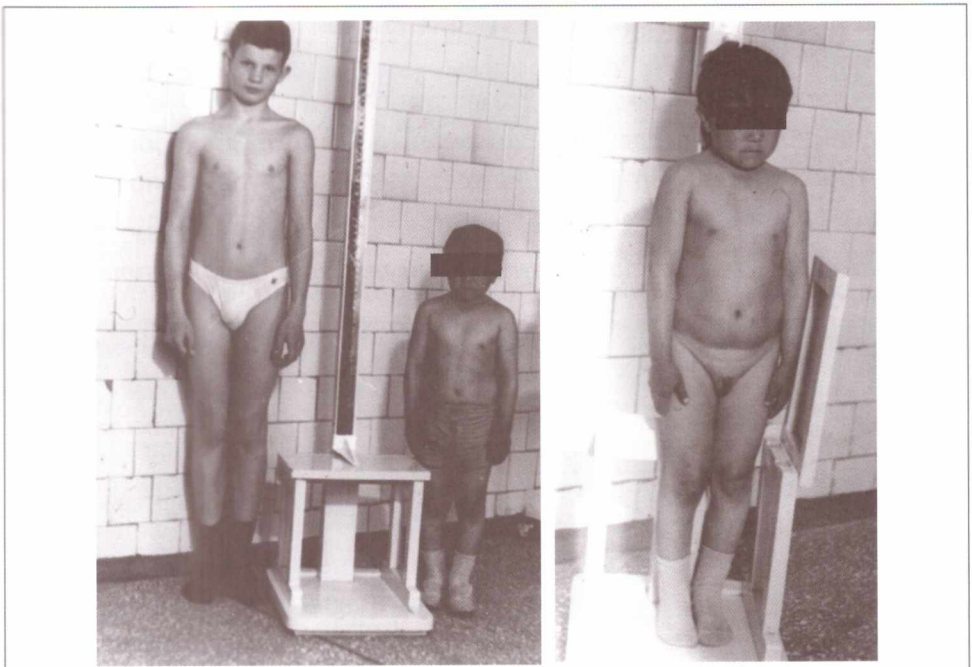


Рисунок 35. Соматотропная недостаточность (пангипопитуитаризм) у мальчика 13 лет (справа)

У детей раннего возраста (до 3 лет) вследствие плохой переносимости функциональных проб на определение уровня СТГ в крови исследование уровня ИРФ-1 в крови является единственным методом диагностики и дефицита СТГ.

Проведение стимуляционных проб на содержание СТГ в крови основано на том, что помимо физиологических стимуляторов секреции гормона роста (ночной сон, физическая нагрузка), известны фармакологические средства, повышающие выброс гормона в кровь: клонидин (клофелин), инсулин, L-Дофа и др.

Перед проведением стимуляционных проб необходимо обязательное исследование функции щитовидной железы. Причем, при соматотропной недостаточности более информативным является определение уровня свободного Т4 в крови, нежели исследование ТТГ. Дело в том, что по нашим данным (Нурлыкаимова Ж.А., 2010), в ряде случаев вопреки ожиданиям при СТГ-недостаточности отмечается не сниженный, а повышенный уровень ТТГ, что в литературе объясняют нарушением обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. В случае обнаружения гипотиреоза пробы проводятся на фоне

предварительного назначения заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов.

Для достоверности диагноза соматотропной недостаточности важно проведение не менее двух функциональных проб. Обе пробы проводятся утром натощак. В таблице 21 представлена методика проведения функциональных проб.

Таблица 21. Методика проведения стимуляционных проб при СТГ-недостаточности

Фармакол. препарат	Доза, метод введения	Точки забора проб крови	Пик выброса	Побочные Эффекты
Инсулин *	0.1 Ед/кг в/в	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	30-60 мин.	Гипогликемия
Клонидин	0.15 мг/м2 внутрь (per os)	30, 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150	90-120 мин.	Артериальная гипотензия, сонливость
Аргинин **	0,5 г/кг, не более 30 мг, в/в	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	30-60 мин.	Покраснение лица, легкая гипергликемия
Глюкагон	100 кг/м2, не более 1 мг, в/м	0, 60, 90, 120, 150, 180	120-180 мин.	Тошнота, рвота, поздняя гипогликемия
Сомато-либерин	1 мкг/кг, в/в	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	30-60 мин.	---

В связи с тем, что клонидину присущи побочные эффекты - ортостатическая гипотония, сонливость, проведение пробы осуществляется на фоне непрерывного внутривенного капельного вливания физиологического раствора.

При проведении пробы с инсулином из-за риска гипогликемии ребенок должен находиться в положении лежа, наготове должен быть шприц с 40% глюкозой. Сразу после завершения пробы больному дается сладкий кофе или чай.

При оценке результатов стимуляционных проб следует учитывать единицы измерения уровня СТГ в крови, которые использует данная лаборатория. В норме стимулированный уровень СТГ хотя бы в одной из проб должен быть не менее 10 нг/мл или 20 мМЕ/л. Отклонения от нормы расцениваются как выраженный или частичный дефицит СТГ (табл. 22).

Таблица 22. Оценка стимуляционных проб на СТГ

Стимулированный уровень СТГ в крови		
Норма	Выраженный дефицит СТГ	Частичный дефицит СТГ
не < 10 нг/мл	< 5 нг/мл	> 5, но < 10 нг/мл
не < 20 мМЕ/л	<10 мМЕ/л	> 10, но< 20 мМЕ/л

Следует помнить, что помимо описанных классических случаев, дефицит ГР может встречаться в виде психологической карликовости и синдрома Ларона.

Психологическая низкорослость (психосоциальный нанизм) может наблюдаться у детей, лишенных родительской ласки, что обусловлено недостаточностью выработки у них эндорфинов (гормонов настроения) и как следствие – снижением секреции ГР. Это состояние обратимое, усыновление таких детей или консультирование родителей иногда способствуют восстановлению темпов их роста.

В основе **синдрома Ларона** лежит нарушение выработки ИРФ-1 из-за чего ткани нечувствительны к эндогенному гормону роста, который вырабатывается в достаточном количестве.

Лечение соматотропной недостаточности

Для лечения этого варианта низкорослости с 1985 г. во всем мире используются препараты генноинженерного гормона роста.

Более удобны для использования препараты II поколения, преимуществом которых является выпуск их в жидкой форме, что значительно повышает комплаентность больных.

Препараты генноинженерного гормона роста

I поколение (порошок)

- Хуматроп
- Генотропин
- Сайзен

II поколение (жидкие)

- Нутропин
- Нордитропин Нордилет

С учетом суточного физиологического ритма препараты гормона

роста следует вводить 1 раз в сутки перед сном - в 22.00 в дозе 25-35 мкг/кг/сут (0.07-0.1 МЕ/кг/сут), что соответствует 0.7-1 мг/м²/сут (2-3 МЕ/м²/сут). Удобным является использование специальных мультидозных шприц-ручек, что обеспечивает высокую точность дозировки и возможность осуществления лечения вне дома.

При наличии у больного дефицита других, кроме СТГ, тропных гормонов проводится пожизненная комплексная заместительная терапия с использованием по показаниям препаратов тиреоидных, глюкокортикоидных гормонов, а также средств для лечения вторичного гипогонадизма (см. соответствующие разделы).

В случае обнаружения у больного надпочечниковой недостаточности во избежание криза начало терапии тиреоидными препаратами следует отложить до устранения проявлений гипокортицизма.

Сегодня на фармацевтическом рынке имеются пролонгированные формы формы соматотропного гормона, например, соматрогон в дозе 0,66 мг/кг/нед.

Для лечения синдрома Ларона у детей с 2005 г. используется генно-инженерный инъекционный ИРФ1 - Инкрелекс (Tercica Inc, США). Инкрелекс представляет собой водный раствор, в каждом мл которого содержится 10 мг ИРФ-1. Вводится он под кожу живота или бедер 2 раза в день. Рекомендованная разовая доза – от 0.4 до 0.8 мг/кг веса.

В связи с тем, что препарат повышает захват глюкозы мышцами и создает риск развития гипогликемий, вводить его следует либо незадолго до приема пищи, либо сразу после еды (не позже 20 минут).

Варианты низкорослости, обусловленные дефицитом тиреоидных гормонов, нарушениями выработки половых гормонов, а также избытком глюкокортикоидов, будут описаны в соответствующих разделах.

Первичные нарушения роста

Следует отметить, что в эту группу относится большинство детей с низкорослостью. Наиболее часто встречается соматогенобусловленная низкорослость. Причиной данной формы нанизма являются тяжелые соматические заболевания (врожденные и приобретенные пороки сердца, тяжелые болезни печени, почек, анемия и др.). При ней признаки поражения эндокринных желез отсутствуют. Клинически на первый план выступают симптомы основного заболевания, костный возраст не отклоняется от паспортного.

Среди заболеваний костной системы негативное влияние на рост оказывают ахондроплазия, фосфат-диабет (рис. 36), несовершенный остеогенез, синдром Книста и др.

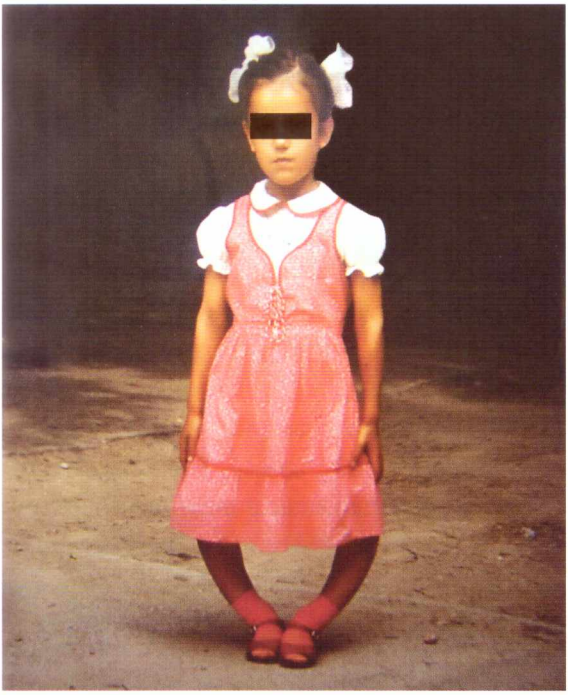


Рисунок 36. Ребенок с фосфат-диабетом

В группу **задержки внутриутробного развития** (ЗВУР) объединены низкорослые дети, имеющие нарушения процессов роста с ввнутриутробного периода. Причинами данного состояния могут быть внутриутробные инфекции – краснуха, сифилис, токсоплазмоз, цитомегалия, а также алкоголизм матери («плод алкоголика»). При рождении дети с этой патологией имеют не только недостаточную длину тела, но и сниженную массу (обычно менее 2000 гр.). Костный возраст у этих детей соответствует хронологическому, половое развитие начинается в обычные сроки. Выработка гормона роста не нарушена.

К этой группе относятся также генетические синдромы первичной недостаточности роста:

✓ синдром Секкеля – выраженная микроцефалия и умственная отсталость;

✓ синдром Рассела-Сильвера - маленькое треугольное лицо, син-

дактилия или клинодактилия и асимметрия конечностей;

✓ остеохондродисплазии - дефекты хрящевой зоны трубчатых костей.

Синдром Шерешевского-Тернера – генетический синдром, обусловленный кариотипом 45 ХО. Клинически, помимо низкорослости, отмечаются выраженные признаки дизгенеза, отсутствие полового развития.

Низкорослость характерна также для синдрома Тернера (Нунан).

Синдром Тернера (Нунан)

Описаны случаи низкорослости у детей с нормальным кариотипом (у мальчиков 46ХУ, у девочек 46 ХХ), когда клинически имеют место внешние признаки дизгенеза, соответствующие таковым при СШТ: короткая широкая с кожными складками шея, щитообразная грудная клетка и др. (рис. 37). Отмечается высокая частота пороков развития, в частности, врожденных пороков сердца. Наиболее часто обнаруживаются стеноз легочной артерии, дефект межжелудочковой перегородки,

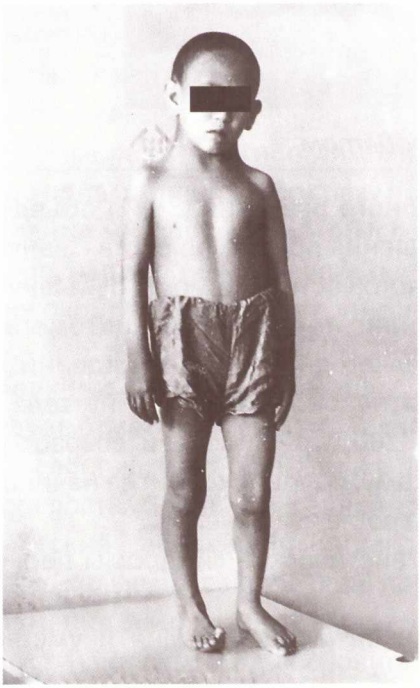


Рисунок 37. Синдром Тернера (Нунан) у мальчика 10 лет

открытый артериальный проток, тетрада Фалло, гипертрофическая кардиомиопатия и др. Характерна задержка умственного развития. Конечный рост мальчиков около 160-162 см, девочек - 150-152 см. У мальчиков нередко наблюдается крипторхизм. Половое развитие варьирует от нормального до полной дисгенезии гонад. У девочек часто наблюдается позднее начало менструаций.

Эффективно лечение рекомбинантными препаратами ГР.

Из конституциональных вариантов задержки роста заслуживает внимания синдром **позднего пубертата**, более характерный для мальчиков и являющийся вариантом транзиторного вторичного гипогонадизма. При рождении дети имеют нормальные параметры физического развития. Но в первые годы жизни темпы роста у них резко снижены, и, несмотря на то, что к 4-5 годам скорость роста восстанавливается, они из-за исходно низкого в 3-4 года роста остаются низкорослыми.

Особенностью данного состояния является то, что отцы и ближайшие их родственники по мужской линии также имеют невысокий рост, в анамнезе они отмечают позднее начало полового развития.

Костный возраст детей отстает от паспортного, чем можно объяснить позднее начало пубертата. Вторичные половые признаки у них, как и у родителей обычно появляются в 16-17 лет.

С началом пубертата рост заметно ускоряется, и дети достигают конечного роста, характерного для их родителей.

Современный взгляд на природу данного состояния обусловливает рекомендации, появившиеся в последние годы и указывающие на необходимость проведения при данном состоянии непродолжительной терапии препаратами тестостерона (см. раздел гипогонадизм).

Семейная низкорослость по определению немецкого педиатра Блунка - «низкорослость детей малорослых родителей». Костный возраст соответствует хронологическому, пубертат наступает в обычные сроки. Проведенное нами исследование секреции гормона роста у этих детей выявило в большинстве случаев снижение ее (Нурлыкаимова Ж.А.). После обнаружения указанных отклонений пациенты должны переводиться в группу детей с соматотропной недостаточностью.

Высокорослость

Высокорослость диагностируют при превышении длины тела на 2 и

более SD (SDS более +2) по сравнению со средними показателями.

Выделяют следующие причины высокорослости:

✓ конституциональные;

✓ эндокринные (гипофизарный гигантизм, преждевременное половое созревание, гипогонадизм в пубертатном возрасте);

✓ генетические синдромы (синдром Марфана, гомоцистеинурия, синдромы Сотоса, Беквита-Видемана, Вивера)

Наиболее распространенным вариантом является **конституциональная высокорослость** (рис. 38). При сборе семейного анамнеза удается выяснить, что родители таких детей (оба или один из них) в детстве также имели быстрые темпы роста. В момент обследования ребенка рост отца нередко достигает 200 см и даже более, матери - 180 см и более. Поскольку такие конечные параметры роста в определенной мере затрудняют социальную адаптацию, в целях ингибирования роста возможно использование у детей младшего возраста низких доз половых стероидов с целью индукции пубертата и последующего более



Рисунок 38. Девочка 13 лет с конституциональной высокорослостью (слева)

раннего закрытия зон роста. У детей пубертатного возраста возможна терапия высокими дозами эстрогенов у девочек и тестостерона – у мальчиков.

Ввиду возможного риска развития тромбоэмболической болезни и онкологических заболеваний при использовании высоких доз половых гормонов рассматривается вопрос о возможном применении при высокорослости аналогов соматостатина, антихолинергических препаратов или средств, блокирующих периферическое действие ГР.

Гипофизарный гигантизм – состояние, обусловленное избытком выработки СТГ. Развитие гигантизма при избыточной секреции ГР наблюдается у детей и подростков, не закончивших рост. Для большинства случаев характерно пропорциональное телосложение, но иногда у некоторых пациентов наблюдается сопутствующее увеличение отдельных частей тела – кистей, стоп, грубеют черты лица, увеличиваются промежутки между зубами. Почти всегда у больных обнаруживают СТГ-секретирующие аденомы гипофиза.

Следует помнить о возможности в детском возрасте парциального гигантизма - состояния, при котором увеличиваются отдельные части тела в результате повышенной их чувствительности к СТГ (рис. 39).



Рисунок 39. Парциальный гигантизм

Обследование детей с подозрением на гипофизарную высокорос-

лость включает:

- ✓ определение базального уровня СТГ и ИРФ-1;
- ✓ проведение стандартного глюкозотолерантного теста на подавление СТГ (в норме уровень СТГ должен снизиться до 1 нг/мл и ниже);
- ✓ МРТ гипоталамо-гипофизарной области с контрастированием;
- ✓ если не визуализируется аденома гипофиза, с целью исключения эктопированной секреции соматолиберина проводится КТ грудной клетки и брюшной полости.

Лечение:

- ✓ хирургическое удаление аденомы гипофиза;
- ✓ медикаментозная терапия (длительно действующие аналоги соматостатина – ланреотид, октреотид LAR) в дооперационном периоде с целью уменьшения размеров опухоли и снижения ее гормональной активности;
- ✓ лучевая терапия.

Несахарный диабет

Несахарный диабет – синдром гипотонической полиурии, характеризующийся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу.

У здорового человека контроль состояния водно- солевого обмена осуществляют:

- ✓ АДГ (антидиуретический гормон, вазопрессин), вырабатывающийся в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса;
- ✓ осморецепторы гипоталамуса;
- ✓ барорецепторы (в дуге аорты, предсердиях);
- ✓ система ренин – ангиотензин- альдостерон;
- ✓ натрийуретический пептид: влияет на секрецию вазопрессина, стимулирует экскрецию натрия почками, подавляет выработку альдостерона.

АДГ, вырабатываясь в заднем гипоталамусе, способствует реабсорбции воды в дистальных отделах почечных канальцев и собирательных трубочках. Это влияние он осуществляет благодаря взаимодействию с

рецепторами типа V2 на мембранах клеток вышеуказанных структур. При этом взаимодействии в стенках почечных канальцев и трубочек появляются поры, через которые и происходит обратное всасывание воды.

Следовательно, вазопрессин способствует сохранению воды в организме. Его синергистом в регуляции водного обмена является альдостерон (рис. 40).

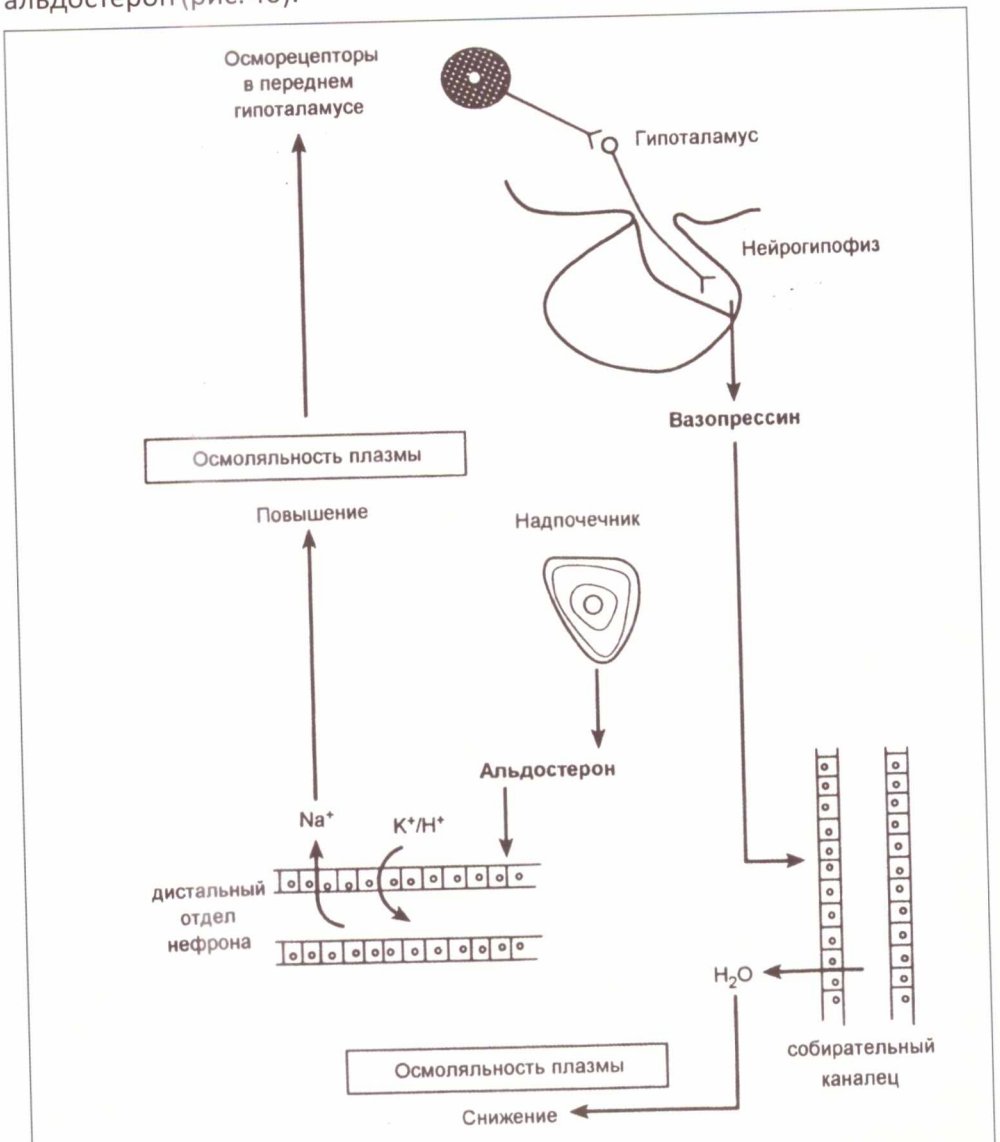


Рисунок 40. Регуляция водного обмена

Секреция АДГ зависит от уровня осмолярности плазмы крови: осмоляльность выше 295 мОсм/кг стимулирует выброс вазопрессина, *ниже 280 мОсм/кг приводит к снижению его выработки.* Максимальный выброс вазопрессина происходит при осмолярности ≥ 320 мОсм/кг.

Классификация несахарного диабета

1. Центральный (нейрогенный) несахарный диабет, обусловленный нарушением синтеза или секреции вазопрессина
   - ✓ Наследственный
   - ✓ Приобретенный
2. Нефрогенный несахарный диабет (почечный, вазопрессинрезистентный), характеризуется резистентностью почек к действию вазопрессина
   - ✓ Наследственный (мутация гена рецептора АДГ типа V_2 на Xq28)
   - ✓ Приобретенный
3. Несахарный диабет у беременных (гестагенный) – связан с повышенной активностью фермента плаценты аргинин-аминопетидазы, разрушающей вазопрессин
4. Нервная (первичная, психогенная) полидипсия, дипсогенный несахарный диабет, когда компульсивное желание пить и избыточное потребление воды подавляет физиологическую секрецию вазопрессина с развитием клинической симптоматики несахарного диабета

Этиология центрального несахарного диабета

1. Наследственный (семейный)

- ✓ Генетические дефекты синтеза препроАДГ
- ✓ Дефекты транспорта проАДГ

Тип наследования – аутосомно-доминантный

2. Приобретенный

- ✓ Идиопатический
- ✓ Черепно-мозговые травмы
- ✓ Операции в области гипоталамуса и гипофиза
- ✓ Опухоли: краниофарингиома, менингиома, рак молочной железы, рак легкого, метастазы
- ✓ Инфекции: энцефалит, менингит

- ✓ Гранулематозы: саркоидоз, гистиоцитоз Х, болезнь Вегенера
- ✓ Повреждения сосудов: аневризма, синдром Шихана, аорто-коронарное шунтирование

Этиология нефрогенного несахарного диабета

Наследственный (семейный)

- ✓ мутации гена рецептора АДГ типа V_2 на Xq28
- ✓ тип наследования – рецессивный, сцепленный с Х-хромосомой

Приобретенный

- ✓ Гиперкальциемия, гипокалиемия
- ✓ Серповидноклеточная анемия
- ✓ Обструкция мочевых путей
- ✓ Пиелонефрит
- ✓ Амилоидоз
- ✓ Лекарственные средства: литий, демеклоцин, метоксифлуран

Клиническая картина

Главными клиническими проявлениями заболевания являются выраженная полиурия с выделением мочи с низкой относительной плотностью (<1005 г/л), полидипсия с употреблением от 3 до 20 литров воды в сутки. Больные предпочитают употреблять холодную воду из-под крана. Наблюдаются сухость кожи и слизистых, снижение аппетита, снижение систолического АД.

Лабораторные критерии диагностики синдрома несахарного диабета:

- ✓ Гипернатриемия
- ✓ Осмоляльность плазмы крови выше 300 мОсм\кг
- ✓ Осмоляльность мочи ниже 300 мОсм\кг
- ✓ Относительная плотность мочи < 1005 г/л.

Для подсчета осмолярности плазмы крови используется формула:
2 [Na + К (ммоль/л)] + глюкоза (ммоль/л)

В норме она составляет 297±2.

Для подтверждения наличия синдрома несахарного диабета в большинстве случаев необходимо проведение пробы с сухоедением.

Противопоказания к проведению пробы с сухоедением (могут привести к быстрому обезвоживанию и гипернатриемии):

- Уровень Na выше 143 ммоль/л!
- Опухоль хиазмально-селлярной области
- Гистиоцитоз из клеток Лангерганса

Методика проведения пробы с сухоедением

Проводится в течение 8ч (или меньше)

Полностью исключается прием какой-либо жидкости

– Взять кровь на содержание натрия, калия, глюкозы и осмолярность

– Собрать мочу для определения объема и относительной плотности

– Взвесить пациента

– Измерить АД и пульс

Исследования повторять каждые 1 или 2ч

На наличие синдрома несахарного диабета указывют:

- потеря веса, превышающая 3-5%
- развитие у пациента невыносимой жажды
- прогрессивное ухудшение состояния пациента
- повышение уровня Na в плазме > 145 mmol/l
- осмолярность плазмы > 297 mosm/kg
- относительная плотность мочи остается низкой.

Следует отметить, что лица, симулирующие заболевание, а также больные с первичной полидипсией переносят пробу легко, состояние их в процессе проведения пробы не ухудшается.

Для установления генеза синдрома несахарного диабета (нейрогенный или нефрогенный) проводится **проба с минирином (десмопрессином)**

Проба проводится сразу по окончании с сухоедением (сразу после нее).

Больной должен опорожнить мочевой пузырь, после чего ему дают внутрь 0,2-0,4 мг минирина или 120 мг Минирина Мелт под язык. Через 2 и 4 часа он вновь собирает мочу.

Учитываются объем и относительная плотность каждой порции собранной мочи.

В случае центральной формы несахарного диабета на фоне приема десмопрессина количество выделенной мочи уменьшается, относи-

тельная плотность каждой порции увеличивается. Отрицательный результат пробы свидетельствует о нефрогенном варианте несахарного диабета.

Для уточнения генеза центральной формы несахарного диабета проводится углубленное неврологическое обследование: МРТ гипоталамо-гипофизарной области с контрастированием, по показаниям - исследование полей зрения, осмотр невропатолога и нейрохирурга.

Лечение

При центральном и нефрогенном несахарном диабете проводится лечение основного заболевания. Необходимо установить свободный питьевой режим.

При центральном несахарном диабете назначают заместительную терапию синтетическими аналогами вазопрессина (МНН – десмопрессин), у которых антидиуретический эффект преобладает над возопрессорным:

✓ Препараты десмопрессина:

– **Минирин** – таблетки по 0,1 и 0,2 мг. Средняя суточная доза 0,2-0,6 мг на 2 приема. Доза подбирается индивидуально путем титрования.

– **Минирин мелт** – сублингвальные табл. 60, 120, 240 мкг

– **Пресайнекс** – спрей назальный дозированный (одна доза - 10мкг). В одном флаконе содержится 60 доз (6 мл). Дозы для детей: по 10-20 мкг 1-2 раза в сутки.

Лечение нефрогенного несахарного диабета осуществляют с помощью тиазидных диуретиков и нестероидных противовоспалительных средств. При приобретенном его варианте проводят также лечение сопутствующего заболевания.

Гипоталамический синдром

Гипоталамический синдром (ГС) – симптомокомплекс, возникающий при поражении гипоталамической области и характеризующийся эндокринными, вегетативными, мотивационными, обменными и трофическими расстройствами.

Этиология

В 95% случаев причиной ГС является конституциональная нейрохимическая дисфункция гипоталамуса, которая нередко носит наследственный характер. В развитии данного синдрома также имеют значение повреждения гипоталамуса: патология перинатального периода, энцефалиты, объемные процессы, черепно-мозговые травмы, острые нарушения мозгового кровообращения, стрессы.

Известен целый ряд провоцирующих факторов, способствующих экспрессии конституциональной предрасположенности к данному синдрому. К ним относятся: пубертатный период, начало половой жизни, беременность, роды, лактация, климакс, менопауза, эмоциональный стресс, употребление некоторых лекарственных средств (гормональных и психотропных), наркотиков и токсических веществ.

Особенно велик риск повреждения гипоталамуса в период его формирования. Критическими периодами считаются: 5-16, 20-25 и 32-34 недели внутриутробного развития.

Наиболее часто встречается нейро-эндокринно-обменная форма ГС. К редким формам относят болезнь Иценко-Кушинга, адипозогенитальную дистрофию, синдром Лоренса-Муна-Барде-Бидля, синдром Морганьи-Стюарта-Мореля, синдром Прадера-Вилли, синдром Клейне-Левина, липодистрофию Барракера-Симондса, болезнь Деркума, болезнь Маделунга.

Нейро-эндокринно-обменная форма

Главным критерием диагностики нейро-эндокринно-обменной формы является клинический синдром, свидетельствующий либо об избыточной, либо о недостаточной выработке либеринов, статинов и других гормонов гипоталамуса. По мнению Вейна, при отсутствии признаков нарушения секреции гормонов гипоталамуса диагноз ГС неправомочен. Эндокринному синдрому могут сопутствовать нарушения терморегуляции, вегетативные и мотивационные нарушения (булимия или анорексия, жажда, изменение либидо), патологическая сонливость, психические отклонения (апатия, раздражительность, гневливость, антисоциальное поведение), нарушение циркадных ритмов.

В детском и подростковом возрасте нередко встречается гипоталамический синдром пубертатного периода (юношеский гиперкорти-

цизм, юношеский базофилизм). Дети отличаются высокорослостью, избыточной массой с перераспределением подкожной жировой клетчатки (кушингоидный, галифеобразный, фартучный типы). У мальчиков нередко наблюдается истинная или ложная гинекомастия (рис. 41). Имеют место симптомы повышенной активности оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников: розовые, синюшно-красные стрии на коже бедер, живота, груди, плеч (рис. 42). Характерна гиперпигментация кожи в местах трения (рис. 43). Половое развитие, как правило, ускорено. У девочек нередко имеют место нарушения менструального цикла, возможно развитие синдрома поликистозных яичников. Достаточно часто отмечается транзиторная артериальная гипертония (у юношей чаще).

