

Р. Б. Базарбекова

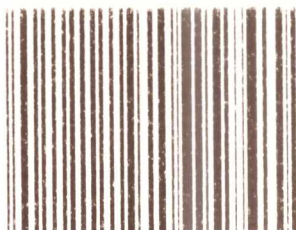
РУКОВОДСТВО
ПО ЭНДОКРИНОЛОГИИ
ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

Посвящается моим дорогим учителям:

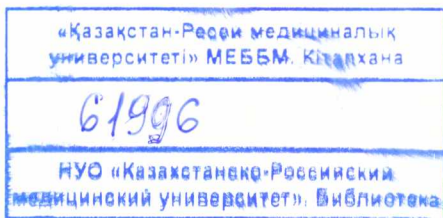
*Васюковой Екатерине Алексеевне,
Касаткиной Эльвире Петровне,
Зельцеру Михаилу Ефимовичу*

РУКОВОДСТВО ПО ЭНДОКРИНОЛОГИИ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

Р.Б. Базарбекова



00000051180



Алматы
2014

УДК 616.43/:45-053.2-053.6(035)

ББК 54.15я73

Б 17

Рецензенты: Заслуженный деятель Казахстана, Академик АПМ, профессор Зельцер М.Е.

Д.м.н. профессор Нурбекова А.А

Базарбекова Р.Б.

Б17 Руководство по эндокринологии детского и подросткового возраста – Алматы: Telman Offset & Print TOO, 2014. – 252 с.

ISBN 978-601-7292-46-1

© Базарбекова Р.Б., 2014

Предисловие

Глубокоуважаемые коллеги!

Вы раскрыли необычную книгу. Это первое «Руководство по эндокринологии детского и подросткового возраста», подготовленное в Казахстане.

Эндокринология – сложная и быстроразвивающаяся наука. Нередко приходится пересматривать казалось бы твердо сложившиеся теоретические представления о сущности эндокринных заболеваний, что, естественно, ведет к смене профилактических и лечебных подходов к ним.

Периодические обобщения накопленных новых наблюдений, подтверждение или отрицание старого опыта в этих условиях приобретает особенно важное значение.

Исследований такого рода по проблемам детской и подростковой эндокринологии явно недостаточно. Между тем, они весьма сложны, что нередко приводит к ошибкам в диагностике и терапии.

Автор «Руководства», опираясь на глубокие знания современной научной литературы и собственный многолетний клинический и исследовательский опыт, представила читателям труд, ясно и четко излагающий достаточно сложные вопросы детского и подросткового возраста. В нем получили отражение результаты широко известных собственных исследований, касающихся вопросов гипогонадизма, преждевременного полового развития, сахарного диабета, последствий йоддефицита и др.

Полагаю, что «Руководство» будет с интересом встречено как начинающими, так и опытными врачами, и послужит улучшению эндокринологической помощи населению Казахстана.

**Заслуженный деятель Казахстана,
Академик АПМ,
профессор Зельцер М.Е.**

Отечественная литература, к сожалению, крайне бедна учебниками и руководствами по эндокринологии. Это в существенной мере ограничивает осведомленность врачей не только в данной дисциплине, но и во многих других областях медицины – от педиатрии и терапии до гинекологии и психиатрии, где владение эндокринологическими знаниями не просто件лезно, а крайне необходимо. Ведь не секрет, что знание основ эндокринологии нередко имеет решающее значение в постановке диагноза и выборе правильного лечения при многих заболеваниях.

Давно известен факт, что большинство эндокринных заболеваний имеет истоки в те периоды жизни человека, когда его эндокринная система испытывает максимальную функциональную нагрузку – детство, пубертат, беременность, послеродовой и климактерический периоды.

Не отрицая значения глубоких эндокринологических знаний для «взрослых» эндокринологов и врачей других специальностей, я и мои коллеги отдали приоритет написанию данного руководства.

Мы стремились придать руководству дидактическую направленность, в связи с чем, на наш взгляд, оно может оказаться полезным не только врачам, но и служить в качестве учебника для студентов медицинских университетов. К тому же при изложении материала мы максимально старались придерживаться разговорного стиля.

К сожалению, сегодня в преподавании эндокринологии (на всех уровнях) четко прослеживается разрыв в изложении ее фундаментальных и прикладных аспектов, что нарушает целостность восприятия предмета и порождает иллюзию, что можно стать врачом-эндокринологом без усвоения теоретических основ науки. В стремлении преодолеть указанный недостаток мы сочли целесообразным в начале каждого раздела излагать сведения об анатомо-физиологических особенностях того или иного отдела эндокринной системы.

Далее. Врачи, работающие в других областях медицины, вряд ли представляют себе, как быстро накапливаются и обновляются знания в эндокринологии. Тем не менее мы не исключаем, что руководство может оказаться полезным не только начинающим, но и уже давно практикующим врачам.

Для тех специалистов, которые не найдут в данной книге ответы на интересующие их вопросы, приведен список литературы, которой пользовались мы и которая может оказаться полезной другим.

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

Список сокращений

АИТ	аутоиммунный тиреоидит
АД	артериальное давление
АДГ	антидиуретический гормон
АГ	артериальная гипертензия
АНГ II	ангиотензин II
АКТГ	адренокортикотропный гормон
АКТГ РГ	адренокортикотропин-рилизинг-гормон
АПОК	антитела к поверхностным антигенам островковой ткани
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АЦОК	антитела к цитоплазматическим антигенам островковой ткани
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-1	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
МС	метаболический синдром
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
ПРФ	ПРЛ-релизинг фактор
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-релизинг-гормон
СПКЯ	синдром поликистозных яичников
СХПИ	синдром хронической передозировки инсулина
ТАПБ	тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия
ТГ	тиреоглобулин
ТНСД	транзиторный неонатальный сахарный диабет
ТРГ	тиреотропин-релизинг-гормон
ТТГ	тиреотропный гормон
ТЗ	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
Э	эквивалент
ЭНМГ	электромиография
ADA	Американская диабетическая ассоциация
АНА	Американская Ассоциация сердца
EASD	Европейская Ассоциация по изучению диабета
EGIR	Европейская группа по изучению резистентности к инсулину
ESPE	Европейское общество педиатров-эндокринологов
HbA1c	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
MDLP	искусственная поджелудочная железа
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
LADA	latent autoimmune diabetes in adults
SD	стандартное отклонение
SDS	standard deviation score

Введение.....	3
Список сокращений.....	5
Глава 1 Сахарный диабет.....	10
Эндокринная регуляция углеводного обмена.....	10
Классификация и диагностика сахарного диабета	14
Сахарный диабет 1 типа.....	17
Сахарный диабет 2 типа.....	33
Физические нагрузки при сахарном диабете.....	39
Неонатальный сахарный диабет.....	42
Осложнения сахарного диабета.....	44
Острые осложнения сахарного диабета.....	44
Диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома.....	44
Гипогликемия и гипогликемическая кома.....	50
Хронические осложнения сахарного диабета.....	51
Диабетическая нефропатия.....	53
Диабетическая нейропатия.....	63
Диабетическая ретинопатия.....	69
Обучение пациентов, страдающих сахарным диабетом	73
Контроль сахарного диабета.....	75
Метаболический синдром	76
Глава 2 Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы.....	84
Физиология системы гипоталамус -гипофиз.....	84
Нарушения роста.....	91
Физиология процессов роста.....	91
Низкорослость.....	96
Высокорослость.....	104
Несахарный диабет.....	107
Гипоталамический синдром	111
Болезнь Иценко-Кушинга.....	115
Глава 3 Заболевания коры надпочечников.....	117
Физиология коры надпочечников.....	117
Врожденная дисфункция коры надпочечников.....	126
Надпочечниковая недостаточность.....	133

Глава 4 Заболевания половых желез	138
Физиология половых желез	145
Гипогонадизм.....	146
Первичный врожденный гипогонадизм	148
Синдром Шерешевского-Тернера	148
Синдром Тернера (Нунан).....	151
Синдром Кляйнфельтера	151
Ложный мужской гермафродитизм	153
Первичный приобретенный гипогонадизм.....	154
Вторичный врожденный гипогонадизм	155
Вторичный приобретенный гипогонадизм	156
Диагностика гипогонадизма.....	157
Лечение гипогонадизма.....	157
Преждевременное половое развитие	161
Крипторхизм	172
Глава 5 Заболевания щитовидной железы	177
Физиология щитовидной железы	177
Диффузный токсический зоб	181
Тиреотоксический криз	186
Гипотиреоз	188
Аутоиммунный тиреоидит	195
Йоддефицитные состояния.....	198
Глава 6 Тимомегалия	203
Приложения.....	208
Список литературы	246

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. Среднесуточная гликемия – $4,2 \pm 0,8$ ммоль/л. Самый низкий уровень глюкозы в крови – $3,8 \pm 0,6$ ммоль/л, самый высокий – $4,8 \pm 1,0$ ммоль/л. Среднее содержание гликированного гемоглобина (HbA1c) – $4,8 \pm 0,3\%$.

Существует три источника поступления глюкозы в кровь: экзогенный (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)

ЦНС

- ✓ центры аппетита и насыщения
- ✓ гормон роста

Ткани-мишени

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

Пищеварительная система

- ✓ абсорбция глюкозы
- ✓ гормоны-инкретины

Инсулин синтезируется в β -клетках островков Лангерганса, где имеются и другие гормональноактивные клетки: α -клетки, вырабатываю-

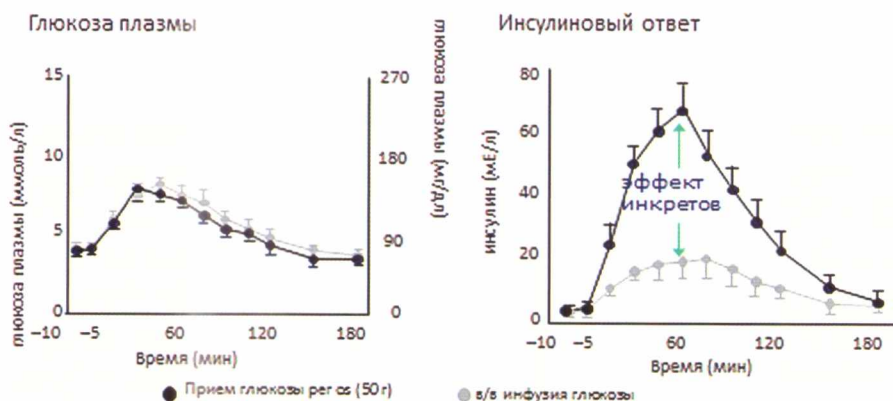
щие глюкагон, Δ -клетки – соматостатин, F-клетки – панкреатический полипептид.

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

Особенность АТФ-зависимых калиевых каналов заключается в том, что они в состоянии натошак открыты, что ведет к оттоку положительно заряженных ионов K 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 K-каналов, что прекращает отток K^+ из клетки, в результате чего мембранный потенциал β -клетки меняется на положительный. Это вызывает открытие Ca-каналов. Ионы Ca, поступая в β -клетки, стимулируют секрецию инсулина.

Инкретины были обнаружены в 1902 г. Bayliss и Starling в кишечной слизи. Ученые полагали, что они являются стимуляторами экзокринной части поджелудочной железы. В 1906 В. Мооре 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).



- 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

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

Выработка ГПП-1 осуществляется в L-клетках толстого кишечника (рис.2), ГИП – в K-клетках 12-перстной кишки под влиянием в основном механического раздражения пищей слизистой желудочно-кишечного тракта (рис.3), а также ряда других дополнительных механизмов.

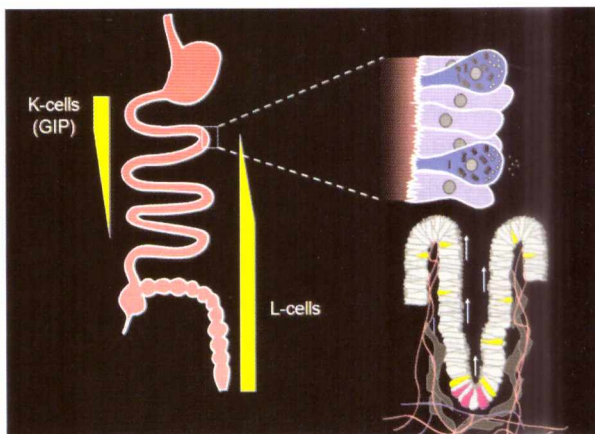


Рисунок 2. Место выработки ГПП-1

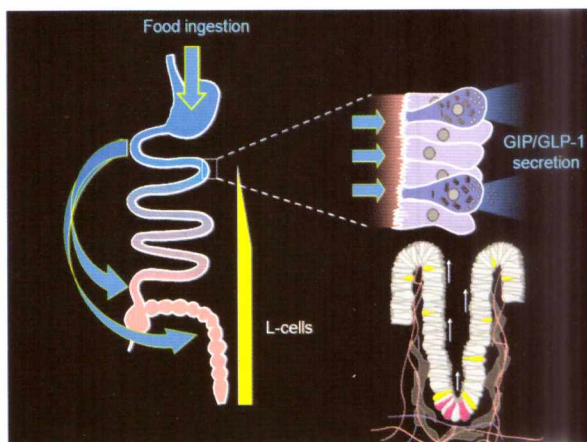


Рисунок 3. Место выработки ГИП

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 периферических тканей и поступлению глюкозы в 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).

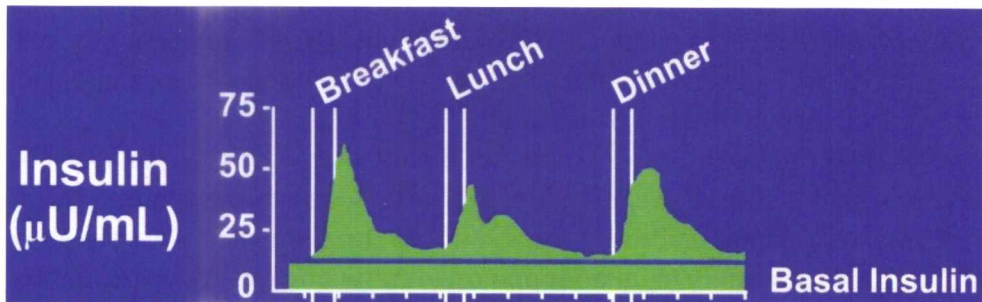


Рисунок 4. Типы секреции инсулина

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: в основном 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 (Российское общество детских эндокринологов, сентябрь, 2013).

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).

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), 2014 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 гипертензия – 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 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 нее
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 иммуноопосредованного диабета ✓ Другие генетические синдромы, сочетающиеся с сахарным диабетом

Таблица 2. Диагностические критерии сахарного диабета у детей (ISPAD*, 2011)

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

* ISPAD – International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

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

При использовании для исследования капиллярной крови о наличии СД свидетельствует показатель гликемии натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой $\geq 11,1$ ммоль/л. Диагностические критерии предиабетических состояний приведены в табл. 3.

Таблица 3. Критерии диагностики предиабетических состояний

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

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).

Однозначного мнения относительно возможности использования уровня $HbA1c$ в качестве диагностического критерия СД у детей нет. В 2010 г. ADA предложила, а Международная федерация диабета (IDF) в 2012 г. поддержала идею об использовании в качестве диагностического критерия СД у взрослых уровень $HbA1c \geq 6,5\%$ при условии, что метод его определения соответствует National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). Однако ADA не рекомендует использовать данный показатель в детском возрасте в связи с отсутствием соответствующих нормативов.

В то же время ISPAD считает возможным использовать данный критерий для диагностики бессимптомного СД в детском возрасте и рекомендует в качестве диабетического уровня как и у взрослых, рассматривать показатель $HbA1c \geq 6,5\%$.

Таким образом, лабораторными критериями СД по ISPAD являются не только диабетические уровни гликемии, но и уровень $HbA1c \geq 6,5\%$ при норме $<5,7\%$. Показатели $HbA1c$ 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 (неаутоиммунные) механизмы – идиопатический вариант СД1.

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). 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).

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).

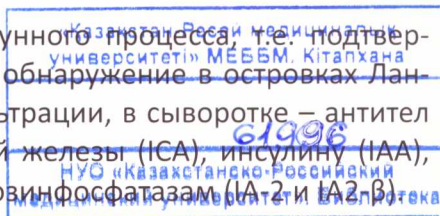


Таблица 4. Зависимость риска развития СД1 у сибсов от возраста манифестации диабета у пробанда

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

Существующими лабораторными методами у больных СД1 на первом году заболевания можно обнаружить следующие виды антител:

- АТ к поверхностным антигенам островковой ткани (АПОК)
- АТ к цитоплазматическим АГ островковой ткани (АЦОК)
- АТ к инсулину
- АТ к С-пептиду
- АТ к АТФазе, тиреоглобулину и др. тканям
- GAD 65
- АТ к IA-2 и IA2-β

При этом антитела к островкам Лангерганса обнаруживаются у 70, к инсулину – у 23, GAD 65 – у 73%.

В 1986 г. G.S. Eisenberg описал 6 стадий формирования СД1:

1. генетическая предрасположенность – носительство определенных АГ HLA-системы;
2. триггирование – инициация иммунных процессов β-тропными вирусами и некоторыми химическими веществами;
3. активация иммунологических процессов – образование АТ не только к β-клеткам, но и клеткам других эндокринных желез, инсулину. АТ в группах риска обнаруживаются задолго до манифестации СД;
4. прогрессивное снижение секреции инсулина;
5. клинически явный диабет (деструкция 85-95% β-клеток);
6. полная деструкция β –клеток.

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

Перечисленные отклонения приводят к появлению общеизвестных признаков дефицита инсулина: жажде, полиурии, похуданию, несмотря на повышенный аппетит, слабости, а также нарушениям зрения, связанным 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 «околоноральными». 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

Принципы терапии СД1 у детей аналогичны таковым у взрослых с этим заболеванием и включают: планирование питания, инъекции инсулина, физические нагрузки, самоконтроль. При этом необходимо придерживаться достижения и поддержания целей, указанных в таблице 5.