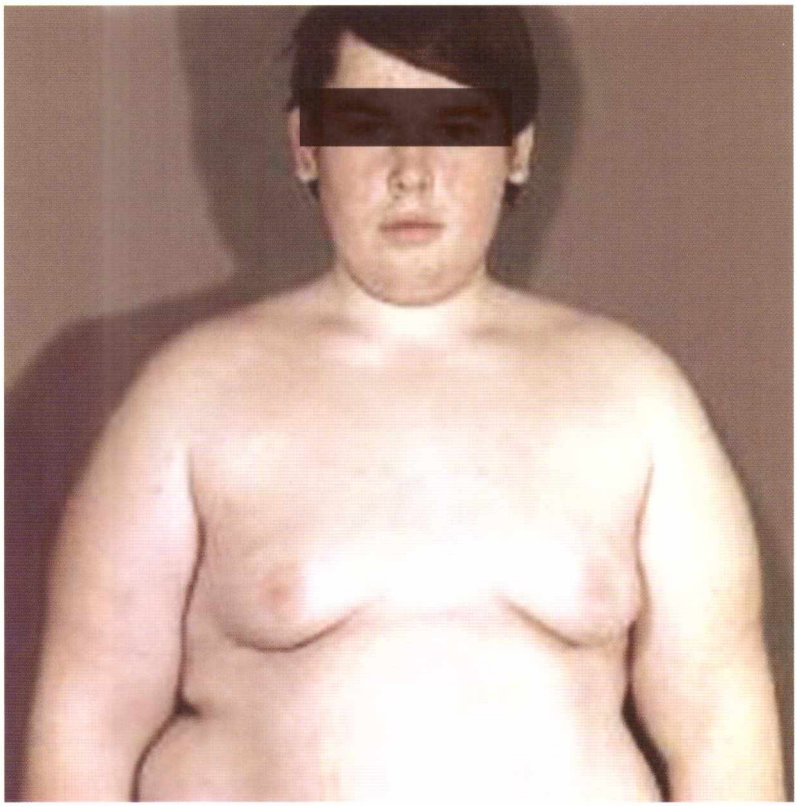


Рисунок 41. Гинекомастия у подростка с гипоталамическим синдромом пубертатного периода

Обследование проводится с учетом ведущего эндокринного синдро-





Рисунок 42. Стрии у больных гипоталамическим синдромом

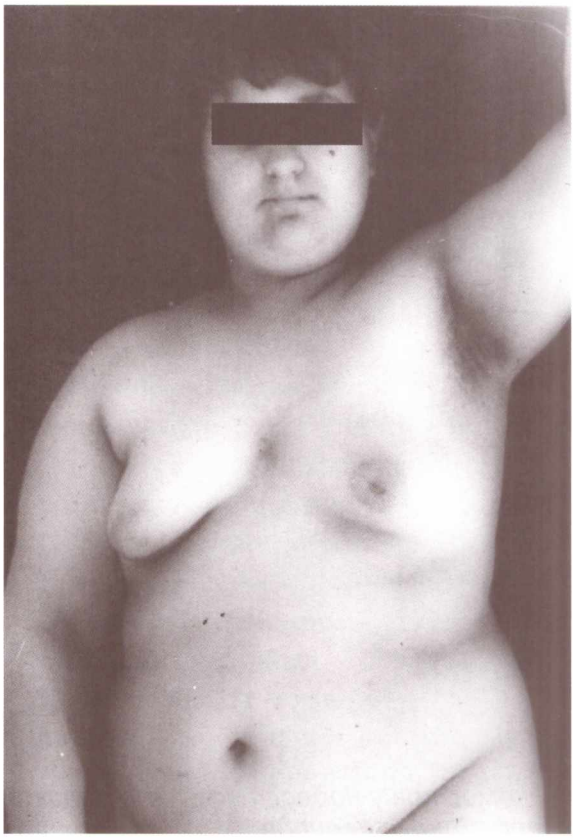


Рисунок 43. Гиперпигментация у девочки 14 лет с гипоталамическим синдромом пубертатного периода

ма, например, при клинических признаках гиперкортизолемии исследуются в крови уровни АКТГ, кортизола и т.д. Обязательны: МРТ гипоталамо-гипофизарной области с контрастированием, ультразвуковая допплерография сосудов головного мозга и шеи, эхоэнцефалография, электроэнцефалография.

Лечение заключается в изменении образа жизни (субкалорийная диета, физические нагрузки), назначении аГПП-1.

Назначаются препараты, нормализующие нейрохимическую недостаточность гипоталамуса. Круг их довольно ограничен. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлены: агонисты дофамина (препараты бромкриптина, каберголина), ноотропы – пирацетам, винпоцетин, циннаризин.

Кроме того, проводятся психотерапия, поведенческая модификация. По согласованию с невропатологом назначается терапия, направленная на компенсацию патологического процесса в головном мозге. При наличии клинико-лабораторных признаков, свидетельствующих о поражении гипофиза, назначается соответствующая заместительная гормональная или ингибирующая терапия.

Болезнь Иценко-Кушинга

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) – нейроэндокринное заболевание, характеризующееся постоянной избыточной секрецией АКТГ гипофизом, вызывающей гиперпродукцию кортизола. Именно гиперкортизолемией обусловлена клиническая симптоматика БИК.

В 90% случаев заболевание вызвано АКГТ-секретирующей микроаденомой, в 5-7% - макроаденомой, в остальных случаях – гиперплазией кортикотрофов. Микроаденомы обычно невелики (3-6 мм и меньше) и плохо выявляются даже при МРТ с контрастированием.

В отечественной литературе используется также понятие «синдром Иценко-Кушинга». Данное понятие подразумевает наличие симптомов гиперкортизолемии, обусловленной избыточной секрецией кортизола опухолью коры надпочечников.

Кроме того, аналогичный клинический синдром может наблюдаться при эктопическом синдроме Кушинга, а также при экзогенном введении глюкокортикоидных препаратов.

Клинические проявления БИК

Для данного заболевания характерно ожирение с перераспределением подкожно- жировой клетчатки по кушингоидному типу: избыточное отложение жира в области груди и живота, конечности при этом относительно худые. Лицо больных широкое, красное (матронизм), нередко отмечается отложение жира в области VII шейного позвонка. Обращают внимание широкие багровые стрии в области живота, плеч, бедер, груди. Наблюдаются трофические изменения кожи. У девочек отмечается нарушение менструального цикла. Нередки боли в спине вследствие остеопороза, мышечная слабость, головные боли, лабильность настроения, нарушения сна, депрессия. Дети отстают в росте из-за сниженной секреции СТГ.

Диагностика

При подозрении на БИК проводят исследования, направленные на уточнение наличия гиперкортизолемии и выяснение ее источника:

- ✓ МРТ гипоталамо-гипофизарной области с контрастированием;
- ✓ КТ или МРТ надпочечников;
- ✓ определение уровней кортизола и АКТГ в утренние и вечерние часы;

Кровь для определения АКТГ желательно брать путем катетеризации нижних каменистых синусов (мест венозного дренажа гипофиза). Это важно в связи с тем, что многие негипофизарные АКТГ-секретирующие опухоли, в частности, карциноид бронхов при функциональных пробах ведут себя так же, как кортикотропиномы. Более того, взятие крови из правого и левого синусов позволяет установить, в какой половине гипофиза расположена аденома. Таким путем можно выявлять очень маленькие опухоли, которые не видны при КТ и МРТ.

Лечение

Эффективным методом лечения БИК является транссфеноидальная аденомэктомия. Хорошие результаты наблюдаются в 80% случаев. Дополнительным методом является облучение гипофиза.

ЗАБОЛЕВАНИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Анатомо-физиологические особенности коры надпочечников

Надпочечники расположены в забрюшинном пространстве выше и чуть медиальнее почек (рис. 44). Каждый надпочечник имеет три источника артериального кровоснабжения и одну вену.

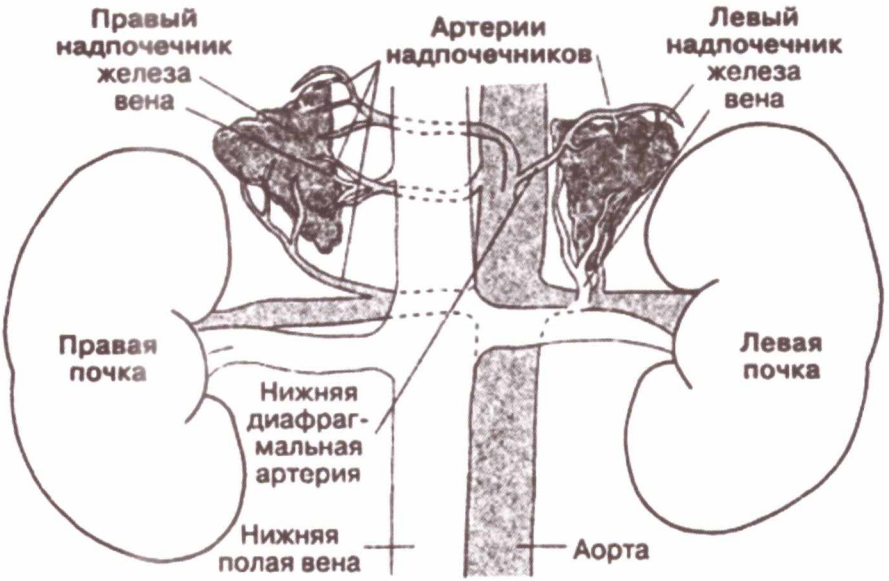


Рисунок 44. Анатомия надпочечников

У взрослых общая масса обоих надпочечников составляет 8-10 г. Надпочечники состоят из коркового и мозгового слоев, причем, на корковый приходится большая часть органа. На мозговой слой, вырабатывающий катехоламины, приходится примерно 10% массы каждого надпочечника. У детей размеры и масса надпочечников зависят от возраста.

Кора играет ключевую роль в регуляции гомеостаза и жизненноважных функций. У плода кора надпочечников четко дифференцируется ко 2 месяцу внутриутробного развития (фетальная зона). После рождения

фетальная зона подвергается регрессу, окончательное же формирование коры надпочечников происходит в течение первых трех лет жизни, что объясняет функциональную слабость коры надпочечников у детей раннего возраста.

Кора надпочечников является источником трех видов стероидных гормонов: минералокортикоидов, глюкокортикоидов и андрогенов, которые синтезируются соответственно в трех зонах: наружной - клубочковой, средней - пучковой, внутренней - сетчатой (рис. 45). За активность стероидогенеза в ней отвечает SF-1 – фактор.



Рисунок 45. Схема строения и гормоны коры надпочечников

Синтез минералокортикоидов в клубочковой зоне осуществляется благодаря присутствию в ней фермента 18-гидроксилаза. Глюкокортикоиды и андрогены синтезируются под влиянием фермента 17-гидроксилазы (табл. 23).

Таблица 23. Стероидные гормоны коры надпочечников

Тип гормона	Главный представитель
Глюкортикоиды	Кортизол (гидрокортизон)
Минералокортикоиды	Альдостерон
Андрогены	Дегидроэпиандростерон (ДГЭА), ДГЭА-сульфат, андростендион

Синтез всех стероидных гормонов начинается с холестерина. Следовательно, стероидные гормоны представляют собой модифицированные молекулы холестерина. Каскад биосинтеза стероидных гормонов представлен на рисунках 46, 47. Причем, на рисунке 46 биосинтез стероидных гормонов изображен с использованием устаревших, но привычных для практических врачей названий ферментов. На рисунке 47 даны их современные названия.

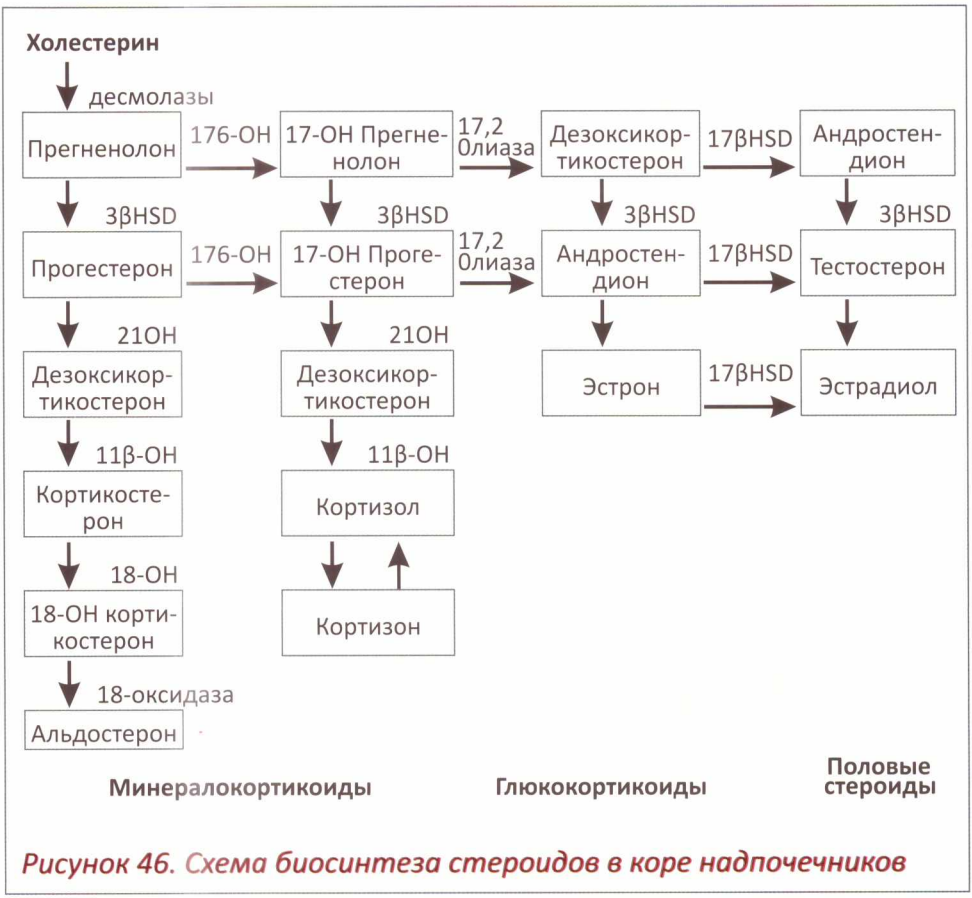


Рисунок 46. Схема биосинтеза стероидов в коре надпочечников

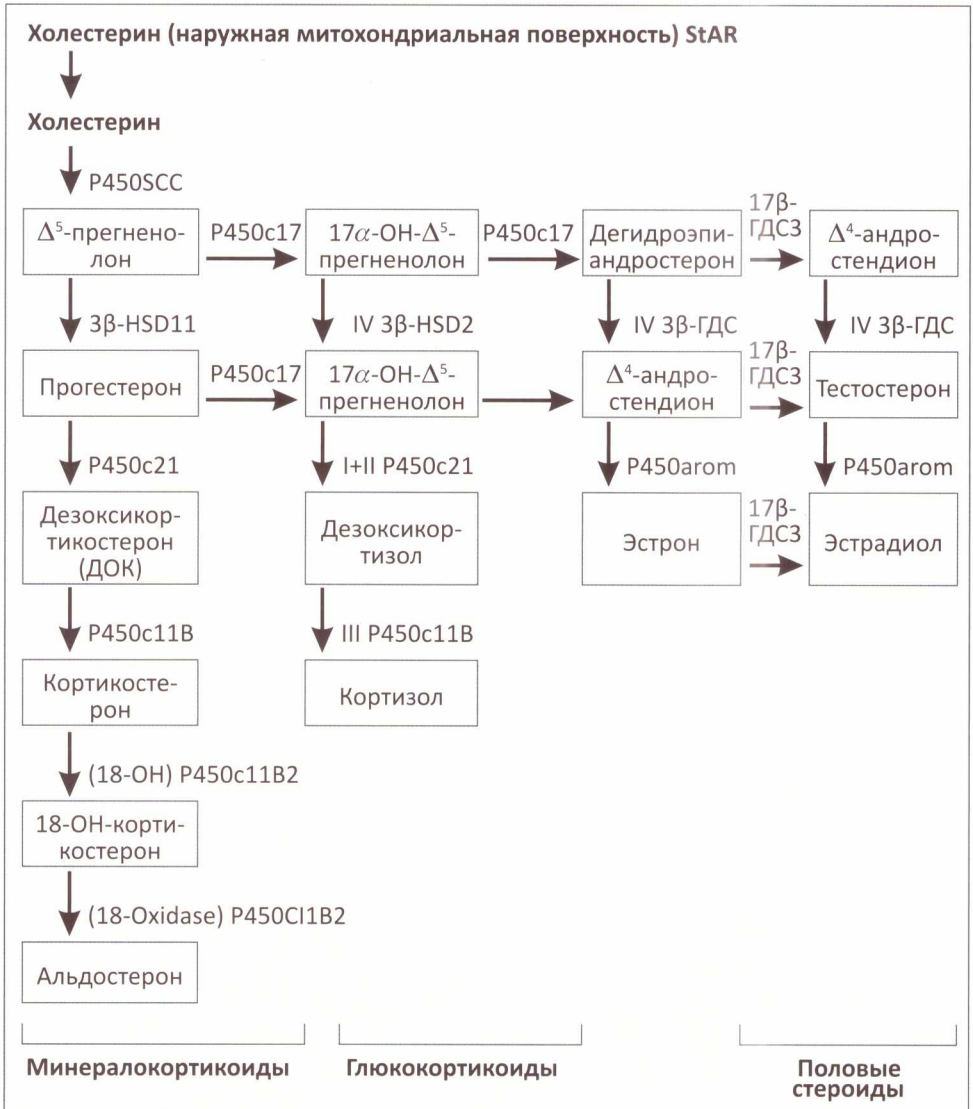


Рисунок 47. Схема биосинтеза стероидов в коре надпочечников (современный вариант по Д. Гарднер и Д. Шобек, 2013)

Спектр влияния стероидных гормонов на организм чрезвычайно широк и различен в зависимости от зоны, в которой происходит их синтез. Так, минералокортикоиды влияют преимущественно на водно-минеральный обмен, глюкокортикоиды – на все виды обмена веществ, андрогены оказывают вирилизирующий эффект. Подробное описание эффектов стероидных гормонов представлено в табл. 24.

Таблица 24. Физиологические эффекты надпочечниковых стероидных гормонов

Минералокортикоиды	Глюкортикоиды	Андрогены
✓ Стимулируют реабсорбцию натрия, экскрецию калия и ионов водорода в дистальном отделе нефрона в жидкость почечных канальцев: задержка 3-х ионов Na+ приводит к выведению 2-х ионов K+ и 1-го иона H+. ✓ Увеличивают число каналов, через которые происходит реабсорбция натрия из жидкости почечных канальцев ✓ Способствуют реабсорбции Na+ в потовых и слюнных железах, желудке, тонком кишечнике, проксимальном канальце и восходящей петле Генле ✓ Оказывают провоспалительный эффект	✓ Усиливают гликогенолиз и глюконеогенез ✓ Уменьшают захват глюкозы мышечной и жировой тканью ✓ Усиливают липолиз и высвобождение глицерина и свободных жирных кислот ✓ Избыток подавляет активность фибробластов ✓ Избыток подавляет образование костной ткани, снижает синтез коллагена, белка и гиалуронидата ✓ Избыток уменьшает всасывание кальция в ЖКТ (эффект, противоположный витамину D) с развитием вторичного гиперпаратиреоза, увеличивает экскрецию кальция с мочой ✓ Физиологические количества необходимы для нормального роста ✓ Избыток подавляет процесс роста у детей (снижает содержание гормона роста, соматомедина) ✓ Избыток приводит к повышению числа циркулирующих гранулоцитов, увеличивая их высвобожде-	✓ У плодов мужского пола, наряду с тестикулярными андрогенами, участвуют в формировании наружных половых органов (фаллос, уретра, мошонка) ✓ В пубертатном возрасте у мальчиков способствуют формированию вторичных половых признаков ✓ У женщин оказывают анаболический эффект, поддерживают нормальный рост волос в подмышечных впадинах и на лобке и, возможно, поддерживают либидо

	ние из костного мозга и время полусуществования, уменьшая выход из сосудистого русла и миграцию клеток воспаления ✓ Избыток приводит к уменьшению числа лимфоцитов, эозинофилов и моноцитов ✓ Избыток ослабляет процессинг антигенов, снижает выработку антител ✓ Поддерживают сердечный выброс и сосудистый тонус , усиливают эффект вазоконтрикторов ✓ Поддерживают скорость клубочковой фильтрации ✓ Избыток вызывает гипокалиемию ✓ Избыток вызывает эйфорию, раздражительность, депрессию, эмоциональную лабильность ✓ Дефицит вызывает апатию, депрессию, раздражительность ✓ Избыток угнетает функцию гонад, подавляя секрецию гонадотропина	

Деление кортикостероидов на минералокортикоиды и глюкортикоиды в какой-то мере условно, поскольку последние обладают частично и минералокортикоидными эффектами.

Влияние альдостерона на водно-минеральный обмен заключается в задержке в организме ионов натрия. Обладая Na+-задерживающим эффектом, альдостерон играет существенную роль в сохранении воды в организме, влияя на объем циркулирующей крови (ОЦК), уровень АД.

Регуляцию водного обмена альдостерон осуществляет совместно с АДГ (вазопрессином), основной точкой приложения которого являются собирательные трубочки.

Основная роль глюкокортикоидов заключается в регуляции обмена углеводов, липидов, белков и нуклеиновых кислот. Глюкокортикоиды являются антагонистами инсулина и подавляют его секрецию. В результате реализуется присущий им эффект по усилению гликогенолиза и глюконеогенеза с увеличением продукции глюкозы в печени. Именно этот процесс поддерживает упомянутый ранее базальный уровень глюкозы в крови, обеспечивая снабжение энергией жизненноважных органов, в первую очередь, головного мозга при больших перерывах в приеме пищи, в частности, во время ночного сна.

Не менее важна для создания и поддержания энергетического потенциала организма и способность глюкокортикоидов усиливать липолиз с высвобождением глицерина и свободных жирных кислот.

Постоянство гомеостаза в организме поддерживается благодаря целому ряду других эффектов глюкокортикоидов, очень важным из которых является влияние на иммунитет (рис. 48).

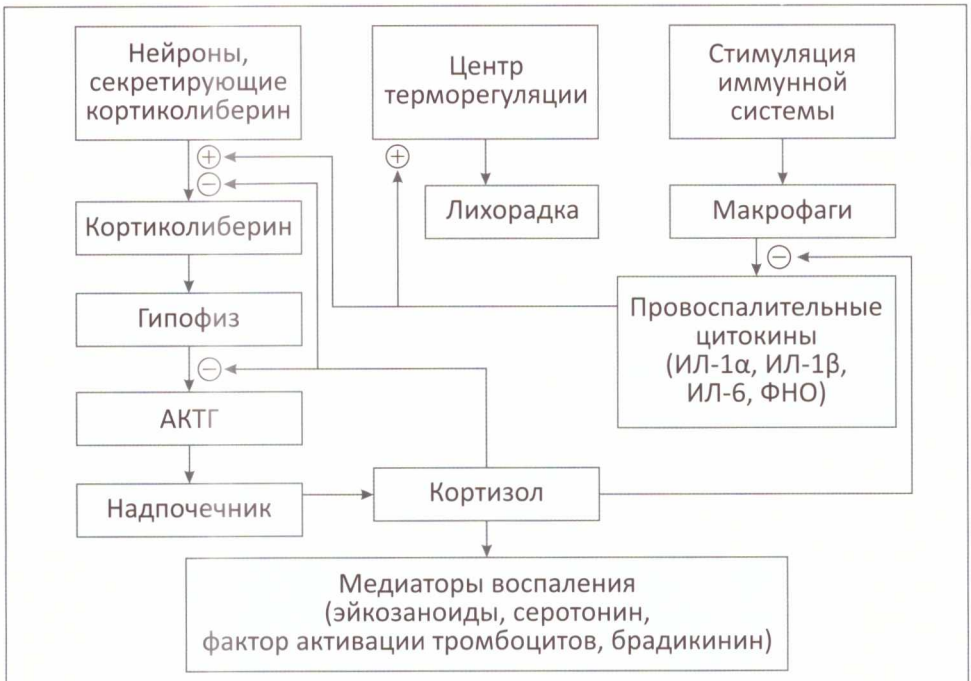


Рисунок 48. Схема влияния кортизола на иммунитет

Глюкокортикоиды повышают устойчивость организма к стрессу. Точный механизм этого влияния неизвестен, но предполагают, что здесь играют роль метаболические и сердечно-сосудистые эффекты.

В физиологических условиях надпочечниковые андрогены, в том числе ДГЭА, секретируются в небольших количествах.

Регуляция деятельности коры надпочечников

Секреция альдостерона контролируется тремя механизмами (рис.49). Главными регуляторами его секреции являются концентрация калия в сыворотке крови и активность ренин-ангиотезиновой системы.

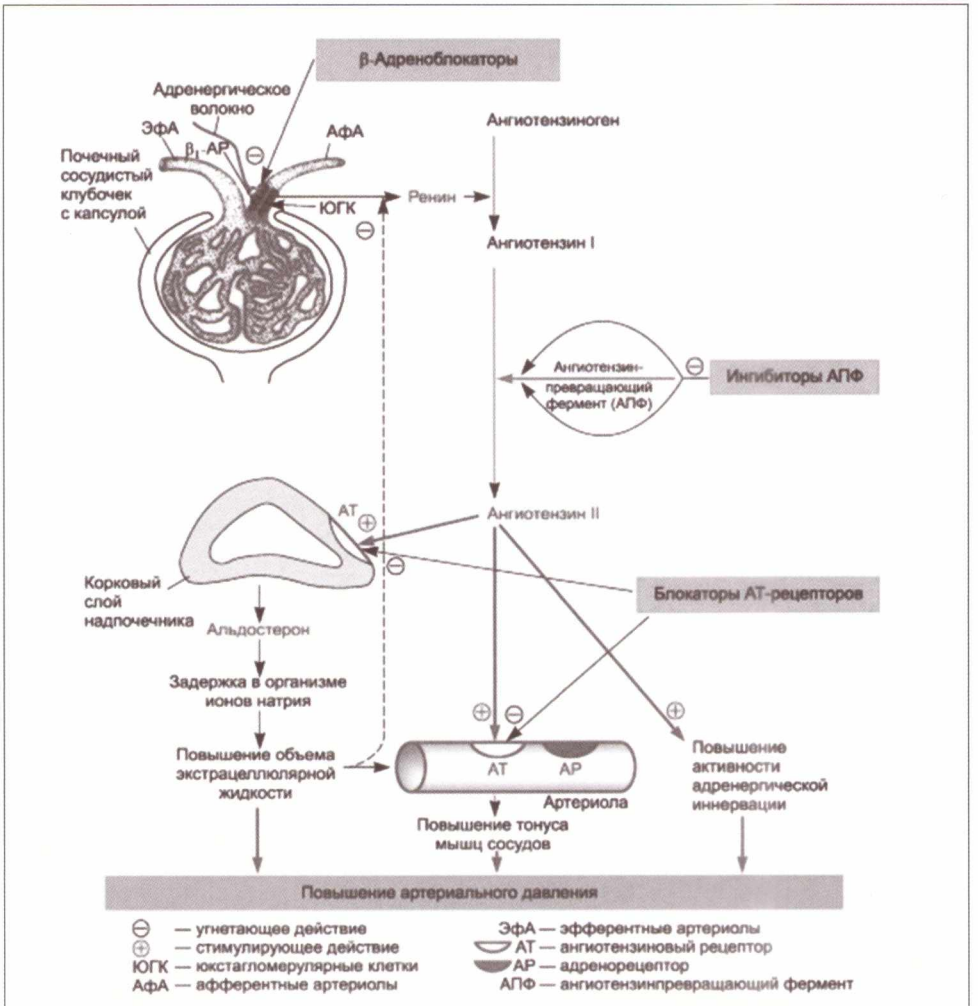


Рисунок 49. Регуляции секреции альдостерона

Незначительное стимулирующее влияние на секрецию альдостерона оказывает кортикотропин.

Механизм стимуляции секреции альдостерона калием неясен. Однако известно, что низкие концентрации калия не угнетают секрецию альдостерона, стимулированную ренин-ангиотензиновой системой или кортикотропином.

Ренин – протеолитический фермент, вырабатывающийся в юкстагломерулярном аппарате почки. Его секреция происходит в ответ на уменьшение объема крови, гипотензию и стимуляцию β1- адренергических рецепторов. Снижение доставки натрия в дистальные отделы

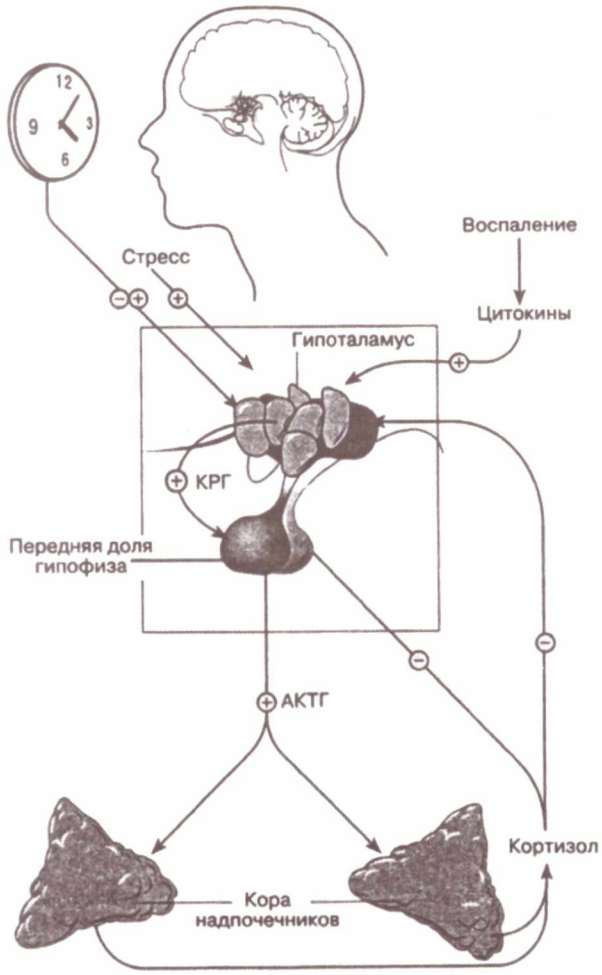


Рисунок 50. Регуляция секреции кортизола

нефрона, возникающее при сокращении объема циркулирующей крови, увеличивает секрецию ренина. Ренин катализирует расщепление вырабатываемого в печени ангиотезиногена с образованием 10-аминополикислотного полипепда – ангиотензина I. Этот прогормон расщепляется ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ) до ангиотензина II. Будучи очень сильным вазоконстриктором и обладая рядом других эффектов, ангиотензин II является мощным стимулятором секреции альдостерона.

Регуляция секреции кортизола и андрогенов осуществляется кортиколиберином и кортикотропином. Мощным стимулятором секреции кортиколиберина и кортикотропина является снижение уровня кортизола в крови. Повышение содержания кортизола в крови, напротив, подавляет активность названных стимуляторов. При назначении экзогенных глюкокортикоидов выработка кортиколиберина и кортикотропина снижается (рис. 50).

Секреция кортизола подчинена суточному ритму с повышением его выработки в ранние утренние часы (рис. 50).

Врожденная дисфункция коры надпочечников

Наиболее частой причиной ложного ППР является врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН).

ВДКН - клинически гетерогенная группа наследственных заболеваний с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, в основе которых лежат различные дефекты ферментов и транспортных белков, обеспечивающих синтез кортизола.

ВДКН относится к наиболее часто встречающейся патологии надпочечников в детском возрасте. Распространенность составляет 1 случай на 14 552 (дефицит 21-гидроксилазы) живорожденных младенцев (данные неонатального скрининга). В отдельных генетических изолятах достигает показателей: 1 на 2000 (о. Регоньон в Тихом океане), 1 на 280 (эскимосы Юпик).

Этиология

В основе ВДКН лежит патология HLA-системы. Для пациентов характерно носительство следующих HLA-антигенов: BW 51, BW 47, BW 14. Их

носительство вызывает дефицит гена DAX-1, кодирующего развитие и дифференцировку надпочечников. Схематически патогенез ВДКН можно изобразить следующим образом.

Носительство HLA-антигенов - BW 51, BW 47, BW 14

↓

- Дефицит DAX-1

↓

- Дефицит CYP 21 (21-гидроксилазы)
- Дефицит CYP 11B1 (11β-гидроксилазы)
- Дефицит 3β-HSD (3β-гидроксистероидгеназы)
- Дефицит CYP 17 (17α-гидроксилаза/ 17,20-лиаза)
- Дефицит STAR-протеина (люпоидная гиперплазия надпочечников, синдром Прадера)

Выделяют следующие клинические формы ВДКН:

- ✓ простая вирильная (BW 51),
- ✓ сольтеряющая вирилизирующая (BW 47),
- ✓ отсроченная вирильная (некласическая, поздняя форма) (BW 14),
- ✓ гипертоническая.

Развитие каждой из форм связано с дефицитом одного из ферментов, необходимых для осуществления стероидогенеза в надпочечниках.

Простая вирильная форма развивается в результате неглубокого дефекта 21-гидроксилазы. Дети с данной патологией при рождении имеют большой вес. У девочек имеет место неправильное строение - вирилизация наружных гениталий (синдром ложного женского гермафродитизма). Вирилизация проявляется гипертрофией клитора различной степени выраженности, складчатостью и гиперпигментацией больших половых губ, часто наличием общего мочеполового отверстия - урогенитального синуса (рис. 51).

Степень вирилизации наружных гениталий у девочек с ВДКН определяет выраженность урогенитального синуса (рис. 52).

У мальчиков при рождении отмечается макрогенитосомия (большие размеры полового члена и мошонки, пигментация последней).

Уже в раннем возрасте у детей обоего пола наблюдается ускорение



Рисунок 51. Гипертрофия клитора у девочки 8 месяцев с простой вирильной формой ВДКН

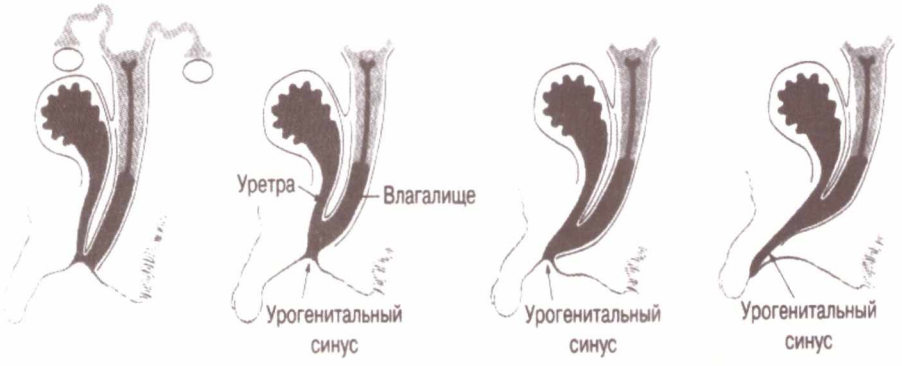


Рисунок 52. Варианты урогенитального синуса при ВДКН

физического развития и темпов окостенения, появление признаков преждевременного полового развития (ППР). Ускорение роста в дальнейшем сменяется на низкорослость, что связано с ранним закрытием зон роста из-за высокой концентрации тестостерона в крови. Окончательный рост нелеченных пациентов всегда низкий.

У девочек ППР происходит по гетеросексуальному типу, т.е. появляющиеся вторичные половые признаки характерны для лиц мужского пола: меняется архитектоника скелета, грубеет голос, появляется вторичное оволосение по мужскому типу, увеличивается в размерах клитор. В пубертатном возрасте андрогенизация нарастает, появляется растительность на лице, рост волос по белой линии живота и конечнос-

тях. Грудные железы отсутствуют или слабо развиты (рис. 53).



Рисунок 53. Врожденная дисфункция коры надпочечников у пациентки 20 лет

У мальчиков ППР развивается по изосексуальному типу: характер вторичных половых признаков соответствует мужскому полу (рис. 54). Увеличивается половой член, появляется рост усов, бороды, оволосение на лобке с распространением на белую линию живота, голос становится низким, развивается мускулатура. Всегда обращают внимание малые, не соответствующие возрасту размеры яичек.



Рисунок 54. Простая вирильная форма ВДКН у мальчика 5 лет

В пубертатном возрасте обычно наблюдается гипогонадизм. Однако в некоторых случаях из-за раннего созревания гипоталамо-гипофизарной области под влиянием высокого уровня андрогенов появляется истинное ППР.

Сольтеряющая вирилизирующая форма возникает в результате глубокого дефекта 21-гидроксилазы. При этом состоянии, помимо дефицита кортизола, снижена продукция альдостерона, из-за чего у детей обоего пола имеет место «синдром потери соли». Последний у новорожденных проявляется частыми срыгиваниями, рвотой «фонтаном», поносами. Такие дети обычно поступают в инфекционные стационары из-за «кишечной инфекции».

Диспептическому синдрому у девочек сопутствуют симптомы гиперандрогении – синдром ложного женского гермафродитизма. В дальнейшем к описанной клинической симптоматике присоединяется синдром ППР: у девочек – по гетеросексуальному, у мальчиков – по изосексуальному типу.

Неклассическая форма ВДКН

Ее называют также «поздней» или «пубертатной» формой. Основным ее проявлением является появление вирилизации наружных половых органов разной степени выраженности у девочек пубертатного возраста. Во взрослом состоянии женщин беспокоят наличие гирсутизма, акне, нарушение менструального цикла и бесплодие.

Гипертоническая форма ВДКН обусловлена дефектом 11β-гидроксилазы, что приводит к повышенному образованию 11-дезоксикортикостерона, способствующего избыточному синтезу альдостерона. Гиперальдостеронемия клинически проявляется артериальной гипертонией. Помимо последней, у девочек наблюдается синдром ложного женского гермафродитизма, ППР по гетеросексуальному типу. У мальчиков – макрогенитосомия и ППР по изосексуальному типу.

У плодов описана также **мутация гена**, кодирующего фермент P 450scc– оксидоредуктазу, ответственную за превращение холестерина в прегненолон (катализатор стероидогенеза). Патология проявляется вирилизацией матери во время беременности, двойственными генита-

лиями у плода при генотипе ХХ, неполной маскулинизацией при генотипе ХУ.

Диагностика

Для диагностики ВДКН используются данные анамнеза, объективного осмотра, учитываются темпы оссификации, результаты кариотипирования, УЗИ органов малого таза. При необходимости производится МРТ надпочечников. Гормональное обследование включает определение уровней кортизола, 17-оксипрогестерона (17-ОН прогестерона), тестостерона, ДГЭА в крови. Важно определение уровня электролитов в крови (К,Na).

Для ВДКН характерны высокие уровни17-ОН прогестерона, тестостерона, ДГЭА в крови, низкий уровень кортизола. Важно помнить, что при кризе у пациентов с сольтеряющей формой наблюдается гиперкалиемия, возможна гипонатриемия.

Возможна пренатальная диагностика дефицита 21-гидроксилазы – определение 17-ОН прогестерона в сухом пятне крови, что можно использовать для скрининга ВДКН.

Лечение

Лечение ВДКН заключается в проведении пожизненной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидными препаратами.

При вирильной форме проводится монотерапия глюкокортикоидными препаратами. При сольтеряющей вирильной форме используются и глюко-, и минералокортикоиды.

Из глюкокортикоидов применяются гидрокортизон, дексаметазон, преднизолон, из минералокортикоидов – флудрокортизон.

Из глюкокортикоидов детям рекомендуется применение препарата гидрокортизона - **Кортеф** (в таблетках по 5, 10, 15 мг). Принимается внутрь из расчета 10 – 15 мг/м² площади поверхности тела/сутки в 3 приема в равных частях в 6, 14, 22 часа.

Преднизолон может быть назначен только детям с уже закрытыми зонам роста в дозе 10-15 мг в сутки.

Минералокортикоидные препараты (флудрокортизон) - кортинефф, флоринеф (в таблетке 100 мкг) назначаются в начальной дозе 25 мкг/сутки в 2 приема (6, 17 часов).

У детей 1-го года жизни доза может достигать 0,3 мг/сутки в 3 приема

(в 6 ч –1/2 суточной дозы, в 14 и 22ч – по ¼ суточной дозы)

Рекомендуется также назначать детям дополнительно поваренную соль до 2 гр. в день для приема внутрь.

В случае стрессовой ситуации (физические травмы, интеркуррентные заболевания, хирургические вмешательства, психоэмоциональные нагрузки) суточную дозу глюкокортикоидов необходимо увеличивать в 2-3 раза. При невозможности приема пероральных лекарственных средств в случае интеркуррентных заболеваний и оперативных вмешательств – гидрокортизон (суспензия) вводится в/м 25мг/м^2 4 раза в сутки с последующим переводом на пероральные формы.

При кризе (острая надпочечниковая недостаточность):

✓ Гидрокортизон в/в 3 – 5мг/кг каждые 4 часа до купирования криза, затем -перевод на пероральные препараты

✓ В/в капельно - 0,9% NaCl 100 – 150мл/кг/сут (25% объема в первые 2 часа) - стартовая терапия

✓ В/в капельно 5% раствор глюкозы.

При гипертонической форме ВДКН назначается гипотензивная терапия.

Контроль адекватности проводимой терапии осуществляется путем оценки динамики клинических проявлений заболевания, темпов роста и окостенения, уровней 17-ОН прогестерона, тестостерона, кортизола в крови не реже 1 раза в 3 месяца.

Согласно современным подходам, выбор паспортного пола у новорожденного со смешанным строением наружных гениталий должен производиться мультидисциплинарной командой, в состав которой, помимо эндокринолога, должны входить психолог, детский уролог, детский гинеколог, генетик и педиатр [Андроник Д.Н., 2021]. Соглашаясь с данной точкой зрения, мы все-таки считаем, что дети с вирильной и сольтеряющей формами ВДКН требуют особого обдумывания при решении данного вопроса. Речь идет о генетически девочках (кариотип 46XX), у которых с учетом прогноза заболевания, связанного с активацией в пубертатном возрасте системы гипоталамус-гипофиз-яичники, целесообразен выбор женского паспортного пола.

Хирургическая коррекция наружных гениталий может производиться только по согласованию с родителями/опекунами и только у пациен-

тов с очевидно двойственными наружными половыми органами. При этом в детском возрасте производится рецессия клитора – клиторопластика (но не клиторэктомия!), в пубертатном - вагинопластика.

Надпочечниковая недостаточность

Хроническая надпочечниковая недостаточность

Надпочечниковая недостаточность у детей (НН) или гипокортицизм, — это клинический синдром, обусловленный дефицитом секреции гормонов коры надпочечников. Следует отметить, что развитию данного синдрома особенно подвержены дети раннего возраста, для которых характерна физиологическая незрелость коры надпочечников при рождении, обусловливающая частую встречаемость транзиторных форм НН.

В зависимости от локализации патологического процесса выделяют первичную, вторичную и третичную НН. При первичной НН поражается сама ткань коры надпочечников, при вторичной — передняя доля гипофиза с нарушением секреции АКТГ. Третичная форма связана с патологией гипоталамуса и дефицитом продукции последним КРГ.

Выделяют острую и хроническую НН. Хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН) была описана еще в середине XIX в. Аддисоном.

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность

Почти у 70–85% больных первичная ХНН (пХНН) - результат аутоиммунной деструкции коры надпочечников (аутоиммунный адреналит).

Гистологически в надпочечниках при этом отмечается обширная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, они уменьшены в размерах, кора атрофирована. Клинические симптомы пХНН возникают при поражении 95% ткани коры надпочечников. В сыворотке крови таких больных обнаруживаются антитела к микросомальным и митохондриальным антигенам коры надпочечников, а также антитела к 21-гидроксилазе - одному из ключевых ферментов стероидогенеза.

Аутоиммунный адреналит нередко сочетается с другими аутоиммунными эндокринопатиями.

Деструкция коркового вещества надпочечников при пХНН возможна в результате ее поражения туберкулезной, диссеминированной грибковой, цитомегаловирусной инфекцией, токсоплазмозом и др. Возник-

новение ХНН отмечается после тяжело перенесенных вирусных инфекций (ОРВИ, корь и др.), реже причинами ее развития становятся адренолейкодистрофия, опухолевые процессы, врожденная жировая гиперплазия надпочечников. Иногда пХНН развивается на фоне обызвествления надпочечников, являющегося следствием любого из вышеперечисленных процессов.

Вторичная и третичная хроническая надпочечниковая недостаточность

Значительно реже встречаются вторичные и третичные ХНН (вХНН и тХНН), при которых атрофия коры надпочечников является следствием недостаточной продукции гипофизом АКТГ, гипоталамусом - КРГ. Снижение секреции этих гормонов может наблюдаться при различных патологических процессах в головном мозге: опухолях, сосудистых нарушениях, травме, инфекции, внутриутробном поражении, а также длительном применении глюкокортикоидов.

Клинические проявления хронической надпочечниковой недостаточности

Основные клинические симптомы ХНН связаны с недостаточной секрецией глюкокортикоидов и альдостерона. Симптомы ХНН обычно развиваются медленно, исподволь.

Однако в случае врожденной гипоплазии надпочечников симптомы заболевания могут появляться вскоре после рождения и связаны они с потерей соли. Такие дети вялые, плохо прибавляют в весе (потеря в весе после рождения превышает физиологическую норму на 300–500 г), часто срыгивают, мочеиспускание вначале обильное, частое, тургор кожи снижен. Часты диспепсические расстройства. Интеркуррентные заболевания протекают тяжелее, чем у других детей в семье, могут провоцировать кризы острой надпочечниковой недостаточности.

У детей старшего возраста основными симптомами ХНН являются хроническая слабость, утомляемость, адинамия, особенно в конце дня. Эти симптомы проходят после ночного отдыха, усиливаются на фоне интеркуррентных заболеваний, оперативных вмешательств, психических нагрузок. Дети отстают в физическом и половом развитии.

Аппетит снижен, характерно снижение массы тела, отмечается выраженная тяга к соли (дети подсаливают пищу, посыпают солью хлеб

и т.д.). Нередки тошнота, рвота, боли в животе, поносы. Часты головокружения и обморочные состояния, связанные с артериальной гипотонией, гипогликемии натощак.

Для пХНН характерна пигментация кожи и слизистых, которая обусловливается избыточной секрецией АКТГ и β-меланоцитостимулирующего гормона (фракция АКТГ). Более всего пигментация выражена в области сосков, белой линии живота, в местах трения кожи одеждой, мошонки и полового члена у мальчиков, в ладонных складках, на слизистой десен. Иногда первым указанием на наличие заболевания служит длительно сохраняющийся загар. Пигментация усиливается в период нарастания надпочечниковой недостаточности.

В отличие от пХНН пигментация для вХНН не характерна.

Для типичной ХНН характерны относительный лимфоцитоз, эозинофилия, умеренная анемия.

Лабораторным подтверждением любой формы ХНН является гипокортизолемия, сопровождающаяся при пХНН высоким, а при вХНН - сниженным уровнем АКТГ в крови. Для дефицита минералокортикоидной функции характерно снижение уровня альдостерона и повышение активности ренина плазмы.

На фоне кризов появляются важные дополнительные лабораторные признаки: гиперкалиемия, гипонатриемия.

Для дифференциальной диагностики пХНН и вХНН используют стимуляционный тест с применением синтетических препаратов АКТГ короткого или пролонгированного действия.

Методика проведения пробы с АКТГ короткого действия

Берется исходная проба крови, после чего внутривенно в течение 2 минут вводится 250 мг АКТГ короткого действия - тетракозактид. Через 30 и 60 минут берут кровь повторно. В обеих пробах определяют уровень кортизола.

Методика проведения пробы с АКТГ пролонгированного действия

Исследуют уровень кортизола в плазме крови до, а также через 10-12 и 24 часа после внутримышечного введения 1 мл синактена-депо.

Для вХНН после введения любого из названных препаратов характерно повышение уровня кортизола выше 500 нмоль/л (проба положи-

тельная). При пХНН какой-либо динамики в содержании кортизола в крови не отмечается (проба отрицательная).

В литературе указывается также на возможность использования пробы с инсулином, однако мы считаем проведение данной пробы опасным в детском возрасте из-за возможности развития тяжелых гипогликемический состояний.

Дифференциальная диагностика должна проводиться со следующими состояниями: астено-невротический синдром, вегето-сосудистая дистония, гипотрофия неясного генеза, соматическими и инфекционными заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Лечение

Основным принципом заместительной терапии пХНН является сочетанное использование препаратов глюкокортикоидов и минералокортикоидов. В настоящее время с учетом того, что гидрокортизон обладает как глюко-, так и минералокортикоидным действием, в большинстве случаев используется препарат этой группы - Кортеф в монотерапии: у детей из расчета 8-12 мг/м^2/сутки, у подростков - до 15 мг/м^2/сутки в 3 приема в равных частях в 6, 14, 22 часа. Ориентировочная доза гидрокортизона у детей раннего возраста составляет 1–3 мг, старшего - до 7,5-15 мг/сутки.

Из других глюкокортикоидов можно применять дексаметазон и преднизолон, которые целесообразно сочетать с минералокортикоидными препаратами - кортинефф (дозы указаны в разделе «ВДКН»).

При стрессовых ситуациях (инфекции, травмы, интоксикации, психологические нагрузки) суточная доза глюкокортикоидов должна быть увеличена в 2–3 раза. При малых оперативных вмешательствах показано однократное внутримышечное введение 50 мг гидрокортизона за 30 минут до манипуляции.

При объемных вмешательствах рекомендуется внутримышечное введение 75-100 мг гидрокортизона непосредственно перед операцией, 100-300 мг внутривенно капельно – во время операции. В послеоперационном периоде в течение первых 3-х дней вводят 100-150 мг гидрокортизона в сутки, в последующие 3 дня доза снижается до 75-100 мг, после чего пациент переводится на таблетированные препараты.

При тяжелых соматических заболеваниях рекомендуется переход на

внутримышечные инъекции 150-200 мг гидрокортизона в сутки.

Острая надпочечниковая недостаточность

Острая надпочечниковая недостаточность (ОНН) или аддисонический криз развивается вследствие быстрого снижения продукции гормонов коры надпочечников и является состоянием, угрожающим жизни детей.

Появлению ОНН обычно предшествуют острая инфекция, травмы, операции, психологические нагрузки, прекращение приема глюкокортикоидов при ХНН и т.д., т.е. стрессовые ситуации.

Характерны гипо- и адинамия, усиление пигментации кожных покровов и слизистых, появляется отвращение к пище. Наблюдаются многократная рвота, часто неукротимая, появляется жидкий стул. У некоторых больных возникают резкие боли в животе.

Характерно выраженное снижение артериального давления, пульс слабого наполнения, тоны сердца глухие, конечности холодные, гипотермия, периферический акроцианоз. Появляются электролитные нарушения: гиперкалиемия, гипонатриемия, а также гипогликемия, гиперазотемия. Гиперкалиемия, оказывая токсическое действие на миокард, может привести к остановке сердца.

Неотложная терапия при острой надпочечниковой недостаточности

При ОНН необходимо одновременное проведение мероприятий по устранению как дефицита глюко- и минералокортикоидов, так и водно-электролитных нарушений.

Оказание помощи начинается с внутривенного введения гидрокортизона в дозе 100 мг/м^2 или 3-5 мг/кг, далее - внутривенно или внутримышечно в дозе 100-200 мг/м^2/сутки каждые 4-6 часов до улучшения состояния и нормализации уровня калия в крови.

Регидратация осуществляется физиологическим раствором и 5-10% глюкозой из расчета 450 мг/м^2/сутки, затем по 2-3 литра/м^2/сутки.

Чрезвычайно важно назначить адекватную терапию фонового заболевания. После нормализации состояния больной переводится на пероральный прием препаратов.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Формирование пола

Внутриутробный период

Генетический пол плода определяется набором половых хромосом. Нормальная диплоидная клетка человека содержит 22 пары аутосомных хромосом и 2 половые хромосомы (ХУ, ХХ). Плод мужского пола формируется при наборе ХУ, женского – при наборе ХХ. Систематизированный и пронумерованный по размеру и положению центромеры набор хромосом называют кариотипом. Лица с мужским генетическим полом имеют кариотип 46ХУ, с женским - 46ХХ.

Факторами образования яичек являются гены SRY (секс-детерминирующий регион У) и SOX. В отсутствие гена SRY формируются яичники. Независимо от количества Х-хромосом в кариотипе (47 ХХУ, 48 ХХХУ и т.д.) при наличии нормальной У – хромосомы у плода всегда развивается яичко. Существует также ген SF-1, отвечающий за формирование всех стероидсекретирующих органов (надпочечники, яички, яичники).

Формирование гонад у плода происходит в сроки 7-10 недель. До 6-ой недели гестации гонады эмбриона не дифференцированы. Они носят название половых закладок. При кариотипе 46ХУ, начиная с 6-ой недели, половые закладки начинают дифференцироваться в яички. Клетки Лейдига формируются к 8-9 неделе и сразу же становятся гормональноактивными: уровень андрогенов у плода соответствует таковому у половозрелого мужчины. Ответственным за стероидогенез в клетках Лейдига является фактор SF-1. Именно под влиянием высокого уровня андрогенов у плодов мужского пола происходит формирование как внутренних, так и наружных гениталий.

В гонадах, предназначенных стать яичниками, дифференцировка начинается на 11-12 неделе. Примордиальные фолликулы становятся заметными уже к 13 неделе, преантральные фолликулы формируются к рождению.

На 7 неделе внутриутробного развития у плодов обоего пола начинается формирование внутренних половых органов. К этому времени у

них имеются зачатки двух половых протоков, которые располагаются рядом друг с другом: мужских - вольфовых и женских – мюллеровых. У плода мужского пола под влиянием андрогенов получают развитие вольфовы протоки, из них дифференцируются придатки яичка, семявыносящие протоки, семенные пузырьки. Дифференциация вольфовых протоков происходит благодаря наличию в них андрогеновых рецепторов, которые лоцируются в цитоплазме и ядрах клеток-мишеней.

Мюллеровы протоки у плодов мужского пола атрофируются. Фактор их регрессии носит название антимюллеровского гормона (АМГ), который секретируется клетками Сертоли яичек.

В фетальных яичках вырабатывается еще один гормон - инсулинподобный пептид 3 (INSL3), который совместно с АМГ и тестостероном регулирует низведение яичек в мошонку.

У плодов женского пола, наоборот, получают развитие мюллеровы протоки. Из них формируются фаллопиевы трубы, тело и шейка матки, а также верхняя треть влагалища. Вольфовы протоки в условиях отсутствия андрогенов атрофируются.

Дифференцировка наружных гениталий у плода происходит в сроки 8-10 недель. До 8 недели внутриутробного развития наружные гениталии у обоих полов идентичны: мочеполовой синус, половой бугорок, мочеполовые и губомошоночные складки. Потенциально они могут дифференцироваться как по мужскому, так и женскому типу.

Для дифференцировки наружных гениталий по мужскому типу необходима ранняя внутриутробная андрогенная стимуляция. Ее осуществляют тестикулярный дигидротестостерон, а также андрогены сетчатой зоны коры надпочечников. Под их влиянием из мочеполового синуса у плода мужского пола развиваются предстательная железа и предстательная часть мочеиспускательного канала, из полового бугорка – головка полового члена. Губомошоночные складки превращаются в мошонку, а мочеполовые складки образуют тело полового члена и губчатую часть мочеиспускательного канала (рис. 55).

При отсутствии тестикулярных андрогенов, что имеет место у плодов женского пола, описанные недифференцированные структуры трансформируются в женские наружные половые органы: клитор, малые и большие половые губы, нижние 2/3 влагалища (рис. 55).

Следует отметить, что формирование наружных гениталий по женскому типу происходит и при полном отсутствии гонад (синдром Шере-

шевского-Тернера). Этому способствуют автономная тенденция плода любого пола к феминизации (опыты Jost, 1946) и эстрогены матери.

Важным этапом в формировании пола является установление функциональных взаимосвязей между гипоталамусом и гипофизом, с одной стороны, и гонадами, с другой. Это происходит после 10 недели гестации.

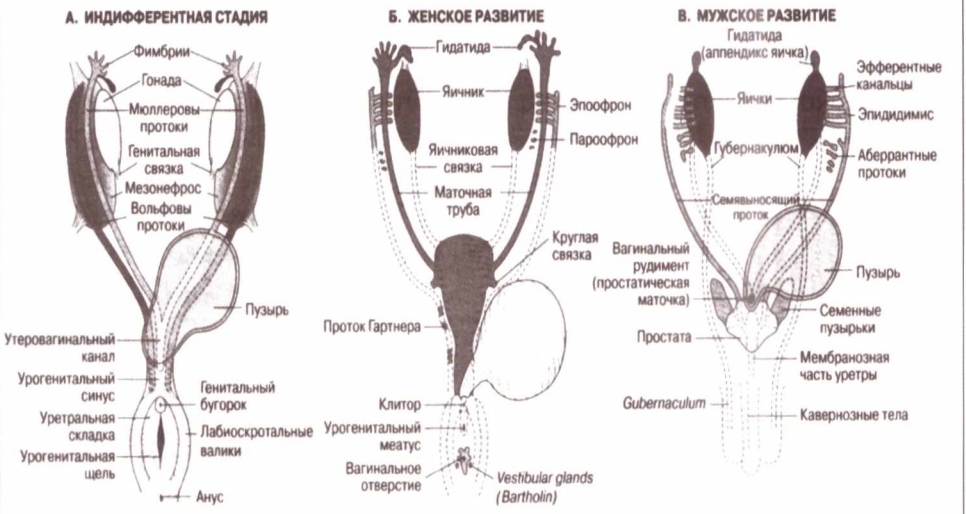


Рисунок 55. Формирование внутренних и наружных гениталий у плода

Формирование репродуктивной системы человека, начинаясь в раннем эмбриональном периоде, заканчивается к концу пубертата.

Следует отметить, что для раннего постнатального периода характерен феномен мини-пубертата, который является проявлением транзиторной активации выработки гонадолиберина с повышением выработки гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), тестостерона, ингибина В и антимюллерова гормона. Максимум выработки названных гормонов происходит в 2–3-х месячном возрасте со снижением к 6–9-му месяцу жизни (рис. 56). Высокий уровень гонадотропных гормонов в этот период обеспечивает дифференцировку всех структур тестис. Это сопровождается у мальчиков увеличением размеров яичек и полового члена. Считается, что активный мини-пубертат является залогом нормальной репродуктивной функции взрослого мужчины.

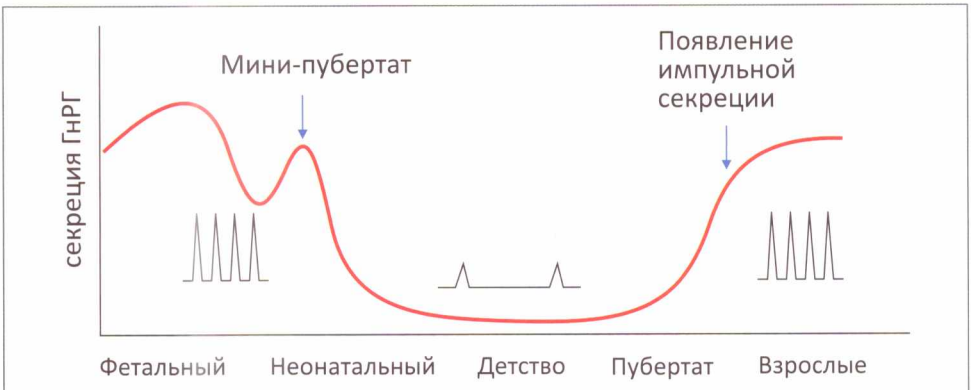


Рисунок 56. Динамика выработки гонадолиберина у здорового человека

Обобщенная информация о формировании мужской репродуктивной системы представлена на схеме 4.

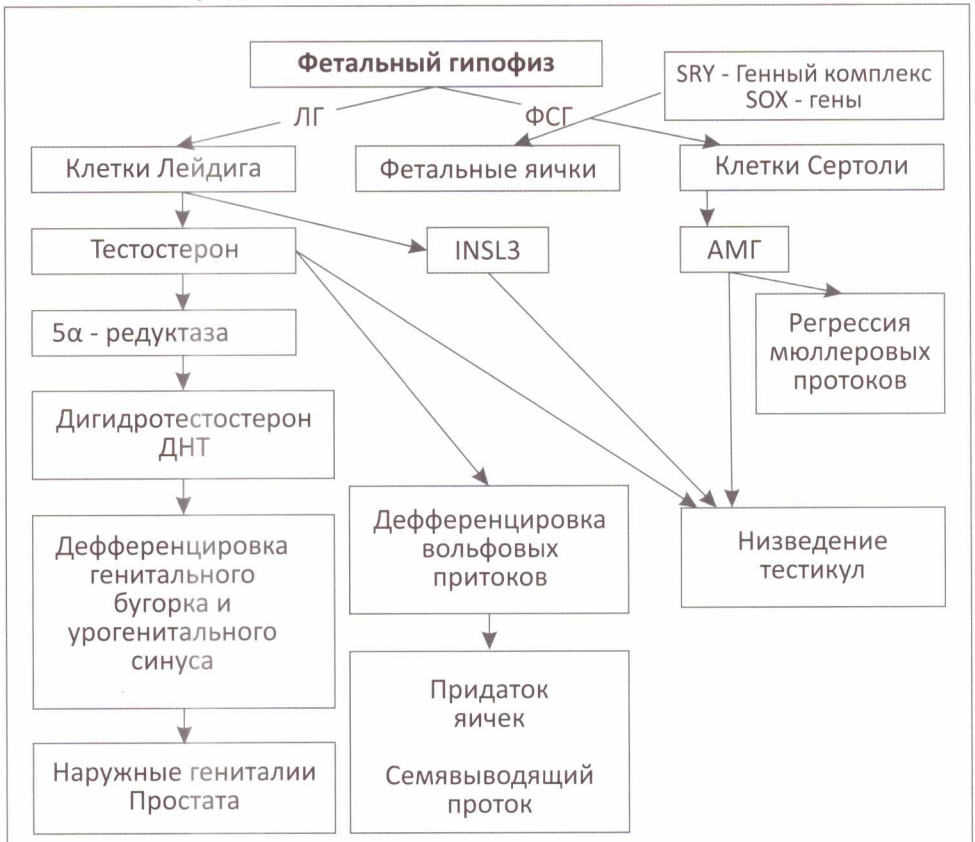


Схема 4. Развитие мужской репродуктивной системы

С 1-го месяца жизни начинается так называемый нейтральный период, во время которого система гипоталамус-гипофиз-гонады находится в состоянии функционального покоя. Он продолжается до 8–9 лет у девочек, 9–10 лет – у мальчиков.

Далее следует *препубертатный период*, который характеризуется появлением у ребенка вторичных половых признаков, что обусловлено активацией гипоталамо-гипофизарной системы. В повышении активности данной системы придают значение прекращению ингибирующего влияния эпифиза, нарастанию концентрации надпочечниковых андрогенов в крови, которые способствуют созреванию гипоталамических структур, ответственных за выработку гонадотропина, а также повышению синтеза и секреции СТГ. Активация гипоталамических структур, вырабатывающих гонадолиберины, стимулирует синтез и секрецию гонадотропных гормонов гипофиза – ЛГ и ФСГ. Под влиянием гонадотропных гормонов повышается функциональная активность гонад с увеличением в крови концентрации половых гормонов: у мальчиков – тестостерона, у девочек – эстрогенов.

Нарастание в крови концентрации половых гормонов приводит к появлению у детей вторичных половых признаков: у мальчиков по мужскому, у девочек – по женскому типу. Данный вариант полового развития, когда имеет место соответствие вторичных половых признаков генетическому полу ребенка, обозначается термином *«изосексуальное»*.

Препубертатный период продолжается у девочек в среднем от 8 до 12, у мальчиков – от 9 до 14 лет. В это время у девочек появляются грудные железы, затем – вторичное оволосение, у мальчиков увеличиваются наружные половые органы, затем появляется аксиллярное, а далее – лобковое оволосение. Завершается препубертатный период у девочек появлением первых месячных, у мальчиков – поллюций.

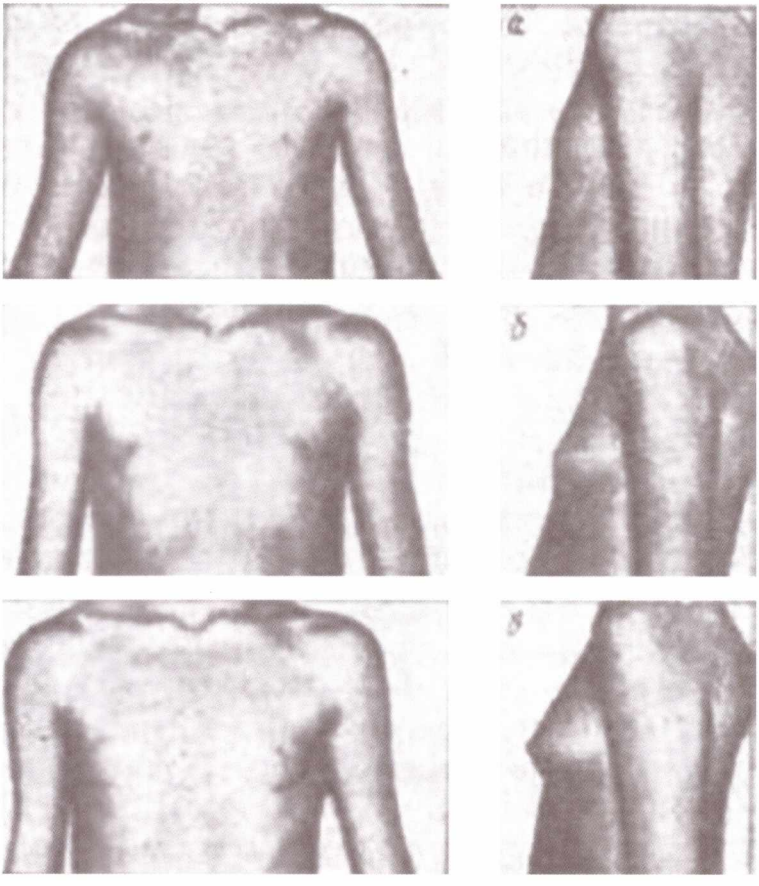
После окончания препубертатного периода начинается *пубертатный*, во время которого продолжается дальнейшее развитие вторичных половых признаков. Этот процесс сопровождается значительным ускорением роста. Ускорение темпов роста связано не только с анаболическим действием половых гормонов, но и с повышением синтеза СТГ и андрогенов надпочечников.