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 дошколь- ный (0-6)	5,5 – 10,0	6,1 – 11,1	7,5-8,5	• Высокий риск гипо- гликемий
Школьный (6-12)	5,0 – 10,0	5,5 – 10,0	<8,0	• Риск гипогликемий • Относительно низ- кий риск осложне- ний до наступления пубертата
Подростки и моло- дежь (13-19)	5,0 – 7,2	5,0 – 8,3	<7,5	• Риск гипогликемий • Психологические проблемы • Более строгие цели (HbA1c >7,0%) допу- стимы, если они не вызывают гипогли- кемий

* – по ISPAD, 2011: целевой уровень HbA1c должен быть <7%, целевые уровни гликемии не оговариваются

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.

Для определения потребности пациента в продуктах каждой группы мы рекомендуем пользоваться расчетами, предложенными ADA, 1993. Эксперты ADA в отличие от сторонников системы хлебных единиц предлагают рассчитывать потребность не только в углеводах, но также в жирах и белках. Необходимость регламентации жиров в питании пациентов с СД1 типа обусловлена их выраженной склонностью к кетозу и кетоацидозу. Избыток белков нежелателен в связи с тем, что у многих больных с СД 1 уже в дебюте заболевания имеются признаки диабетической нефропатии (повышение скорости клубочковой фильтрации – СКФ и снижение функционального почечного резерва – ФПР).

По ADA все пищевые продукты условно делятся на 6 групп (табл. 6).

Таблица 6. Группы продуктов

№ п/п	Группы
1	Хлеб/крахмал
2	Фрукты
3	Овощи
4	Молоко
5	Мясо
6	Жир

Вычисление необходимого пациенту количества продуктов каждой группы можно произвести, используя специальную единицу измерения – эквивалент (табл. 7).

Таблица 7. Эквиваленты для групп продуктов

№ п/п	Группы продуктов	Эквивалент
1.	ХЛЕБ/КРАХМАЛ	1 кусок весом 25 гр.
2.	ФРУКТЫ	0,5 стакана (1 яблоко)
3.	ОВОЩИ	1 стакан сырых (0,5 стакана вареных)
4.	МОЛОКО	250,0 мл.(1 стакан)
5.	МЯСО	30 гр.
6.	ЖИР	1 чайная ложка

Эквиваленты для отдельных продуктов представлены в таблице 8.

Таблица 8. Эквиваленты для отдельных продуктов, (Э)

I группа – хлеб/крахмал		II группа – фрукты		III группа – овощи	
Продукт	Э	Продукт	Э	Продукт	Э
Белый хлеб	1 кусок весом 25 г.	Яблоко	1 шт.	Капуста	1 стакан сырых, ½ стакана вареных
Черный хлеб	1 кусок весом 25 г.	Персик	1 шт.	Морковь	
Оладья	1 шт.	Груша	1 шт.	Цветная капуста	
Блин	1 шт.	Апельсин	1 шт.	Свекла	
Каша	½ стакана	Другие фрукты	½ стакана	Баклажаны	
Макаронные отварные	½ стакана	Фруктовый сок	1/3 стакана	Болгарский перец	
Картофель отварной	1 шт.			Грибы	
Картофельное пюре	½ стакана			Лук	
				Редька	
				Фасоль	
				Тыква	
				Помидоры	
				Репка	

Таблица 8 (продолжение)

IV группа – жир		V группа – молоко		VI группа – мясо	
Продукт	Э	Продукт	Э	Продукт	Э
Масло сливочное	1 чайная ложка	Молоко цельное	250 мл. (1 стакан)	Мясо	30 г.
Маргарин	1 чайная ложка	Молоко снятое	250 мл. (1 стакан)	Птица	30 г.
Растительное масло	1 чайная ложка	Кефир из цельного молока	250 мл. (1 стакан)	Рыба	30 г.
Сливки	2 столовые ложки	Простокваша из цельного молока	250 мл. (1 стакан)	Сыр	30 г.
Маргарин	1 чайная ложка			Колбаса вареная	30 г.
				Сосиски	45 г.
				Творог	60 г.
				Яйцо	1 шт.

Для определения потребности больного в отдельных продуктах следует воспользоваться таблицей 9, согласно которой количество продуктов в рационе пациента с СД1 зависит от потребности в энергии.

Суточная потребность в энергии у детей старше 1 года высчитывается по формуле: $1000 + (100 \times n)$ ккал, где 1000 – потребность в энергии годовалого ребенка, n – возраст в годах. У мальчиков старше 10 лет используется формула $2000 + [200 \times (n - 10)]$, где 2000 – потребность в энергии мальчика 10 лет, n – возраст в годах.

Таблица 9. Суточная потребность пациентов в отдельных продуктах, (Э)

ГРУППЫ ПРОДУКТОВ		СУТОЧНАЯ ПОТРЕБНОСТЬ В КАЛОРИЯХ										
		3000	2500	2400	2200	2000	1800	1600	1500	1400	1200	1000
1. ХЛЕБ	Количество эквивалентов	14	12	12	11	10	8	7	7	6	6	5
2. ФРУКТЫ		5	5	4	4	4	4	3	3	3	2	2
3. ОВОЩИ		5	5	4	4	4	3	3	3	2	2	2
4. МОЛОКО		4	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2
5. МЯСО		7	6	5	5	5	5	4	4	4	3	3
6. ЖИР		10	8	6	7	7	5	5	4	3	2	2

Из углеводсодержащих продуктов должно отдаваться предпочтение тем, которые содержат большое количество пищевых волокон (клетчатки), поскольку последние расщепляются не в тонком, а в толстом кишечнике и таким образом предотвращают быстрый и значительный подъем постпрандиальной (постпищевой) гликемии. Пищевыми волокнами богаты овощи (кроме картофеля и кукурузы), фрукты (кроме бананов, винограда, дыни и хурмы), крупы темного цвета (овсяная, гречневая, перловая, ячневая и др.), изделия из темной муки.

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 у больных с СД1 зависит от вида болюс-

ного инсулина. Если пациент получает препарат короткого действия, то кроме основных приемов пищи (завтрак, обед, ужин) во избежание гипогликемий в момент максимального действия инсулина он должен иметь перекусы через 2 часа после каждой инъекции. Если же в качестве болюсного используется ультракороткий препарат инсулина, больной может находиться на традиционном режиме питания.

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

Возможна индивидуализация диеты с учетом стереотипа питания семьи. Для больных, образованных в вопросах самоконтроля заболевания, допустима либерализованная, но сбалансированная диета.

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

Инсулиноterapia 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.

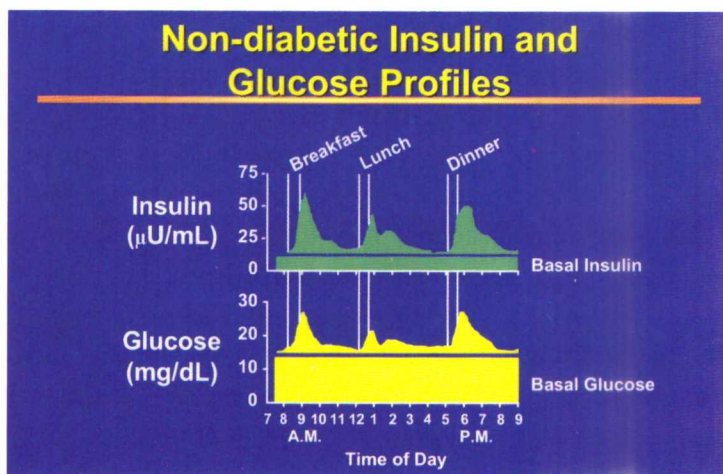


Рисунок 5. Базисный и болюсный режим секреции инсулина у здорового человека

Назначаемая при СД1 инсулинотерапия должна воспроизводить работу здоровой поджелудочной железы. С этой целью используются препараты инсулина с различной фармакодинамикой. Так, базальную секрецию можно имитировать использованием пролонгированных, болюсную – так называемыми короткими и ультракороткими (быстродействующие аналоги человеческого инсулина) препаратами.

В мире наиболее распространены пролонгированные препараты так называемого среднего действия (типа НПХ): хумулин НПХ, протафан НМ, инсуман базал и другие. Продолжительность их действия соответствует приблизительно половине суток, что требует их назначения в двух инъекциях: перед завтраком и ужином или в 22.00. Однако данные препараты создают нестабильный уровень инсулина в крови с подъемами его концентрации в середине ночи, что чревато развитием гипогликемических состояний.

Поэтому более предпочтительны в качестве базальных так называемые беспиковые аналоги инсулина человека: гларгин (лантус) и детемир (левемир) с продолжительностью действия до 24 часов, что в подавляющем большинстве случаев позволяет их вводить один раз в сутки – утром или вечером.

Из болюсных препаратов наиболее часто используются разные варианты короткого (регулярного) инсулина (хумулин регуляр, актрапид, инсуман рапид). Однако из-за несоответствия их фармакокинетики природному инсулину, вырабатываемому в ответ на прием пищи, более предпочтительны быстродействующие аналоги человеческого инсулина: лизпро (хумалог), аспарт (новорапид), глулизин (апидра).

В ближайшее время на фармацевтическом рынке появится новая генерация беспиковых ультрадлинных препаратов инсулина – деглютек с периодом полувыведения 25 часов.

Сочетанное использование базальных и болюсных препаратов носит название интенсифицированной или базис-болюсной инсулинотерапией. Суть ее заключается в том, что утром и вечером или только вечером (в зависимости от типа инсулина) пациент получает пролонгированный инсулин, а перед каждым приемом пищи – болюсный.

Суточная доза в первый год заболевания составляет в среднем 0,5 (0,25-0,5), в последующие годы – 0,7 (0,5-0,7) ед/кг. В период пубертата доза может возрасти до 1,0 ед/кг в сутки. Половина рассчитанной суточной дозы отводится на пролонгированный инсулин и столько же – на болюсный.

Инъекции инсулина могут производиться как специальными шприцами, так и шприц-ручками. Альтернативой могут служить так называемые инсулиновые помпы (рис. 6), позволяющие осуществлять непрерывную подкожную инфузию инсулина (НПКИИ).



Рисунок 6. Инсулиновые помпы

Они состоят из заполненного инсулином резервуара, к которому присоединен гибкий длинный катетер. По катетеру инсулин через канюлю или иглу поступает под кожу пациента. Помпы программируются на введение инсулина как в базальном, так и болюсном режиме. По размеру они не больше мобильного телефона, при необходимости (например, во время купания) катетер можно отсоединить от канюли или иглы.

Разработаны также помпы в виде наклеек (пластырей) – самоприклеивающийся резервуар для инсулина, не имеющий катетера (рис. 7). Каждый 3 дня резервуар и инсулин необходимо обновлять.

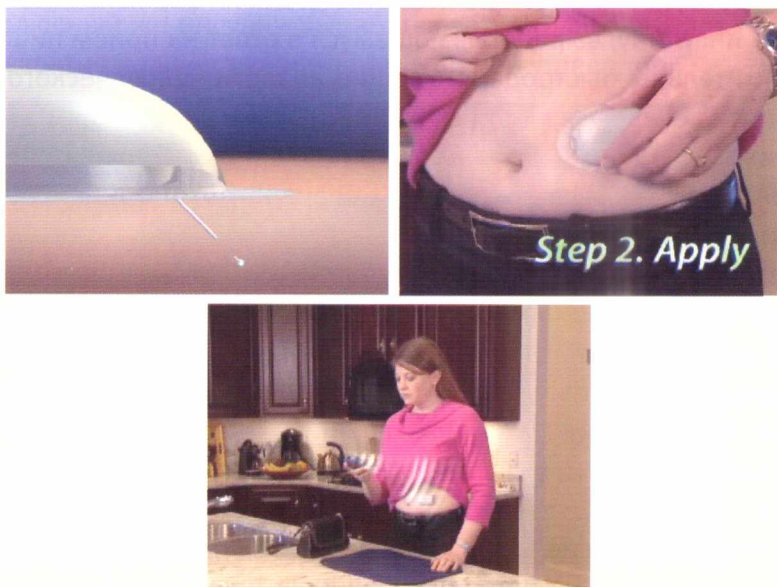


Рисунок 7. Помпа Omnipod в виде наклейки

Большое преимущество НПКИИ заключается в возможности индивидуального подбора доз и обеспечения стабильной гликемии. Не исключено, что стабильность контроля гликемии, достигаемая при использовании инсулиновой помпы, в определенной степени связана с постоянством места инъекций.

Использование НПКИИ требует мотивации ребенка и его родителей, их предварительного обучения по специальной программе, рассчитанной на создание образованности в вопросах планирования питания, действия инсулина, умения распознавать и предотвращать гипо- и гипергликемические состояния, а также самоконтроля.

К недостаткам НПКИИ относят риск развития диабетического кетоацидоза при нарушении работы помпы и кожных инфекций. Необходимо учитывать и материальные затраты, связанные с использованием таких систем.

Предпочтительно использование ультракоротких аналогов инсулина. Клинические исследования показывают, что это обеспечивает большее снижение уровня HbA1c и меньшую концентрацию глюкозы после еды, чем при инфузии регулярного инсулина.

Кроме того, появились носимые дозаторы инсулина, высвобождающие его непосредственно в систему воротной вены. Однако возможность возникновения осложнений пока не позволяет рекомендовать такие системы для массового применения.

В значительной мере качество НПКИИ повышается при одновременном использовании систем непрерывного мониторинга глюкозы крови – continuous glucose monitoring system (CGMS) (рис. 8), внедрение которых уже начато в ведущих клиниках Казахстана. Аппарат предназначен для круглосуточного монитори-

рования уровня глюкозы у пациентов с СД в амбулаторных и стационарных условиях. Использование CGMS позволяет своевременно выявлять скрытые гипо- и гипергликемии, успешнее корректировать дозы инсулина, привлекать пациента к активному участию в управлении диабетом.



Рисунок 8. CGMS

Наш опыт свидетельствует также о высокой эффективности использования миниатюрного **сенсора глюкозы** (рис. 9), который осуществляет постоянный мониторинг уровня глюкозы в межклеточной жидкости в режиме реального времени. Измерения производятся каждые 5 минут (288 раз в сутки).

Данные, полученные сенсором, постоянно передаются при помощи современной беспроводной техники через **трансмиссер MiniLink** на помпу, которая при появлении гипо- или гипергликемии реагирует звуковым сигналом.

Тем не менее для коррекции терапии и калибровки сенсора необходимо каждые 4-6 часов производить измерения уровня глюкозы крови при помощи обычного глюкометра.

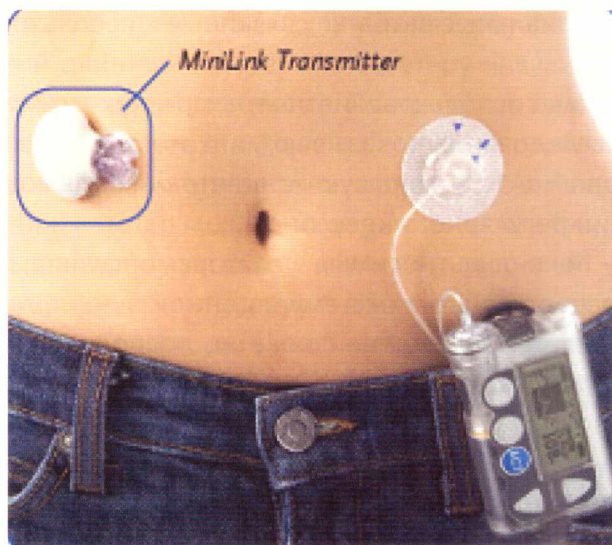


Рисунок 9. Трансмиссер MiniLink

Перспективными являются устройства (искусственная поджелудочная железа MD-logic Artificial Pancreas (MDLAP) system), состоящие из связанных между собой инсулиновой помпы, сенсора для определения уровня глюкозы и математического калькулятора, позволяющие не только вводить заданное количество инсулина, но и изменять его дозу с учетом результатов мониторинга гликемии.

Проходят клиническое испытание безыгольные инъекторы инсулина, использование которых улучшает фармакодинамику и фармакокинетику быстродействующего инсулина.

Весьма перспективной выглядит комбинация помповой инсулинотерапии в режиме базальной секреции с ингаляционными препаратами, использующимися в качестве болюсных (Technoshere Insulin).

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

Осложнения инсулинотерапии

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

EASD (2007) считает, что о гипогликемиях у взрослых больных СД свидетельствует уровень гликемии $\leq 3,8$ ммоль/л. Однако важно помнить, что у некоторых больных симптомы гипогликемии появляются при уровнях глюкозы, которые не считаются низкими. Это объясняется тем, что при длительно декомпенсированном диабете порог секреции контринсулярных гормонов, обычно выбрасывающихся в ответ на значительное снижение гликемии и активации вегетативной нервной системы, повышается.

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

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

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 происходит снижение выработки в почках 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 10.

Таблица 10. 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 редко.

Следует отметить, что причиной развития данного синдрома обычно является отсутствие согласованности между питанием и инсулинотерапией. Беспорядочное неконтролируемое питание является причиной хронической гипергликемии, в связи с чем происходит систематическое неограниченное увеличение дозы инсулина, не приводящее к улучшению состояния больного.

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 гипогликемического состояния, особенно неблагоприятно сказывающегося 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 возникающая 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).

Навести на мысль о наличии у больного СХПИ по данным Демидовой И.Ю. должны следующие признаки: крайне лабильное течение заболе-

вания, наличие частых явных или скрытых гипогликемий, склонность к кетозу/кетацидозу, 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 мониторингирования 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. 10).

Липодистрофии – не только косметический дефект. Их неблагоприятное влияние проявляется в снижении всасывания инсулина из пораженных участков, появлении у больных болей и парестезий.

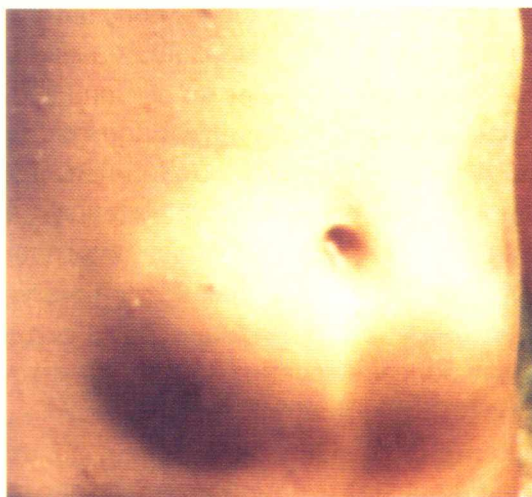


Рисунок 10. Гипертрофические липодистрофии

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

Сахарный диабет 2 типа

Высокая распространенность СД2 во взрослой популяции позволила охарактеризовать данное заболевание как цунами XXI века (IDF, 2011). На конец 2013 г. в мире по официальным данным число больных диабетом достигло 382 млн. (IDF, 2013)

СД2 у детей впервые описан в 1979 г. В последние годы во всем мире отмечено нарастание в детском возрасте частоты СД2. Тем не менее имеющиеся статистические данные не отражают истинную частоту заболевания, поскольку из-за относительно недавнего признания проблемы в детском возрасте у большинства детей с СД2 диагностируется СД1.