Однако известно, что половым гормонам присущ и другой эффект – способность ускорять процессы дифференцировки костной ткани, т. е.

темпы окостенения. В силу этого бурный рост детей пубертатного возраста вскоре прекращается, и связано это с завершением процессов окостенения, т. е. с закрытием зон роста. Поэтому о завершении пубертатного периода у детей судят по прекращению роста. У девочек об этом свидетельствует также установление регулярных менструаций, у мальчиков – появление сперматогенеза. Пубертатный период у девочек заканчивается в возрасте 16 – 18 лет, у мальчиков – в 21 – 22 года.

Оценку гармоничности полового развития ребенка можно производить, пользуясь рекомендациями, разработанными в 1969 году британским педиатром Джеймсом Таннером, который предлагает выделять у детей 5 стадий полового развития (рис. 57, 58, 59. табл. 22, 23).

Рисунок 57. Стадии развития грудных желез у девочек, Таннер, 1969



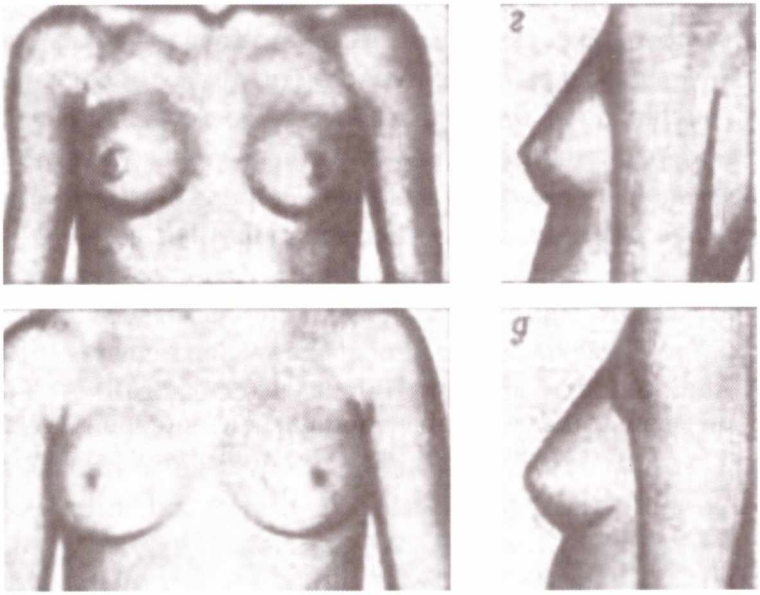


Рисунок 57. Стадии развития грудных желез у девочек, Таннер, 1969 (Продолжение)

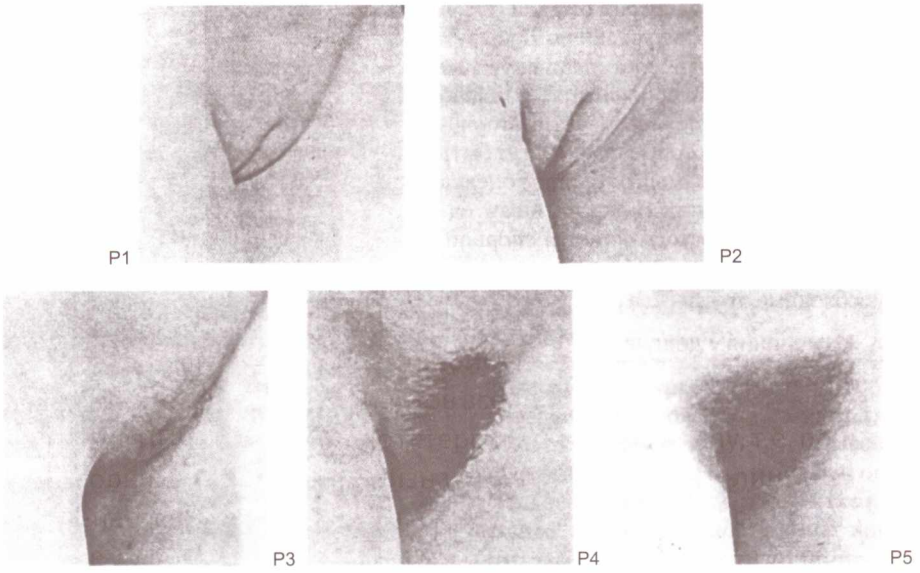


Рисунок 58. Стадии развития лобкового оволосения у девочек, Таннер, 1969

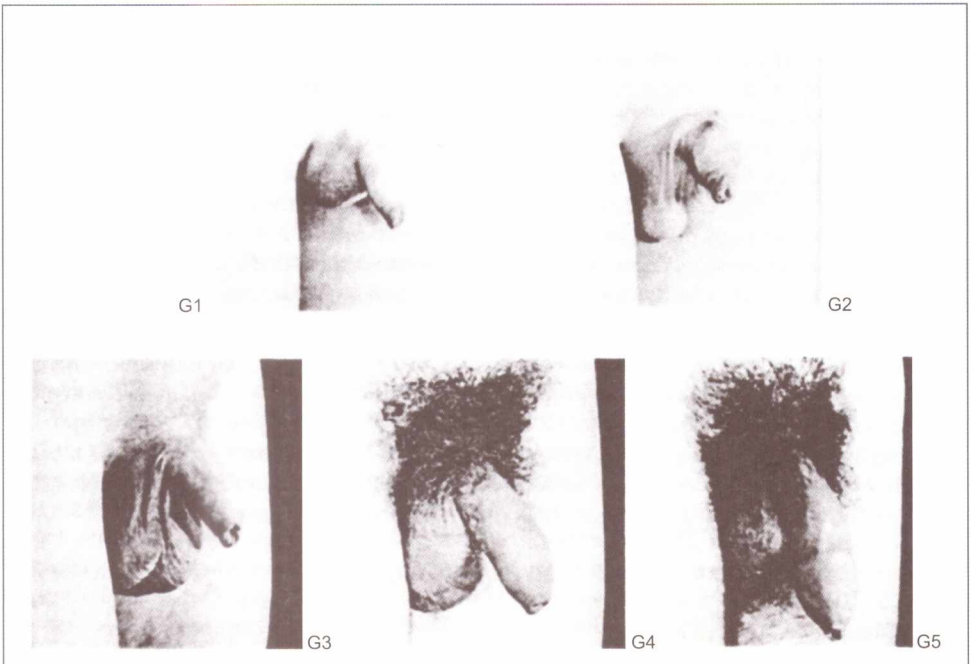


Рисунок 59. Стадии развития наружных гениталий и лобкового оволосения у мальчиков, Таннер, 1969

Таблица 25. Стадии полового развития девочек, Таннер, 1969

Стадии	Характеристика
I	Молочные железы не развиты, ареолы бледные, их диаметр <2см; половое оволосение отсутствует
II	Набухание молочных желез (появляется железистая ткань), увеличивается диаметр ареол, соски плоские; умеренное подмышечное (редкие длинные, слабопигментированные волосы) и лобковое оволосение (прямые, располагаются вдоль половых губ)
III	Дальнейшее увеличение грудных желез, приобретающих округлую форму; волосы в подмышечных впадинах темнеют, грубеют; лобковое оволосение распространяется на лонное сочленение
IV	Ареолы грудных желез выступают, образуется вторичный бугорок над контуром, соски приподняты; половое оволосение по женскому типу
V	Молочные железы соответствуют таковым у взрослой женщины; лобковое оволосение занимает всю надлобковую область

Таблица 26. – Стадии полового развития мальчиков, Таннер, 1969

Стадии	Характеристика
I	Половой член, яички и мошонка детские; оволосение отсутствует
II	Увеличиваются яички и мошонка, половой член не увеличен; умеренное подмышечное (редкие длинные, слабопигментированные волосы) и лобковое оволосение (прямые, располагаются у основания полового члена)
III	Дальнейшее увеличение яичек и мошонки, увеличение полового члена в длину; волосы в подмышечных впадинах темнеют, грубеют; лобковое оволосение распространяется на лонное сочленение
IV	Дальнейшее увеличение яичек и мошонки, увеличение полового члена в диаметре; лобковое оволосение по мужскому типу
V	Размеры наружных половых органы соответствуют таковым у взрослого мужчины; лобковое оволосение по мужскому типу, занимает всю надлобковую область

При заполнении медицинских документов врач может использовать следующие условные обозначения вторичных половых признаков: F – оволосение на лице, Ma – грудные железы, Me – menses, Ax – подмышечное оволосение, P – лобковое оволосение.

Таким образом, физиологические сроки начала и окончания полового созревания обеспечивают не только правильное функционирование системы гипоталамус-гипофиз-гонады, но и способствуют достижению ребенком нормального роста и формированию правильного (пропорционального) телосложения.

Физиология половых желез

Гонады у мальчиков представлены яичками (тестис, тестикулы), у девочек – яичниками.

На рисунке 60 представлена гистологическая структура тестис. Главными морфологическими элементами ***яичек*** являются интерстициальные клетки Лейдига и семенные канальцы.

Клетки Лейдига являются местом выработки андрогенов (тестостерона). В организме мужчины 95% тестостерона синтезируется в клетках Лейдига из холестерина. В норме яички вырабатывают 5-7 мг тестосте-

рона ежедневно. Основные эффекты тестостерона осуществляют два его метаболита: дигидротестостерон и эстрадиол. Дигидротестостерон у плодов мужского пола отвечает за эмбриональную дифференцировку наружных и внутренних гениталий, индуцирует у мальчиков развитие вторичных половых признаков и ускорение роста в период пубертата, у мужчин обеспечивает развитие простаты, пениса и мошонки, поддерживает либидо и потенцию, повышает выработку эритропоэтина, поддерживает минеральную плотность костей, определяет пространственную ориентацию, формирует агрессивное поведение и лидерские качества.

Эстрадиол ответственен за регуляцию сперматогенеза, рост трубчатых костей в длину и дифференцировку костного возраста.

Семенные канальцы составляют основную массу яичек и отвечают за продукцию сперматозоидов (примерно 30 млн ежедневно) в течение всего репродуктивного периода. Образование спермы занимает 64 дня.

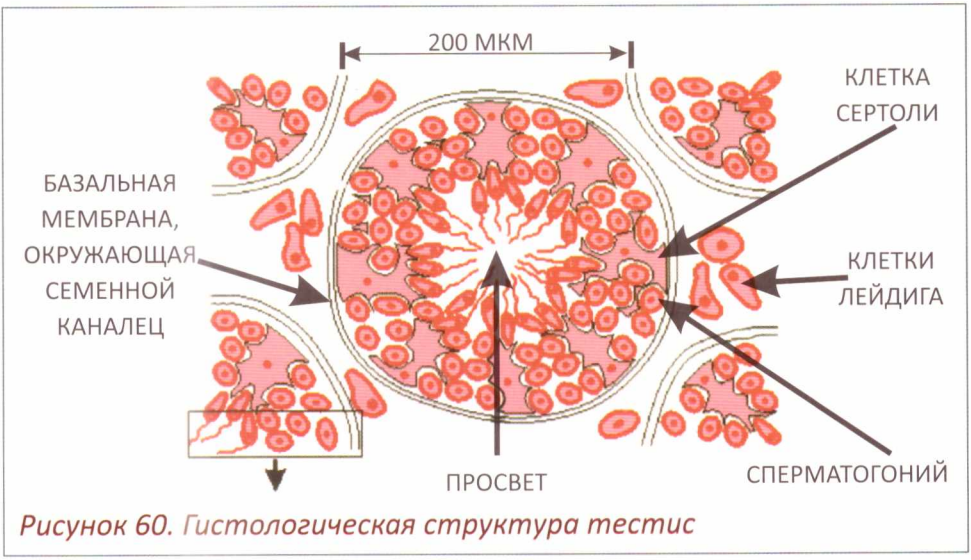


Рисунок 60. Гистологическая структура тестис

Яички располагаются в мошонке, которая не только является «защитным контейнером», но и помогает поддерживать температуру тестикул на 2° С ниже температуры тела. Семенные канальцы состоят из герминальных клеток и клеток Сертоли. В герминальных клетках при поддержке клеток Сертоли осуществляется сперматогенез. Последние вырабатывают андрогенсвязывающий белок, обеспечивающий внутри каналь-

цев высокую концентрацию тестостерона, необходимую для формирования спермы. Клетки Сертоли также являются источником ингибина – гормона, который замыкает петлю обратной связи с ФСГ, регулирующей сперматогенез.

Синтез и секреция тестостерона у мужчин осуществляются под влиянием ЛГ, сперматогенез – ФСГ. Выработка ЛГ у мужчин контролируется уровнем дигидротестостерона (механизм обратной связи), ФСГ – под контролем ингибина В (клетки Сертоли). И ЛГ, и ФСГ находятся под контролирующим влиянием гонадотропин-рилизинг-гормона, который вырабатывается в преоптическом ядре гипоталамуса.

Основной морфологической и функциональной единицей ***яичников*** является фолликул. При рождении у девочки насчитывается 2-4 млн фолликулов. Эти незрелые клетки известны как примордиальные (первичные) фолликулы. Фолликул состоит из ооцита (яйцеклетки), окруженного скоплениями гранулезных клеток. Рост и развитие девочки сопровождается развитием и фолликулов, в процессе которого многие из них подвергаются инволюции. К пубертатному возрасту их остается только около 400 000. Полного развития достигает примерно 400 фолликулов.

Развитие фолликула начинается с преовуляторной (фолликулярной) фазы. Фолликул в этот период вырабатывает эстрогены (эстрон, эстриол, эстрадиол - наиболее активный), под влиянием которых у девочки появляются и в дальнейшем поддерживаются вторичные половые признаки. Процесс развития фолликула завершается овуляцией, которая сопровождается разрывом фолликула и выходом яйцеклетки на поверхность яичника. Яйцеклетка захватывается фимбриями фаллопиевых труб и перемещается в полость матки. На месте лопнувшего фолликула формируется желтое тело, которое вырабатывает прогестерон (лютеиновая фаза). Если яйцеклетка оплодотворяется и наступает беременность, стимуляция желтого тела ЛГ приводит к выработке им эстрогенов и прогестерона. Последний способствует имплантации плодного яйца и сохранению беременности. Если же в течение 14 дней беременность не возникает, желтое тело становится гормонально-неактивным и замещается фиброзной тканью.

Деятельность яичника находится под контролем гипоталамо-гипофизарной системы. В отличие от лиц мужского пола, у которых

выработка ЛГ и ФСГ стабильна, у девушек и женщин выделение этих гормонов циклическое. Росту и развитию фолликулов с выделением эстрогенов способствует ФСГ, выработка которого находится под влиянием ингибинов и активина, вырабатывающихся в фолликулах. Овуляция осуществляется под влиянием пиковых концентраций ЛГ и свТ4; выработка прогестерона желтым телом находится под контролем ЛГ (рис. 61).

Циклическим изменениям в системе гипоталамус-гипофиз-яичники соответствуют е изменения слизистой матки. В фолликулярную фазу она утолщается, прорастает железами, создавая условия для имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

Если же беременность не наступает, происходит отторжение ее (менструация). Началом менструального цикла считается первый день последней менструации (рис. 61).

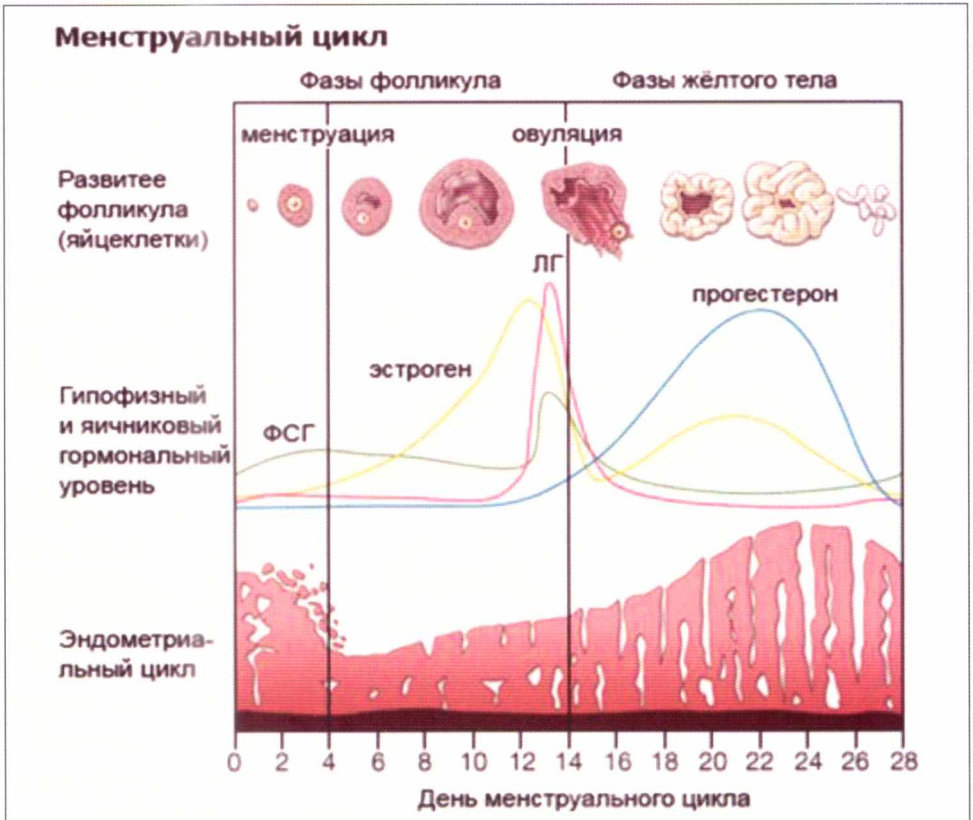


Рисунок 61. Выработка гормонов в динамике менструального цикла

Гипогонадизм

Гипогонадизм – патологическое состояние, обусловленное значительным снижением (отсутствием) функции гонад или нарушением чувствительности периферических тканей к действию половых гормонов.

О гипогонадизме у детей и подростков, не имеющих видимых отклонений в строении наружных гениталий и не имеющих указаний в анамнезе на возможное повреждение оси гипоталамус-гипофиз-гонады, говорят при отсутствии вторичных половых признаков у девочек старше 13 лет и у мальчиков старше 14 лет при достижении ими костного возраста 13 лет.

Классификация гипогонадизма у детей (РАЭ, 2016)

В зависимости от уровня поражения и времени возникновения

• **Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм - обусловлен первичным поражением гонад**

1.Врожденные формы:

А. Хромосомные аномалии, приводящие к дисгенезии гонад (с. Тернера, с. Клайнфельтера, XX дисгенезия гонад, XY дисгенезия гонад, различные формы мозаицизма)

В. Дефекты ферментов, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов: липоидная гиперплазия коры надпочечников, дефект 17-α-гидроксилазы, дефект 17-βгидроксистероиддегидрогеназы III типа, дефект 17, 20-лиазы

С. Резистентность к гонадотропинам: гипоплазия клеток Лейдига (нечувствительность к лютеинизирующему гормону (ЛГ) у мужчин), нечувствительность к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ) у женщин, псевдогипопаратиреоз тип 1А (резистентность к ЛГ, ФСГ, вследствие мутации в гене GNAS)

2. Приобретенные формы (причины):

- ✓ перекрут яичек
- ✓ синдром регрессии яичек
- ✓ анорхизм, орхит
- ✓ преждевременное истощение яичников
- ✓ травма, операции
- ✓ лучевая терапия
- ✓ химиотерапия, аутоиммунные заболевания

✓ ИППП

✓ прием токсических препаратов (наркотики, алкоголь и т.д.)

✓ прием медикаментов, блокирующих биосинтез половых гормонов (блокаторы стероидогенеза, блокаторы ароматазы и т.д.)

• **Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм - обусловлен патологией гипоталамо-гипофизарной системы**

1.Врожденные формы:

А. Изолированные: с.Кальмана с аносмией/без аносмии

В. В составе дефицита других гипофизарных гормонов: дефект PROP-1, с. фертильных евнухов, с. Паскуалини

При синдромальных патологиях: с. Прадера-Вилли, с. Лоренса-Мун-Барде-Бидля, Синдром Рода, Синдром Мэдока

Мозжечковые атаксии с гипогонадизмом (атаксия Фридрейха, синдром Маринеско-Шегрена, синдром Луи-Бар, синдром Буше-Нойхаузера, атаксия Холмса, синдром Оливера-МакФарлана)

Гипоплазия надпочечников в сочетании с гипогонадизмом (дефект DAX-1 гена)

2. Приобретенные формы (повреждение гипоталамо-гипофизарной области):

травма, операции,

лучевая терапия, химиотерапия,

аутоиммунные заболевания,

прием в больших дозах или в течение длительного времени опиоидов, половых гормонов, психотропных препаратов

• **Транзиторный гипогонадизм**

Конституциональная задержка роста и полового развития

Симптоматический - на фоне неблагоприятных эндогенных или экзогенных факторов

Соглашаясь с данной классификацией, мы считаем необходимым ввести в нее еще одно состояние - *синдром, связанный с врожденной нечувствительностью андрогенных рецепторов.* В рекомендациях Европейской Ассоциации Урологов (Guidelines of Mail Hypogonadism, European Association of Urology (EAU), 2019 наряду с первичным, вторичным, возрастным гипогонадизмом, он назван в качестве отдельной формы.

Первичный гипогонадизм

Первичный врожденный гипогонадизм

Классическим представителем данных форм гипогонадизма является синдром Шерешевского- Тернера.

Синдром Шерешевского-Тернера

Частота встречаемости синдрома Шерешевского-Тернера (СШТ) составляет 1:2000 - 1:5000 новорожденных.

В основе типичного варианта данного синдрома, на долю которого приходится 50-60% всех случаев, лежит кариотип 45Х0, что приводит к врожденному отсутствию гонад. Отсутствие последних в силу автономной тенденции плода любого пола к феминизации и высокий уровень материнских эстрогенов вызывает формирование наружных гениталий по женскому типу, а также гипо- или аплазию внутренних гениталий. Новорожденные имеют женский фенотип.

Уже при рождении ребенка обращает на себя внимание масса признаков дизгенеза: короткая широкая с крыловидными складками шея, низкая линия роста волос, деформация ушных раковин, наличие «третьего» века, высокое («готическое») небо, короткие мизинцы и др. (рис.62, 63). Нередки врожденные пороки развития внутренних орга-

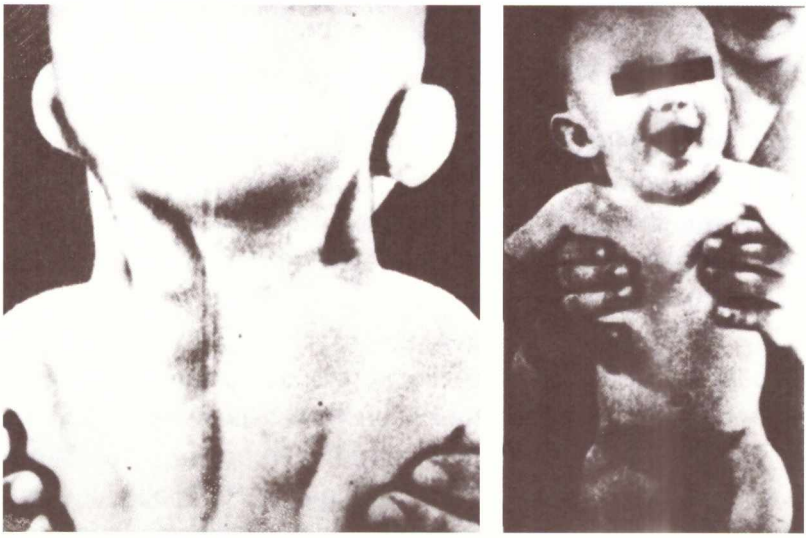


Рис. 62. Синдром Шерешевского-Тернера у ребенка раннего возраста (кариотип 45Х0)

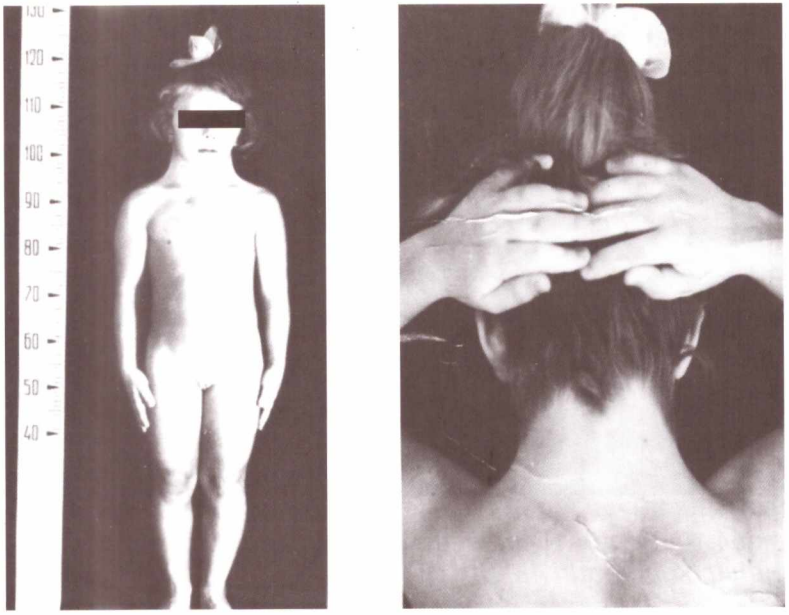


Рис.63. Синдром Шерешевского-Тернера у 8-летнего ребенка (кариотип 45Х0)

нов, лимфостаз, наиболее часто обнаруживаемый в области голеностопных суставов.

Постоянным клиническим признаком СШТ является отставание в росте, которое становится особенно выраженным, начиная с 3-4 - летнего возраста ребенка. Главной причиной низкорослости считается делеция гена SHOX – одного из генов, ответственных за процессы роста. Существенно усугубляет ситуацию отсутствие пубертатного скачка в росте. Окончательный средний рост пациентов не превышает 140-147 см.

В пубертатном возрасте появляется еще один синдром – гипогонадизм: отсутствуют вторичные половые признаки и менструации (рис. 64).

Примерно у 13% пациентов причиной СШТ является мозаицизм: 45ХО/46ХХ и др. Клиническая картина СШТ при данном варианте стертая. Часто на первый план выступает низкорослость (рис. 65).

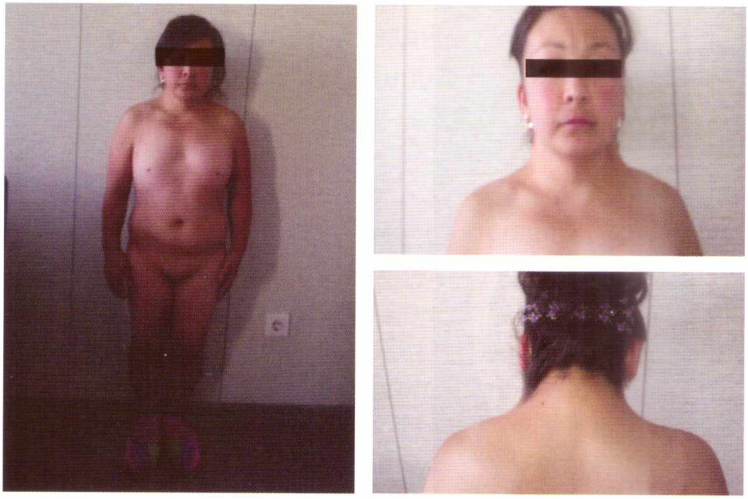


Рисунок 64. Синдром Шерешевского-Тернера у 23-летней пациентки (кариотип 45Х0)

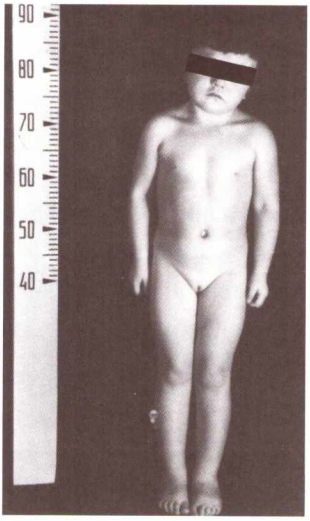


Рисунок 65.
Синдром Шерешевского-Тернера у 6-летнего ребенка (кариотип 45Х0/46ХХ)

Синдром Кляйнфельтера

Данное состояние в типичных случаях обусловлено кариотипом - 47 ХХУ. Возможны мозаичные формы 46 ХУ/47 ХХУ, 47 ХХУ/45 ХО. Описаны также формы 48 ХХХУ, 47 ХХУ/46 ХХ.

Частота встречаемости – 1:300-1:1000 новорожденных. Риск рождения ребенка с синдромом Кляйнфельтера нарастает с увеличением

возраста матери. Причина заболевания заключается в нерасхождении материнских хромосом.

Наличие в кариотипе У-хромосомы обусловливает появление у плода яичек и формирование гениталий по мужскому типу. Однако присутствие лишней Х-хромосомы нарушает стероидогенез уже во внутриутробном периоде и сперматогенез во взрослом состоянии.

Клиническая картина характеризуется следующими признаками. Уже с раннего возраста обращают внимание малые размеры наружных гениталий: недоразвитие полового члена и мошонки, малые размеры и дряблая консистенция тестикул (рис. 66). Нередко наблюдается снижение интеллекта.

В пубертатном возрасте не появляются вторичные половые признаки. Иногда можно отметить наличие слабо выраженного оволосения в подмышечных впадинах и на лобке за счет надпочечниковых андрогенов (mini puberty).

Рост взрослых пациентов с данным синдромом, как правило, высокий, пропорции тела евнухоидные, что связано с длительно открытыми зонами роста.

Снижается минеральная плотность костной ткани, что обусловливает наличие остеопороза.

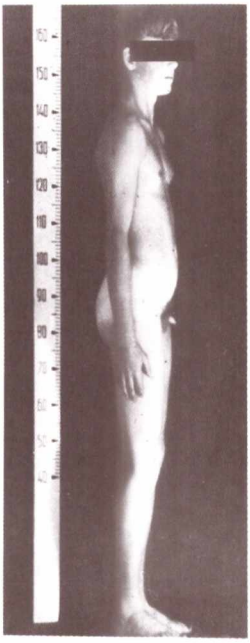


Рисунок 66.
Синдром Кляйнфельтера у 17-летнего пациента, кариотип – 47ХХУ

Первичный приобретенный гипогонадизм

Данное состояние может возникнуть в любом возрасте – как детском, так и взрослом. Причинами его могут быть травмы половых желез, их повреждение при хирургических вмешательствах, удаление по медицинским показаниям, инфекционно-воспалительные заболевания, воздействие ионизирующей радиации и др.

Клиническая картина зависит от периода жизни, в котором произошло воздействие повреждающего фактора. Если последний оказывает свое воздействие в нейтральном периоде развития ребенка, вторичные половые признаки в пубертатном возрасте не развиваются вообще. Может быть лишь слабо выраженное оволосение за счет надпочечниковых андрогенов.

В случае повреждения гонад в период пубертата, когда у ребенка уже имеются вторичные половые признаки, последние подвергаются обратному развитию.

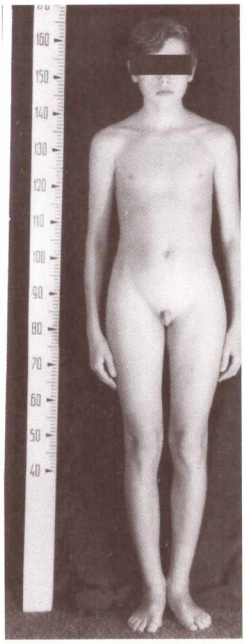


Рисунок 67.
Мальчик 13 лет с первичным гипогонадизмом – последствия эпидемического паротита в 3 года

Вторичный гипогонадизм

Вторичный врожденный гипогонадизм

Синдром Кальмана

Синдром Кальмана - наследственное заболевание, описанное

F.Kallmann, J. Barrera (1944 г.) Наследование может быть Х-сцепленным, аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным. Характеризуется снижением синтеза и секреции ГнРГ, т.е. гипогонадизм при данном заболевании является третичным.