В то же время описаны случаи, когда только из-за избыточной массы у некоторых детей с СД1 ставится диагноз СД2, хотя, например, в Японии около 30%, а в Индии и на Тайване половина детей с СД2 не имеют ожирения.

в США и с частота СД2 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.

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 гипертензия (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%.

В возникновении диабета 2 типа генетические факторы играют ведущую роль, однако характер первичного дефекта при нем точно не установлен. 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).

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

Критериями диагностики субклинического СД2 является гипергликемия, подтвержденная повторным определением глюкозы крови, а также уровень $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ (47 mmol/mol).

Примерно в 20% случаев манифестация СД2 проявляется синдромом дефицита инсулина нередко с явлениями кетоза/кетацидоза, 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, генетических дефектов действия инсулина и др. чрезвычайно важно производить генетическое исследование.

В момент диагностики СД2 и далее ежегодно у детей необходимо определять микроальбуминурию (МАУ), состояние глазного дна, проводить обследования для исключения СПКЯ и НАЖБП. Чрезвычайно важен контроль АД при каждом визите пациента, которое должно соответствовать возрастным нормативам (*Приложение 1*).

Лечение сахарного диабета 2 типа

Лечение детей, страдающих СД 2, должно сводиться к достижению целевого уровня HbA_{1c}, который для большинства детей составляет <7% (рис. 11). При этом уровень глюкозы натощак не должен превышать 7 ммоль/л, через 2 часа после еды – 9 ммоль/л. Для достижения данного целевого уровня HbA_{1c} производятся коррекции в питании, при необходимости назначаются 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. Снижение массы тела достигается уменьшением суточной калорийности питания на 500-1000 ккал.

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

Данным требованиям отвечает приведенное ниже меню на 1200 ккал (Соскин 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 – 1 стакан

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

1. употреблять $\frac{1}{2}$ от привычной порции
2. полностью исключить из питания 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. дробного приема углеводистых продуктов;
2. исключения легкоусвояемых углеводов – сахар, сладости, лимонад, фруктовый сок и т.д.;
3. использования факторов, замедляющих усвоение углеводов (минимальная кулинарная обработка, обогащение пищи растительными волокнами).

Сахароснижающая терапия диабета 2 типа

Согласно Консенсуса ISPAD, 2011 г. целевым уровнем HbA1c при СД2 у детей является показатель $<7\%$.

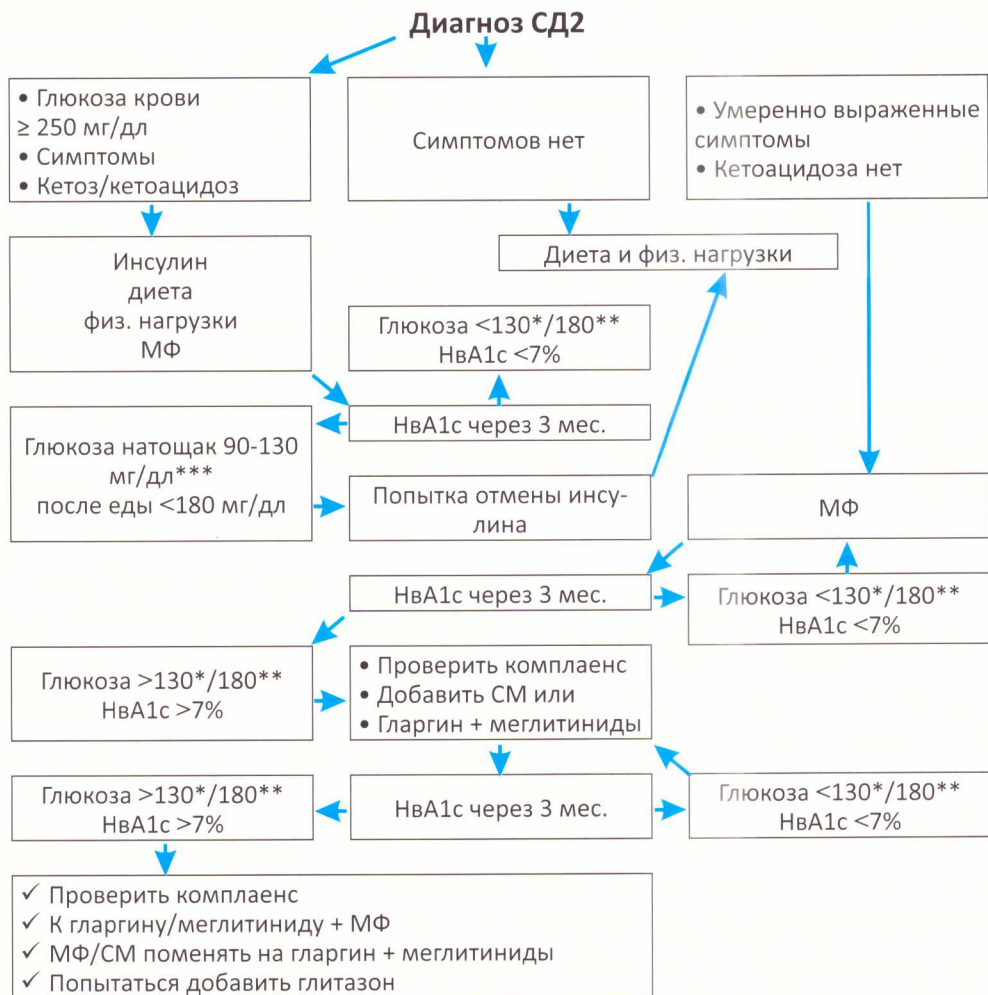
Консенсус рекомендует при проведении лечения детей, больных диабетом 2 типа, использовать следующий алгоритм.

При отсутствии симптомов диабета рекомендуется лишь изменение образа жизни (диета и физические нагрузки).

При уровне глюкозы крови >250 мг/дл (13,9 ммоль/л), наличии симптомов диабета, кетоза или кетоацидоза назначается инсулин с последующим добавлением метформина. При достижении гликемии натошак в пределах 90-130 мг/дл (5,0-7,2 ммоль/л) и постпрандиальной – 180 мг/дл (10 ммоль/л) ставится вопрос о возможности отмены инсулина и переводе на диету с физическими нагрузками.

При умеренно выраженных симптомах, без кетоацидоза назначается метформин. При неэффективности монотерапии метформином, о чем

судят через 3 месяца по уровню HbA1c (>7%), необходимо проверить комплаентность и добавить либо сульфанилмочевину, либо заменить метформин на гларгин+меплитиниды (рис. 11).



*130 мг/дл (7,2 ммоль/л) – препрандиальная гликемия

**180 мг/дл (10 ммоль/л) – постпрандиальная гликемия

*** 90-130 мг/дл (5,0-7,2 ммоль/л)

МФ – метформин

СМ – препарат сульфанилмочевины

Рисунок 11. Алгоритм лечения сахарного диабета 2 типа у детей, ISPAD 2011

Контроль эффективности проводимой терапии осуществляется самим пациентом и/или его родителями путем ежедневного определения пре- и постпрандиальной гликемии в разное время дня (самоконтроль), а также врачом (каждые 3 месяца определяется уровень HbA1c).

При острой манифестации диабета, проявляющейся развитием кетоза/кетацидоза или только значительным повышением гликемии (без кетоза/кетацидоза), рекомендуется назначение в качестве стартовой терапии инсулина. После достижения компенсации возможно назначение метформина, доза которого наращивается постепенно. Отмену инсулина следует производить постепенно – в течение 2-6 недель. Каждое увеличение дозы метформина должно сопровождаться уменьшением на 10-20% дозы инсулина.

Физические нагрузки при сахарном диабете

По мнению ведущих детских эндокринологов (ISPAD, 2011) 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 – контринсулярные 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. 12).

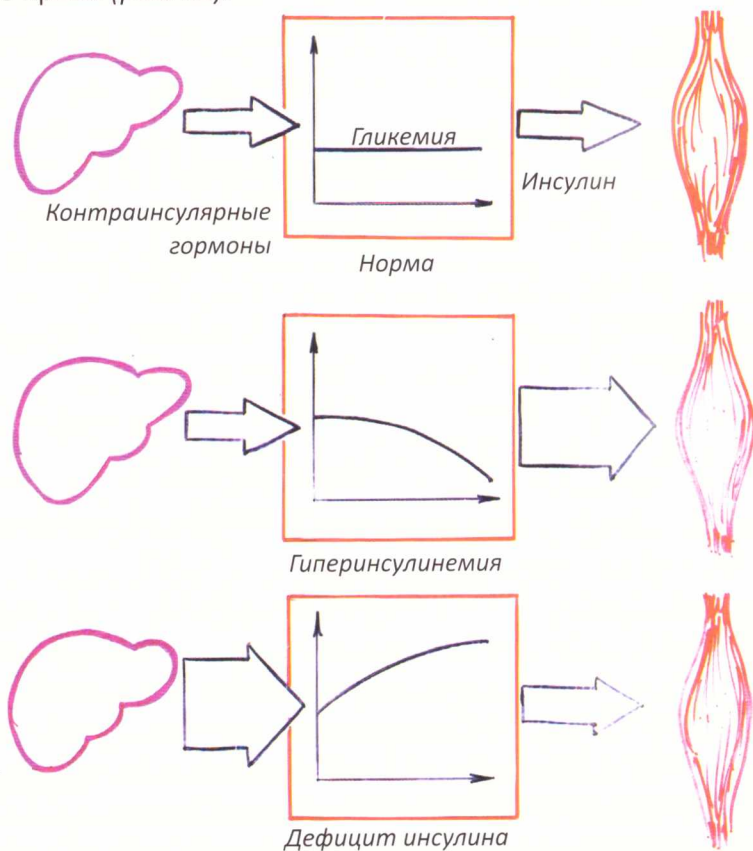


Рисунок 12. Динамика уровня гликемии у здоровых и больных сахарным диабетом

У пациентов с СД1 выработка инсулина значительно снижена или вовсе отсутствует. Следовательно, если физическая нагрузка выполняется на фоне дефицита инсулина (гипергликемии выше 14 ммоль/л), это приведет к еще большему ее повышению и даже кетозу/кетоацидозу (рис. 13 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 гипергликемией с кетозом/кетоацидозом (рис. 13б).

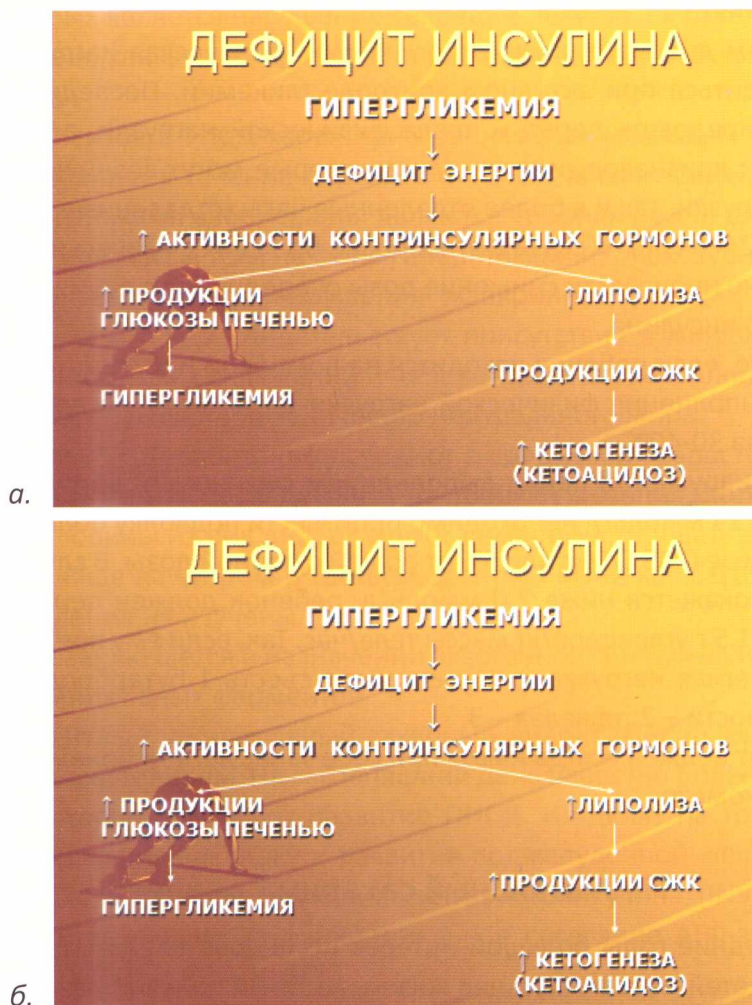


Рисунок 13. Патогенез кетоацидоза при неадекватной инсулинотерапии

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 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 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 в дозе 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.

Неонатальный сахарный диабет

В последние годы большой интерес исследователей вызывают случаи СД у детей первых месяцев жизни, который получил название неонатального сахарного диабета (НСД).

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. Различают два варианта заболевания: транзиторный (преходящий), перманентный (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 K^+ -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. Дети в последующем 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 K^+ -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 сульфаниламочевины. Причем, большинству пациентов с ПНСД требуется назначение более высоких доз сульфаниламидных препаратов (0,1-2,0 мг/кг/сут), чем взрослым больным с СД2, которым в среднем требуется 0,3 мг/кг/сут.

Нами ПНСД был диагностирован у двух детей – 1 мес. 19 дней и 20 дней. Обоих после ликвидации явлений кетоацидоза 1 степени удалось перевести на терапию глибенкламидом (манинилом). Суточная доза составила 10 мг и 7,5 мг соответственно.

Профессором Нурбековой А.А., 2013 проведено генетическое обследование этих мальчиков. У обоих обнаружены мутации в генах KCNJ11. Причем, аналогичный генетический дефект был установлен и у матери одного из них.

Осложнения сахарного диабета

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

Острые осложнения сахарного диабета

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 K 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 H почками приводит к развитию ацидоза (схема. 1).

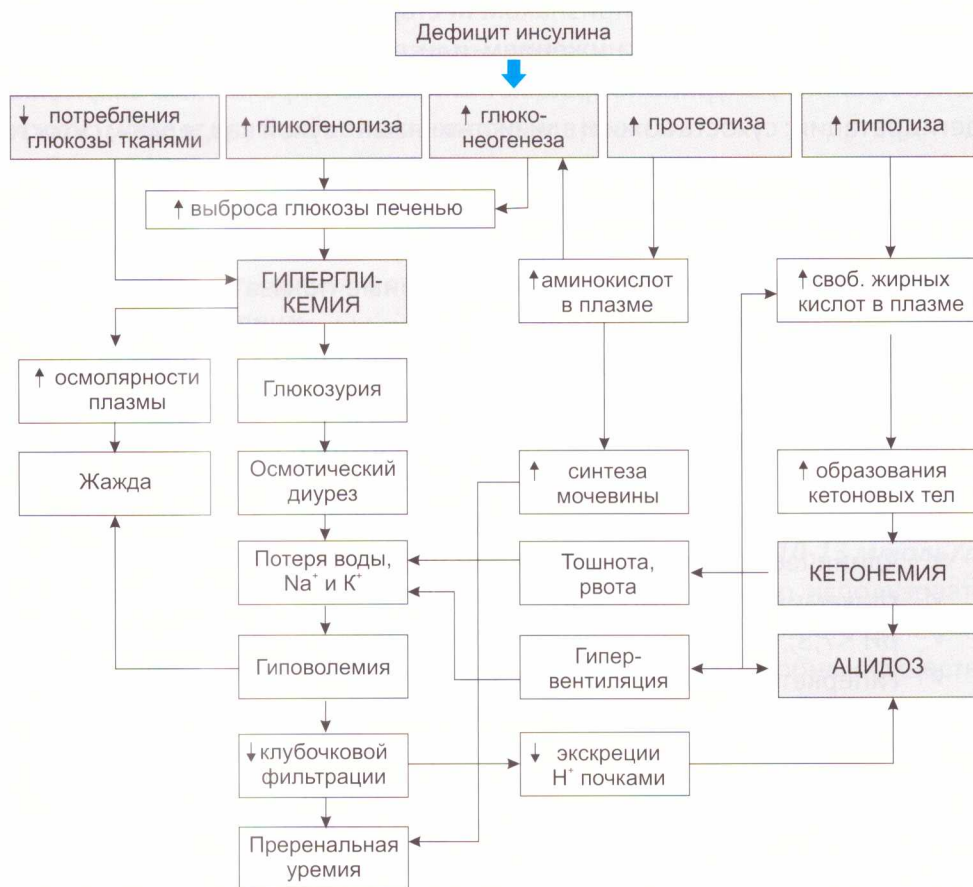


Схема 1. Патогенез кетоацидотической комы

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

I стадия кетоацидоза характеризуется появлением общей слабости, нарастанием жажды и полиурии, повышением аппетита и, несмотря на это, потерей веса, появлением запаха ацетона в выдыхаемом воздухе. Характерны: гипергликемия, гиперкетонемия, кетонурия +, pH 7,25-7,3. Сознание сохранено.

При **II стадии** (прекома) происходит нарастание указанных симптомов, появляется одышка, аппетит снижается, возможны тошнота, рвота, боли в животе. Больной начинает утрачивать сознание. Появляется сонливость с развитием в последующем сомнолентно-сопорозного состояния (сопор). Характерны: гипергликемия, гиперкетонемия, кетонурия + / ++, pH 7,0-7,3.

Главным клиническим признаком **III стадии** (собственно комы) является утрата сознания со снижением или выпадением рефлексов, коллапсом, олиго-, анурией. Обращают внимание выраженные симптомы дегидратации: сухость кожи и слизистых (язык «сухой как терка», сухость губ, заеды в углах рта), куссмаулевское дыхание, признаки ДВС-синдрома (холодные и синюшные конечности, кончик носа, ушные раковины). Границы сердца расширены влево, приглушенность сердечных тонов, учащенный нитевидный пульс. Лабораторные показатели ухудшаются. Гипергликемия, гиперкетонемия, кетонурия +++, pH <7,0.