Причина заключается в мутации генов: KAL1, NELF, FGFR1, FGF8, PROK2, PROKR2.

Заболевание характеризуется врожденным дефектом секреции ГнРГ вследствие внутриутробного нарушения процесса миграции нейронов, секретирующих гонадолиберин, из обонятельной области в преоптический отдел гипоталамуса, что сопровождается также недостаточным развитием ядра и бороздки обонятельного нерва (рис. 68).

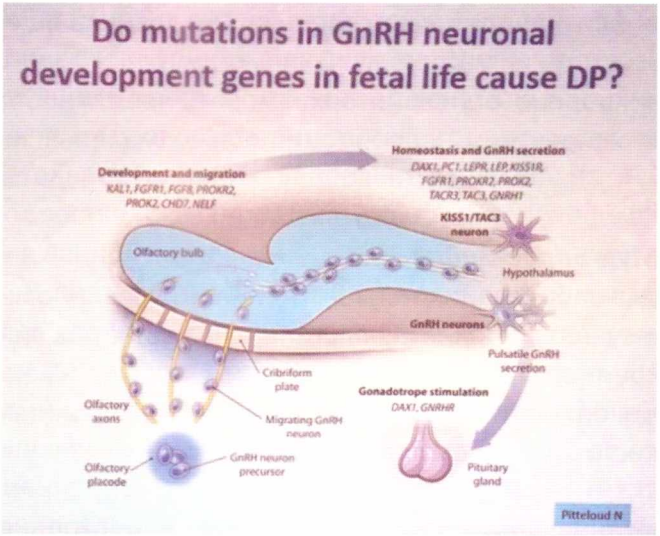


Рисунок 68. Миграция нейронов, секретирующих ГнГР, из обонятельной области в преоптический отдел гипоталамуса у здорового плода

Клинически отмечаются: отсутствие признаков полового развития, аносмия или гипосмия, дефекты лица по средней линии – расщелина твердого неба, дефекты формирования ЦНС. Аносмия является следствием гипо- или аплазии обонятельных луковиц или ольфакторного тракта.

Выраженность аносмии и гипогонадизма может быть различной и варьировать от легких до тяжелых проявлений. У подростков и мужчин в силу снижения выработки ГнРГ наблюдается половой инфантилизм вплоть до полного отсутствия вторичных половых признаков, небольших размеров тестикул и азооспермии (рис. 21). Девочки и женщины

страдают первичной аменореей.

Синдром Паскаулини (синдром фертильного евнуха)

При данном состоянии наблюдается изолированный дефицит ЛГ и как следствие - нарушение пролиферации и дифференцировки клеток Лейдига. Сперматогенез при синдроме Паскаулини сохранен (больные фертильны). Клинически определяется синдром гипогонадизма.

Синдром Прадера-Вилли

Встречается с частотой 1:25 000. Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования. У половины больных имеет место делеция проксимального отдела длинного плеча хромосомы 15 отцовского происхождения или удвоение хромосомы 15, возникающей вследствие дефекта расхождения материнской хромосомы.

Дети рождаются с микропенисом и крипторхизмом. Явления гипогонадизма сочетаются с ожирением, непропорционально маленькими стопами и кистями.

Синдром Лоренса-Мун-Барде-Бидля

Генетическая природа заболевания неизвестна. Клинически, помимо гипогонадизма, отмечаются пигментная дегенерация сетчатки, сини полидактилия, ожирение, снижение интеллекта. Нередко имеют место проявления глубокого органического поражения ЦНС, врожденные аномалии почек (кистозное перерождение).

Вторичный приобретенный гипогонадизм

Вторичный приобретенный гипогонадизм - результат приобретенной патологии гипоталамо-гипофизарной системы. В качестве причинных факторов имеют значение: объемные процессы головного мозга, черепно-мозговые травмы, инфекционно-воспалительные заболевания головного мозга и др.

Отличительной особенностью данного варианта гипогонадизма является наличие в большинстве случаев ожирения.

Транзиторный гипогонадизм

Конституциональная задержка роста и полового развития

Данный вариант гипогонадизма рассматривается как конституцио-

нальная особенность семьи, передающаяся из поколения в поколение.

В прежние годы конституциональную форму задержки роста и полового развития рассматривали как вариант нормы и потому никакого лечения не назначали. К настоящему времени установлено, что в основе данной формы задержки развития лежит преходящее снижение выработки гонадотропинов, что позволяет отнести ее к транзиторному варианту вторичного гипогонадизма. Последний составляет подавляющую часть случаев (93%), при которых обнаруживается сниженная выработка гонадотропинов.

Доказано, что даже транзиторный дефицит ЛГ и половых гормонов негативно отражается на состоянии фосфорно-кальциевого обмена, нарушая формирование костной массы, и липидном статусе. Дефицит ФСГ тормозит созревание клеток Сертоли, что может в последующем привести к стойким нарушениям сперматогенеза. Известно также, что конечный рост у 47,7% детей с конституциональной формой задержки роста и полового развития ниже среднего. Кроме того, отмечено отрицательное влияние задержки развития на психологический статус подростка. Сказанное указывает на необходимость проведения лечения данной патологии.

В диагностике конституциональной формы задержки роста и полового развития большое значение имеет установление факта позднего начала полового развития у одного из родителей ребенка, отсутствие клинико-лабораторных признаков повреждения оси гипоталамус-гипофиз-гонады. В частности, у мальчиков придается большое значение результатам проведения функциональных проб с ХГЧ и аналогом гонадотропин-рилизинг гормона, у девочек – с прогестероном (схема 5). Методика проведения функциональных проб описана в разделе «Диагностика гипогонадизма».

Лечение

При костном возрасте не менее 13 лет назначаются пролонгированные препараты тестостерона (сустанон 250, омнадрен 250) в дозе - 50-100 мг внутримышечно 1 раз в месяц на протяжении 3-6 мес. При неэффективности курс можно повторить еще 1-2 раза. При отсутствии эффекта от повторных курсов обязательно проведение обследования на предмет перманентного гипогонадизма.



Схема 5. Диагностика конституциональной формы задержки роста и полового развития

Симптоматический гипогонадизм

Данный вариант гипогонадизма возникает на фоне неблагоприятных эндогенных или экзогенных факторов:

- тяжелой соматической патологии (синдром Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз, пролактинома, нервная анорексия, длительно некомпенсированный сахарный диабет и т.д.);
- нарушениях функции печени или почек;
- под действием препаратов (ятрогенный гипогонадизм).

Больные нуждаются в лечении основного заболевания.

Нарушение чувствительности андрогенных рецепторов

Состояние, обусловленное снижением чувствительности андрогензависимых тканей плода к андрогенам. Описан как синдром андрогенной нечувствительности - Androgen Insensitivity Sindrome (AIS).

В прежние годы данный синдром называли ложным мужским

гермафродитизмом, позже – синдромом тестикулярной феминизации. В современном научном мире произошел отказ от использования термина «гермафродит». Более широко применяется термин «нарушение формирования пола» (НПФ). Более того, предлагается использовать последнюю формулировку в качестве диагноза, не указывая конкретную патологию.

Пациенты с нарушением чувствительности андрогенных рецепторов имеют кариотип 46 ХУ, что обусловливает формирование у плода тестикул. Неонатальные тестикулы гормонально активны, однако ткани плода (вольфовы протоки, мочеполовой синус, половой бугорок, мочеполовые и губомошоночные складки) резистентны к воздействию тестостерона, что приводит к формированию как внутренних, так и наружных гениталий по женскому типу.

Выделяют две формы нарушения чувствительности андрогенных рецепторов: полную и неполную (синдром Рейфенштейна). При полной форме наружные гениталии сформированы по женскому типу - синдром тестикулярной феминизации (рис. 69). При неполной форме наружные и внутренние гениталии полностью сформированы по смешанному типу: пенис малых размеров, часто в виде «крючка», гипоспадия, расщепление мошонки по типу больших половых губ (рис. 70,71).



Рисунок 69.
Нарушение чувствительности андрогенных рецепторов, полная форма у пациента 17 лет (кариотип 46 ХУ).
Паспортный пол мужской

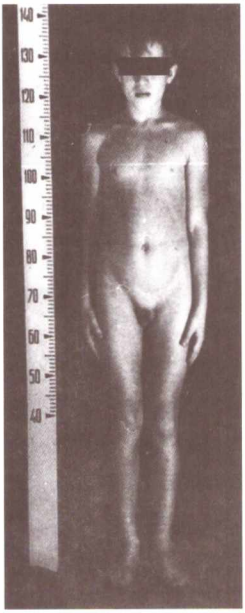


Рисунок 70.
Нарушение чувствительности андрогенных рецепторов, неполная форма у ребенка 13 лет (кариотип 46ХУ).
Паспортный пол женский



Рисунок 71.
Наружные половые органы ребенка 8 месяцев с нарушением чувствительности андрогенных рецепторов, неполной формой (кариотип 46 ХУ).
Паспортный пол мужской

Яички могут располагаться в брюшной полости, в паховых каналах, в толще больших половых губ.

Диагностика гипогонадизма

В процессе диагностики гипогонадизма важно не только уточнить факт его наличия, но и определить вариант (первичный, вторичный или синдром нечувствительности к андрогенам).

Решение этих вопросов у детей, особенно допубертатного возраста,

представляет определенные трудности в связи с тем, что у здоровых детей в допубертате вторичные половых признаков быть не должно, а в пубертатном возрасте сроки их появления вариабельны.

Поэтому при отсутствии у ребенка допубертатного возраста анатомических дефектов в строении наружных половых органов, указаний на травмы, крипторхизм, микропенис в неонатальном периоде, проведении химиотерапии, лекарственной и радиотерапии, перенесенных заболеваний, травм черепа и половых органов, операций в области гипоталамуса, гипофиза, на половых органах проводить какое-либо обследование для диагностики гипогонадизма не рекомендуется.

Данное обследование показано девочкам старше 13 лет с отсутствием грудных желез и мальчикам старше 14 лет при отсутствии у них признаков полового развития, т.е. малых размерах яичек у мальчиков старше 14 лет (объем тестис менее 4,0 см^3), при костном возрасте 13 лет.

Размер тестис можно оценить с помощью орхидометра Прадера (рис. 72) или методом УЗИ органов мошонки:

Нормативы размеров яичек:

- ✓ *препубертатные: объем 2-4 мл, длина - 2 см,*
- ✓ *перипубертатные: объем более 4 мл, длина более 2 см,*
- ✓ *у половозрелого мужчины: объем 20-30 мл, длина – 4,5-6,5 см, ширина – 2,8-3,3 см.*

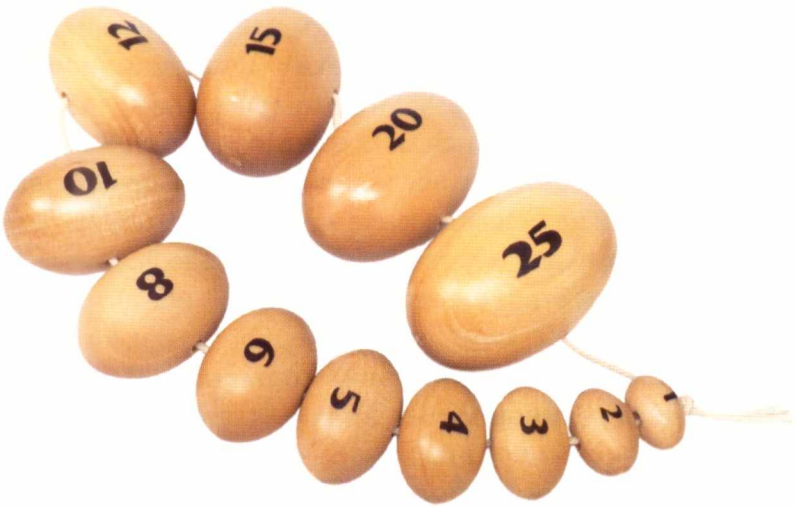


Рисунок 72. Орхидометр Прадера

При сборе семейного анамнеза важно выяснение этнической принадлежности, степени родства родителей, сроков начала полового развития у ближайших родственников.

Гормональное обследование у мальчиков включает определение в крови ЛГ, ФСГ, тестостерона, у девочек – ЛГ, ФСГ, эстрадиола. Особенно важно для диагностики гипогонадизма у детей определение уровня ЛГ, поскольку именно этот гормон инициирует начало полового созревания. Для всех видов гипогонадизма характерно снижение уровней периферических гормонов (у мальчиков – тестостерона, у девочек - эстрадиола). Уровень ЛГ при первичном гипогонадизме либо в пределах нормы, либо несколько повышен, при вторичном гипогонадизме – всегда снижен.

Для диагностики врожденных форм гипогонадизма необходимо исследование кариотипа, генетическое консультирование. При вторичном гипогонадизме целесообразна визуализация гипоталамо-гипофизарной области – МРТ с контрастированием.

В ряде случаев для дифференциальной диагностики между первичным и вторичным гипогонадизмом у мальчиков возникает необходимость в проведении функциональных проб: с ХГЧ (хорионическим гонадотропином) и гонадотропинрилизинг гормоном (диферилин 0,1).

Проба с ХГЧ позволяет уточнить состояние тестис.

Показания к проведению пробы: подозрение на первичный гипогонадизм при низких показателях ЛГ, ФСГ.

- ✓ Берется проба крови для определения исходного уровня тестостерона в крови
- ✓ 3 дня подряд в/м вводится ХГЧ в разовой дозе 1500МЕ
- ✓ Через 24-48 часов после последней инъекции производят повторный забор крови для исследования уровня тестостерона

Интерпретация: подъем уровня тестостерона до 3,5 нмоль/л и более исключает первичный гипогонадизм.

Проба с гонадотропинрилизинг гормоном (ГнРГ) короткого действия – диферелином проводится для уточнения повреждения гипофиза (вторичного гипогонадизма).

- ✓ Берется проба крови для определения исходного уровня ЛГ
- ✓ Вводится диферелин 100 мкг (1 ампула) п/к

✓ Через 1 и 4 часа после введения препарата производят повторный забор крови для исследования уровня ЛГ

Интерпретация: подъем уровня ЛГ выше 10 мЕд/л позволяет исключить вторичный гипогонадизм.

Тест с прогестероном (у девочек)

• Ежедневно в течение 6 дней микронизированный прогестерон (Утрожестан) 100-200 мг per os или синтетические гестагены (Дюфастон) по 10-20 мг per os

Интерпретация: появление кровянистых выделений через 3-7 дней после приема свидетельствует об удовлетворительной насыщенности организма эстрогенами.

Лечение гипогонадизма

Выбор медикаметозной терапии при гипогонадизме определяется его вариантом: первичный или вторичный.

Лечение первичного гипогонадизма

При первичном гипогонадизме, если костный возраст пациента соответствует 13 годам, назначается постоянная терапия препаратами половых гормонов. Пациентам, имеющим мужской паспортный пол, рекомендуется применение препаратов тестостерона, лицам с женским паспортным полом – эстрогенные препараты. При наличии у пациентки матки - в комбинации с гестагенами.

Сроки начала заместительной гормональной терапии (ЗГТ) определяются индивидуально с учетом этнических, семейных, психологических, социальных аспектов, в среднем **у девочек терапию начинают с 13 лет, у мальчиков – с 14-15 лет.**

Начинают ЗГТ с минимальных доз с целью имитации скорости прогрессии полового созревания в норме и предупреждения преждевременного закрытия зон роста, которое наблюдается при использовании высоких доз половых стероидов.

У мальчиков с *первичным* гипогонадизмом используются препараты тестостерона:

✓ сустанон 250 (Омнадрен) в/м 1 раз в месяц, начиная с 50 мг и увеличивая на 50 мг каждые 6 мес.;

- ✓ после достижения дозировки 250 мг возможен перевод на пролонгированную форму тестостерона – Небидо 1г (4мл) в/м с инъекцией 1 раз в 3-4 мес.;
- ✓ тестостероновые гели и пластыри (Андрогель 5г геля накожно 1 раз в сут).

Для инициации пубертата у мальчиков со вторичным гипогонадизмом используются два варианта.

1-й вариант: препараты тестостерона:

- ✓ сустанон 250 (Омнадрен) в/м 1 раз в месяц, начиная с 50 мг и увеличивая на 50 мг каждые 6 мес.
- ✓ после достижения дозировки 250мг возможно использование пролонгированной формы тестостерона – Небидо 1г (4мл) в/м с инъекцией 1 раз в 3-4 мес.
- ✓ тестостероновые гели и пластыри (Андрогель 5г геля накожно 1 раз в сут)

2-й вариант:

1) Препараты ФСГ в дозе 75-150 ЕД в/м 1 раз в 2-3 дня – не менее 6 мес, с последующим добавлением хорионического гонадотропина в дозе 1000-3000 ЕД 1 раз в 3-4 дня, длительно
2) Хорионический гонадотропин 1000-3000 ЕД 1 раз в 3-4 дня до достижения уровня тестостерона не менее 12 нмоль/л с последующим добавлением препаратов ФСГ в дозе 75-150 ЕД в/м 1 раз в 2-3 дня, под контролем АМГ, ингибина В, спермограммы
3) Сразу же сочетанное использование препаратов ФСГ в дозе 75-150 ЕД в/м 1 раз в 2-3 дня и хорионического гонадотропина 1000-3000 ЕД 1 раз в 3-4 дня, длительно.

Лечение гипогонадизма у девочек

Препараты эстрогенов производятся в виде гелей, пластырей, спреев, таблеток, инъекционных форм. Приводим названия некоторых из них: эстрофем, эстримакс - таблетки по 2 мг, прогинова - таблетки по 2 мг, гель трансдермальный, масляный раствор для внутримышечного введения, спрей назальный, трансдермальная терапевтическая система.

Терапию эстрогенами начинают с минимальной дозы - 2 мкг / день.

Далее каждые полгода в течение 2 лет увеличивают ее до максимальной: 4 - 6 - 10 - 15 - 20 мкг в день.

У детей с синдромом Шерешевского-Тернера заместительная терапия препаратами эстрогенов назначается одновременно с препаратами человеческого гормона роста в дозе 50 мкг/кг/сут (0.14 МЕ/кг/сут), что соответствует 1.4 мг/м^2/сут (4.3 МЕ/м^2/сут).

При наличии матки терапию эстрогенами целесообразно сочетать с применением препаратов прогестерона (гестагенов): прегнин, прогестерон, норэтистерон, дигидростерон (Дюфастон). При этом препараты эстрогенов принимаются в первые 3 недели месяца, далее на 6-7 дней назначаются гестагены с последующим перерывом в конце месяца продолжительностью 3-4 дня.

Сочетанная терапия предупреждает риск развития рака молочной железы и эндометрия, наблюдающийся при монотерапии эстрогенами.

Возможно также применение противозачаточных средств (Нонovлон, Новинет, Три-регол, Регулон, Ригевидон и др. по 1 таблетке с 1 по 21 число каждого месяца).

Тактика врача при смешанном строении наружных гениталий

Вопросы, связанные с предписанием паспортного пола ребенку с неопределенным строением наружных гениталий и видом оперативного лечения по этому поводу, сроки его проведения остаются дискутабельными.

В современном мире у детей с нарушениями формирования пола хирургические вмешательства на внутренних и наружных гениталиях не рекомендуется проводить до достижения пациентом 18 лет, учитывая при этом мнение самого пациента, возможности реализации сексуальных и репродуктивных задач

В Германии после выхода в марте 2021 года специального закона операции детям с нарушениями формирования пола производятся только с согласия самого пациента, достигшего 18 лет и способного произвести осознанный выбор пола. Родителям же не разрешается принимать решение о проведении какого-либо вмешательства. Лишь в отдельных случаях решение может быть принято в семейном суде.

В России этот вопрос до сих пор остается предметом дискуссий.

Изложим собственную точку зрения. Мы убеждены, что диагностику

основного заболевания и коррекцию наружных половых органов в соответствии с выбранным паспортным полом согласно рекомендациям Money необходимо завершить до достижения ребенком двухлетнего возраста. Такого же мнения придерживалась известный детский эндокринолог профессор Касаткина Э.П.

Следует отметить, что невозможно перечислить перечень лечебных мероприятий при каждом варианте интерсексуализма, но существуют некоторые общепринятые положения. При выборе социального пола рекомендуется учитывать конкретную патологию, степень вирилизации наружных гениталий и желание родителей/опекунов.

План мероприятий по коррекции пола должен обсуждаться группой специалистов, в которую должны входить генетик, психолог, гинеколог, уролог, педиатр, эндокринолог. Причем, обсуждение должно производиться с различных позиций: анатомических, психологических, эндокринологических, генетических и социологических (национальные и культурные особенности нашего многонационального государства). Важно помнить, что менталитет казахстанского общества значительно отличается от такового в европейских государствах.

По нашему мнению, в подавляющем большинстве случаев целесообразно присвоение ребенку женского паспортного пола, что значительно облегчает хирургическую коррекцию наружных гениталий, а также медицинскую и социальную адаптацию ребенка.

В то же время при выборе родителями мужского паспортного пола (при наличии анатомических предпосылок и однозначной мужской психосексуальной ориентации) после подготовки ребенка тестостероном (для увеличения полового члена) возможно произвести соответствующую коррекцию наружных гениталий: выпрямление фаллоса с экстирпацией «хорды» и влагалища и последующей уретропластикой, а также имплантацию искусственных яичек.

Очень важно выработать у окружающих ребенка людей убежденность в правильности решения относительно половой принадлежности ребенка. Дело в том, что при формировании у ребенка специфического для каждого пола поведения, кроме осознания собственной половой принадлежности, большое значение имеет отношение к ребенку окружающих. Если у родителей, родственников, соседей и др. не возникает сомнений в половой принадлежности ребенка, то при общении с ним у них формируются поведенческие стереотипы, определяющие во

многом его нормальную социальную адаптацию. Это относится и к случаям, когда в связи с объективными обстоятельствами пластическая операция проводится в возрасте старше 2-х лет.

При легкой гипертрофии клитора (II степень по Prader) в настоящее время имеется тенденция не прибегать к оперативному вмешательству (это относится и к вирильной форме ВДКН). В выраженных случаях, как уже указывалось ранее, рекомендуется не клиторэктомия, а клиоротомия, поскольку доказано участие клитора в формировании оргазма у женщин.

Необходимую в ряде случаев пластику влагалища следует производить не ранее пубертатного возраста.

Крипторхизм

Крипторхизм (от греч. κρυπτός – скрытый, ὄρχις – яичко) - отсутствие яичка/яичек в мошонке, т.е. расположение testis вне мошонки.

Частота крипторхизма у доношенных новорожденных составляет 3%, у недоношенных - 30%. К 6-9 месяцу жизни частота снижается до 0,6-0,7%.

В момент закладки яички у плода располагаются по обеим сторонам от позвоночного столба на уровне почек. В процессе внутриутробного развития они опускаются в мошонку. Процесс занимает в целом 6–7 месяцев, начиная с 7 недели внутриутробного периода.

Этапы опускания тестикул у плода:

1. продвижение яичка до внутреннего пахового кольца,
2. формирование просвета пахового канала,
3. продвижение яичка по паховому каналу и опускание его в мошонку.

Опускание яичек у плода происходит под влиянием следующих гормонов:

- ✓ лютеинизирующий гормон плода;
- ✓ андрогены фетального яичка;
- ✓ Инсулинподобный пептид 3 (INSL3) фетального яичка;
- ✓ АМГ фетального яичка.

Дефицит одного из названных факторов приводит к формированию крипторхизма. Крипторхизм может быть одно- и двухсторонним, истинным и ложным.

Различают следующие варианты **истинного крипторхизма**

1. Ретенция – неполная миграция, которая может быть брюшной и паховой (рис.73).

2. Эктопия – неправильная миграция, при которой яичко, выйдя из пахового канала, меняет направление и может оказаться под кожей в паху, на бедре, в области лобка или промежности и т.д., в связи с чем различают следующие виды эктопии: паховую, промежностную, тазовую, бедренную, лобковую, пенильную.

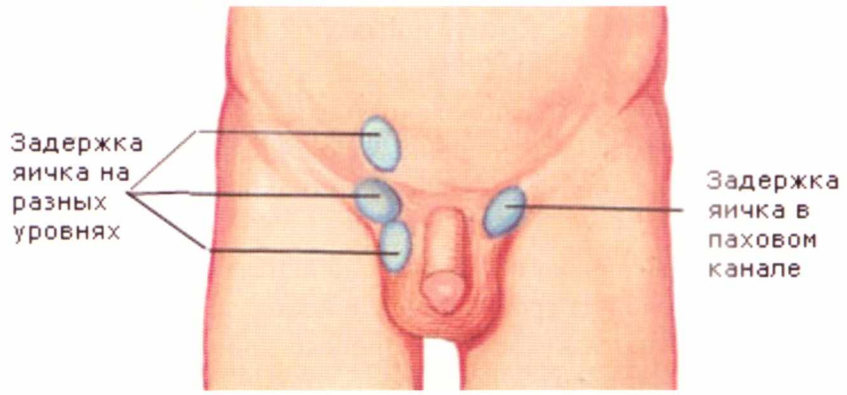


Рисунок 73. Варианты ретенции яичка

Клинически крипторхизм проявляется рядом признаков. Помимо отсутствия одного или обоих яичек в мошонке, обращает на себя внимание недоразвитие мошонки, всей - при двухстороннем крипторхизме или одной половины - при одностороннем. Для одностороннего крипторхизма характерен симптом Томашевского: отклонение шва мошонки в сторону отсутствующего яичка. Обычно у больных наблюдаются также множественные признаки дизгенеза: деформация ушных раковин, недоразвитие нижней челюсти, высокое небо, короткие мизинцы и др. (рис. 74, 75).

При гистологическом исследовании задержанных тестикул изменения в них обнаруживаются уже в 6-месячном возрасте детей. Отмечается уменьшение размеров семенных канальцев, снижение числа сперм-

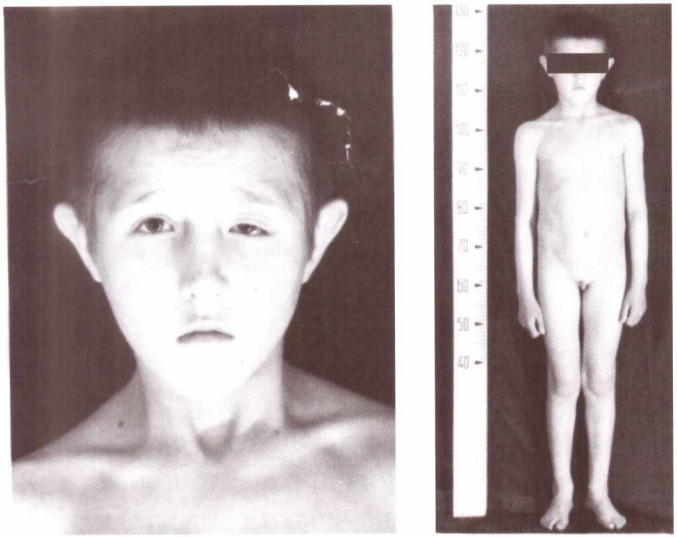


Рисунок 74. Признаки дизгенеза у 10-летнего мальчика с крипторхизмом

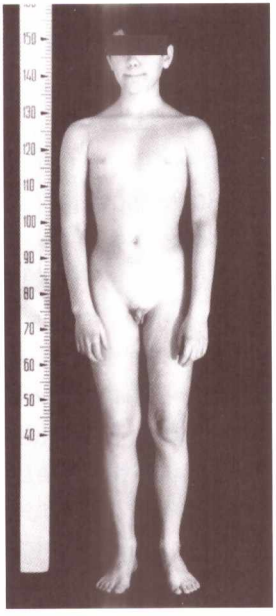


Рисунок 75. Двухсторонний крипторхизм у мальчика 13 лет

матогоний, увеличение объема перитубулярной ткани. Достоверно известно, что чем дольше яичко не опускается, тем больше вероятность патологических изменений. При абдоминальном крипторхизме в

яичках обычно находят более серьезные изменения, чем при паховом.

Осложнения

Примерно у 90% мужчин с крипторхизмом из-за слабости пахового канала обнаруживается паховая грыжа. Вследствие нарушения соединения между неопущенным яичком и окружающей тканью может сформироваться перекрут яичка, сопровождающийся болями внизу живота и/или в малом тазу. Тестикулы, локализующиеся выше тазового сочленения, подвержены высокому риску травматизма. В неопущенных яичках в 20-30 раз чаще по сравнению с нормальными яичками развиваются злокачественные опухоли.

У половины нелеченных больных с односторонним крипторхизмом в 50 % случаев встречается бесплодие, с двусторонним – у 75%. В ряде случаев в пубертаном возрасте начинают обращать внимание симптомы гипогонадизма.

Ложный крипторхизм характеризуется периодическим появлением testis в мошонке: во время сна, в теплой ванне, после ночного сна. Данное состояние связано с повышением кремастерного рефлекса, что обычно наблюдается у легковозбудимых детей. Поэтому осмотр ребенка следует производить в теплой комнате, теплыми руками, в спокойном состоянии ребенка. При аккуратном нажатии на нижнюю часть живота в направлении к мошонке яичко обычно можно выдавить в мошонку. Специального лечения при данном состоянии не требуется.

Лечение истинного крипторхизма

Длительное высокое стояние testis из-за сдавления окружающими тканями и более высокой температуры в них по сравнению с мошонкой, повышенные уровни ЛГ и ФСГ могут привести к необратимым дегенеративним изменениям и развитию в последующем гипогонадизма и бесплодия, рака (рис. 76).

Единственным методом лечения крипторхизма с доказанной эффективностью является хирургический, который необходимо осуществить в период от 6 мес до 1 года.

Ущемление яичка в грыжевом мешке, боли в области задержанного яичка являются показаниями к экстренному оперативному низведению testis.

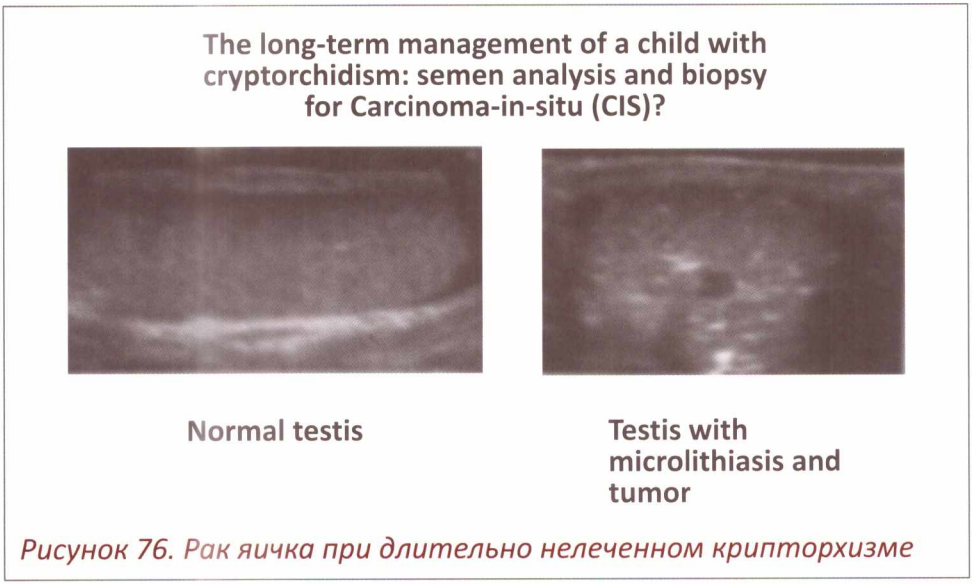


Рисунок 76. Рак яичка при длительно нелеченном крипторхизме

Существует мнение о возможности низведения яичек при крипторхизме в период минипубертата с помощью инъекций ХГЧ.

Микропенис

Микропенис определяется как состояние, когда длина вытянутого полового члена у доношенных детей составляет менее 2 см. Термин «микропенис» нельзя употреблять в качестве диагноза. Данное состояние обычно является проявлением какой-либо врожденной патологии (с. Кляйнфельтера, Нунан, вторичный гипогонадизм, синдром анорхизма, крипторхизм и др.).