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

Клинико-лабораторные критерии диагностики ДКА:

- ✓ клинический синдром дефицита инсулина;
- ✓ гликемия >13,9 ммоль/л;
- ✓ pH <7,3;
- ✓ гиперкетонемия >5,0 ммоль/л или ≥ +;
- ✓ кетонурия ≥ ++.

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.

Контроль эффективности терапии кетоацидоза осуществляется путем оценки*:

Ежечасно	Каждые два часа
уровня гликемии	уровней K^+ , Na^+ в плазме
pH крови	кетонемии/кетонурии
PCO ₂	гематокрита
АД	
диуреза	
ЦВД	

* 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.

Заслуживает внимания метод проведения динамического контроля кетонемии путем определения уровня 3-бетаоксибутирата в крови взамен традиционного исследования кетонурии. Использование метода позволяет снизить время и стоимость пребывания пациентов в палатах интенсивной терапии.

Поставленные задачи решаются путем осуществления непрерывной инсулинотерапии, регидратации, коррекции калиемии, лечения сопутствующих заболеваний, мероприятий по уходу за пациентом.

Инсулинотерапия ДКА

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

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 $\geq 4,0$ 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:

$[(K^+ \text{ в норме} - K^+ \text{ больного}) \times \text{массу тела} \times \% \text{ внеклеточной жидкости}] + \text{физиологическая потребность ребенка данного возраста в жидкости}^{**}$

* % 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 раство-

ра калия с помощью дозатора. Необходимо учитывать, что 1 гр. K^+ = 13,0 мл 7,4% KCl. Рекомендуемые дозировки 7,4% раствора KCl приведены в таблице 11.

Таблица 11. 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

Регидратация

Регидратация в большинстве случаев осуществляется с использованием как кристаллоидных, так и коллоидных растворов. В некоторых случаях достаточно применение одних лишь кристаллоидов – 0,9 % NaCl и 5-10% глюкозы. Однако при резком снижении ОЦК для его восстановления требуется дополнительное использование коллоидных растворов – инфузол, стабизол, рефортан, реополиглюкин, полиглюкин, альбумин и др.

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.

Коррекция ацидоза

Поскольку инсулиноterapia и регидратация являются эффективными методами устранения ацидоза, коррекцию его бикарбонатом натрия (содой) производят лишь при $\text{pH} < 7,0$. 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 в пище, 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 восстанавливается, 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, манитол и др.

Хронические осложнения сахарного диабета

Хронические (поздние) осложнения СД1 у детей представлены микроангиопатиями (нефро-, ретино- и нейропатия). При СД2 создаются предпосылки для формирования макроангиопатий (табл.12).

Таблица 12. 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 Желудочно-кишечная нейропатия Нарушение эвакуаторной функции желудка Диабетическая диарея Атония мочевого пузыря Эректильная дисфункция (может быть обусловлена также поражением тазовых сосудов метаболического характера)	Кости и суставы Диабетическая хейроартропатия Дююитрена Контрактура Сустав Шарко Редкие инфекции Некротический фасциит Некротический миозит Грибковый менингит (<i>Mucor</i>) Эмфизематозный холецистит Злокачественный наружный отит

Диабетическая нефропатия

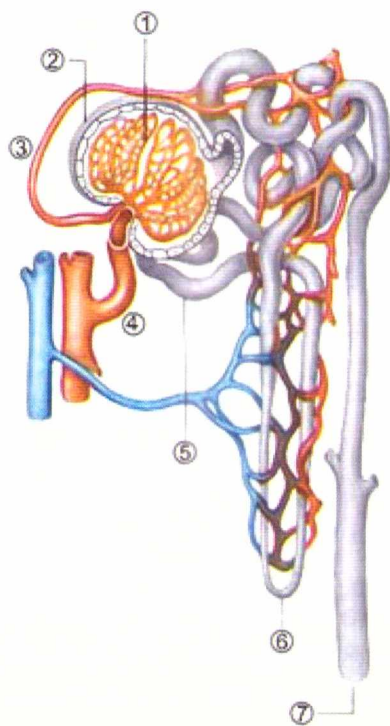
Диабетическая нефропатия (ДН) – специфическое поражение почек при сахарном диабете (СД), сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, терминальная стадия которого характеризуется развитием хронической почечной недостаточности (И.И. Дедов, М.В. Шестакова, 2009).

Для ДН 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 ДН 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 ДН не у всех хронически декомпенсированных пациентов.

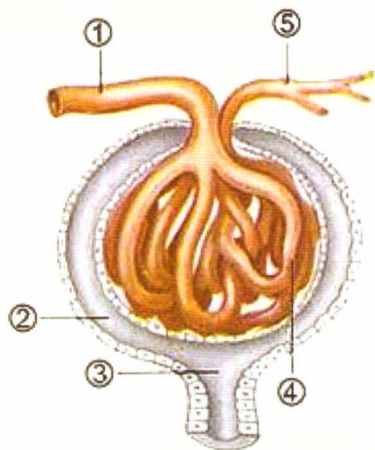
Развитие ДН чаще наблюдается у детей, имеющих семейную предрасположенность к заболеваниям почек, артериальной гипертензии, гиперлипидемии, курящих.

Особенностью ДН является преимущественное поражение сосудистого клубочка с вовлечением всех слоев стенки капилляра клубочка (фильтрующей мембраны – ФМ) (рис. 14,15,16).



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

Рисунок 14. Схема строения нефрона (клубочек и часть проксимального канальца)



- 1 – приносящая клубочковая артериола
 2 – внутренняя и наружная части капсулы
 3 – полость капсулы Шумлянско-Боумана
 4 – клубочковая капиллярная сеть
 5 – выносящая клубочковая артериола;

Рисунок 15. Схема строения почечного клубочка

Внутренняя выстилка капилляра клубочка – эндотелий сегодня рассматривается как гигантский эндокринный орган, клетки которого выделяют целый ряд вазоактивных веществ, среди которых выделяют вазоконстрикторы и вазодилататоры. Вазоконстрикторы представляют: эндоперекиси, эндотелины, ангиотензин II (АНГ II), простагландин H₂, супероксиданион, тромбоксан A₂.

К вазодилататорам относятся: простациклин (простагландин I₂), эндотелийзависимый фактор гиперполяризации, NO, Na-уретический пептид C-типа (НУПС).

Следует отметить, что, являясь вазоконстрикторами, эндотелины оказывают мощный митогенный 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 ATII, активация липопротеинлипазы;
- ✓ антитромбоцитарную.

Благодаря отрицательному заряду ФМ, который обеспечивается ге-

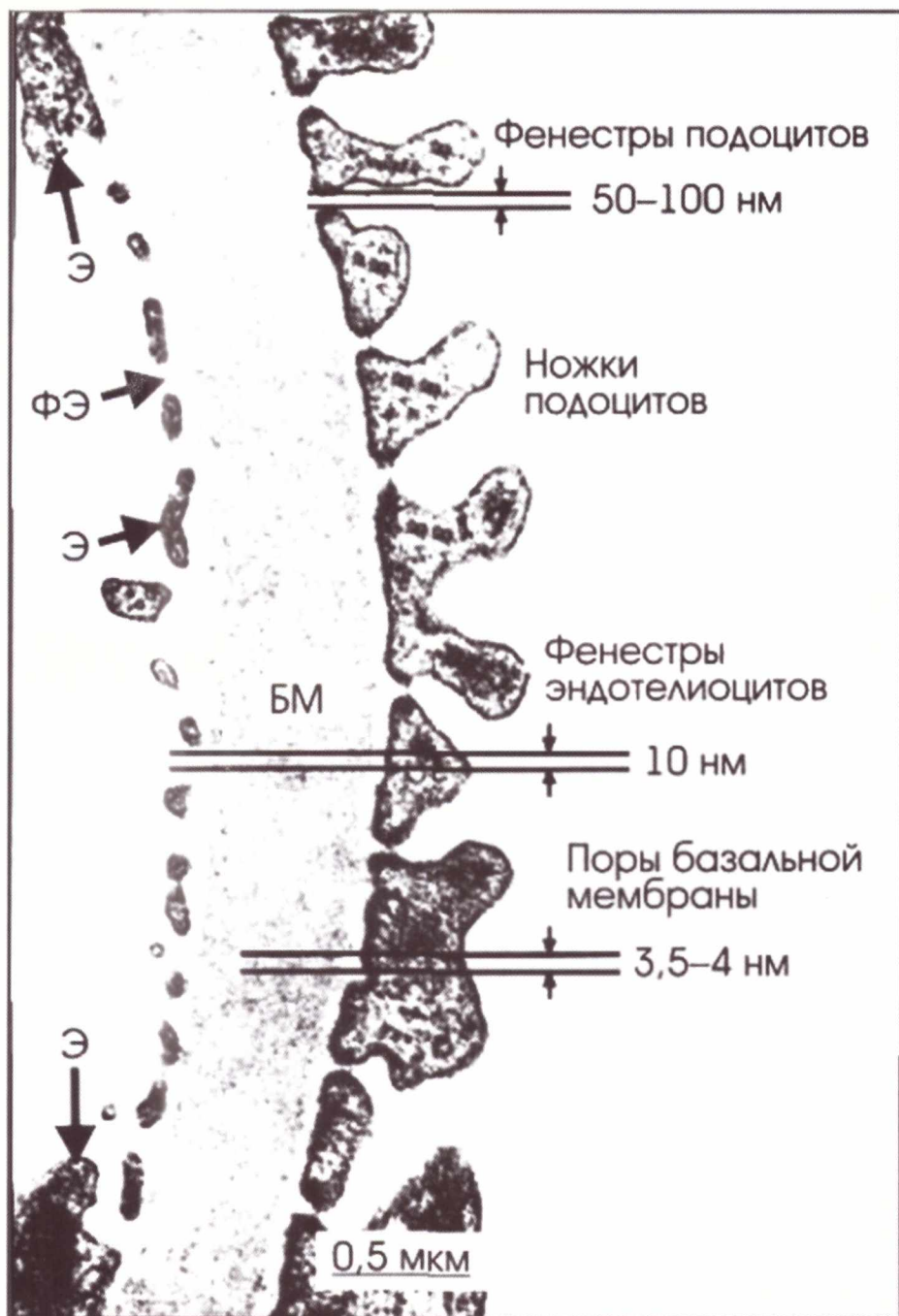


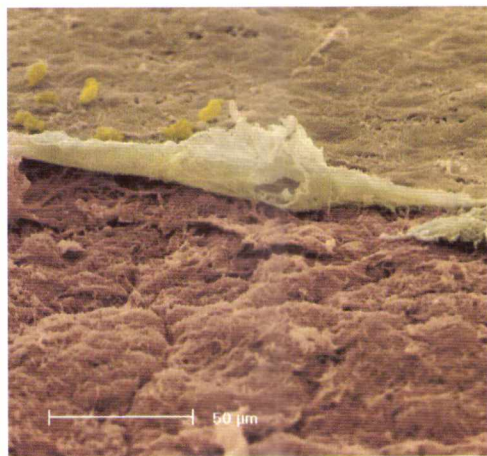
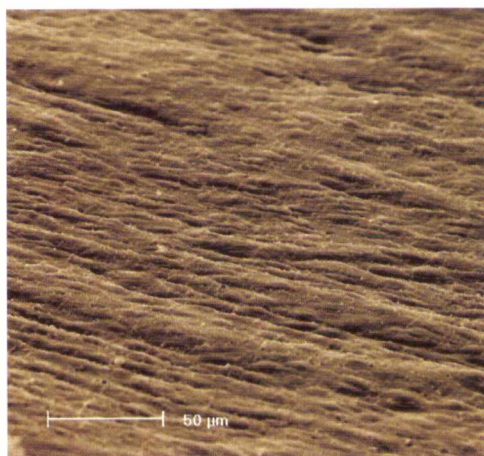
Рисунок 16. Электронная микрофотография гломерулярного фильтра.

парансульфатом, 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 ДН из организма теряются лишь альбумины – микроальбуминурия (МАУ). По мере прогрессирования процесса появляется протеинурия, что означает потерю и крупнодисперсных белков – глобулинов.

Дисфункция эндотелия, развивающаяся в результате его повреждения (рис. 17) под влиянием хронической гипергликемии, проявляется в дисбалансе выработки вазоактивных веществ, приводящем к зиянию приносящей и спазму выносящей артериолы.



а

б

Рисунок 17. Эндотелий клубочкового капилляра в норме (а) и при диабетической нефропатии (б)

Следствием этого является появление внутриклубочковой гипертензии – одного из важных факторов повреждения ФМ (рис. 18).

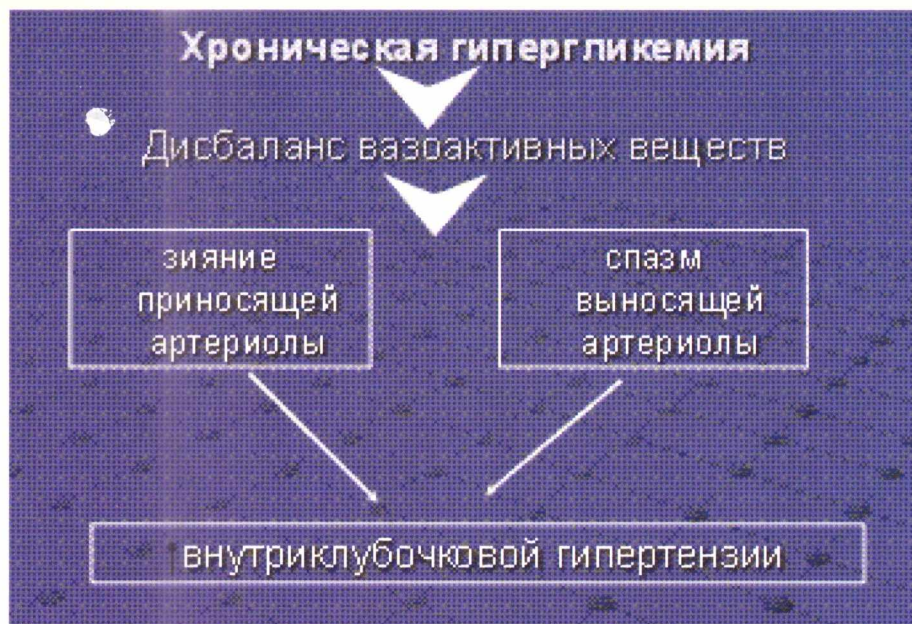


Рисунок 18. Патогенез формирования внутриклубочковой гипертензии

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. 19).

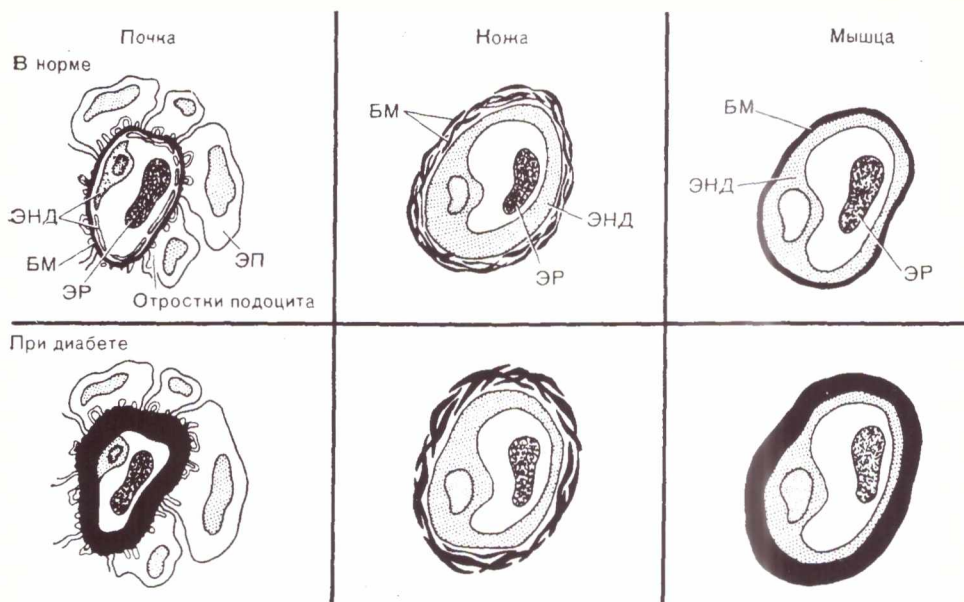


Рисунок 19. Схематическое изображение базальной мембраны (БМ) капилляров почечных клубочков, кожи и мышц здорового человека и больного диабетом. Утолщение БМ является наиболее ранним признаком диабетической микроангиопатии. ЭНД – эндотелиальная клетка, ЭП – эпителиальная клетка, ЭР – эритроцит.

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 повышенных уровней ИЛ-1 и ФНО α 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. 20).

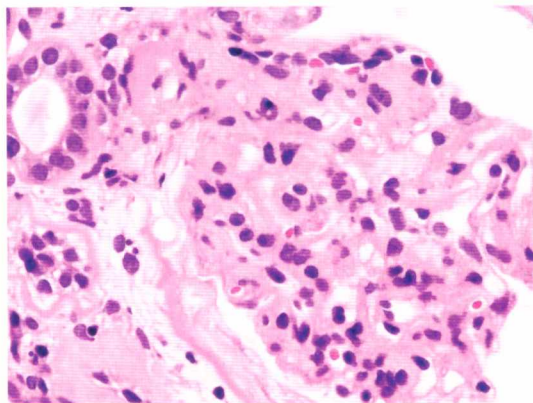


Рисунок 20. Диабетический гломерулосклероз

Наибольшее распространение в клинической практике получила классификация ДН, предложенная Mogensen 1983 г (табл.13).