Лечение микропениса

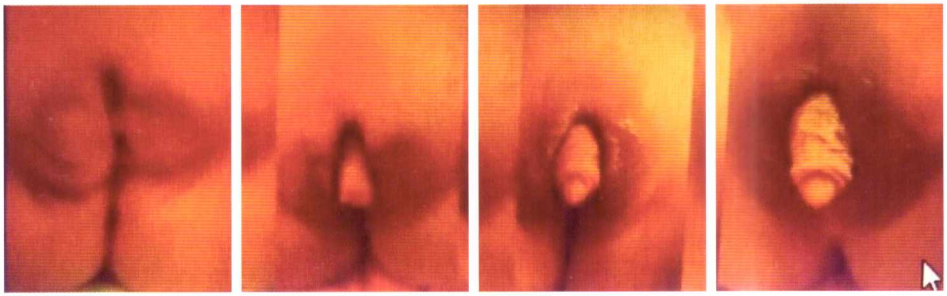
Лечение микропениса заключается в проведении терапии основного заболевания.

В период мини-пубертата с целью увеличения размеров пениса рекомендуется гормональная терапия [Asmahane Ladjouze, Malcolm Donaldson, 2019]:

- ✓ курс в/м инъекций тестостерона энантата по 25-50 мг каждые 3-4 недели в течение 3-4 мес.;
- ✓ Дигидротестостерон гель – местно на область полового члена 0.1-0.3 мг/кг в день, максимально 5 мг в день;
- ✓ 1% гель тестостерона - местно на область полового члена;

✓ При вторичном гипогонадизме ЧХГ + ФСГ.

Пример эффективности ДГТ при микропенисе представлен на рисунке 77 [Asmahane Ladjouze, Malcolm Donaldson, 2019].



До терапии ДГТ | через 15 дней | через 30 дней | через 45 дней

Рисунок 77. Пример эффективности ДГТ при микропенисе

Гинекомастия

Гинекомастия – увеличение молочных желез у лиц мужского пола. Различают физиологическую и патологическую гинекомастию, а также ложную и истинную. К физиологическим вариантам гинекомастии у детей относят появление роста грудных желез у новорожденных и в пубертатном возрасте. Гинекомастия новорожденных обусловлена переходом в кровь ребенка материнских и плацентарных эстрогенов и носит преходящий характер.

Пубертатная гинекомастия наблюдается у мальчиков в подростковом возрасте и самостоятельно исчезает примерно к 20 годам. Часто бывает асимметричной, а иногда – односторонней. Нередко сопровождается болезненностью. У некоторых юношей пальпируется и после 20-летнего возраста.

Причина избытка эстрогенов при пубертатной гинекомастии точно не установлена. Известно лишь, что начало пубертатной гинекомастии совпадает с преходящим увеличением уровня эстрогенов в крови.

Различить ложную и истинную гинекомастию можно с использованием маммографии и УЗИ. Ложная связана с избыточным разрастанием жировой клетчатки (липомастия). Истинная гинекомастия обусловлена разрастанием железистой (млечных протоков) и соединительной

ткани.

Патологическая гинекомастия в детском возрасте может встречаться при синдроме Кляйнфельтера, полной форме тестикулярной феминизации, болезнях печени, истинном гермафродитизме, приеме некоторых лекарств и наркотиков.

Патологическая гинекомастия при синдроме Кляйнфельтера синдроме тестикулярной феминизации обусловлена в первом случае дефицитом тестостерона, во втором - резистентностью к андрогенам, которая в ряде случаев может сопровождаться вторичным увеличением продукции эстрогенов (рис. 78).



Рисунок 78. Мальчик 15 лет с неполной формой тестикулярной феминизации

Лекарственную гинекомастию может вызвать применение эстрогенов, препаратов, усиливающих секрецию эндогенных эстрогенов, антиандрогенов, ингибиторов АПФ, антагонистов кальция и наркотиков др.

В установлении генеза гинекомастии у детей большое значение имеют данные анамнеза, учет возраста ребенка, обнаружение симптомов, указывающих на возможное наличие основной патологии. Обследование целесообразно проводить в тех случаях, когда исключено применение провоцирующих лекарственных веществ, наблюдается

быстрое увеличение размеров грудных желез, а также если в клинической картине имеются синдромы, указывающие на наличие гипогонадизма, интесексуализма и др.

Лечение

Гинекомастия новорожденных, как правило, через несколько недель исчезает самостоятельно и лечения не требует. То же самое в отношении пубертатной гинекомастии. Подросткам, у которых гинекомастия сопровождается болью, могут помочь антиэстрогены, например, тамоксифен.

Лечение патологических форм гинекомастии заключается в выявлении и устранении причины. Например, при тестикулярной недостаточности быстрое улучшение приносит заместительная терапия андрогенами. Однако в запущенных случаях, когда ткань молочной железы склерозирована, больным требуется хирургическое лечение. Необходимо оно и тех случаях, когда причина гинекомастии не может быть устранена.

Преждевременное половое развитие

Преждевременное половое развитие (ППР) – это патологическое состояние, характеризующееся появлением признаков полового развития у девочек до 8, у мальчиков – до 9 лет. ППР – гетерогенная патология. Выделяют следующие основные формы ППР: истинное, ложное и неполные формы. Ниже приведена классификация ППР, разработанная Петерковой В.А. и Семичевой Т.В. (2004г.).

Классификация ППР

1. Истинное преждевременное половое развитие
   1. 1. Идиопатическое
   1. 2. Церебральное:
      1.2.1. Опухоли ЦНС (гамартомы гипоталамуса, глиомы зрительного тракта и дна 3-го желудочка, пинеаломы)
      1.2.2. Поражение ЦНС неопухолевого генеза (арахноидальные кисты 3-го желудочка, гидроцефалия, родовая травма, энцефалит, менингит, токсоплазмоз, облучение ЦНС, хирургическое вмешательство)

1.2.3. Врожденные синдромы (нейрофиброматоз 1-го типа, туберозный склероз, синдром Рассела-Сильвера, синдром Ван – Вика – Грамбаха)

1. 3. Истинное ППР при длительном воздействии половых стероидов (позднее лечение врожденной дисфункции коры надпочечников, после удаления стероидсекретирующей опухоли)

2. Ложное преждевременное половое развитие

2.1. У мальчиков:

2.1.1 ХГЧ – секретирующие опухоли краниальной и экстракраниальной локализации

2.1.2. Опухоли яичек

2.1.3. Опухоли надпочечников

2.1.4. Врожденная дисфункция коры надпочечников

2. 2. У девочек:

2.2.1. Опухоли яичников

2.2.2. Опухоли надпочечников

2.2.3. Овариальные фолликулярные кисты

3. Гонадотропиннезависимые формы

3. 1. Синдром Мак Кьюна – Олбрайта – Брайцева

3. 2. Тестотоксикоз

4. Неполные формы ППР

4. 1. Изолированное пубархе

4. 2. Изолированное телархе

Истинное (гонадотропинзависимое) преждевременное половое развитие

Как уже отмечалось, наиболее распространенным вариантом ППР является истинное, в связи с чем ниже будут освещены вопросы, касающиеся именно данной формы.

В основе истинного ППР всегда лежит ранняя активация гипоталамуса - преждевременное появление синтеза и секреции гонадотропин-рилизинг гормона, что вызывает повышение выработки в аденогипофизе гонадотропинов. В свою очередь, гипергонадотропинемия способствует преждевременной активации яичников у девочек, яичек – у мальчиков, что сопровождается увеличением выработки половых гормонов. Повышение концентрации половых гормонов в крови и является причиной появления у ребенка признаков полового развития.

В большинстве случаев причинами активации системы гипоталамус-гипофиз являются различные поражения ЦНС, т. е. чаще всего истинное ППР представлено церебральными формами. Церебральные формы истинного ППР наблюдаются в 94% случаев (Арстанбекова А.Е., 2007).

Поражение ЦНС при истинном ППР может носить различный характер. Наиболее часто в головном мозге обнаруживаются посттравматические, постгипоксические, поствоспалительные изменения, являющиеся в большинстве своем следствием перинатальной патологии: анемия, угроза прерывания беременности, гестозы, стремительные роды, асфиксия новорожденного. Однако в последние годы в связи с широким внедрением в практику МРТ у детей с истинным ППР нередко находят объемные образования и врожденные аномалии гипофиза.

Следствием большинства поражений ЦНС является гидроцефалия, вызывающая компрессию гипоталамуса и экстрагипоталамических структур – область заднего гипоталамуса, дна 3 желудочка, серого бугра. Доказательством являются обнаруживающиеся у многих детей с истинным ППР расширение 3 желудочка и другие признаки внутричерепной гипертензии.

Об идиопатическом истинном ППР говорят в случаях, когда при самом тщательном специальном обследовании церебральная патология не обнаруживается.

Формирование истинного ППР возможно также после удаления стероидсекретирующей опухоли или при поздно диагностированной и некомпенсированной ВДКН, когда ранняя активация системы гипоталамус-гипофиз вызвана длительным воздействием высокого уровня в крови андрогенов.

Истинное ППР чаще (97,5%) развивается у девочек (Арстанбекова А.Е.). Случаи формирования истинного ППР у мальчиков редки, причем, у них в 75% случаев причинами развития заболевания являются опухоли ЦНС.

Клиническая картина

Истинное ППР всегда развивается по изосексуальному типу, поскольку оно, как и физиологическое половое развитие, связано с активацией гипоталамо-гипофизарной области. Манифестирует истинное ППР в основном в возрасте 4-5 лет. Возникновение признаков ППР в более раннем возрасте, как правило, обусловлено опухолями ЦНС (гамарто-

мой, глиомой, пинеаломой и др.)

У большинства детей первым проявлением начавшегося ППР является увеличение скорости роста. Мы заметили, что этот признак чаще встречается у детей с истинным ППР, начавшимся в возрасте 4–5 лет. У детей раннего возраста заметного ускорения роста, как правило, не наблюдается.

Обычно ускорение темпов роста можно обнаружить примерно за полгода до появления вторичных половых признаков. Скорость роста отдельных детей при этом может достичь цифр, характерных для пубертатного периода, рост ребенка обычно превышает норму на 2-3 стандартных отклонения (2-3SD).

Увеличение темпов роста при истинном ППР всегда сопровождается ускорением дифференцировки скелета, что способствует преждевременному окостенению зон роста. В связи с этим первоначально ускоренные темпы роста детей постепенно замедляются, и через несколько лет рост их прекращается вовсе. Окончательный рост нелеченных девочек при истинном ППР не превышает 133–150 см, мальчиков 147–158 см. К сожалению, ускорению роста детей врачи обычно не придают значения. Как правило, ППР диагностируется педиатрами лишь при появлении вторичных половых признаков.

У девочек первым видимым признаком преждевременного полового созревания обычно является увеличение грудных желез, причем, увеличиваются они за счет железистой ткани.

Половое оволосение, появляющееся у детей допубертатного возраста, не следует расценивать как признак истинного ППР. Доказано, что оно должно расцениваться как проявление гиперандрогении, которое свидетельствует о возможном развитии в последующем поздней формы ВДКН или синдрома поликистозных яичников.

У мальчиков при истинном ППР в первую очередь увеличиваются оба яичка и половой член. В ряде случаев размеры testis соответствуют таковым у взрослого мужчины уже через 1,5 – 2 года от начала заболевания. Возможны эрекции, поллюции. Появляются acne, вторичное оволосение, специфическое потоотделение, грубеет голос. Формируется мужская архитектоника скелета. Характерна диспропорциональность телосложения с тенденцией к укорочению конечностей.

В отличие от физиологического пубертата, для некоторых детей с истинным ППР, особенно с церебральной формой, характерно наруше-

ние обычной последовательности появления вторичных половых признаков. Так, у девочек раннего возраста при хорошо развитых грудных железах зачастую отсутствует или слабо выражено вторичное оволосение.

При высокой активности патологического процесса у девочек ППР может начаться с появления менструаций. Мы наблюдали девочку, у которой истинное ППР дебютировало появлением menses в 6-ти месячном возрасте.

В неврологическом статусе детей с истинным церебральным ППР выявляется резидуальная симптоматика, свидетельствующая о перенесенной родовой травме, нейроинфекции, другой фоновой неврологической патологии. Практически у всех детей имеют место цереброастенические нарушения: головные боли, утомляемость, метеозависимость.

На опухолевый генез заболевания могут указывать мозжечковые расстройства, двигательные и чувствительные нарушения. Часто при этом бывают симптомы поражения черепно-мозговых нервов: девиация языка, сглаженность носогубной складки, глазная симптоматика (например, нарушение конвергенции).

Супрагипоталамический тип гамартомы может вызвать ППР в сочетании с несахарным диабетом. Большие опухоли хиазмы и дна 3 желудочка нередко сопровождаются также дефицитом СТГ (4).

ППР, развившееся при синдроме Бурневиля (туберозный склероз), характеризуется преобладанием неврологических симптомов – множественными полиморфными эпилептическими припадками, резким снижением интеллекта.

ППР, развивающееся на фоне гипоталамической гамартомы, сопровождается не только неврологическими, но и поведенческими аномалиями. Типичны приступы насильственного смеха (gelastic seizures), лабильность настроения, агрессивность, снижение памяти, интеллекта. Для психического статуса некоторых детей с ППР центрального генеза характерны черты, встречающиеся при органической недостаточности ЦНС вплоть до олигофрении.

Диагностика

В типичных случаях выявление ППР как синдрома не представляет трудностей. Оно базируется на обнаружении у ребенка допубертатного

возраста признаков полового созревания. Для оценки их выраженности целесообразно использовать классификацию Таннера.

Для истинного ППР всегда характерны его изосексуальный характер и двухстороннее увеличение гонад: у девочек увеличены оба яичника, у мальчиков – оба яичка. Одностороннее увеличение их наблюдается в случаях ППР, вызванных опухолями гонад.

Для объективного суждения о размерах гонад, наряду с клиническим обследованием, включающим осмотр девочек гинекологом и пальпацию testis у мальчиков, следует использовать ультразвуковое исследование (УЗИ): у девочек – органов малого таза, у мальчиков – яичек.

Поскольку одним из ранних признаков, указывающих на начавшееся половое развитие у ребенка допубертатного возраста, может быть ускорение темпов роста, быстрорастущим детям для исключения ППР необходимо исследование костного возраста.

Подтверждением истинной формы ППР является обнаружение высокой концентрации ЛГ в плазме крови. Предположительно для доказательства ППР уровень ЛГ должен быть ≥0,83 МЕ/л. Показатель ЛГ ниже < 0,21 МЕ/л – исключает истинное ППР.

Во всех случаях истинного ППР у детей следует также определять уровень половых гормонов в крови (тестостерона или эстрадиола), который у детей обоего пола повышен.

Подтверждением церебральной формы истинного ППР является обнаружение органической патологии ЦНС. Выявление последней должно производиться с участием детского невролога, при необходимости – и нейрохирурга. Перечень обязательных методов исследования должен включать: МРТ гипоталамо-гипофизарной области с контрастным усилением, эхоэнцефалографию и исследование глазного дна.

Если клиническая картина истинного ППР не сопровождается повышением в крови базальных уровней ЛГ и ФСГ, для уточнения его гонадотропинзависимого характера показано проведение стимуляционной пробы с короткодействующим синтетическим аналогом ЛГ – Диферелином 0,1.

Методика проведения пробы

Исследуют исходный уровень ЛГ в крови. Затем подкожно вводится

диферелин 0,1 мг, после чего образцы крови берутся повторно через 1 и 4 часа на определение ЛГ. Об истинном ППР свидетельствует повышение концентрации ЛГ более 0,83 МЕ/л.

Таким образом, при подозрении на наличие у ребенка истинного ППР необходимо назначение специального обследования, которое должно производиться в определенной последовательности (схемы 6,7).

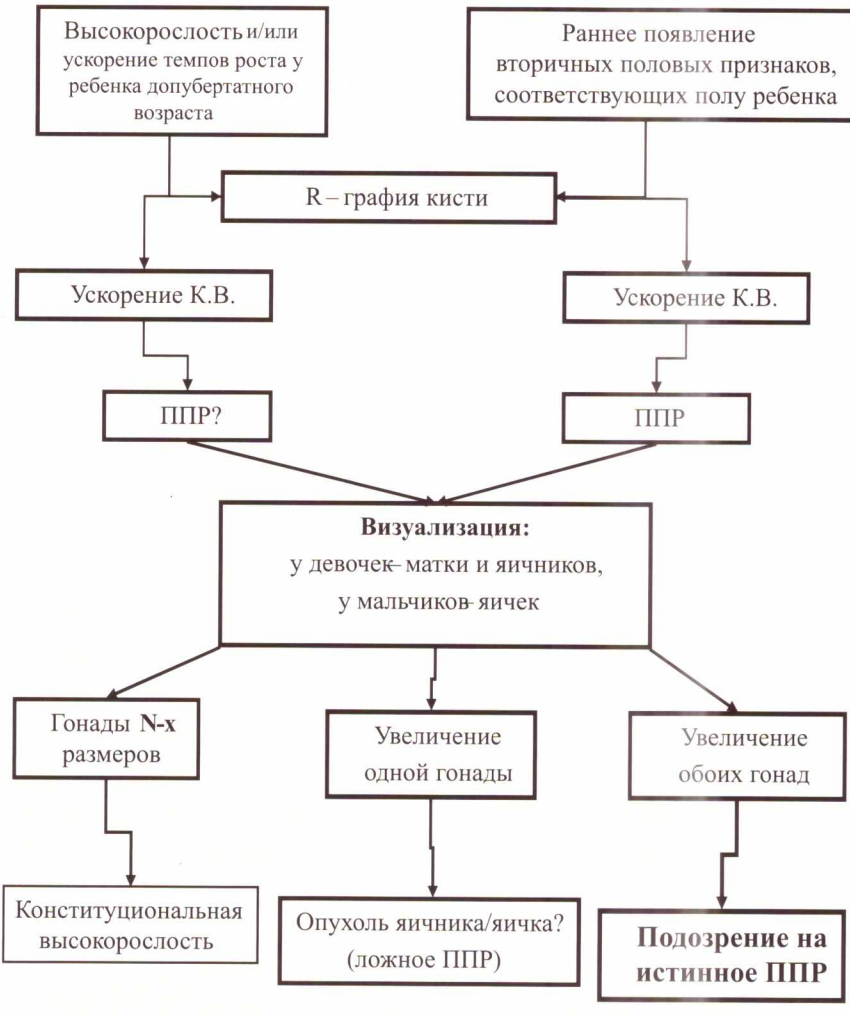


Схема 6. Алгоритм обследования детей с подозрением на ППР

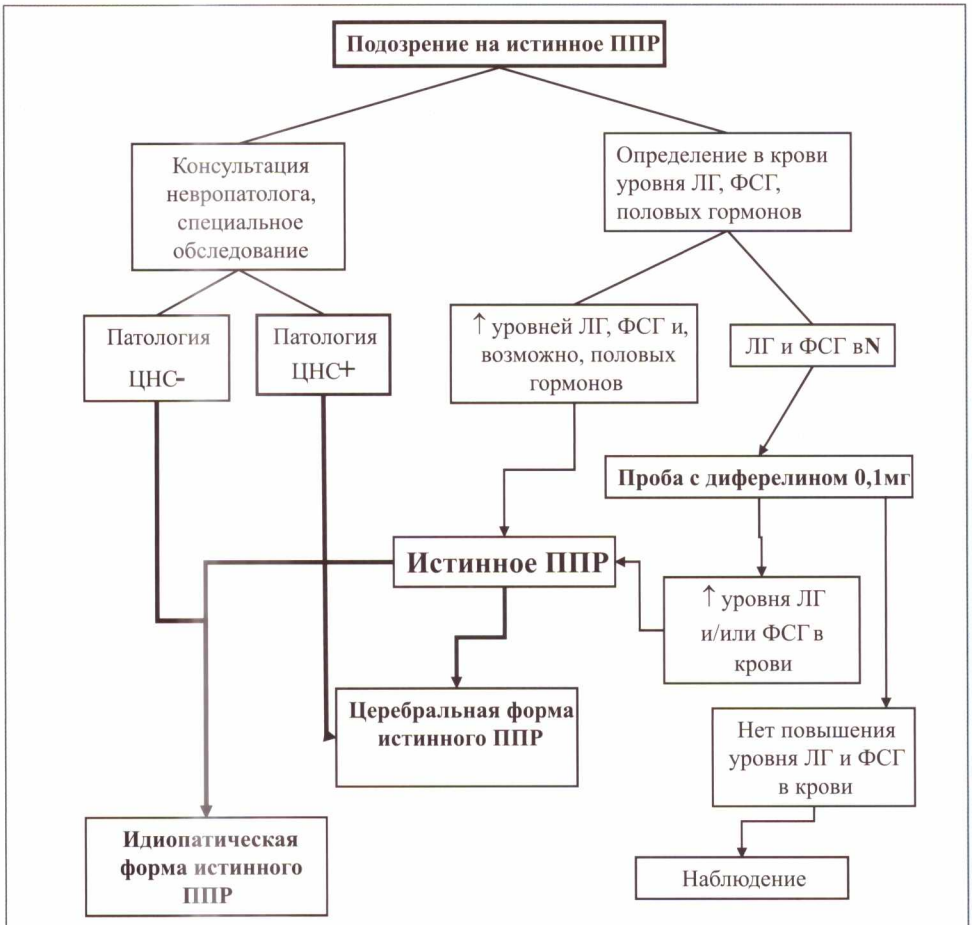


Схема 7. Обследование детей с подозрением на истинное ППР

Лечение истинного ППР

Поскольку истинное ППР в подавляющем большинстве случаев обусловлено преждевременной активацией гипоталамуса, то и лечение данного состояния должно быть направлено на подавление избыточной продукции ГРГ. В достижении поставленной цели большое значение имеет длительное, в течение нескольких лет проведение терапии, направленной на компенсацию патологического процесса в головном мозге. При выраженной гидроцефалии и опухолях головного мозга ребенок может нуждаться в нейрохирургическом лечении.

Для ингибирования выработки гонадолиберинов предлагаются три группы препаратов: суперагонисты гонадолиберина, гестагены, дериваты тестостерона (табл. 27).

Таблица 27. Ингибиторы секреции гонадолиберина и гонадотропинов

Группы препаратов	Суперагонисты гонадолиберина	Гестагены	Дериваты тестостерона
Препараты, средние дозы	• **бусерелин** (суперфакт) 600-1800 мкг/сут. интраназально в 2-3 приема • **нафарелин** (синарел) 800-1600 мкг/сут. интраназально в 2 приема • **трипторелин** (дека- пептил-депо, диферелин) 50—100 мкг/кг в/м 1 раз в 4 нед. • **лейпрорелии** (люпрон-депо) 300 мкг/кг в/м 1 раз в 4 нед.	• **ципротерона ацетат** (андрокур) 50—100 мг/м^2 энтерально в 1 прием • **медроксипрогестерона ацетат** (депо- провера) 100-200 мг в/м 1 раз в 2 нед.	• **даназол** (лановал, данол) 100—400 мг/сут. энтерально в 1 прием
Контроль адекватности дозы	• Обратное развитие вторичных половых признаков • Стабилизация темпов окостенения: Δ «костного» возраста / Δ хронологического возраста ≤1 • Нормализация уровней Л Г. ФСГ. тестостерона		
Длительность лечения	До 12—13 лет	До 9— 10 лет (отменять постепенно!)	До 9-10 лет

Патогенетически обоснованным является использование для лечения истинного и идиопатического ППР препаратов, являющихся агонистами ГРГ. На казахстанском рынке в течение многих лет был представлен лишь один препарат этой группы - Диферилин 3,75 (трипторелин). В последние годы врачи получили возможность использовать для лечения детей еще один препарат трипторелина – Декапептил депо.

Трипторелин создается путем замены аминокислоты глицин в позиции 6 в молекуле декапептида (природного ГРГ) на триптофан. Препарат в 100 раз активнее естественного гормона, обладает пролон-

гированным эффектом. Последний обеспечивается тем, что действующее вещество введено в состав микросфер, разрушение которых при внутримышечном введении осуществляется на протяжении четырех недель.

Механизм действия агонистов ГРГ, вероятно, связан с активацией ультракороткой обратной связи: введение извне больших доз синтетического ГРГ приводит к подавлению выработки эндогенного ГРГ и как следствие - снижению синтеза и секреции гипофизом гонадотропинов. Поэтому лечение агонистами ГРГ приравнивается к обратимой лекарственной гипофизэктомии или медикаментозной кастрации (down-регуляция).

Диферелин 3,75 мг при истинном ППР вводится внутримышечно 1 раз в 28 дней. Лечение Диферелином 3,75мг должно проводиться под наблюдением эндокринолога. При этом каждые полгода необходимо производить измерение роста и массы тела ребенка, рентгенографию левой кисти, УЗИ органов малого таза или яичек, исследование уровней гонадотропных и половых гормонов в крови.

По нашему мнению в идеале терапия диферелином 3,75мг при истинном ППР должна продолжаться до тех пор, пока физическое и половое развитие ребенка, его костный возраст не придут в соответствие друг с другом. Достичь такого состояния к 8–9-летнему возрасту ребенка (соответственно прежним рекомендациям), как правило, не удается. В то же время прекращение в этом возрасте ингибирующей терапии обычно приводит к ускоренному течению пубертатного периода, который заканчивается уже в 12 – 14 лет и даже ранее. Такое течение пубертата чревато формированием низкорослости.

В связи с этим при определении продолжительности применения диферелина 3,75мг у детей с истинным ППР следует ориентироваться не только на паспортный возраст ребенка, но и на показатели его костного возраста и степени развития вторичных половых признаков. Учитывая собственный опыт и принимая во внимание данные литературы, мы считаем, что при необходимости лечение истинного ППР диферелином 3,75мг может продолжаться до 11 – 12-летнего возраста.

Неполные формы ППР

Неполные формы ППР представлены изолированным пубархе и изолированным телархе. Считают, что их появление связано с транзи-

торным повышением уровней андрогенов или эстрогенов в крови. Состояния не сопровождаются клинико-лабораторным проявлениями, характерными для истинного ППР: ускорением роста и костного возраста, увеличением гонад, повышением уровней ЛГ и периферических половых гормонов в крови.

Дети не нуждаются в специфической терапии.

Ложное преждевременное половое развитие

Формирование ложных форм ППР происходит без участия гипоталамо-гипофизарной системы и обусловлено автономной гиперсекрецией половых гормонов половыми железами или надпочечниками. Оно может быть как изосексуальным, так и гетеросексуальным. В данную группу относятся: варианты ППР, вызванные гормональноактивными опухолями яичек и яичников, сетчатой зоны коры надпочечников, врожденной дисфункцией коры надпочечников, а также обусловленные опухолями, секретирующими хорионический гонадотропин - хорионэпителиомы, гепатомы, тератомы, герминомы.

Глава 5

ФИЗИОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа- непарный орган, состоящий у большинства людей из двух долей и перешейка. В 30% случаев имеется добавочная пирамидальная доля, идущая вверх либо от перешейка, либо от одной из долей. Железа располагается на передней поверхности шеи впереди трахеи. Верхней ее границей является середина пластинок щитовидного хряща, нижней – пятое-шестое кольцо трахеи (рис. 79).

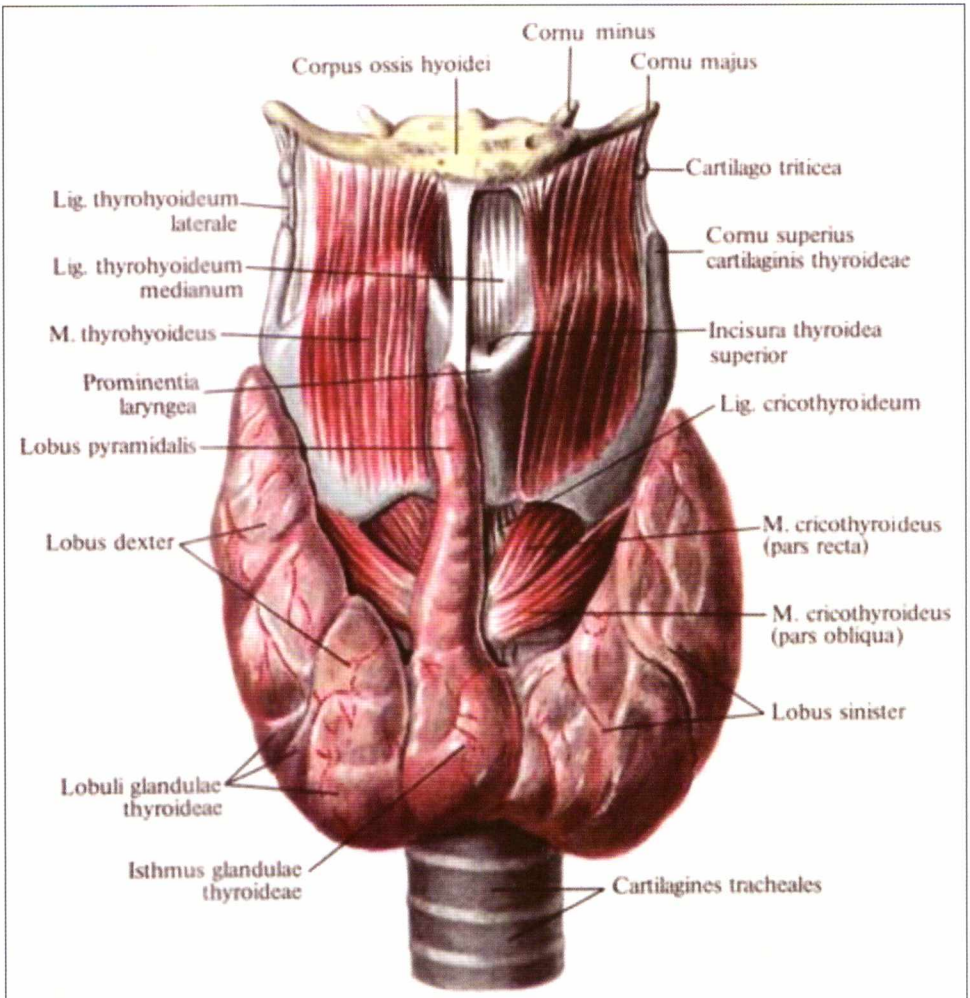


Рисунок 79. Строение щитовидной железы

Зачаток щитовидной железы образуется у плода на 3-4 неделе. На 10 неделе беременности щитовидная железа плода приобретает способность захватывать неорганический йод и присоединять его к тиреоглобулину, с 14-16 недели – синтезировать и секретировать тиреоидные гормоны. В это же время происходит созревание ГГС плода, что проявляется появлением в крови тироксина (Т4) и ТТГ. Материнский тиролиберин проходит через плаценту и, возможно, участвует в созревании ГГС плода, в то же время плацента непроходима для материнских Т3 и Т4. Также плацента непроходима для ТТГ плода. Из этого следует, что основным тиреоидным гормоном у плода является его собственный Т4, и гипофизарно-тиреоидная система плода функционирует независимо от материнской (если не учитывать возможного влияния материнского тиролиберина).

Масса щитовидной железы ребенка зависит от его возраста: у новорожденных – 1 гр, в 6 месяцев – 2 гр, в 1 год – 3 гр, в 2 г - 4гр, в 3-4 года -7 гр, в 5-10 лет-10 гр, в 11-15 лет -15 гр. У взрослых масса щитовидной железы составляет 15-18 гр.

Щитовидная железа вырабатывает гормон тироксин и трийотиронин (Т3). Структурной и функциональной единицей щитовидной железы является фолликул. Стенки фолликулов выстланы однослойным кубическим эпителием – тироцитами. Тироциты продуцируют коллоид, основным компонентом которого является тиреоглобулин. Важным компонентом последнего является аминокислота тирозин – один из основных источников для синтеза тиреоидных гормонов. Другим не менее важным компонентом, необходимым для синтеза гормонов щитовидной железы, является йод.

Основное количество йода поступает в организм человека извне в неорганической форме. Кроме того, существует эндогенный его источник – йод, образующийся при дейодировании Т3 и Т4.

Синтез и секреция тиреоидных гормонов состоят из четырех этапов: захват йода тироцитами, органификация йода, конденсация, секреция. Каждый из этапов находится под контролем ТТГ.

Захват неорганического йода тироцитами осуществляется с участием особого белка-переносчика (натрий-йодный симпортер). Второй этап заключается в присоединении неорганического йода к молекуле тирозина. Процесс этот стимулируется йодидпероксидазой. На третьем этапе йодтирозины конденсируются в йодтиронины с образованием Т4

и Т3. Четвертый этап заключается в секреции Т4 и Т3 в кровь (рис. 80).