Таблица 13. Клинико-лабораторная характеристика стадий ДН (Mogensen, 1983)

Стадия ДН	Клинико-лабораторная характеристика	Сроки развития
1.Гипер-функция почек	• Увеличение СКФ>140 мл/мин • Увеличение почечного кровотока • Гипертрофия почек • Нормоальбуминурия (<30мг/сут)	Развивается в дебюте сахарного диабета
2. Стадия начальных структурных изменений ткани почек	• Утолщение базальных мембран капилляров клубочков • Расширение мезангиума • Сохраняется высокая СКФ • Нормальбуминурия	2-5 лет от начала диабета
3.Начинающаяся нефропатия	• Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут) • СКФ высокая или нормальная • Нестойкое повышение АД	5-15 лет от начала диабета
4.Выраженная нефропатия	• Протеинурия (более 300 мг/сут) • СКФ нормальная или умеренно снижена • Артериальная гипертензия	10-25 лет от начала диабета
5. Уремия	• Снижение СКФ (<10 мл/мин) • Артериальная гипертензия • Симптомы интоксикации	>20 лет от начала СД или 5-7 лет от начала протеинурии

Существуют и другие классификации ДН (Зельцер М.Е., Нурбекова А.А., 2006; И.И. Дедов, М.В. Шестакова, 2009).

Классификация диабетической нефропатии (Зельцер М.Е., Нурбекова А.А., 2006)

1. Гиперфункция почек (СКФ > 140 мл/мин)
2. Начальные проявления угнетения функции почек (подавление функционального почечного резерва – ФПР)

3. Микроальбуминурия (экскреция альбумина 30-300 мг/сут или 20-200 мкг/мин)
4. Клинически выраженная (протеинурия, артериальная гипертензия, нефротический синдром)
5. ХПН (уремия, резкое снижение СКФ).

Достоинством приведенных классификаций является выделение доклинических стадий (1-3 стадии по Mogensen и Зельцеру М.Е., Нурбековой А.А.), что нацеливает врача на необходимость ранней диагностики и своевременного назначения патогенетической терапии ДН.

И.И. Дедов, М.В. Шестакова (2009) выделяют три стадии ДН: стадия микроальбуминурии, стадия протеинурии с сохранной азотовыделительной функцией почек, стадия ХПН.

Учитывая сложность определения ФПР, практический врач с учетом доступности определения СКФ и МАУ может использовать следующие критерии диагностики ДН на 1-3 стадиях: 1-2 стадии – СКФ более 140 мл/мин; 3 стадия – СКФ повышенная или нормальная, МАУ от 30 до 300 мг/сут.

Кроме того, в последние годы появился еще один метод ранней диагностики ДН. Речь идет о β -2-микроглобулине – белке с малой молекулярной массой, находящемся на поверхности большинства клеток организма. У здоровых людей в течение часа синтезируется и выделяется с мочой примерно 9 мг β -2-микроглобулина. При повреждении клубочков почки уровень β -2-микроглобулина в крови увеличивается, в моче снижается.

Общепринято проведение ежегодного скрининга на МАУ с момента постановки диагноза у всех больных с СД2 и пациентов с СД1, заболевших в подростковом возрасте. У остальных пациентов с СД1 ежегодный скрининг начинается через 5 лет от начала заболевания.

Определение МАУ возможно как в суточной, так и разовой (ночной) порции мочи. В норме МАУ не должна превышать 30-300мг в суточной моче и 20-200мкг/мин – в ночной порции.

Помимо МАУ, при 3 стадии ДН имеет место вначале транзиторное, а затем стойкое повышение АД. В его генезе придают первостепенное значение активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС).

Для 4 стадии характерно появление на фоне гипопроteinемии отеочного синдрома, чему предшествует выраженная протеинурия. Нередко отеочный синдром носит характер анасарки. АД повышенное. Появляются признаки хронической почечной недостаточности (ХПН).

5 стадия – олиго-, анурическая, при которой помимо высокой АГ, вы-

раженного отеочного синдрома, имеют место резкое уменьшение диуреза вплоть до анурии (СКФ <10 – 15 мл/мин), клинические симптомы уремии.

Поскольку в диагностике ДН ведущее значение имеет определение СКФ, ниже приведены формулы для определения СКФ у детей.

Расчет СКФ у детей (метод Шварца)

Рост (см)

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

Креатинин (мкмоль/л)

40- постоянный коэффициент

Нормативы СКФ у детей

Возраст	СКФ, М+м, 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

У подростков и взрослых применяют формулу Кокрофта-Голта:

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

0,82 x креатинин (мкмоль/л)

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

При формулировке диагноза диабетической нефропатии в настоящее время принято указывать стадию хронической болезни почек (табл. 14).

Таблица 14. Стадии хронической болезни почек

СКФ (мл/мин/1,73 м²)	Больные СД	
	С признаками поражения почек	Без признаков поражения почек
≥ 90	1	Норма
89 – 60	2	Норма
59 – 30	3	3
29 – 15	4	4
<15 или диализ	5	5

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

Цели терапии ДН сводятся к устранению или снижению гипергликемии, гипертонии, гиперлипидемии, протеинурии, что осуществляется путем уменьшения потребления белка, ингибирования синтеза ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), восстановления биохимической структуры базальной мембраны.

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. 21).

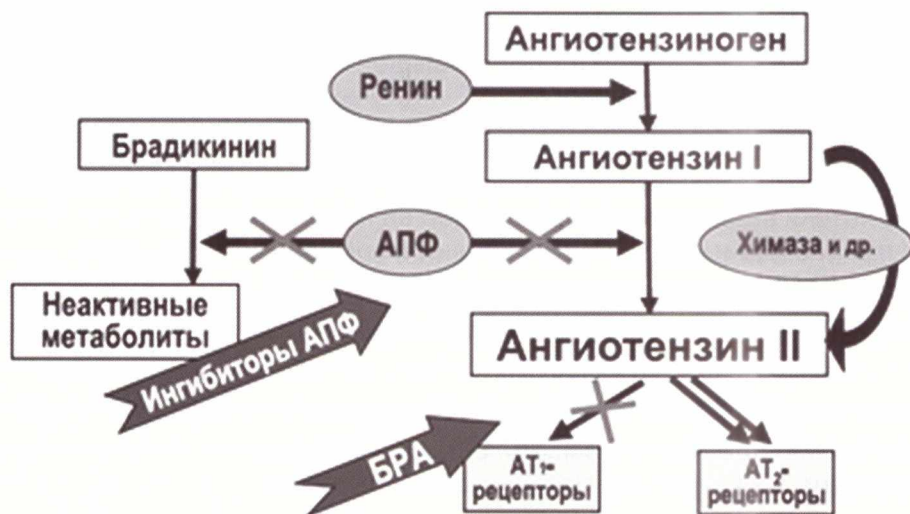


Рисунок 21. Фармакологическая блокада РАС

В доклиническом периоде (1-2 стадии) иАПФ назначаются в субпресорных 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 последние годы в ряде стран в качестве средства патогенетической терапии ДН вместо иАПФ и БРА применяют прямой ингибитор ренина – Алискирен.

Для восстановления биохимической структуры почечных мембран рекомендуется использовать препарат, содержащий гепарансульфат – ВЕССЕЛ ДУЭ Ф (Сулодексид) по 1-2 капсулы 2 раза в день или по 1-2 ампулы в/м в течение 3-4 недель, далее 30-40 дней по 1-2 капсулы в день 2-3 раза в год.

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. Последняя в настоящее время успешно осуществляется в ряде клиник Казахстана.

Показания к экстракорпоральным методам лечения ДН:

- ✓ СКФ <15мл/мин;
- ✓ повышение уровня креатинина до 600 мкмоль/мл;
- ✓ тяжелая гипергидратация с риском развития отека легких;
- ✓ 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.

В Казахстане при терминальных стадиях ДН, помимо пересадки почек, успешно проводятся операции по пересадке комплекса поджелудочная железа – почка (профессор Баймаханов Б.Б., Ибрагимов Р.П.), позволяющие больным полностью отказаться от инсулинотерапии.

Диабетическая нейропатия

Одно из наиболее часто встречающихся «поздних» осложнений СД – 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.

Распространенность ДНП среди детей с СД 1 в г. Москве составляет 41,46%. В г. Алматы Абедимовой Р.А. (2008) среди детей и подростков с СД 1 ДНП была обнаружена в 93,7%.

Классификация диабетической нейропатии

Наиболее полная классификация диабетической нейропатии (ДНП) была предложена Прихожан В.М. (1981), который выделил центральную и периферическую ДНП.

А. Центральная:

- острые нервно-психические нарушения при гипогликемических, кетоацидотических, гиперосмолярных и лактатацидотических состояниях, острых нарушениях мозгового кровообращения;
- неврозоподобные и психопатоподобные состояния;
- энцефалопатия;
- миелопатия.

Б. Периферическая:

- полинейропатия ЧМН;
- полинейропатия спинномозговых нервов (дистальная полинейропатия, проксимальная амиотрофия, нейромиалгия);
- висцеральная полинейропатия

При диагностике ДПН удобно использование классификации Dysk, Thomas 1999 г., учитывающей стадии процесса.

- Стадия 0 – отсутствие симптомов, неврологических объективных признаков ДПН и изменений, выявляемых при электронейромиографии (ЭНМГ).
- Стадия 1 (субклиническая):
 - 1А – отсутствие симптомов и неврологических признаков ДНП, наличие 2-х измененных ЭНМГ – показателей, выявленных при исследовании чувствительных и моторных нервов с одной стороны или положительные автономные тесты.
 - 1Б – отсутствие симптомов и неврологических признаков ДНП, наличие 2-х измененных ЭНМГ – показателей, выявленных при исследовании чувствительных и моторных нервов с одной стороны, или положительные автономные тесты, не менее 2 объективных признаков ДНП.
- Стадия 2 (клиническая) – сочетание объективных проявлений с характерными жалобами:
 - 2А – умеренная симптомная ДНП, включающая чувствительные, двигательные, автономные нарушения при отсутствии признаков слабости сгибателей стопы.
 - 2Б – выраженная симптомная ДНП, включающая чувствительные,

двигательные, автономные нарушения в сочетании с признаками слабости сгибателей стопы (пациент не может стоять на пятках).

- 3 стадия – нейропатия с нарушениями трудоспособности.

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 перекисного 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, глутатион, супероксиддисмутаза-3 (СОД3) и др. ферменты. При СД вследствие уменьшения обеспеченности витаминами С и Е, активации полиолового пути окисления глюкозы, концентрация восстановленного глутатиона 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 2).

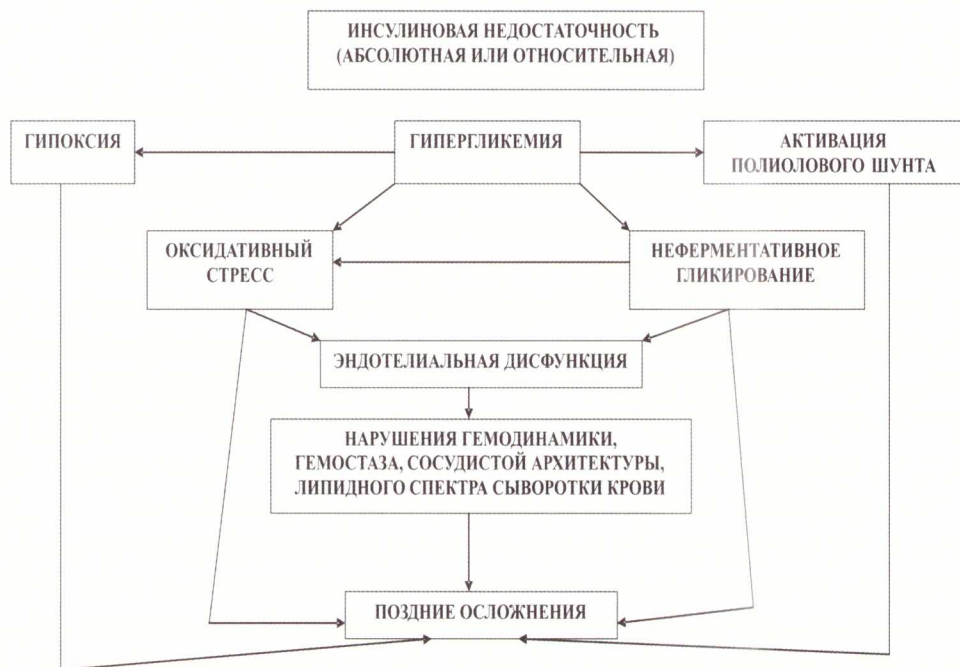


Схема 2. Патогенез диабетической нейропатии

По данным Абедимовой Р.А., при СД1 у детей наблюдается поражение как центральной, так и периферической нервной системы соответственно в виде диабетической энцефалопатии, диабетической полинейропатии. Признаки поражения нервной системы у детей и

подростков с СД1 обнаруживаются независимо от продолжительности заболевания.

Диабетическая энцефалопатия – состояние, характеризующееся нарушением функций головного мозга метаболического характера.

Диабетическая энцефалопатия у детей раннего и дошкольного возраста чаще всего проявляется синдромом гиперактивности, у детей школьного возраста – астеноневротическим синдромом, у подростков и детей старшего школьного возраста – церебрастеническим и синдромом вегетодистонии.

Для диагностики диабетической энцефалопатии используют нейropsychологическое исследование, электроэнцефалографию (ЭЭГ), компьютерную или магнитно-резонансную томографию (КТ/МРТ) головного мозга, ультразвуковую доплерографию сосудов головного мозга (УЗДГ).

При исследовании когнитивных функций (памяти и внимания) у детей с СД рекомендуется использовать специальные функциональные тесты: корректурную пробу Бурдона, пробы на выполнение серийных счетных операций, запоминание серии из 10 слов и др.

У детей дошкольного и младшего школьного возраста для оценки функции внимания используются тест Струпа и прогрессивный матричный тест Равенна.

Изменения ЭЭГ, выявляемые при СД, характеризуются как общемозговые: отсутствует регулярная доминирующая активность, ее место занимают полиморфные колебания; нарушается типичное региональное распределение ритмов и их амплитудные взаимоотношения; обнаруживаются диффузные патологические колебания (высокоамплитудные α -волны, θ -волны, δ -волны, низкоамплитудные β -волны, комплексы «пик-волна», «острая-медленная волна» и др.). Типичными являются диффузный характер изменений ЭЭГ, отсутствие локальности в появлении патологических волн и комплексов.

Методами КТ/МРТ, как правило, обнаруживаются умеренная дилатация желудочков мозга, кортикальные и субкортикальные атрофические процессы.

При УЗДГ сосудов головного мозга выявляют сосудистую дистонию по вазодилатационному, вазоконстрикторному типу и затруднение венозного оттока.

В детском возрасте встречается лишь симметричная дистальная полинейропатия (СДПН). Обычно СДПН развивается постепенно, длительное время не проявляясь клинически. Лишь немногие дети жалуются на эпизодические боли в ногах, судороги в инкреножных мышцах, утомляемость ног при ходьбе, парестезии в них. В то же время при специальном обследовании более, чем у половины обнаруживаются расстройства тактильной (рис. 22 а), температурной (рис. 22 б), вибрационной (рис. 22 в), проприоцептивной чувствительности по типу «носков» и «перчаток». Позже снижаются ахилловы рефлексы.

При выявлении жалоб, указывающих на наличие СДПН, для количественной характеристики выраженности симптомов СДПН у подростков можно использовать различные шкалы и опросники:

- опросник: Общий Балл Симптомов (Total Symptoms Score, TSS),
- опросник: Балл Невропатических Симптомов (Neuropathy Symptom Score, NSS),
- шкала Невропатический Дисфункциональный Балл (Neuropathy Disfunction Score, NDS).



Рисунок 22. Методика исследования тактильной, температурной и вибрационной чувствительности

Еще более чувствительным методом выявления СДПН является электромиография (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 обнаруживается 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 Consensus Guidelines (2007) у детей с СД1 оптимальными считаются цифры HbA1c в пределах $<7,0\%$ – $8,5\%$. Понятно, что при таком разбросе в число детей, 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.

Основными составляющими профилактики и лечения ДНП являются вазоактивная и метаболическая терапия (препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты, нейротропные витамины).

Диабетическая ретинопатия

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

Основными методами диагностики считаются офтальмоскопия и флюоресцентная ангиография. Офтальмоскопия при диабетической ретинопатии выявляет многообразные патологические изменения на глазном дне.

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

I. Непролиферативная стадия:

1. наличие микроаневризм
2. твердых экссудатов
3. микрогеморрагий,
4. отека сетчатки

II. Препролиферативная стадия:

1. наличие мягких и твердых экссудатов
2. нарастание отека сетчатки

3. нарастание количества и размеров геморрагий
4. неравномерный калибр сосудов
5. интравитреальные микрососудистые аномалии

III. Проллиферативная стадия:

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. 23): 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.

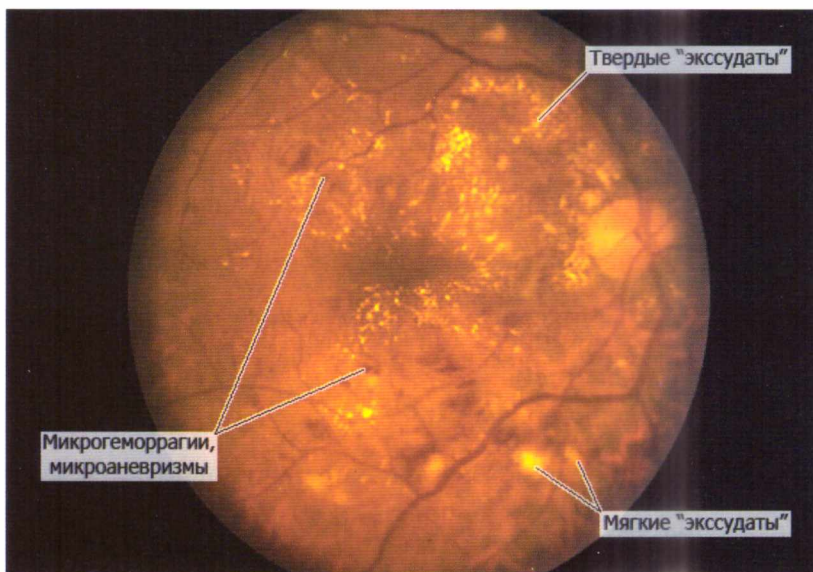


Рисунок 23. Непролиферативная стадия диабетической ретинопатии

Отек сетчатки является наиболее важным элементом непролиферативной ретинопатии, который ответственен за потерю центрального зрения у больных сахарным диабетом.

На стадии препролиферативной ретинопатии дополнительно выявляются интравитреальные микрососудистые (шунты, открывающиеся вследствие ишемии сетчатки) и венозные аномалии (выраженное расширение вен, неравномерность их калибра, извитость, сосудистые петли) (рис. 24).

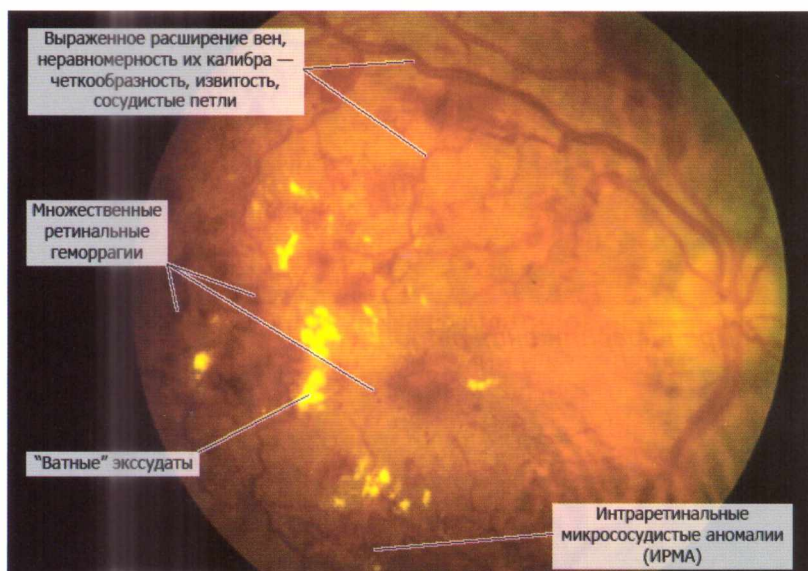


Рисунок 24. Препролиферативная стадия диабетической ретинопатии

Пролиферативная ретинопатия характеризуется двумя основными компонентами – сосудистой (неоваскуляризация) и соединительнотканной пролиферацией (фиброз, глиоз) (рис. 25, 26). 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.

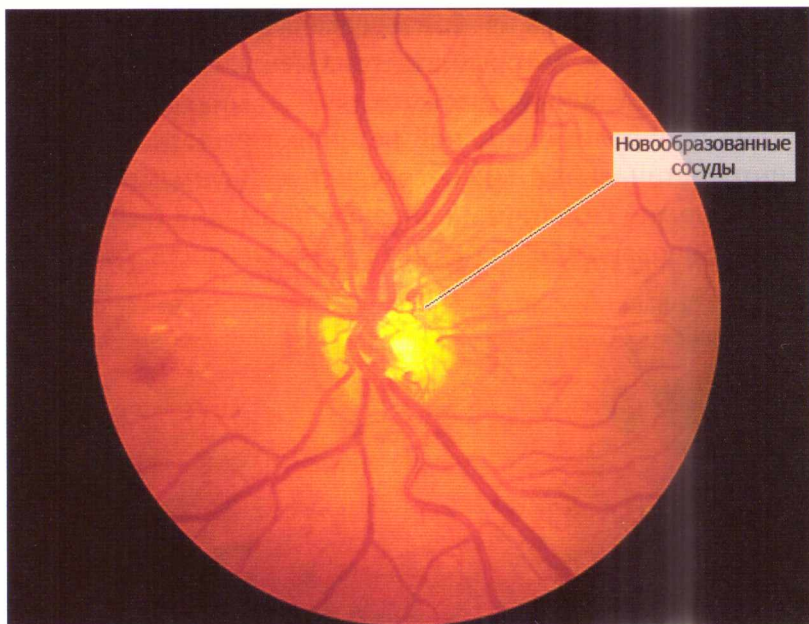


Рисунок 25. Проллиферативная ретинопатия

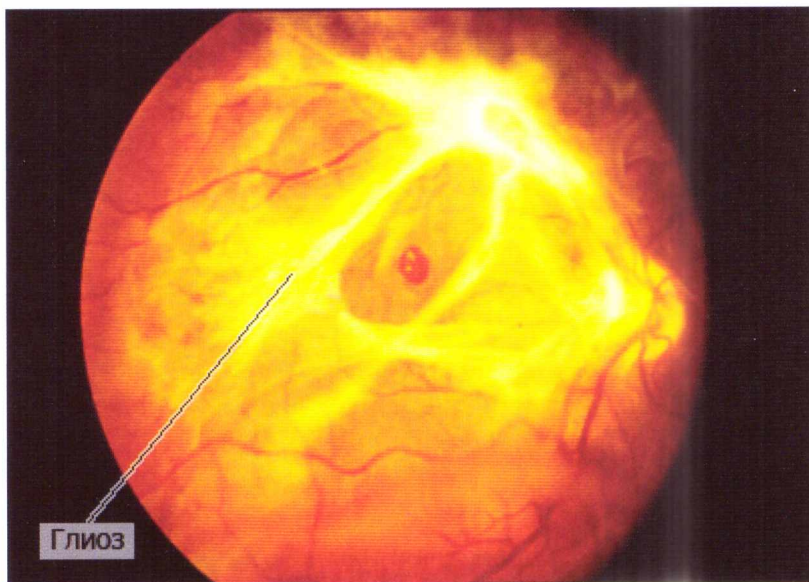


Рисунок 26. Глиоз

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 включаться в процесс обучения и гораздо быстрее, чем на лекции приобретать навыки 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 (*Приложение 2*).

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 HbA_{1c}, 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.

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.

Ребенок старшего возраста и его родители должны знать, что уровень гликемии натощак отражает адекватность дозы пролонгированного инсулина, препаратов метформина, тиазолидиндионов, после еды – болюсных препаратов инсулина, глинидов, сульфаниламидов.

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.15).

Таблица 15. 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

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

Метаболический синдром

В 1988г. G. Reaven описал симптомокомплекс, включающий ишемическую болезнь сердца, НТГ/СД2, АГ, дислипидемию с развитием гипертриглицеридемии, под названием «синдром X».

Данный симптомокомплекс сегодня называют метаболическим син-

дромом (МС). Эксперты ВОЗ (2012) под МС понимают комплекс наиболее значимых эндогенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: СД, снижение толерантности к глюкозе, абдоминальное ожирение, дислипидемия, АГ.

В настоящее время МС у взрослых является ведущей причиной смертности во всем мире и обуславливает 12-17% летальных исходов по причине сердечно-сосудистых заболеваний и 30-52% – по причине СД. Согласно современным представлениям, объединяющей основой всех проявлений МС является первичная ИР, возникающая задолго до манифестных нарушений. Без сомнения возникновение ИР у человека напрямую связано с наличием ожирения.

В последние десятилетия МС все чаще встречается у детей и подростков, что, безусловно, связано с повсеместным ростом у них частоты ожирения. В г. Алматы избыточная масса тела встречается у 11% школьников, ожирение – у 18,8% (Ахментаева Д.А., 2007). СД 2 в Республике Казахстан по данным Национального регистра за 2013 год зарегистрирован у 52 детей и 35 подростков. АГ среди детей с ожирением выявляется с частотой 46,5%.

Дети с МС, так же как и взрослые входят в группу риска по развитию кардиоваскулярной патологии. У них, помимо АГ, по данным ЭхоЭГ наблюдается достоверное увеличение толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка. В ряде случаев наблюдается концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия левого желудочка (Нурғалиева Ж.Ж., 2006).

Патогенез метаболического синдрома

До настоящего времени все возможные причины и механизмы развития ИР окончательно не изучены. Предполагают, что к развитию ИР приводит сочетание генетических факторов (наследование «экономного генотипа») и неблагоприятного влияния окружающей среды (питание, богатое легкоусвояемыми углеводами и жирами, гиподинамия). ИР может проявляться рецепторными нарушениями, а также пострецепторными дефектами действия инсулина (понижение активности рецепторной киназы, гликогенсинтетазы, пируватдегидрогеназы, нарушение внутриклеточного транспорта глюкозы). В ответ на ИР неизбежно появляется ГИ, являющаяся наиболее ранним и постоянным маркером ИР.

ГИ, с одной стороны, является компенсаторной, необходимой для

поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки, с другой – патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений (схема 3).



Схема 3. Патогенез метаболического синдрома

ГИ способствует формированию особого типа ожирения, именуемого абдоминальным, проявляющегося избыточным отложением жира в области передней брюшной стенки. Свидетельством абдоминального ожирения у взрослых является превышение допустимой величины индекса талия/бедро (для мужчин – $>0,90$; для женщин – $>0,85$). Последний рассчитывается путем деления величины окружности талии (в см) на величину окружности бедер (в см).

В последние годы для выявления абдоминального типа ожирения

используется определение объема талии. Нормой для женщин европейской расы является показатель <88 см, монголоидной – <80 см, для мужчин соответственно: <102 см и <90 см.

С помощью КТ- или МР-томографии, позволивших более детально изучить топографию жировой ткани в абдоминальной области, были выделены подтипы абдоминального ожирения: подкожно-абдоминальный и висцеральный и показано, что больные с висцеральным типом ожирения имеют самый высокий риск развития осложнений.

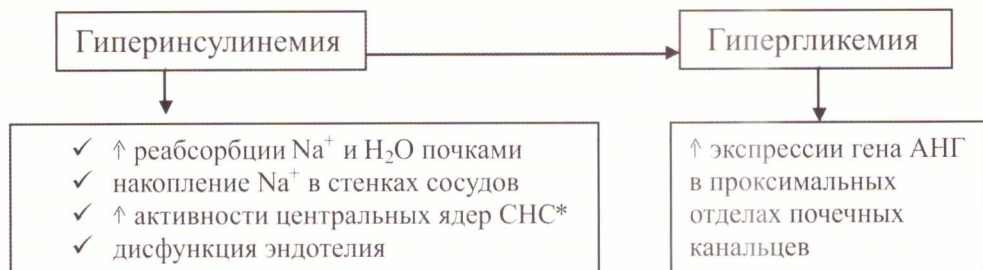
Абдоминальный жир обладает высокой метаболической активностью, является богатым источником свободных жирных кислот (СЖК), а также секретирует большое количество цитокинов, особенно фактора некроза опухолей (ФНО- α), лептина, адипонектина, которые поступают отсюда непосредственно в портальную систему и в печень. Адипоциты абдоминальной области липолитически более чувствительны, чем другие. В абдоминальных липоцитах гораздо больше β -адренорецепторов с более высокой активностью. В остальных липоцитах преобладают α -адренорецепторы. Важно, что β_3 -адренорецепторы липоцитов не регулируются катехоламинами по принципу обратной связи и липолиз в них особенно активизируется по мере развития свойственной МС симпатикотонии.

Неблагоприятное воздействие избыточной продукции свободных жирных кислот заключается также в усугублении имеющейся ИР.

Как уже отмечалось, именно благодаря высоким концентрациям инсулина в крови при наличии ИР длительное время не возникают нарушения углеводного обмена. Однако вероятность появления последних чрезвычайно высока, поскольку длительная гиперактивность β -клеток поджелудочной железы рано или поздно приводит к их истощению и, следовательно, снижению продукции инсулина.

Возникающие нарушения углеводного обмена развиваются поэтапно. Наиболее ранним признаком нарушений углеводного обмена является нарушение гликемии натощак. С течением времени появляется гипергликемия и после еды, что проявляется в легких случаях НТГ, в тяжелых – СД 2. Следствием ГИ является также АГ (схема 4).

Дело в том, что избыточные концентрации инсулина в крови способствуют повышению реабсорбции Na^+ и H_2O почками, накоплению Na^+ в стенках сосудов, повышению активности центральных ядер симпатической нервной системы (вследствие энергетического голода), появлению



*-симпатическая нервная система

Схема 4. Механизмы повышения АД при метаболическом синдроме

дисфункции эндотелия (преобладание факторов констрикции и дефицит факторов дилатации). Еще одной причиной повышения АД является гипергликемия, способствующая увеличению экспрессии гена ангиотензина в проксимальных отделах почечных канальцев. Высокой системной АГ и сопутствующей внутриклубочковой гипертензией можно объяснить имеющуюся у большинства больных МАУ.

Диагностика метаболического синдрома у взрослых

Из всех известных на сегодняшний день предложений относительно критериев диагностики МС наиболее приемлемыми для практического здравоохранения, на наш взгляд, являются приведенные ниже рекомендации IDF, 2012, поскольку они основаны на использовании рутинных методов обследования, доступных широкой сети лечебных учреждений.

Сегодня проявлениями МС считаются не только НТГ и СД 2, абдоминальное ожирение, АГ, ДЛП, но также МАУ, синдром поликистозных яичников, гиперурикемия, гиперкоагуляция и другие. В то же время имеются указания о том, что для диагностики данного синдрома не обязательно присутствие всех перечисленных признаков, достаточно наличия лишь 2-3 из них.

Диагностика метаболического синдрома у детей

По нашим данным, клинические проявления МС в детском возрасте аналогичны таковым у взрослых и включают в себя абдоминальный тип ожирения, АГ и СД 2. Лабораторными критериями МС у детей являются компенсаторная ГИ или повышение индекса НОМА, нарушение гликемии натощак, НТГ, ГТГ, снижение уровня ХС ЛПВП, а также экскреция альбумина с мочой >20 мкг/мин (в моче, собранной за ночь).

Таблица 16. Диагностические критерии МС по данным различных научных организаций*

Организация	Принципиальные критерии	Абдоминальное ожирение	Глюкоза (мг/дл)	хлвп (мг/дл)	ТГ (мг/дл)	АД (мм рт.ст.)
WHO (4)	С Д. стг или ИР	ИМТ $\geq$ 30кг/м ² М $\geq$ 0,85 Ж $\geq$ 0,85		М <35 Ж <39 (1,02 ммоль/л)	$\geq$ 150 (1,7 ммоль/л)	$\geq$ 140/90*
FGIB (5)	ИР или ИН $\geq$ P75	ИМТ $\geq$ 30 кг/м ² М $\geq$ 102 см Ж $\geq$ 88 см	$\geq$ 110* (6,1 ммоль/л)	<40 (1,03 ммоль/л)	$\geq$ 180	$\geq$ 140/90*
АТР III (6)		М $\geq$ 102 см Ж $\geq$ 88 см	$\geq$ 110* (6,1 ммоль/л)	М <40 (1,03 ммоль/л) Ж <50 (1,29 ммоль/л)	$\geq$ 150 (1/7 ммоль/л)	$\geq$ 135/85*
IDF (7)	Центральное ожирение	М $\geq$ 94 см Ж $\geq$ 80 см	$\geq$ 110* (6,1 ммоль/л)	М <40 (1,03 ммоль/л) Ж <50* (1,29 ммоль/л)	$\geq$ 150* (1,7 ммоль/л)	$\geq$ 135/85*
АНА (8,9)		М $\geq$ 94 см Ж $\geq$ 80 см	$\geq$ 100* (5,6 ммоль/л)	М <40 (1,03 ммоль/л) Ж <50* (1,29 ммоль/л)	$\geq$ 150* (1/7 ммоль/л)	$\geq$ 135/85*

*- EGIR – Европейская группа по изучению резистентности к инсулину

АТР III- Лечение взрослых, панель III

АНА- Американская Ассоциация сердца

Примечание:

диагноз МС = принципиальный критерий + 2 других критерия, при отсутствии принципиального критерия – 3 других.

С учетом возможностей практического здравоохранения мы рекомендуем для диагностики МС у детей использование нижеследующих критериев:

- ✓ абдоминальное ожирение (индекс талия/бедро $>0,8$ – у девочек и $>0,9$ – у мальчиков) + ≥ 2 из нижеперечисленных критериев
- ✓ уровень АД выше возрастных нормативов или специфическое лечение АГ
- ✓ нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет 2 типа
- ✓ уровень ТГ в крови $\geq 2,3$ ммоль/л
- ✓ содержание общего холестерина (ОХС) в крови $\geq 5,2$ ммоль/л
- ✓ экскреция альбуминов с мочой >20 до 200 мкг/мин (в моче, собранной за ночь)

Для выявления и определения степени ожирения мы рекомендуем пользоваться классификацией Клиорина А.И. (1989), согласно которой превышение массы тела в пределах 10% расценивается как избыточная масса тела, 10-29% – 1-ая, 30-49% – 2-ая, 50-99% – 3-я степень ожирения. При этом на абдоминальный тип ожирения указывает повышение значения индекса талия/бедро.

Кстати, наша попытка использования для диагностики ожирения у детей индекса массы тела, который определяется путем вычисления отношения массы тела в кг к росту в м² и нормативы которого для детей разработаны Hammer L.D. et al. (1991), оказалась в нашем исследовании безуспешной. Мы установили, что применение данных нормативов не позволяет выявлять начальные стадии ожирения у детей (избыточную массу тела и 1 степень ожирения).

Для выявления нарушений углеводного обмена следует пользоваться рекомендациями ВОЗ (1999).

Лечение метаболического синдрома у детей

Лечение детей с МС прежде всего должно быть направлено на устранение ИР. Эффективным способом ее снижения является уменьшение массы тела. В связи с этим основными методами лечения МС являются: диетические мероприятия, повышение физической активности и применение медикаментов, снижающих ИР.

Сегодня во всем мире для лечения больных с ожирением предлагается белково-растительная диета. Распространенным в странах СНГ

вариантом данной диеты является стол №8 на 1200 ккал [Л.С. Соскин, 1970] (см. *Лечение СД2*).

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

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.

С целью воздействия на ИР у детей, также как и у взрослых в комплексе лечебных мероприятий используют метформин. Нами была доказана эффективность и безопасность бигуанидов при МС у детей. На сегодня разрешенным к применению в детском возрасте является Глюкофаж.

Глюкофаж рассматривают как препарат первой линии при лечении диабета 2 типа у детей, имеющих кардиоваскулярные риск-факторы (гипертензия, гиперлипидемия, ожирение и другие). Максимальная суточная доза препарата – 1000 мг на 1 или 2 приема.

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.

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. 27).