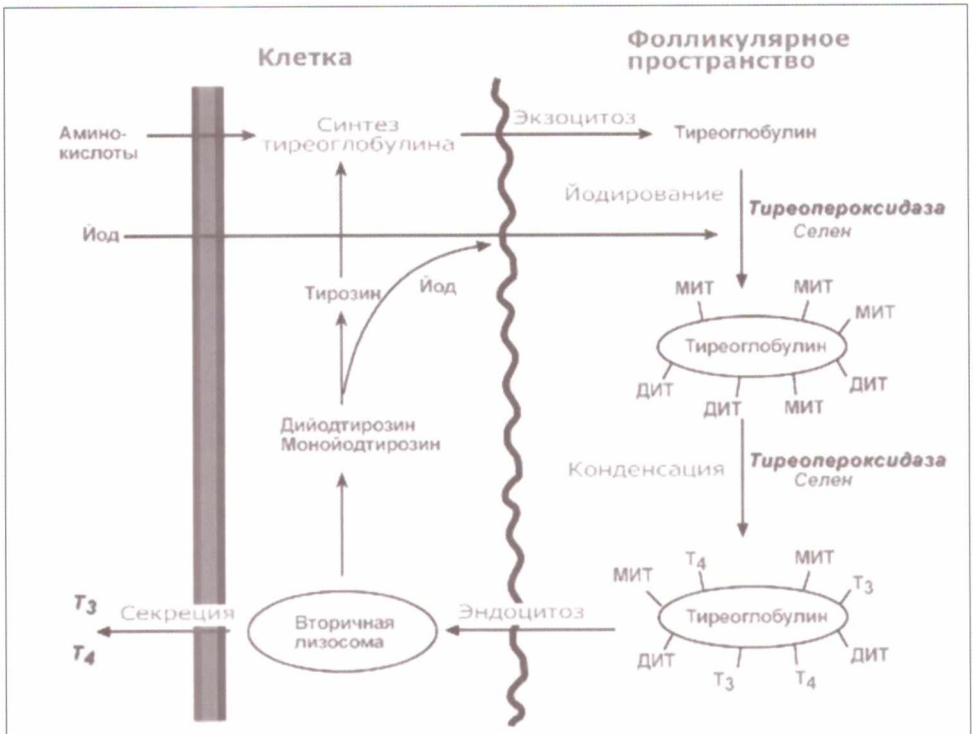


*Рисунок 80. Биосинтез тиреоидных гормонов **
**МИТ – монойодтирозин, ДИТ - дийодтирозин*

Синтез и секреция Т4 и Т3 подавляются многими веществами. Их называют струмогенными, поскольку снижение выработки Т4 и Т3 сопровождается увеличением секреции ТТГ, что приводит к развитию зоба.

Т4 и Т3 в плазме почти полностью связаны с белками. Т4 связан в основном с тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ). Доля свободного Т4 в плазме составляет лишь 0,03 %, в то же время содержание свободного Т3 в плазме в 8-10 раз выше, что обусловлено его более низким сродством с ТСГ. Гормональной активностью обладают только свободные Т3 и Т4. Следовательно, метаболизм в тканях-мишенях зависит не от общего содержания тиреоидных гормонов в плазме, а от концентрации их свободных фракций.

В тканях около 30% циркулирующего Т4 превращается в Т3, причем, гормональная активность Т3 примерно в 3 раза выше, чем Т4. Следова-

тельно, метаболический эффект Т4 почти целиком обусловлен образующимся из него Т3.

При дефиците йода продукция Т3 возрастает: за счет активации механизма обратной связи и повышения уровня ТТГ, а также за счет усиления дейодировния в тироцитах.

Регуляция функции щитовидной железы осуществляется на всех уровнях гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы (рис.81).

Продуктом гипоталамо-гипофизарного звена является ТТГ, секретируемый тиреотропными клетками гипофиза. ТТГ стимулирует пролиферацию тироцитов, а также синтез тиреоглобулина и продукцию Т4 и Т3.



Рисунок 81. Регуляция функции щитовидной железы. Система регулирования

Малые концентрации свободных Т3 и Т4 в крови стимулируют выработку ТТГ, высокие – подавляют, что составляет суть общеизвестного механизма обратной связи.

Уровни ТТГ в плазме зависят от возраста ребенка (табл. 28).

Таблица 28. Разброс значений ТТГ у детей

Возраст	Разброс ТТГ, мМЕ/л
Доношенные новорожденные	1,3-19
10 недель	0,6-10
14 месяцев	0,4-7,0
5 лет	0,4-6,0
14 лет	0,4-5,0

Тиреоидные гормоны необходимы для регуляции всех видов обме-

на веществ и функционирования всех органов и систем. Они играют чрезвычайно важную роль в формировании адаптационно-приспособительных реакций ребенка как до, так и после рождения. Тиреоидные гормоны влияют на процессы роста и оссификации путем повышения продукции соматотропного гормона и усиления активности соматомединов, способствуют развитию ЦНС в неонатальном и раннем детском возрасте, стимулируют синтез сурфактанта, влияют на сократимость миокарда, частоту сердечных сокращений, уровень систолического и пульсового давления, а также потребность миокарда в кислороде, стимулируют начало полового развития и поддерживают деятельность половых желез в течение всей жизни, способствуют дифференцировке тимуса.

Свое влияние на организм ребенка тиреоидные гормоны начинают оказывать уже во внутриутробном периоде. Дефицит их в фетальном периоде может привести к необратимым изменениям в ЦНС.

Диффузный токсический зоб (Базедова болезнь, болезнь Грейвса, болезнь Парри)

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – заболевание, обусловленное повышенной выработкой гормонов щитовидной железы. Комплекс клинических и метаболических изменений, возникающих в результате влияния на организм повышенного количества тиреоидных гормонов, носит название тиреотоксикоза.

Болезнь впервые была описана в 1802 году итальянецем Дж. Флаяни. Затем в 1825 году ее описал англичанин К.Х. Перри, в 1835 году – американец Р. Дж. Грейвс, в 1840 г. – немец Базедов. Поэтому в разных странах ДТЗ может называться по-разному. H. Romberg (1851 г) впервые описал клинику ДТЗ у 14-летней девочки.

По данным Петерковой В.А. (2006 г) ДТЗ в детском возрасте встречается с частотой 8:1000 000. Чаще заболевание возникает у детей 11—15 лет, при этом чаще болеют девочки. Описаны семейные случаи заболевания.

Этиология и патогенез

Предрасположенность к заболеванию определяется носительством

HLA-антигенов B8, HLA-Dw3, HLA-DR3 и др. Причем, носительство HLA-Dw3 и HLA-DR3 увеличивает риск заболевания в 3,86 и 5,9 раза соответственно по сравнению с наличием HLA-B8.

При ДТЗ в сочетании с офтальмопатией выявлено увеличение частоты генов HLA-Bg, HLA-Cw3 и HLA-DR3. Носительство последнего сопряжено с увеличением относительного риска развития офтальмопатии в 3,8 раза.

Первой работой, показавшей иммунный генез ДТЗ, было сообщение Адамса и Пурвеса (1956 г.), которые установили, что при этом заболевании в сыворотке крови содержится иммуноглобулин, способный стимулировать функцию щитовидной железы белых мышей в течение более длительного времени, чем ТТГ (LATS — long-acting thyroid stimulator). Однако оказалось, что последний встречается лишь у 50-60% больных ДТЗ. Позже были открыты другие тиреоидстимулирующие антитела.

Особенностью тиреоидстимулирующих антител является их способность связываться с рецепторами ТТГ, вытесняя его из этих связей. Стимулирующее действие названных антител опосредуется через тот же механизм, который присущ ТТГ, т. е. путем повышенного образования цАМФ и увеличения синтеза и секреции тиреоидных гормонов.

Морфологически в щитовидной железе при ДТЗ находят полиморфизм фолликулов, гипертрофию и гиперплазию тироцитов и диффузную или очаговую лимфоидную инфильтрацию.

Клиническая картина

Для заболевания характерно диффузное увеличение щитовидной железы, сопровождающееся характерными симптомами тиреотоксикоза.

Оценку размеров щитовидной железы рекомендуется производить по классификации ВОЗ, 2001.

Степень 0 – зоба нет

Степень 1 – размеры долей больше дистальной фаланги большого пальца обследуемого, зоб пальпируется, но не виден

Степень 2 – зоб пальпируется и виден на глаз

Большие размеры зоба для ДТЗ нехарактерны, корреляции между тяжестью состояния и размерами щитовидной железы не наблюдается.

Заболевание в большинстве случаев начинается постепенно, однако в некоторых случаях может быстро развиться тяжелая форма.

Для заболевания характерны похудание, несмотря на повышенный аппетит, изменения со стороны нервной системы - повышенная раздражительность, общая слабость и утомляемость, суетливость, частые головные боли, ослабление памяти и ухудшение успеваемости детей в школе. Нередки хореоформные подергивания кистей. В ряде случаев отмечается как общий тремор (симптом «телеграфного столба»), так и отдельных частей тела - пальцев вытянутых рук, сомкнутых век и высунутого языка.

Дети жалуются на ощущение жара, одеваются очень легко даже в холодное время года, характерен симптом «простыни» - сбрасывают с себя одеяло и укрываются простыней. Отмечаются выраженная потливость, кожные покровы тонкие, влажные, бархатистые.

Существенным признаком тиреотоксикоза являются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Прежде всего обращает на себя внимание наличие тахикардии, которая носит постоянный характер и сохраняется у ребенка во время сна.

На ЭКГ определяется укорочение интервала PQ, повышение вольтажа зубцов QRS. Нарушения деятельности сердца, равно как и мышечная слабость, обусловлены способностью тиреоидных гормонов повышать активность Na/K - АТФазы и вызывать накопление ионов К внутри клеток и развитие гипокалиемии.

Для ДТЗ характерно повышенное систолическое АД, что ведет увеличению пульсового давления. Систолическая гипертензия связана с повышением сердечного выброса. Иногда повышению систолического АД сопутствует диастолическая гипотония, связанная со снижением периферического сосудистого сопротивления вследствие развития гипокортицизма. Последний при ДТЗ развивается из-за повышения катаболизма кортизола.

Тяжесть состояния детей обычно определяется гипокортицизмом, сердечная недостаточность, как правило, не развивается, в то время как у взрослых превалирующим признаком обычно является поражение сердца: сердечная недостаточность, выраженные нарушения ритма – экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, мерцательная аритмия и др.

Нередко ДТЗ сопутствует тиреотоксическая офтальмопатия. Считают,

что патогенетической основой офтальмопатии является аутоиммунный процесс, поражающий ретробульбарную клетчатку и глазодвигательные нервы. В глазодвигательных мышцах развивается отек из-за накопления в межклеточном пространстве гликозамингликанов, секретируемых фибробластами под влиянием цитокинов. Процесс заканчивается фиброзом глазодвигательных мышц, что приводит к уменьшению подвижности глазного яблока.

Наиболее часто при ДТЗ встречается экзофтальм, который, как правило, симметричен. Реже встречается одностороннее поражение. Экзофтальм может быть настолько выраженным, что глаза не полностью закрываются во время сна. Отмечаются светобоязнь, слезотечение, инъецированность конъюнктивы, симптом Дельримпля – широкое раскрытие глазных щелей, симптом Кохера - отставание верхнего века от радужки при взгляде вниз, симптом Грефе – запаздывание верхнего века при взоре вниз, симптом Штельвага – редкое мигание, симптом Мебиуса – недостаточность конвергенции и др.

Обычно клинические проявления тиреотоксической офтальмопатии у детей уменьшаются по мере компенсации заболевания, т.е. изменения носят обратимый характер. Крайне редко ее проявления сохраняются и после ликвидации симптомов тиреотоксикоза (инфильтративная офтальмопатия).

Следует отметить, что инфильтративная офтальмопатия может развиться и в отсутствии признаков ДТЗ. У взрослых мы неоднократно наблюдали наличие офтальмопатии при гипотиреозе.

В общем анализе крови обычно отмечаются относительный лимфоцитоз, эозинофилия, моноцитоз.

Диагностика

Классическими критериями тиреотоксикоза является повышение уровня Т3 и Т4 в сыворотке крови при сниженном ТТГ, повышение содержания антител к рецепторам ТТГ (АТ к рТТГ). Как правило, обнаруживаются высокие уровни антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ) и тиреопероксидазе (АТ к ТПО).

УЗИ щитовидной железы выявляет увеличение ее размеров, снижение эхогенности, неравномерность структуры. Следует отметить, что эти изменения не являются специфичными при ДТЗ и могут быть при других аутоиммунных заболеваниях.

Лечение

Лечение включает использование тиреостатических препаратов и β-адреноблокаторов. Из тиреостатических (антитиреоидных) препаратов назначают метимазол (мерказолил), тиамазол (тирозол). Производные тиоурацила (пропилтиоурацил, пропицил) не должны использоваться в детском возрасте. Следует отметить, что большинство специалистов отдают предпочтение использованию тиамазола.

Механизм действия тиреостатических препаратов заключается в ингибировании тиропероксидазы, результатом чего является блокирование присоединения йода к тирозину в молекуле тиреоглобулина.

Антитиреоидная терапия зависит от тяжести состояния и начинается с максимальной дозы: 0,1-1,0 мг/кг/сут в один прием мерказолила или тирозола и 5-10 мг/кг/сут пропицила. Обычно клинико-лабораторное улучшение состояния ребенка (эутиреоз) наступает через 3-4 недели. При достижении эутиреоза доза метимазола уменьшается на 30-50%. Далее доза тиреостатика снижается постепенно – на 5 мг 1 раз в неделю. Путем ее снижения доходят до предполагаемой поддерживающей дозировки (обычно 2,5-5 мг), которую ребенок должен получать в течение 1-1,5 лет. Схему «блокируй и замещай» не рекомендуется применять.

Из β-адреноблокаторов применяют анаприлин и обзидан в дозе 1-3 мг/кг/сут каждые 6-8 часов. Доза β-адреноблокатора тоже снижается постепенно, примерно через 6 недель от начала терапии его можно отменить.

Контроль проводимой терапии осуществляется путем регулярного определения уровней ТТГ и свТ4 в крови: в первые 3 месяца – ежемесячно, далее – 1 раз в квартал, со второго года 1 раз в 3-6 месяцев, при необходимости чаще. При оценке уровня ТТГ следует пользоваться возрастными нормативами.

Учитывая известные побочные эффекты тиреостатиков (лейко- и тромбоцитопения), необходимо регулярное исследование общего анализа крови. При использовании максимальных доз – не реже 1 раза в неделю, далее - не реже 1 раза в месяц.

О полном выздоровлении говорят в случаях стойкой и длительной (2 года) нормализации размеров щитовидной железы, исчезновении симптомов тиреотоксикоза, нормализации уровней ТТГ и свТ4 в крови.

У 40-70% детей, находящихся на консервативной терапии, после

отмены препаратов может развиться рецидив заболевания, что служит показанием к проведению радикального лечения - хирургического (тиреоидэктомия) или радиационного. Кроме того, показаниями к оперативному лечению являются: большие размеры зоба, невозможность проведения консервативной терапии из-за побочных действий тиреостатика, недисциплинированность больного.

Тиреотоксический криз

Тиреотоксический криз - угрожающее жизни осложнение.

Причинами его развития являются стрессовые ситуации, физическое перенапряжение, острые инфекции, проведение резекции щитовидной железы на фоне некомпенсированного тиреотоксикоза, прекращение тиреостатической терапии, внутривенное введение рентгеноконтрастных веществ. Кроме того, данное осложенение может развиться в случаях, когда в пред- и постоперационном периоде не используются глюкокортикоиды.

Патогенез криза связан с резким повышением концентрации тиреоидных гормонов в крови, из-за чего в силу повышенного метаболизма кортизола развивается острая надпочечниковая недостаточность.

Симптомы тиреотоксического криза

Развитие тиреотоксического криза у детей проявляется повышением температуры тела выше 40 °С, резкими головными болями, бредом, галлюцинациями, общим двигательным и психическим беспокойством, сменяющимся коллаптоидным состоянием - резкое падение АД, адинамия, сонливость и потеря сознания. Наблюдаются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, абдоминальные боли, иктеричность кожных покровов.

Происходит нарушение функции почек, диурез снижается вплоть до анурии. Может развиться сердечная недостаточность. Иногда - острая атрофия печени.

Критерии диагностики тиреотоксического криза

Лабораторное обследование обнаруживает повышенное содержание тиреоидных гормонов в сыворотке крови, при низком уровне или отсутствии ТТГ. Изменения общего анализа крови (анемия, лейкоцитоз), биохимического анализа крови (гипергликемия, азотемия, гипер-

кальциемия, повышение активности печёночных ферментов) отражают тяжесть развивающихся органных нарушений.

На ЭКГ выявляются синусовая тахикардия, увеличение амплитуды зубцов QRS и T, мерцание предсердий, нарушение внутрижелудочковой проводимости.

Неотложные медицинские мероприятия

Все нижеперечисленные мероприятия необходимо осуществлять одновременно.

1. С целью подавления периферической конверсии Т4 в Т3 назначается пропилтиоурацил, который вводится через зонд по 300-400 мкг каждые 4-6 часов. Можно использовать мерказолил по 30-40 мг или тирозол в дозе 30-40 мг каждые 4-6 часов. В перерывах между введениями пропилтиоурацила с целью блокирования выхода тиреоидных гормонов из щитовидной железы в кровь вводят внутрь 15-30 капель 1% раствора Люголя каждые 6 часов с молоком через тонкий желудочный зонд.
2. Внутривенно струйно вводится водорастворимая форма гидрокортизона (Солу-Кортеф) в дозе 2 мг/кг на инъекцию каждые 6 часов. Такое же количество препарата вводят внутривенно капельно в 0,9% растворе натрия хлорида и 5% растворе глюкозы с добавлением 5% раствора аскорбиновой кислоты (20 мг/кг) в течение 3-4 ч. Можно применить другие глюкокортикостероиды (преднизолон или дексаметазон).
3. В целях регидратации используются 0,9% натрия хлорида (стартовый раствор) и 5% раствор глюкозы.
4. При резком снижении АД внутримышечно вводят минералокортикоиды: дезоксикортикостерона ацетат (дезоксикортон) 10-15 мг/сут под контролем АД и диуреза в первые сутки, затем доза снижается до 5 мг/сут.
5. β-адреноблокаторы: обзидан или анаприлин из расчета 1 мг/кг/сут.
6. Симптоматическая терапия.

Гипотиреоз у детей

Гипотиреоз у детей, также как у взрослых, может быть первичным, вторичным, третичным и периферическим, а также врожденным и приобретенным. О первичном гипотиреозе говорят в том случае, когда патологический процесс локализуется в щитовидной железе, о вторичном и третичном – соответственно при поражении гипофиза и гипоталамуса. Периферический гипотиреоз связан с нарушением действия тиреоидных гормонов на уровне тканей.

Вторичный и третичный гипотиреоз у детей встречаются редко. Заболеваемость ими составляет 1 случай на 20000-50000. Эти формы заболевания чаще бывают приобретенными.

Первичный врожденный гипотиреоз

Наиболее выраженное неблагоприятное влияние на рост и развитие ребенка оказывает первичный врожденный гипотиреоз (ВГ).

Распространенность ВГ во многом зависит от обеспеченности региона йодом. В областях с выраженным йодным дефицитом частота ВГ достигает 42-110, 75-133 на 1000 новорожденных. В неэндемичных по зобу зонах ВГ встречается с частотой не более 1 случая на 3000-4000 родившихся.

Наиболее частыми причинами первичного ВГ являются тиреоидный дизгенез и эктопия щитовидной железы. Указанные отклонения в формировании щитовидной железы могут быть следствием загрязнения окружающей среды антитиреоидными агентами, дефицита йода во внешней среде, фетоплацентарной недостаточности, перинатальных гипоксических состояний, синдрома дыхательных расстройств, родовых травм новорожденного, токсикозов беременности, заболеваний щитовидной железы матери (гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит).

Воздействие неблагоприятных факторов на фетальную щитовидную железу сопровождается ее деструкцией с избыточным разрастанием соединительной ткани, мукоидным набуханием, фиброзом. Абсолютная масса неонатальной щитовидной железы при этом возрастает.

Особенно высок риск повреждения щитовидной железы плода в сроки 15-17 и 24-32 недели, являющиеся периодами максимальной тиреоидной активности.

Изменение структуры фетальной щитовидной железы сопровожда-

ется нарушением ее функционального состояния. Снижается выработка тиреоидных гормонов, плод же нуждается в них на протяжении всего периода развития.

Риск развития у ребенка ВГ существенно возрастает при наличии у матери зоба, который способствует увеличению захвата йода, в результате чего плод получает его значительно меньше, чем в физиологических условиях.

Подавляющая часть случаев ВГ имеет транзиторный характер с продолжительностью от 10-20 дней до 10-13 месяцев. Однако у ряда детей возможна стабилизация процесса с формированием перманентной формы заболевания.

Транзиторный гипотиреоз не проходит бесследно для ребенка. Он значительно ухудшает течение других заболеваний, может вызвать необратимые изменения в центральной нервной системе и даже привести к летальному исходу.

Клиническая диагностика ВГ у новорожденных трудна. Широкий спектр воздействия тиреоидных гормонов на организм ребенка как до, так и после рождения определяет многоликость клинической симптоматики гипотиреоза у новорожденных.

По нашим наблюдениям, у таких детей в периоде новорожденности отмечаются вялость, мышечная гипотония, гипотермия, заторможенность, затянувшаяся желтуха, плохой аппетит, потеря массы, намного превышающая физиологическую, и медленное ее восстановление, большие размеры заднего родничка, синдром дыхательных расстройств и др., т.е. симптомы, наблюдающиеся и при целом ряде других патологических состояний. Отсутствие четко обрисованной специфической симптоматики гипотиреоза в периоде новорожденности, как правило, приводит к его запоздалой диагностике.

Между тем насторожить врачей в отношении возможного гипотиреоза у этих детей в периоде новорожденности должны сведения о переношенности ребенка, необычная сонливость, вялость, сухость кожи, затянувшаяся желтуха, запоры, увеличение живота, брадикардия и глухость сердечных тонов, низкий голос. Как минимум 2-3, а иногда и больше из перечисленных признаков постоянно имеют место у этих детей.

При тяжелом варианте врожденного гипотиреоза уже в периоде новорожденности можно выявить задержку созревания скелета, для

чего следует произвести измерение поперечников теней таранной и пяточной костей на рентгенограмме стопы.

Более определенной симптоматика гипотиреоза становится с отменой грудного вскармливания, поскольку ребенок перестает получать гормоны материнского происхождения, и у более старших детей. Прежде всего начинает обращать внимание отставание ребенка в росте, которое всегда сопровождается замедлением темпов окостенения. Причем «костный» возраст всегда задержан в большей степени, чем рост. Нередко можно отметить и нарушение обычной последовательности появления точек окостенения (эпифизарный дизгенез), диспропорциональное телосложение: короткие конечности при относительно длинном туловище, поясничный лордоз. Характерны плоская переносица, короткий курносый нос. Всегда задержано прорезывание зубов. Постоянным симптомом является нарушение интеллектуального и моторного развития, формирования навыков. Дети с ВГ намного позже здоровых начинают сидеть, стоять, ходить. Указанные отклонения нередко приводят к глубокой инвалидизации детей, определяя таким образом социальную значимость патологии.

Повышенное накопление глюкозамингликанов в коже и, в первую очередь, гиалуроновой кислоты ведет к появлению своеобразного слизистого отека кожи и подкожной клетчатки. Отеки могут быть общими или локализоваться в определенных местах – на лбу, веках, губах, щеках, что приводит к сужению глазных щелей, сглаживанию черт лица, скудности мимики (рис. 81,82,83,84).

Отек и муцинозный распад нервных волокон приводят к нарушению проведения нервных импульсов, проявлением чего является наличие важного симптома гипотиреоза – снижение коленного и ахиллового рефлексов.

Кожа сухая, плотная, шероховатая из-за гиперкератоза, что обусловлено снижением секреции потовых желез. Волосы грубеют, становятся сухими, ломкими, часто наблюдаются замедление их роста и выпадение.

Из-за снижения стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на синусовый узел развивается брадикардия. Уменьшение потребления глюкозы и кислорода сердечной мышцей ведет к снижению сократительной способности миокарда и ударного объема, следствием чего являются бледность, снижение температуры, повышенная чувствитель-



Рисунок 81. Ребенок 7 месяцев с первичным врожденным гипотиреозом



Рисунок 82. Ребенок 1 года 1 месяца с первичным врожденным гипотиреозом

ность к холоду, АД обычно снижено. Нередко определяется расширение границ сердца в поперечнике, что объясняется наличием интерсти-



Рисунок 83. Ребенок 5 лет с первичным врожденным гипотиреозом, рожденный матерью с эндемическим зобом 2 степени



Рисунок 84. Ребенок 5 лет с первичным врожденным гипотиреозом

циального отека. На ЭКГ отмечается синусовая брадикардия, снижение зубцов P, R, T, замедление внутрипредсердной, предсердно-желудочковой, внутрижелудочковой проводимости.

Из-за утолщения голосовых связок голос грубый. Утолщение языка, не помещающегося во рту, затрудняет речь. Отек дыхательных путей

может быть причиной стридорозного дыхания. У детей старшего возраста отмечается задержка полового развития, однако у некоторых девочек из-за гиперпролактинемии, сопутствующей повышенному уровню ТТГ в крови, появляется ранний рост грудных желез.

Характерны гипогликемии, уплощение гликемических кривых, гиперхолестеринемия, гипохромная анемия.

Описанная симптоматика обычно наблюдается при тяжелых формах гипотиреоза. Однако наряду с ними встречаются менее выраженные – среднетяжелые и легкие формы. Последние могут проявляться наличием лишь одного-двух симптомов из описанных выше. Это может быть задержка роста, запоры, брадикардия. Наличие у ребенка упорных запоров иногда является основанием для ошибочной диагностики болезни Гиршпрунга.

При первичном приобретенном гипотиреозе клиника аналогична. Причинами его являются хронический аутоиммунный тиреоидит, операции на щитовидной железе, лучевая терапия опухолей шеи, применение антитиреоидных средств, тяжелый дефицит йода. Развитию приобретенного гипотиреоза у ребенка могут способствовать также искусственное несбалансированное питание, наличие желудочно-кишечных расстройств (срыгивание, анорексия, запоры, поносы), легочная патология. В угнетении тиреоидного гормоносинтеза придается значение лихорадочным состояниям, антибактериальной терапии. Последние могут не только блокировать ферментные системы, участвующие в синтезе тиреоидных гормонов, но и нарушать рецепторную чувствительность клеток мишеней, дестабилизировать процессы регуляции в системе гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа.

Вторичный и третичный гипотиреоз

Врожденные варианты этих состояний встречаются при таких расстройствах, как анэнцефалия, голопорэнцефалия, септо-оптичекая энцефалия, гипоплазия и аплазия гипофиза, парциальный и тотальный гипопитуитаризм, причиной которых чаще всего является мутация следующих генов: SHH, SIX-3, ZIC-2, Prop-1, Pit-1. Клиника этих вариантов гипотиреоза, как правило, стертая.

Приобретенные случаи обнаруживаются на фоне приобретенных органических заболеваний головного мозга.

Диагностика

Учитывая трудность клинической диагностики ВГ у новорожденных, ведущая роль в выявлении данного страдания отводится лабораторным методам. Для выявления ВГ в неонатальном периоде с 70-годов используется метод экспресс - диагностики, предусматривающий исследование уровня ТТГ и Т4 в сухих пятнах крови с помощью радиоиммунных наборов – неонатал-ТТГ и неонатал-тироксин.

Исследование следует проводить во время пребывания новорожденного в родильном доме, но не ранее третьего-четвертого дня после рождения, когда происходит снижение уровня ТТГ, значительно повышенного сразу после рождения. Установлены нормативы уровня ТТГ для новорожденных: а I день жизни – не выше 30 МЕ/л, во 2 и 3 день – не выше 25 МЕ/л, с 4 дня – не более 20 МЕ/л.

Проведенное нами исследование в 1993 г выявило высокую частоту неонатального гипотиреоза у детей, рожденных в очагах зобной эндемии. Определение неонатального ТТГ на 4-6 сутки жизни у 50 новорожденных в г. Кентау и 2055 - в г. Алматы, являющихся очагами зобной эндемии, обнаружило соответственно 3 (6,0%) и 148 (7,2%) случаев гипертиротропинемии. Еще выше частота неонатального гипотиреоза оказалась у детей, рожденных в г. Алматы женщинами с начальными формами эндемического зоба – 14,86 %.

У детей грудного и более старшего возраста следует использовать ранее упомянутые нормативы ТТГ (раздел «Физиология щитовидной железы»).

Классическими лабораторными критериями первичного гипотиреоза являются высокий уровень ТТГ и низкий или нормальный уровень свободного Т4.

О вторичном гипотиреозе свидетельствуют низкий уровень и ТТГ и Т4 в крови.

Ранняя диагностика ВГ обеспечивает своевременность терапии и благоприятный прогноз для здоровья и развития ребенка. Базисными средствами в лечении ВГ являются тиреоидные препараты. Ещё в древности китайцы лечили зоб щитовидной железой оленя. В Европе препарат щитовидной железы для лечения больных микседемой впервые применил Murrey в 1891 г. С этой целью он использовал экстракт щитовидной железы, который вводился больным подкожно. В

последующем ткань щитовидной железы для лечения микседемы стали применять внутрь сначала в сыром, затем - в высушенном виде, а еще позже - в таблетированной форме - тиреоидин.

В настоящее время для лечения гипотиреоза используются синтетические тиреоидные препараты. Поскольку они содержат постоянное количество гормонов, это позволяет обеспечить незначительные колебания их резорбции в организме и стабильную концентрацию в крови.

На фармацевтическом рынке Казахстана сегодня представлены два препарата – Л-тироксин и эутирокс.

Терапия первичного гипотиреоза должна быть пожизненной. Условно весь период лечения детей с ВГ можно разделить на 2 этапа: на первом необходимо ликвидировать дефицит тиреоидных гормонов, добиться эутиреоидного состояния, на втором – поддерживать достигнутое состояние.

Начальная доза препарата должна составлять 10-15 мкг/кг/сут под контролем пульса и общего состояния ребенка.

Средние суточные дозы тиреоидных препаратов для лечения ВГ представлены в табл 29.

Таблица 29. Ориентировочные дозы тиреоидных препаратов в детском возрасте

Возраст	Дозы левотироксина	
	мкг/сутки	мкг/кг/сут
0-6мес	25-50	10-15
6-12мес	50-75	6-8
1-5лет	75-100	5-6
6-12лет	100-150	4-5
Старше 12лет	100-200	2-3

Контроль адекватности проводимой терапии осуществляется путем оценки темпов роста ребенка, динамики костного возраста, уровней Т4 и ТТГ в крови. Первое определение уровня ТТГ в крови следует производить не ранее 6-8 недель, поскольку нормализация данного показателя на фоне терапии тиреоидными препаратами происходит медленнее, нежели Т4. Последний при правильно подобранной дозировке достигает нормы уже через 2 недели от начала лечения.

Для оценки адекватности поддерживающей дозы препарата кон-

троль уровней ТТГ и свободного Т4 в крови проводят в течение первого года жизни каждые 1,5-2 месяца, от 1 года до 3-х лет – каждые 2-3 месяца, далее - каждые 3 месяца.

Оценку костного возраста производят 1 раз в 6 месяцев.

Прогноз детей с ВГ во многом зависит от сроков начала заместительной терапии. Очень важным фактором является адекватность лечения на первом году жизни. Большинство детей при рано начатом и адекватном лечении достигают приемлемого уровня физического и интеллектуального развития.

Аутоиммунный тиреоидит

В 1912 г. японский хирург Hashimoto впервые описал особую форму заболевания щитовидной железы, названную им «struma lymphomatosa». Сегодня данное заболевание обозначается как аутоиммунный тиреоидит (АИТ).

По данным Малявской С.И. (1999), частота АИТ в структуре зоба у детей от 8 до 15 лет составляет 34.2%. По мнению Касаткиной Э.П. (2001) от 30 до 50% случаев так называемого эндемического зоба приходится на АИТ. Заболевание чаще встречается у детей 4 – 15 лет. Соотношение девочек и мальчиков составляет 17-24 : 1. Известны два возрастных пика заболеваемости АИТ: в 6 - 9 и в 11 – 13 лет.

Этиология и патогенез

Риск развития АИТ возникает при носительстве определенных антигенов системы HLA: DR–3, DR–5. Развивающийся патологический процесс обусловлен нарушением хелперной или супрессивной активности Т-лимфоцитов, в результате чего собственные тироциты человека становятся аутоантигенами. При этом в крови пациентов обнаруживают антитела к АТ к ТГ и АТ к ТПО. Доказано, что цитотоксическим эффектом обладают АТ к ТПО.