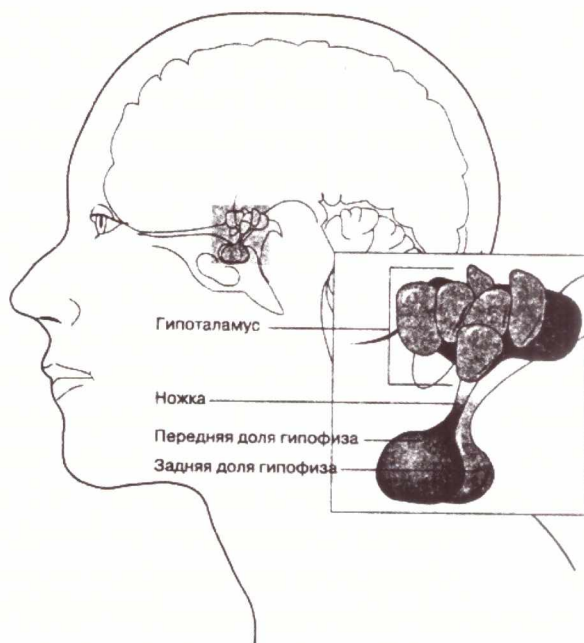


Рисунок 27. Анатомическое расположение гипоталамо-гипофизарной области

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 воздействия 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.28). Кроме того, здесь же расположены центры насыщения, голода, жажды, терморегуляции, сна и бодрствования, настроения.

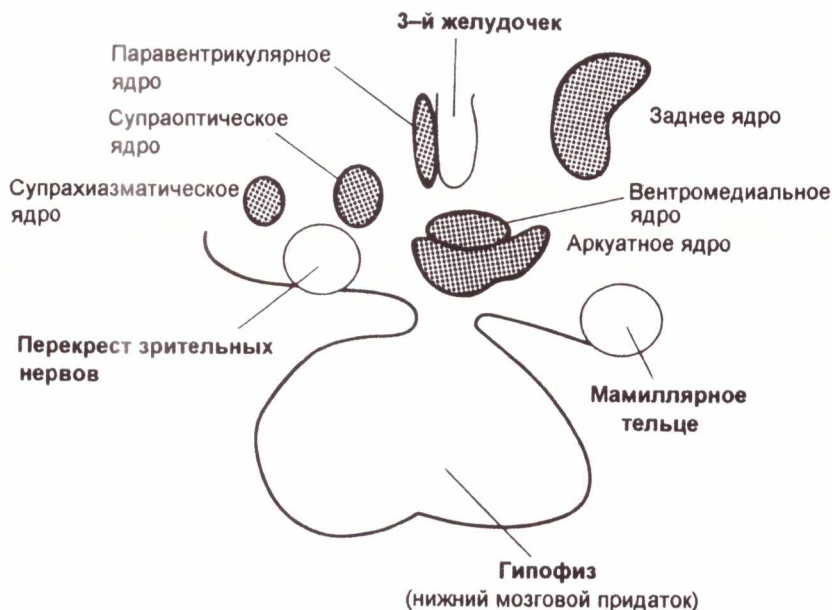


Рисунок 28. Ядра гипоталамуса

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 капиллярной системы, которая обеспечивает их доставку в переднюю долю гипофиза.

Гормоны гипоталамуса подразделяются на две категории: релизинг-гормоны, стимулирующие высвобождение гормонов гипофиза (табл.17), и ингибиторы, подавляющие их секрецию.

Релизинг-гормоны гипоталамуса специфичны, каждый из них стимулирует выработку определенного гормона передней доли гипофиза. Точки приложения либеринов и тропных гормонов гипофиза представлены в таблице 18.

Таблица 17. Номенклатура гипоталамических релизинг-гормонов

Тривиальное название	Описательное название	Сокращенное название
Тиролиберин	Тиреотропин-релизинг-гормон	ТРГ
Гонадолиберин	Гонадотропин-релизинг-гормон	ГРГ, ЛГ/ФСГ РГ
Кортиколиберин	Кортикотропин-релизинг –гормон (АКТГ-релизинг-гормон)	КРГ, АКТГ РГ
Соматокринин (соматолиберин)	Соматотропин-релизинг-гормон, ГР-релизинг-гормон	СРГ, ГРРГ
Пролактиберин	ПРЛ-релизинг фактор	ПРФ

Таблица 18. Взаимосвязь релизинг-гормонов гипоталамуса и аденогипофизарных гормонов с периферическими железами и тканями

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

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, вырабатываемые 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 – вазопрес-

син 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.

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 (*табл. 16*).

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 (*рис. 29*).

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. 30).

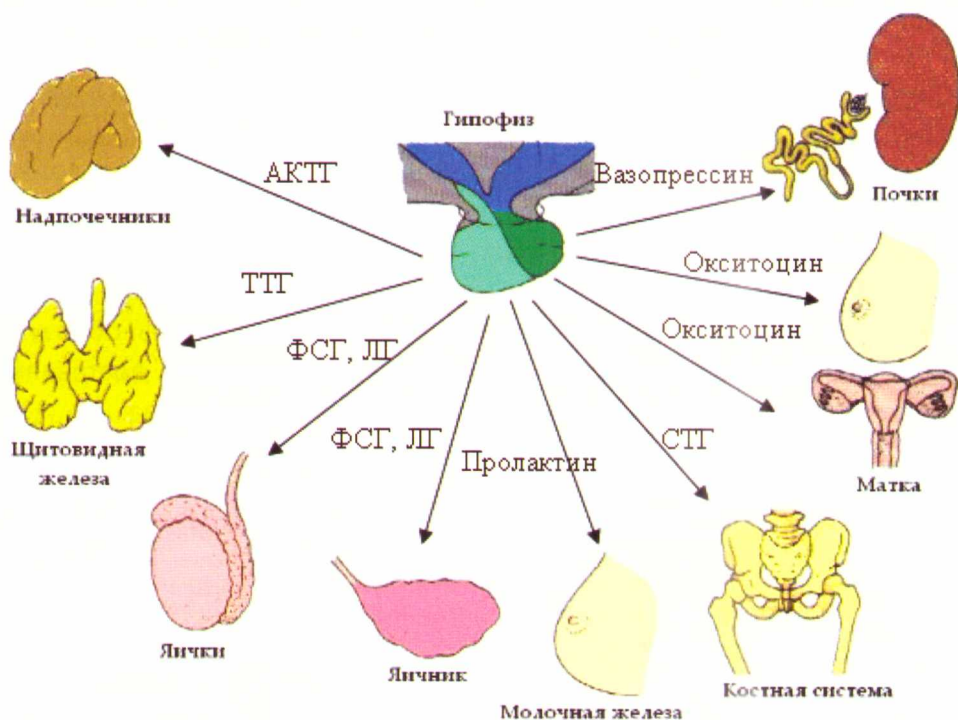


Рисунок 29. Гипоталамо-гипофизарная система и органы-мишени

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. Существование ультракороткой связи проявляется при создании в кро-

ви сверхвысоких уровней гипоталамических гормонов, которые подавляют гормональную активность гипоталамуса.

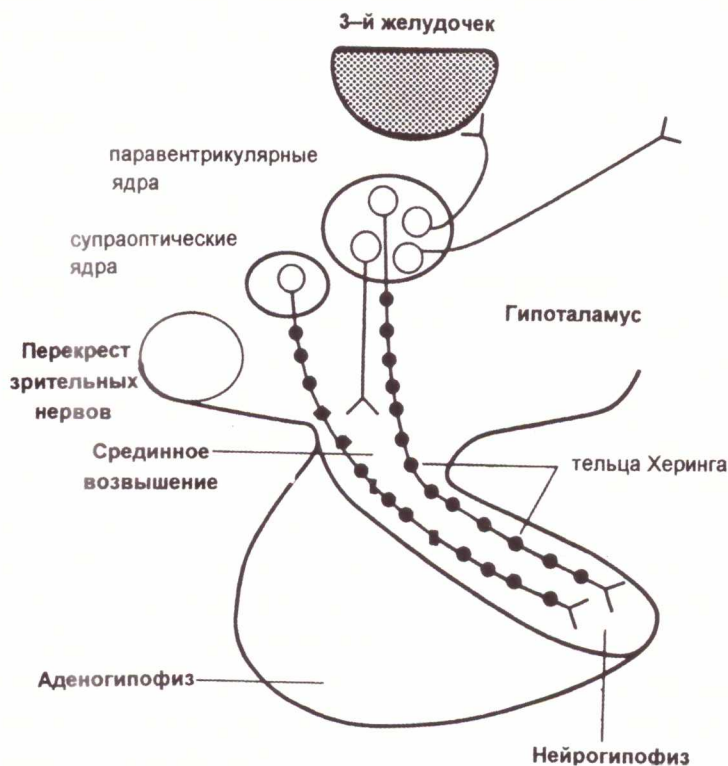


Рисунок 30. Задняя доля гипофиза (нейрогипофиз)

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, ацетилхолин, эндорфины, дофамин, гистамин, γ -аминомасляная кислота, индоламины, энкефалины, грелин.

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.31).

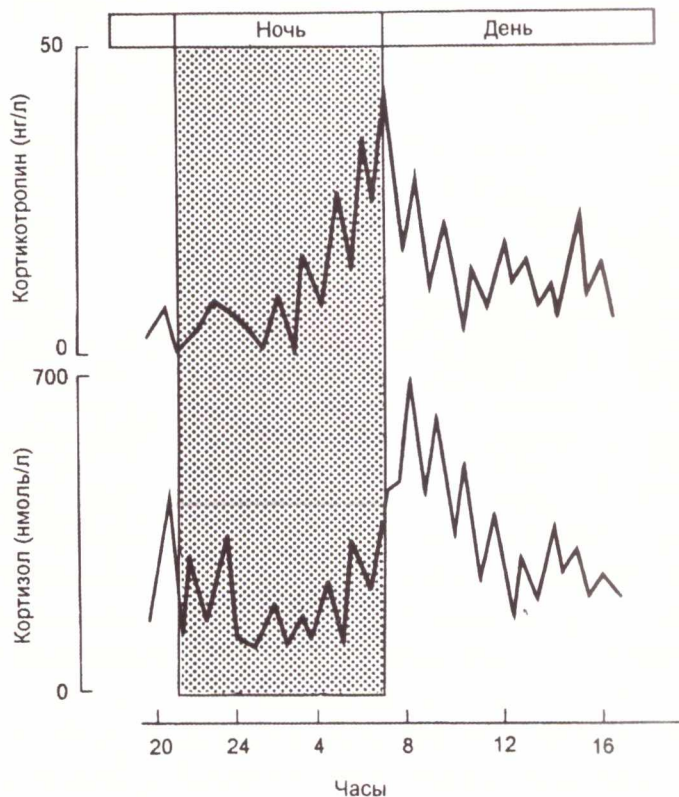


Рисунок 31. Циркадный ритм на примере выработки АКТГ

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.

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 основную роль играет уровень выработки анаболических гормонов, в первую очередь, СТГ (ГР), тиреоидных и половых гормонов, а также инсулина.

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. 32).

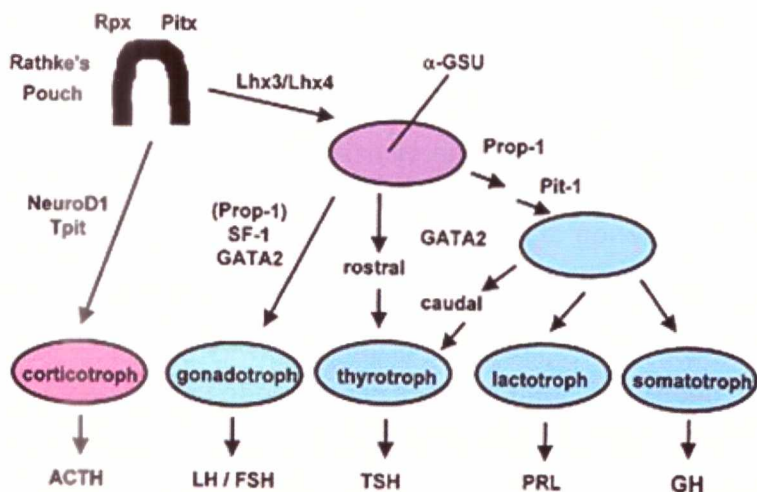


Рисунок 32. Факторы транскрипции, участвующие в развитии гипофиза у плода

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

СТГ, помимо стимулирующего влияния на кости и поперечно-полосатую мускулатуру, 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. 33).

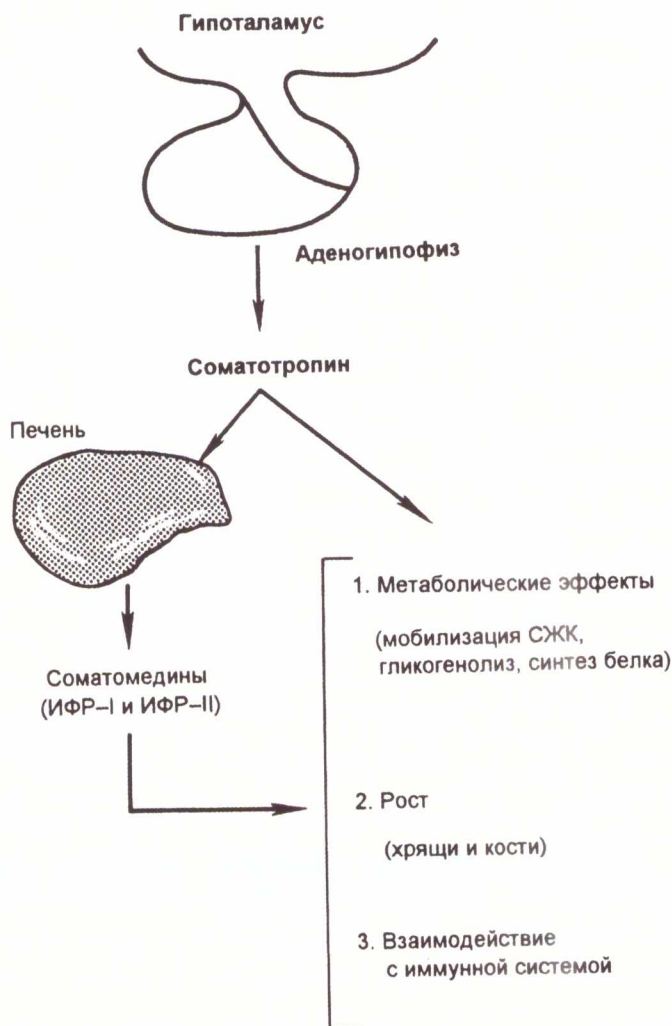


Рисунок 33. Эффекты соматотропина

Выработка ГР подчинена механизму обратной связи: высокие уровни ИРФ-I в крови подавляют его секрецию, низкие стимулируют (рис.34).

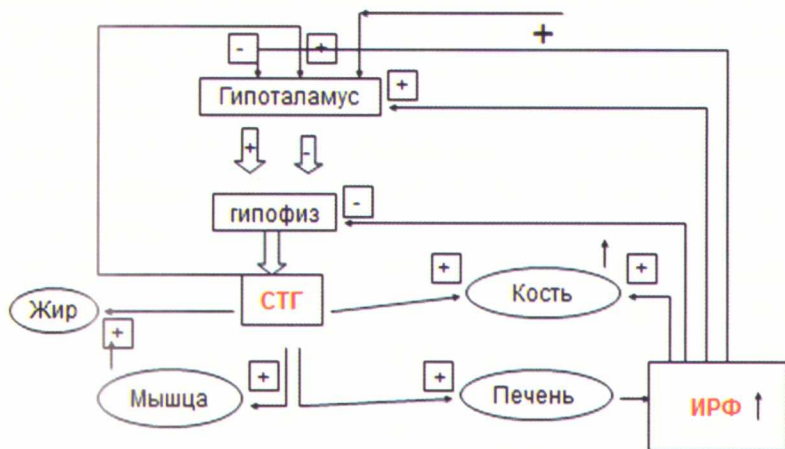


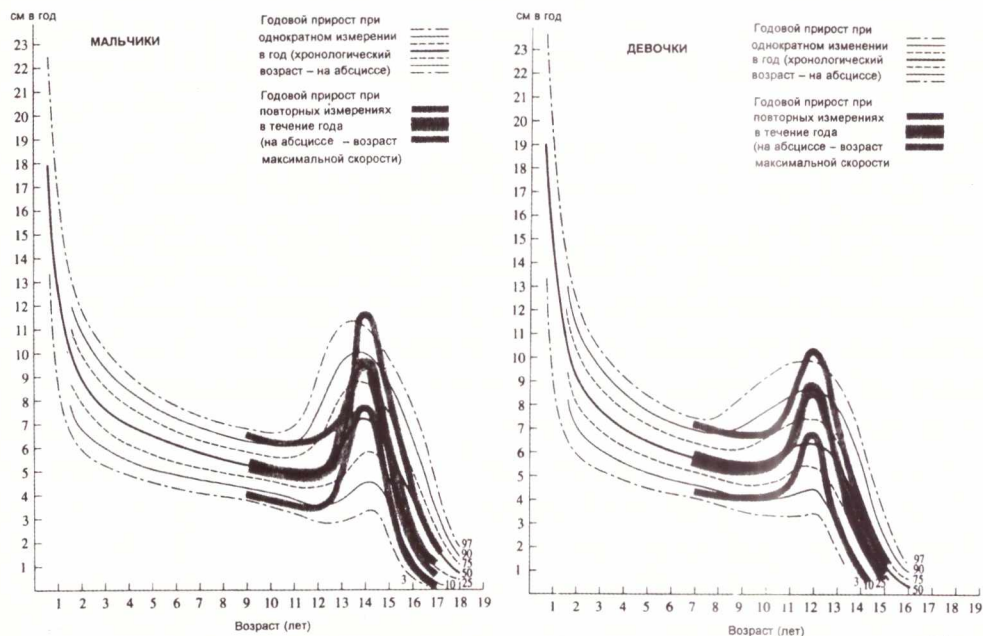
Рисунок 34. Ось СТГ/ИРФ-1, эффект обратной связи и действие

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 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. У мальчиков, помимо эстрогенов, имеет значение также воздействие тестостерона (рис 35).



а

б

Рисунок 35. 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 18-22 годам.

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

Ниже приведены формулы для расчета прогнозируемого роста ребенка.

Формула для мальчиков: $\text{рост отца} + \text{рост матери} / 2 + 6,5 \text{ см}$,
для девочек: $\text{рост отца} + \text{рост матери} / 2 - 6,5 \text{ см}$.

Для определения роста и его скорости обычно пользуются стандартными кривыми.

Очень удобны для практических врачей формы историй развития детей (отдельно для мальчиков и девочек), утвержденные МЗ РК (Приказ № 907 от 23 ноября 2010 г.), с графиками, отражающими возрастную динамику роста и веса, а также ИМТ (Приложение 3).