Выделяют три формы АИТ – гипертрофическую, атрофическую и очаговую. При гипертрофической форме сохраняется способность тиреоцитов отвечать на стимуляцию ТТГ-рецепторов, при атрофической она блокирована антителами, конкурирующими с тиреостимулирующими антителами.

Цитологическая картина позволяет выделить три варианта АИТ (Токтарова Н.Н., 2003 г.)

Первый вариант (классический) характеризуется обилием клеточного состава. Отмечается преобладание лимфоидного компонента над эпителиальным. Обнаруживаются плазматические клетки, гистиоциты, макрофаги. Эпителиальный компонент представлен клетками фолликулярного эпителия, иногда встречаются клетки Ашкинази-Гюртле.

Второй вариант цитограмм характеризуется более скудным клеточным составом. В каждом поле зрения насчитывается не более 15 - 20 лимфоцитов. Фолликулярные клетки имеют признаки пролиферации, дистрофии, а иногда - трансформации в клетки Ашкенази-Гюртле.

Наиболее редко встречающимся является третий (фиброзный) вариант АИТ. Характеризуется преобладанием стромальных элементов фибробластов.

Клиника

В подавляющем большинстве случаев АИТ у детей существенным образом не отражается на их самочувствии. Из клинических симптомов наиболее постоянным является наличие зоба I – II степени (у 70 %), хотя нередко встречается и атрофическая форма заболевания (у 30%). При пальпации в наиболее типичных случаях щитовидная железа плотная, неоднородная, иногда в ней определяются узлы.

Функциональное состояние ЩЖ чаще всего снижено (явный и субклинический гипотиреоз), реже встречаются хаситоксикоз (8%) и эутиреоидное состояние.

Часто АИТ сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями. Так, у больных с СД1 АИТ встречается в 7,3% случаев.

Диагностика

Согласно литературным данным, одним из важных диагностических критериев АИТ является обнаружение *АТ к ТГ и ТПО* в крови, но диагностической ценностью обладают только высокие концентрации антитиреоидных антител, поскольку они являются показателями иммунной агрессии. АТ к ТГ выявляются в 60-70%, а АТ к ТПО в 90% случаев АИТ.

Имеются высказывания о том, что определение только титра АТ к ТГ не позволяет достоверно диагностировать АИТ, более патогенетически обоснованно определять АТ к ТПО. Однако по нашему мнению, диаг-

ностическая ценность изолированного повышения титра АТ к ТГ имеет не меньшее диагностическое значение, чем повышенный титр АТ к ТПО.

Имеются данные, что повышение титра АТ только к ТПО при нормальной ультразвуковой картине щитовидной железы указывает на тенденцию к гипотиреозу, к ТГ - на тенденцию к узлообразованию.

По мнению большинства авторов, при отсутствии или низком содержании в крови антитиреоидных антител существенно расширяет диагностические возможности *тонкоигольная пункционная биопсия* щитовидной железы.

По данным УЗИ в типичных случаях отмечается увеличение всех размеров щитовидной железы, неравномерное снижение эхоплотности паренхимы, которое может быть более или менее равномерным или, наоборот, приобретать «пятнистый» характер за счет появления округлых и неправильной формы гипоэхогенных участков без четких контуров. Нередко наблюдается уплотнение капсулы щитовидной железы в виде гиперэхогенного контура обеих долей и появления плотных линейных структур (участков фиброза), которые формируют «псевдодольчатую» эхоструктуру щитовидной железы.

Однако описанные диффузные изменения нельзя назвать строго специфичными для АИТ: снижение эхогенности паренхимы может также наблюдаться при диффузном токсическом и эутиреоидном зобе, анэхогенные включения - при подостром тиреоидите, линейные плотные структуры – вообще при любых вариантах диффузной патологии щитовидной.

Часто обнаруживаются округлой или неправильной формы гипоэхогенные включения, которые могут имитировать узловые образования (очаговая лимфо - плазмоцитарная инфильтрация). Дегенеративные изменения фолликулярного эпителия с расширением фолликулов, гипертрофия долек с фиброзными изменениями стромы могут создавать картину «псевдоузлов» на фоне типичных изменений, характерных для АИТ.

По мере прогрессирования АИТ отмечается замещение паренхимы фиброзной тканью, сопровождающееся уменьшением объема щитовидной железы с усилением неоднородности эхоструктуры за счет выраженных линейных структур.

Для оценки функционального состояния щитовидной железы используется определение *уровней ТТГ и свТ4* в крови.

При выявлении у ребенка АИТ в диагнозе должны быть отражены: название заболевания (АИТ), характер процесса (атрофическая, гипертрофическая форма), наличие зоба и его степень по классификации ВОЗ 1997 года, функциональное состояние щитовидной железы.

Лечение

Базисными средствами лечения АИТ являются препараты тиреоидных гормонов, которые следует назначать только при наличии доказанного гипотиреоза (дозы см. в разделе «Гипотиреоз»). Применение их в большинстве случаев приводит к уменьшению выраженности клинических симптомов, снижению объема щитовидной железы. Терапия АИТ должна быть пожизненной.

При хаситоксикозе применение антитиреоидной терапии нецелесообразна. Рекомендуется использование лишь β-блокаторов.

Йоддефицитные заболевания

Йоддефицитные заболевания (ЙДЗ) – все состояния, которые развиваются в популяции в результате дефицита йода и которые могут быть предотвращены при нормальном потреблении йода (ВОЗ, 1993).

По данным Зельцера М.Е. (1979), в Казахстане общая площадь ареалов дефицита йода составляет 158 000 кв. км, что превышает половину территории.

Учитывая, что йод является обязательным элементом для синтеза тиреоидных гормонов, ЙДЗ следует рассматривать как состояния, в основе которых лежит дефицит тиреоидных гормонов. Эксперты ВОЗ выделяют следующие проявления ЙДЗ (таблица 30).

Таблица 30. Спектр проявлений йоддефицитных состояний

Период жизни	Потенциальные нарушения
Плод	✓Аборты, мертворождения ✓Врожденные аномалии ✓Повышенная перинатальная смертность ✓Эндемический неврологический кретинизм: умственная отсталость, глухонемота, спастическая диплегия, косоглазие ✓Эндемический микседематозный кретинизм: гипотиреоз, карликовость

Новорожденные	✓Неонатальный зоб ✓ Явный или субклинический гипотиреоз
Дети и подростки	✓Эндемический зоб ✓Ювенильный гипотиреоз ✓Нарушения умственного и физического развития
Все возраста	✓Повышение поглощения радиактивного йода при ядерных катастрофах ✓Нарушение когнитивных функций ✓Нарушения умственного и физического развития

Наиболее видимым проявлением дефицита йода является наличие зоба. Критерии для определения наличия и оценки тяжести йодного дефицита разработаны экспертами ВОЗ в 1994 г (табл. 31). Поскольку наиболее подвержены йодному дефициту дети пубертатного возраста, о тяжести йодного дефицита судят по частоте зоба в данной возрастной категории.

Таблица 31. Зобная эндемия и критерии тяжести (ВОЗ, 1994)

Индикатор	Референтная популяция	Степени тяжести		
		Легкая	Умеренная	Тяжелая
Зоб (ЩЖ >0ст.)	Дети пубертатного возраста	5,0-19,9%	20,0-29,9%	≥ 30,0%
Тиромегалия (УЗ-объем >97 перцентиль (>σ)	Дети пубертатного возраста	5,0-19,9%	20,0-29,9%	≥ 30,0%
ТТГ цельной крови > 5 МЕ/л	Новорожденные	3,0-19,9%	20,0-39,9%	≥ 40,0%
Медиана ТГ сыворотки (мкг/л)	Дети и взрослые	10,0-19,9	20,0-39,9%	≥ 40,0%
Медиана йодурии (мкг/л)	Дети пубертатного возраста	50-99	20-49	

Клинически зоб диагностируется, если щитовидная железа видна на глаз или увеличена при пальпации (см. раздел «Диффузный токсический зоб»). Наличие зоба обычно верифицируется проведением УЗИ.

О наличии зоба свидетельствуют размеры каждой из долей щито-

видной железы, превышающие размеры дистальной фаланги большого пальца обследуемого. Эндемический зоб – это не простое увеличение размеров щитовидной железы.

Эндемический зоб - общее заболевание организма, определяющим признаком которого является увеличение щитовидной железы, обусловленное абсолютной или относительной недостаточностью йода и характеризующееся массовостью поражения населения в определенных географических регионах (Зельцер М.Е.).

Функциональное состояние щитовидной железы при эндемичексом зобе может варьировать от эутиреоидного до гипотиреоидного. Замечено, что в эндемичных по зобу регионах возрастает частота диффузного токсического зоба.

Механизмы формирования зоба при йодном дефиците отражены на рис. 85.

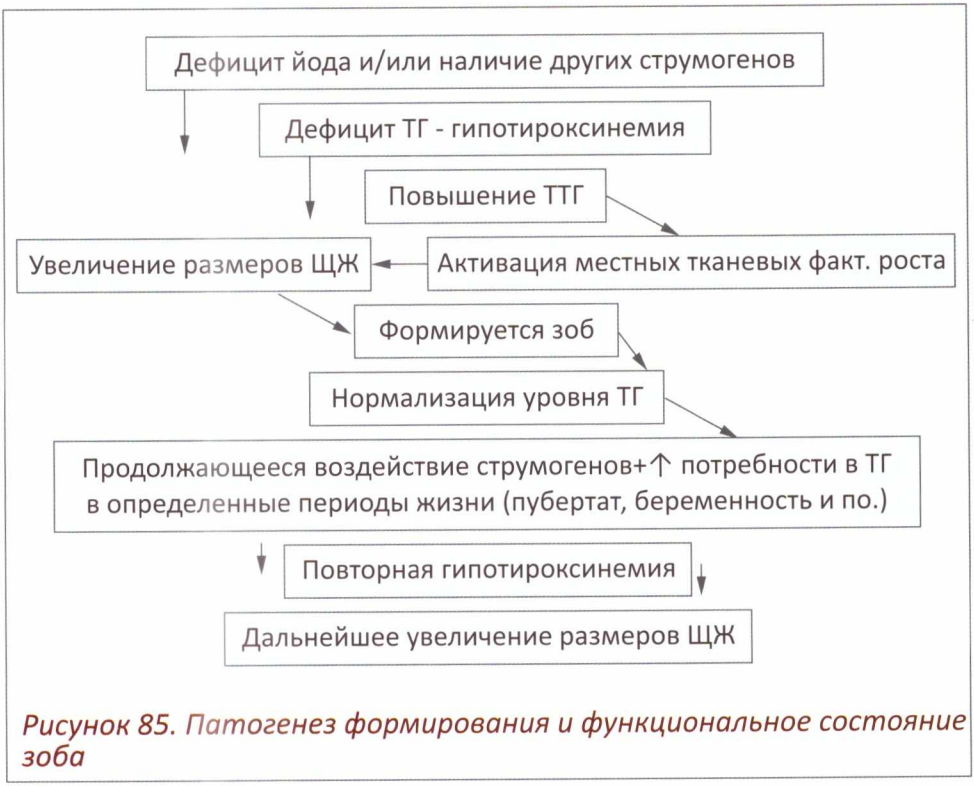


Рисунок 85. Патогенез формирования и функциональное состояние зоба

Ведущую роль в формировании зоба играют местные или аутокринные ростовые факторы (АРФ). К последним относятся: инсулинподоб-

ный ростовой фактор (ИРФ1), эпидермальный ростовой фактор (ЭРФ) и фактор роста фибробластов (ФРФ), основным физиологическим блокатором которых является йод.

Узловой или многоузловой эутиреоидный зоб – результат более повышенной чувствительности отдельных клеток щитовидной железы к АРФ.

Более всего йодному дефициту подвержены беременные и кормящие женщины, дети, подростки.

По данным Кобзарь Н.Н., 1995 эндемический зоб встречается у беременных г. Алматы, расценивавшегося в те годы как очаг умеренной зобной эндемии, с частотой 30,4% случаев. Ею установлено, что для беременных с эндемическим зобом характерно снижение уровней общих и свободных фракций Т4 и Т3, отмечена тенденция к увеличению ТТГ. Этому сопутствовало учащение у них случаев железодефицитной анемии, экстрагенитальных заболеваний, ранних и поздних гестозов, угрозы прерывания беременности, аномалии родовой деятельности, асфиксии новорожденных.

Нами показано, что наличие эндемического зоба у беременных оказывает выраженное негативное влияние на тиреоидную функцию новорожденных, вызывая у них учащение частоты врожденного гипотиреоза, снижая иммунитет, вызывая задержку в нервно-психическом развитии.

В Маркакольском и Катон-Карагайском районах Восточно-Казахстанской области Казахстана, где частота зоба по данным ультрасонографии в 1993 г. достигала 89-90%, что свидетельствует о выраженном йодном дефиците, выявлено 5 случаев эндемического неврологического кретинизма среди 85 детей, состоявших на учете у невропатолога с диагнозом детского церебрального паралича.

Хронический йодный дефицит способствует увеличению среди детей частоты врожденного гипотиреоза. Если в йоднаполненных регионах частота врожденного гипотиреоза составляет не более 1 случая на 3000-4000 родившихся, то нами в очагах умеренной зобной эндемии (гг Кентау и Алматы) врожденный гипотиреоз встречался с частотой 6,0 и 7,2% соответственно.

Мы полагаем, что влияние хронической йодной недостаточности на здоровье женщин детородного возраста и детей осуществляется

следующим образом (схема 8).



Схема 8. Механизмы неблагоприятного влияния хронической йодной недостаточности на здоровье беременных женщин и детей раннего возраста.

Методы профилактики зобной эндемии сводятся прежде всего к улучшению экологической обстановки, что включает в себя адекватную очистку питьевой воды (снижение содержания органических соединений и бактериального загрязнения), замену экологически несовершенных систем на производственных предприятиях, автомобильном транспорте. Чрезвычайно важна широкая пропаганда вреда курения, поскольку сигаретный дым содержит широкий спектр струмогенных факторов. Не менее важно улучшение социально-экономических

условий жизни (ликвидация белкового голодания и особенно в группах риска).

Для восполнения йодной недостаточности разработаны мероприятия массовой и групповой йодной профилактики. Массовая йодная профилактика заключается в снабжении населения йодированной солью (40 гр. йодата калия на 1 тонну поваренной соли). Однако из-за летучести йода содержание его в поваренной соли нестабильно, в связи с чем очень важна групповая йодная профилактика. Последняя заключается в регулярном снабжении препаратами йода определенных групп населения: детей, беременных и кормящих.

Для удовлетворения потребностей организма в йоде рекомендуется следующие нормы его ежедневного потребления (ВОЗ, 1996):

- ✓ дети грудного возраста – 50 мкг
- ✓ дети от 2 до 6 лет – 90 мкг
- ✓ дети от 7 до 12 лет – 120 мкг
- ✓ подростки от 12 лет, взрослые – 150 мкг
- ✓ беременные и кормящие женщины 200 мкг.

Консенсус российских эндокринологов (2000 г) для регионов с легким и умеренным дефицитом йода предлагает следующие профилактические дозы йодида калия:

- ✓ дети препубетатного возраста - 100 мкг/день
- ✓ подростки - 200 мкг/день
- ✓ взрослые - 150 мкг/день
- ✓ беременные и кормящие – 200 мкг
- ✓ дети грудного возраста получают й од с молоком матери.

Лечение

Диагноз эндемического зоба 1 или 2 степени устанавливается в йоддефицитной местности при наличии диффузного увеличения щитовидной железы после исключения аутоиммунного тиреоидита и других заболеваний.

Консенсус российских эндокринологов (2000 г) рекомендует следующую тактику ведения пациентов с эндемическим зобом. Лечение начинается с назначения препаратов йода в дозе 200 мкг/день не менее, чем на 6 месяцев. В случае уменьшения размеров щитовидной железы рекомендуется продолжить эту терапию в дозе 100-200

мкг/день с целью предотвращения рецидива зоба. При неэффективности показано применение препаратов левотироксина под контролем уровня ТТГ в крови. После нормализации размеров щитовидной железы по данным УЗИ, проводимого каждые 6 месяцев, рекомендуется переход на длительный прием профилактических доз йода.

Список литературы

1. Абедимова Р.А. Клинико-функциональная характеристика состояния нервной системы у детей с ожирением: автореф. дис. на соискание ученой степени к.м.н. - Алматы, 2002.
2. Арстанбекова А.Е. Оптимизация диагностики и лечения истинного церебрального преждевременного и ускоренного полового развития: автореф. дис. на соискание ученой степени к.м.н. - Алматы, 2007.
3. Арстанбекова А.Е. Истинное преждевременное половое развитие: диагностика, лечение (методические рекомендации). - Астана, 2007. – 20 стр.
4. Аскарова И.А., Кошмагамбетова С.Х., Досбаева К.К. и др. Распространенность йоддефицитных состояний среди школьников г. Алматы. // Вестник эндокринологии. – 2013.- №3 (31). – С. 28-30.
5. Ахментаева Д.А. Клинико-лабораторная характеристика метаболического синдрома у детей и подростков: автореф. дис. на соискание ученой степени к.м.н. - Алматы, 2007.
6. Ахментаева Д.А. Диагностика и лечение метаболического синдрома у детей и подростков. - Астана, 2007. – 19 стр.
7. Базарбекова Р.Б., Абедимова Р.А., Лепесова М.М., Абедимова Р.А. и др. Диабетическая нейропатия у детей: клинические варианты, диагностика, лечение (Методические рекомендации). - Алматы, 2008. – 37 стр.
8. Базарбекова Р.Б., Нурлыкаимова Ж.А., Хайрулин Б.Е. и др. Соматотропная недостаточность у детей: диагностика и лечение (Метадические рекомендации), Алматы, 2010. – 48 стр.
9. Базарбекова Р.Б. Диагностика и лечение гипогенитализма у детей: автореф. дис. на соискание ученой степени к.м.н. - М, 1972.
10. Базарбекова Р.Б. Особенности здоровья беременных и детей раннего возраста в очаге зобной эндемии: автореф. дис. на соискание ученой степени д.м.н. - Алматы, 1996.
11. Базарбекова Р.Б. Эндемический зоб – диагностика, лечение, профилактика (Учебно-методические разработки). - Алматы, 1995. – 16 стр.
12. Базарбекова Р.Б., Досанова А.К. Основы клинической диабето-

логии. Обучение пациентов. – Алматы, 2011- 69 стр.

13. Бекенов Н.Н. Оптимизация диетотерапии у детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа: автореф. дис. на соискание ученой степени к.м.н. - Алматы, 2006.

14. Бергер М., Старостина Е.Г., Йоргенс В. Практика инсулинотерапии. – Берлин, 1995. – 365 стр.

15. Блунк В. Детская эндокринология. – М.: «Медицина», 1981. – 303 стр.

16. Васюкова Е.А., Касаткина Э.П., Базарбекова Р.Б. Диагностика и лечение гипогенитализма у мальчиков. – Москва, 1973. – 16 стр.

17. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 2/ Пер. с англю – М: «Бином», 2013. – 696 стр.

18. Дедов И.И., Балаболкин М.И. Новая классификация, новые диагностические критерии и современные подходы к медикаментозной терапии сахарного диабета 2 типа. – М, 2001. – 23 стр.

19. Дедов И.И., Суркова Е.В., Майров А.Ю. и др. Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом. – М, 2005. – 193 стр.

20. Дедов И.И., Петеркова В.А., Волеводз Н.Н. Синдром Шерешевского –Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение). – М, 2002. – 47 стр.

21. Дедов И.И., Марова Е.И., Вакс В.В. Надпочечниковая недостаточность (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). – М, 2000. – 56 стр.

22. Дедов И.И., Демина И.Ю. Острые осложнения сахарного диабета. – М, 1998. – 43 стр.

23. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. – М: «Геотар-Медиа», 2011. – 741 стр.

24. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-ой выпуск. – М: «Информполиграф», 2013. – 120 стр.

25. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. – М «Литерра», 2011. – 524 стр.

26. Демина В.Ф., Ключникова С.О., Самсыгина Г.А. Лекции по педиатрии. Патология новорожденных и детей раннего возраста. Том 2. – М, 2002. – 439 стр.

27. Дедов И.И., Петеркова В.А., Безлепкина О.Б. Синдром Шерешевского-Тернера у детей. – М, 1998. – 31 стр.

28. Дедов И.И., Петеркова В.А., Безлепкина О.Б. Врожденный гипотиреоз у детей. – М, 1999. – 23 стр.

29. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. – М, 2002. – 391 стр.

30. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. – М: «Универсум Паблишинг», 2006. – 595 стр.

31. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Алгоритмы диагностики и лечения гипоталамо-гипофизарных заболеваний (учебное пособие). – М, 2011. – 28 стр.

32. Досанова А.К. Роль воспаления в формировании диабетической нефропатии: автореф. дис. на соискание ученой степени к.м.н. - Алматы, 2010.

33. Захарова И.Н., Яблочкова С.В. Метаболический синдром у детей: современный взгляд на проблему // Вестник эндокринологии. - 2013.- №2 (30). – С. 37-43.

34. Зельцер М.Е., Койфман М.З. Эндемическое увеличение щитовидной железы у детей. – Алматы, 1983. – 166 стр.

35. Зельцер М.Е., Базарбекова Р.Б. Мать и дитя в очаге йодного дефицита. – Алматы, 1999. – 179 стр.

36. Зефирова Г. Диетотарапия: универсальный метод. // Диабет. Образ жизни. Январь/фераль. - 1999. – С. 21-28.

37. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей и подростков. – М: «Медицина», 1996. - 239 стр.

38. Касаткина Э.П. Задержка роста у детей. Дифференциальная диагностика и лечение. – М. - 23 стр.

39. Кейтайл В., Арки Р. Патофизиология эндокринной системы. Пер. с анг. – М.: «Издательство Бином», 2009. -336 стр.

40. Ким Г.Г. Психосоматическая адаптация детей раннего возраста в очаге зобной эндемии: автореф. дис. на соискание ученой степени к.м.н. - Алматы, 1998.

41. Кобзарь Н.Н. Лечение железодефицитной анемии беременных в очаге зобной эндемии: автореф. дис. на соискание ученой степени к.м.н. - Алматы, 1995.

42. Лейкок Д.Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии. – М: «Медицина», 2000. – 501 стр.

43. Мкртумян А.М., Нелаева А.А. Неотложная эндокринология. – М: «Геотар Медиа», 2010. – 125 стр.

44. Нурбекова А.А. Влияние состояния щитовидной железы беременных на тиреоидный статус и иммунологическую реактивность детей раннего возраста в очаге зобной эндемии: автореф. дис. на соискание ученой степени к.м.н. - Алматы, 1995.

45. Нурбекова А.А. Клинико-патогенетическое обоснование ранней диагностики и лечения диабетической нефропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа: автореф. дис. на соискание ученой степени д.м.н. - Алматы, 2006.

46. Нурбекова А.А. Современные принципы диагностики и лечения диабетической нефропатии у детей и подростков (Методические рекомендации). – Астана, 2006. – 28 стр.

47. Нурбекова А.А. Моногенные формы сахарного диабета (Методические рекомендации). – Алматы, 2013. – 25 стр.

48. Нургалиева Ж.Ж. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей с метаболическим синдромом: автореф. дис. на соискание ученой степени к.м.н. - Алматы, 2006.

49. Нурлыкаимова Ж.А. Структура и диагностика различных форм низкорослости у детей, проживающих в зоне умеренной йодной недостаточности: автореф. дис. на соискание ученой степени к.м.н. - Алматы, 1999.

50. Скородок П.М., Савченко О.Н. Нарушения полового развития у мальчиков. – М: «Медицина», 1984. – 238 стр.

51. Теппермен Д., Теппермен Х. Физиология обмена веществ. – М: «Мир», 1989. – 637 стр.

52. Тихонович Ю.В., Петряйкина Е.Е., Рыбкина И.Г. др. Особенности клинических проявлений диагностики и лечения неонатального сахарного диабета, ассоциированного с активирующими мутациями в гене KCNJ 11. // Педиатрия. - 2010.- №5. – С. 48-55.

53. Фелиг Ф., Бакстер Дж. Д., Бродус А.Е., Фромен Л.А. Эндокринология и метаболизм. 2 том. Перевод с англ. Кандрора В.И., Старкова Н.Т. – М: «Медицина», 1985. – 415 стр.

54. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни. Книга шестая. Перевод с англ. – М: «Практика», 2005. – 2759 стр.

55. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С. и др. Болезни вилочковой железы. – М: «Триада Х», 1998. – 231 стр.

56. Чокина А.Р. Эффективность различных схем инсулинотерапии при сахарном диабете у детей: автореф. дис. на соискание ученой

степени к.м.н. - Алматы, 1998.

57. Шабалов Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. 2-ое издание.- М: «Медпресс-информ», 2009. – 528 стр.

58. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш. Диабетическая нефропатия. Клиника, диагностика, лечение.- М, 2009. – 25 стр.

59. Шилин Д.Е. Заболевания щитовидной железы у детей и подростков в условиях йодной недостаточности и радиационного загрязнения среды: автореф. дис. на соискание ученой степени д.м.н. - М, 2002.

60. Allgrove J., Swift P.G., Green S. Evidence-Based paediatric and adolescent diabetes. BMG Books is an important of the BMJ Publishing Group limited, used under licence. – 2007.-242 p.

61. Bilous R. and Donnelly R. Handbook of Diabetes. – UK, 2004. – 238 p.

62. Brook C.G., Brown R.S. Handbook of Clinical Paediatric Endocrinology. – UK, 2008. – 266 p.

63. Chen J., G. Wildhardt, Z. Zhong at all. Enhancer deletions of the SHOX gene as a frequent cause of short stature: the essential role of a 250 kb downstream regulatory domain. // Journal of Medical Genetics. - №46. – P. 834-839.

64. Chernausek S.D., Backeljauw P.F., J. Frane et all. Long-Term Treatment with Recomebinant Insulin-Like Growth Factor (IGF)-1 in Children with Severe IGF-1Deficiency due to Growth Hormone Insensitivity. // The Journal Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2007. - №9(3). – P. 902-910.

65. Devenport M.L., Roush C., Zagar A.J. et all. Growth Hormone Treatment Does Not Affect Incident of Middle Ear Disease or Hearing Loss in Infant and Toddlers with Turner Syndrome // Horm Res Paediatr. – 2010. - №74. – P. 23-32.

66. Gardner D.G., Shoback D. Greenspans. Basic and Clinical Endocrinology. – 2007.- 880 p.

67. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence, 2011.

68. Hetzel B.S., Pandav C.S. SOS for a Billion. – Bombay, 1994. – 285 p.

69. Holt R. and Hanley N.A. Endocrinology and Diabetes. – UK, 2007. – 272 p.

70. Jung H., Land C., Nicolay C., J. De Schepper at all. Growth response to an individualized versus fixed dose GH treatment in short children born

small for gestational age: the OPTIMA study. // European Journal of Endocrinology. – 2009. - №160. - P. 149-156.

71. Management of diabetes. A national clinical guidline SIGN, Edinburgh, 2010. – 161 p.

72. Redon J., Cifkova R., Laurent S. et all. Метаболический синдром у пациентов с артериальной гипертензией: позиция Европейского общества по артериальной гипертензии. // Диабет. Ожирение. Метаболический синдром. – 2012. - №3. – С. 7-18.

73. Ross J.L. Growth Hormone plus Childhood Low-Dose Estrogen in Turners Syndrome. // The New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol.364. - №13. – P. 1274-1277.

74. Standards of Medical Care in Diabetesd – 2014. // Diabetes Care. – Vol. 37, Suppl. 1, January 2014. – P. 15-79.

75. Vicente Gilsanz, Osman Ratib. Hand Bone Age. A Digital Atlas of Skeletal Maturity. Berlin, 2005. – 106 p.

76. Wong M. Metabolic syndrome. Underlying Mechanisms and Drug Therapies. – USA, 2011. – 494 p.

77. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. Diabetes Care //Diabetes Care. 2015 Oct;38(10):1964-74.

78. William E Russell , Brian N Bundy, Mark S Anderson et all. Abatacept for Delay of Type 1 Diabetes Progression in Stage 1 Relatives at Risk: A Randomized, Double-Masked, Controlled Trial// Diabetes Care. 2023 May 1;46(5):1005-1013.

79. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2019;381(7):603-613

80. Naaman SC, Bakris GL. Diabetic Nephropathy: Update on Pillars of Therapy Slowing Progression. Diabetes Care. 2023 Sep 1;46(9):

81. Aaron J. et all. Phenotypic and genetic classification of diabetes. Diabetologia. https://doi.org/10.1007/s00125-022-05769-4 . 2. Christian Herder et all. A novel diabetes typology: towards precision diabetology. from pathogenesis to treatment. Diabetologia. https://doi.org/10.1007/s00125-021-05625-x

82. William V. Tamborlane, M.D., Margarita Barrientos-Pérez, M.M.S.C.I., Udi Fainberg, M.D. Liraglutide in Children and Adolescents with

Type 2 Diabetes// N engl j med 381;7 nejm.org August 15, 2019. P 63-646.

83. Athena Philis-Tsimikas, Harpreet S. Bajaj, Kamilla Begtrup et all. Rationale and design of the phase 3a development programme (ONWARDS 1–6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes // Diabetes Obes Metab. 2023;25:331–341.

84. Материалы 61-st Annual ESPE Meeting, 21-23 September 2023 Hague, Netherlands

85. Neonatal and Early Onset Diabetes Mellitus. I. Rabbone, D. Iafusco, 2023.

86. Эндокринология, национальное руководство/под ред. И.И. Дедова, Г.А.Мельниченко. – 2-е изд. перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2022. – 1112 с.: ил.

87. Greenspan's Basic Clinical Endocrinology. Eighth edition. Edited by David G., MD, MS. Dolores Shoback, MD, 2023

88. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2022 Dec; 27(4): 265–272.

89. Published online 2022 Dec 31. doi: 10.6065/apem.2244166.083

90. Paige M. Grube 1 and Robert D. Beckett Clinical studies of dapagliflozin in pediatric patients: a rapid review

91. Lori M Laffel , Thomas Danne , Georgeanna J Klingensmith Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor empagliflozin versus placebo and the DPP-4 inhibitor linagliptin versus placebo in young people with type 2 diabetes (DINAMO): a multicentre, randomised, double-blind, parallel group, phase 3 trial // Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 Mar;11(3):169-181.

92. Доклад Prof. Orit Pinhas-Hamiel received her medical degree at Sackler School of Medicine, Tel Aviv University. She was a Pediatric Endocrine Fellow в Материалы 61-st Annual ESPE Meeting, 21-23 September 2023 Hague, Netherlands

93. Rodica Pop-Busui et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40:136–154 .

94. Richard F. Hamman, Ronny A. Bell, Dana Dabelea The SEARCH for Diabetes in Youth Study: Rationale, Findings, and Future Directions // Diabetes Care. 2014 Dec; 37(12): 3336–3344.

95. H Abrahamian 1, B Hörnlein, C Gurdet, C Willinger Insulin-dependent diabetes mellitus:"EURODIAB IDDM Complications Study"--results from the Vienna center // Wien Klin Wochenschr. 1994;106(5):136-40.

96. Rodica Pop-Busui, Andrew J.M. Boulton, Eva L. Feldman Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association //

Diabetes Care. 2017 Jan; 40(1): 136–154.

97. Bang P. Ped Endocrinol Rev 2008;5(Suppl 3):841–6

98. Savage MO et al. Early Detection, Referral, Investigation, and Diagnosis of Children with Growth Disorders Horm Res Pediatr 2016;85(5):325-32

99. Луценко А.С., Нагаева Е.В., Белая Ж.Е., Чухачева О.С., Зенкова Т.С., Мельниченко Г.А. Современные аспекты диагностики и лечения СТГ-дефицита взрослых. Проблемы Эндокринологии. 2019;65(5):373-388.

100. Asmahane Ladjouze, Malcolm Donaldson. Primary gonadal failure // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2019 Jun;33(3):101295.

101. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» // Проблемы эндокринологии 2021;67(5):67-83.

102. Витебская А.В., Попович А.В. Опыт применения лираглутида у подростков с простым ожирением и сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Ожирение и метаболизм. 2023;20(2) :124-130.

103. Sarah E. Hampl, MD, FAAP,a Sandra G. Hassink, MD, FAAP,b Asheley C. Skinner et all. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity // PEDIATRICS Volume 151, number 2, February 2023.

104. Bahn Chair RS et al. Hyperthyroidism: Management guidelines; Thyroid; Endocr pract 2011, 2016.