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

SDS рассчитывается по формуле:

$$\text{SDS роста} = (x - X) / SD,$$

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

Приведенные процентиля отражают вероятность распределения показателя (например, 90 перцентиль указывает на то, что 90% нормального детского населения имеет 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 соответствуют диапазону от 3 до 98 перцентиля.

В идеале измерение роста должно проводиться постоянным работником с помощью качественных ростометров. 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, располагалась горизонтально.

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

Разнообразие факторов, влияющих на процессы роста, определяет многообразие клинических форм задержки роста у детей и подростков, что нашло отражение в классификации, предложенной профессором Касаткиной Э.П., 2005.

Классификация задержки роста у детей и подростков (Э.П. Касаткина, 2005 г.)

Эндокринно-зависимые формы

1. Соматотропная недостаточность

✓ Пангипопитуитаризм

Идиопатическая форма

Органическая форма

✓ Изолированный дефицит гормона роста

Выраженный дефицит

Частичный дефицит

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

Психосоциальный нанизм

✓ Синдром Ларона

2. Дефицит тиреоидных гормонов

Классический вариант гипотиреоза

Легкий вариант гипотиреоза

3. Нарушение уровня половых гормонов

Гипогонадизм

Задержка полового развития

Преждевременное половое развитие (в анамнезе)

4. Избыток глюкокортикоидов

Болезнь Иценко - Кушинга

Кортикостерома

Эндокринно-независимые формы

1. Соматогеннообусловленные

Врожденные и приобретенные заболевания, сопровождающиеся: гипоксией; анемией, нарушением питания и процессов всасывания; нарушением функции почек; нарушением функции печени

2. Патология костной системы

3. Генетические и хромосомные заболевания

Примордиальный нанизм

Синдром Шерешевского-Тернера

4. Конституциональные особенности физического развития

Синдром позднего пубертата

Семейная низкорослость

Чаще всего отставание в росте (низкорослость, нанизм) обусловлено конституциональными особенностями роста и развития ребенка. Наиболее же тяжелые варианты низкорослости, обусловленные 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.

Эндокринно-зависимые формы низкорослости

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 женщин с дефицитом СТГ обычно не превышает 130 см, мужчин – 150 см.

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

В случае обнаружения каких-либо признаков поражения ЦНС диагностируется органическая форма соматотропной недостаточности, при отсутствии таковых – идиопатическая. Однако расширение диагностических возможностей в последние годы позволяет считать, что подавляющее большинство так называемых идиопатических форм являются генетически обусловленными, связанными с мутациями генов, ответственных за выработку СТГ (Pit-1и Prop-1).

По данным профессоров Rasa Verkauskiene (Вильнюс, Литва и Jan Lebl

(Прага, Чехия), представленным на школе ESPE (Европейское Общество Детских Эндокринологов) в г. Алматы в 2013 г., у 75% пациентов с дефицитом выработки СТГ обнаруживается мутация Prop-1. При этом у многих из них наблюдаются выявленные радиологическими методами изменения гипофиза: как гипо-, так и гиперплазия.

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.36).

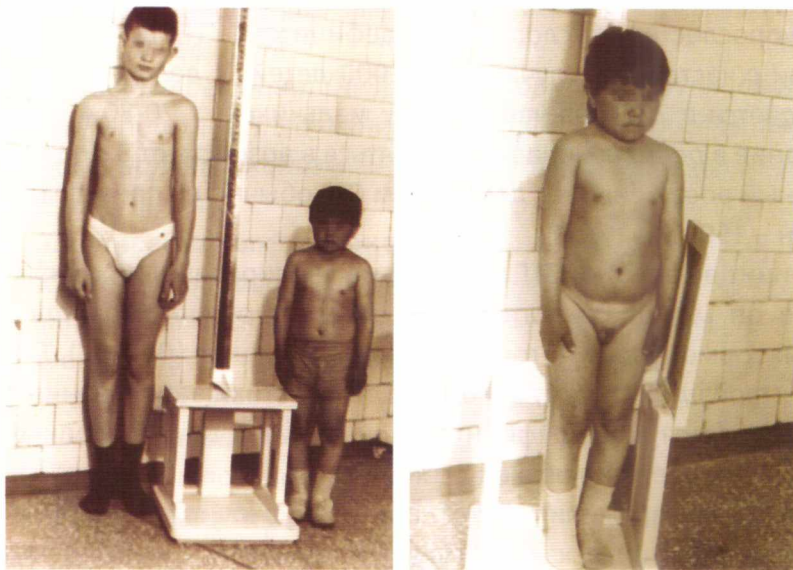


Рисунок 36. Соматотропная недостаточность (пангипопитуитаризм) у мальчика 13 лет (справа)

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 (*Приложение 4*);
- ✓ исследование уровня ИРФ-1 в крови;
- ✓ проведение стимуляционных тестов, направленных на выявление резервных возможностей гипофиза по секреции СТГ.

Необходимость использования для диагностики СТГ-недостаточности МРТ доказывается наблюдениями последних лет, свидетельствующих о том, что у детей причиной патологии гипоталамо-гипофизарной области нередко оказываются новообразования, которые невозможно обнаружить обычной рентгенографией черепа и компьютерной томографией головного мозга.

Необходимо помнить, что обнаружение нормальных показателей содержания ИРФ1 в крови не исключает дефицита СТГ. Тем не менее 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 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.

Наибольшую распространенность в мировой практике получили пробы с клофелином и инсулином.

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 отмечается не сниженный, а повышенный уровень ТТГ, что в литературе объясняют нарушением обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. В случае обнаружения гипо-

тиреоза пробы проводятся на фоне предварительного назначения заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов.

Для достоверности диагноза соматотропной недостаточности важно проведение не менее двух функциональных проб.

Клофелин для проведения пробы используется в следующих дозах:

Вес, кг	Доза клофелина (мкг)
5-15	50
15-25	100
25-35	150
35-50	200
Выше 50	250

Инсулин короткодействующий вводится в/в струйно из расчета 0,1 ЕД/кг.

Обе пробы проводятся утром натощак. Кровь для определения концентрации СТГ в сыворотке берут из вены перед введением препарата, а также через 30, 60, 90, 120 минут после введения.

В связи с тем, что клофелину присущи побочные эффекты – ортостатическая гипотония, сонливость, а инсулин может вызвать тяжелую гипогликемию, больной весь период проведения пробы должен находиться в положении лежа, а при использовании инсулина также 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 конкретная 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. 19).

Таблица 19. 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 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. Наличие низкорослости при этом обусловлено резистентностью периферических тканей к 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

Опыт применения препаратов генноинженерного гормона роста в Казахстане показывает их высокую эффективность. В первый год лечения дети вырастают в среднем на 10-12 см, рост отдельных больных увеличивается до 18 см в год.

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.

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 ИРФ1. 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.

Эндокринно-независимые формы низкорослости

Следует отметить, что в эту группу относится большинство детей с низкорослостью. Общим признаком детей этой группы является отсутствие признаков поражения эндокринных желез.

При **соматогеннообусловленной низкорослости** причинами нанизма являются тяжелые соматические заболевания (врожденные и приобретенные пороки сердца, болезни печени, почек, анемия и др.). 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. 37), несовершенный остеогенез, синдром Кniestа и др.



Рисунок 37. Ребенок с фосфат-диабетом

В группу **примордиального нанизма** (внутриутробного, первичного) или по современной терминологии **задержки внутриутробного развития** (ЗВУР) объединяются низкорослые дети, имеющие нарушения процессов роста с внутриутробной 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, синдактилия или клинодактилия и асимметрия конечностей;
- ✓ остеохондродисплазии – дефекты хрящевой зоны трубчатых костей.

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

Низкорослость характерна также для синдрома Тернера (Нунан) (подробное описание этих синдромов см. в разделе «Первичный врожденный гипогонадизм»).

Из конституциональных вариантов задержки роста заслуживает внимания синдром **позднего пубертата**, более характерный для мальчиков. 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.

Благоприятный прогноз конечного роста у таких детей в большинстве случаев позволяет не назначать им какого-либо лечения. Однако при обнаружении негативного влияния низкорослости на психику ребенка можно назначить терапию, направленную на индукцию пубертата (препараты хорионического гонадотропина или андрогены).

Семейная низкорослость по определению немецкого педиатра Блунка – «низкорослость детей малорослых родителей». Костный возраст соответствует хронологическому, пубертат наступает с обычными сроками. 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 удастся выяснить, что родители таких детей (оба или один из них) в детстве также имели быстрые темпы роста. 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 раннего закрытия зон роста. У девочек пубертатного возраста возможна терапия высокими дозами эстрогенов, у мальчиков – тестостерона.

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



Рисунок 38. Девочка 13 лет с конституциональной высокорослостью (слева). Справа – девочка 13 лет с нормальным ростом.

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).

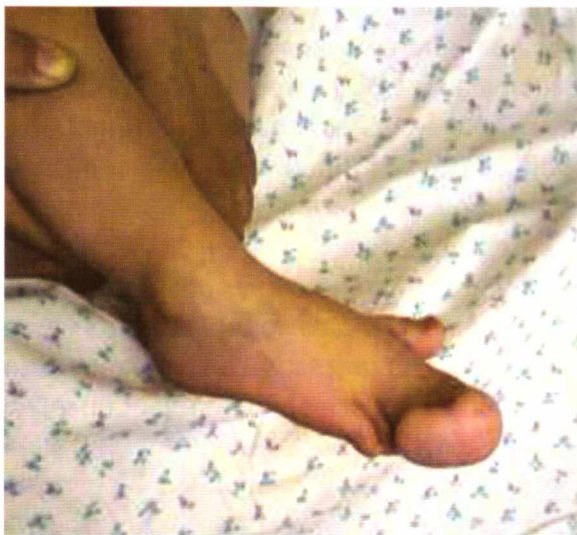


Рисунок 39. Парциальный гигантизм

Обследование детей с подозрением на гипофизарную высокорослость 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 трубках (рис. 39). 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).

Секреция АДГ зависит от уровня осмолярности плазмы крови: осмолярность 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.

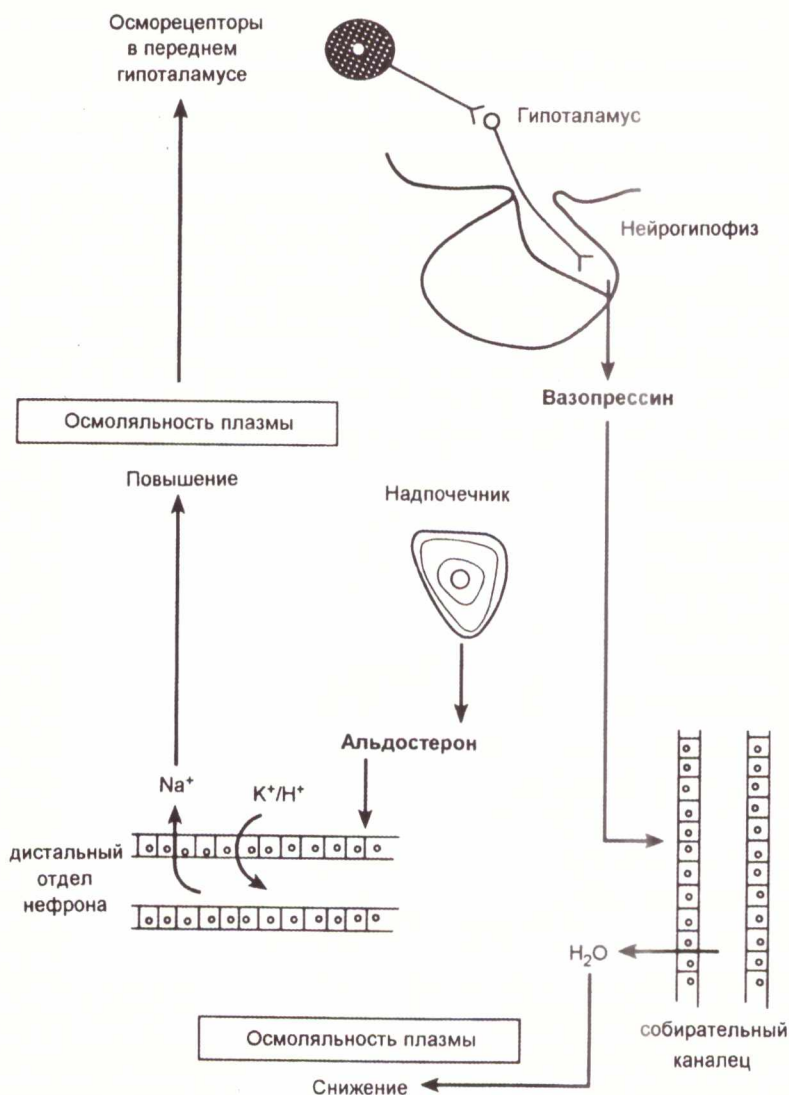


Рисунок 40. Регуляция водного обмена

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 V2 на Xq28)

✓ Приобретенный

3. Несахарный диабет у беременных (гестагенный) – связан с повышенной активностью фермента плаценты аргинин-аминопептидазы, 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 X, болезнь Вегенера

✓ Повреждения сосудов: аневризма, синдром Шихана, аорто-коронарное шунтирование

Этиология нефрогенного несахарного диабета

1. Наследственный (семейный)

✓ мутации гена рецептора АДГ типа V2 на Xq28

✓ тип наследования – рецессивный, сцепленный с X-хромосомой

2. 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 <1005 г/л.

Для проведения дифференциальной диагностики между центральным и нефрогенным типом несахарного диабета проводят пробу с десмопрессинном (минирином). Достоинством данной пробы является простота ее проведения.

В 1-ый день пациент собирает мочу в течение суток как при пробе по Зимницкому (но в 12 емкостей вместо 8). На 2-ой день утром ему дают внутрь $0,2-0,4$ мг десмопрессина, после чего он вновь собирает мочу в 12 емкостей.

Учитываются объем и относительная плотность каждой порции собранной мочи, а также количество выпитой жидкости и суточный диурез.

В случае центральной формы несахарного диабета на фоне приема десмопрессина количество выделенной мочи уменьшается, относительная 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.

Для исключения первичной полидипсии и симуляции используют пробу с сухоедением по G.L. Robertson. Перед проведением пробы берут кровь на осмоляльность и натрий, мочу для определения объема и осмоляльности, определяют массу тела больного, измеряют АД и пульс. Больному не разрешают пить, исключают пищу, содержащую воду. Разрешают употребление вареных яиц, зернового хлеба, нежирных сортов

мяса и рыбы. В дальнейшем через 1 или 2 часа в зависимости от состояния больного повторяют вышеперечисленные измерения.

При несахарном диабете, несмотря на уменьшение объема циркулирующей крови, снижение клубочковой фильтрации, повышение осмоляльности и натрия в крови, полиурия сохраняется, концентрация мочи и ее осмоляльность не возрастают.

Пробу прекращают при невыносимой жажде, потере более 3-5% массы тела, утяжелении состояния больного, повышении натрия и осмоляльности крови выше допустимых норм и повышении осмоляльности мочи $>300 \text{ мОсм/кг}$.

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

Лечение

Необходимо установить свободный питьевой режим. При центральном несахарном диабете назначают заместительную терапию синтетическими аналогами вазопрессина – препаратами 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.

Пресайнекс – спрей назальный дозированный 10мкг/доза. В одном флаконе содержится 6 мл (60 доз). Доза 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 наследст-

венный 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 не правомочен. 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).

В детском и подростковом возрасте нередко встречается гипоталамический синдром пубертатного периода (юношеский гиперкортицизм, юношеский базофилизм). Дети отличаются высокорослостью, избыточной массой с перраспределением 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. Достаточно часто отмечается транзиторная артериальная гипертония (у юношей чаще).



Рисунок 41. Гинекомастия у подростка с гипоталамическим синдромом пубертатного периода



Рисунок 42. Стрии у больных гипоталамическим синдромом



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

Обследование проводится с учетом ведущего эндокринного синдрома, например, при клинических признаках гиперкортизолемии исследуются в крови уровни АКТГ, кортизола. Обязательны: МРТ гипоталамо-гипофизарной области с контрастированием, ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга и шеи, эхоэнцефалография, электроэнцефалография.

Лечение заключается в изменении образа жизни (субкалорийная диета, физические нагрузки). Назначаются препараты, нормализующие нейрохимическую недостаточность гипоталамуса. Круг их довольно ограничен. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлены: агонисты дофамина (препараты бромкриптина, каберголина), агонисты серотонина типа фенфлюрамина (минифаж), селективные серотонинэргические антидепрессанты – флюоксетин (симбалта), вегетотропные препараты (беллатаминал, празозин), ноотропы – пирацетам, винпоцетин, циннаризин.

Кроме того, проводятся психотерапия, поведенческая модификация. По согласованию с невропатологом назначается терапия, направленная на компенсацию патологического процесса в головном мозге. По показаниям назначается также 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 АКТГ-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.

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;
- ✓ большая проба с дексаметазоном (для дифференциальной диагностики с синдромом Иценко-Кушинга)
- ✓ малая проба с дексаметазоном (для дифференциальной диагностики с гипоталамическим синдромом пубертатного периода).

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.

Большая проба с дексаметазоном

Классический вариант

В первый день в 8:00 проводится забор крови для определения исходного уровня свободного кортизола. Затем в течение 48 часов принимается 2 мг дексаметазона каждые 6 часов (всего 16 мг). На третий день утром в 8:00 снова производится забор крови для определения уровня свободного кортизола. Чувствительность метода – 97-100 %.

Укороченный вариант.

В первый день в 8:00 производится забор крови на исходный уровень свободного кортизола. В 23:00 того же дня пациентом принимается 1 мг (2 таб.) дексаметазона. На второй день утром в 8:00 проводится повторный забор крови для определения свободного кортизола. Недостатком пробы являются частые ложноположительные результаты.

При БИК в пробе крови, взятой после нагрузки дексаметазоном, происходит снижение уровня кортизола более, чем на 50% (проба положительная).

При малой пробе с дексаметазоном разовые дозы составляют 0,5 мг. В остальном методика проведения пробы аналогична большой.

Для гипоталамического синдрома пубертатного периода характерно подавление выработки кортизола более чем на 50%.

Лечение

Эффективным методом лечения БИК является транссфеноидальная аденомэктомия. Хорошие результаты наблюдаются в 80% случаев. Альтернативный метод заключается в облучении гипофиза протоновым пучком.

Глава 3

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.

117

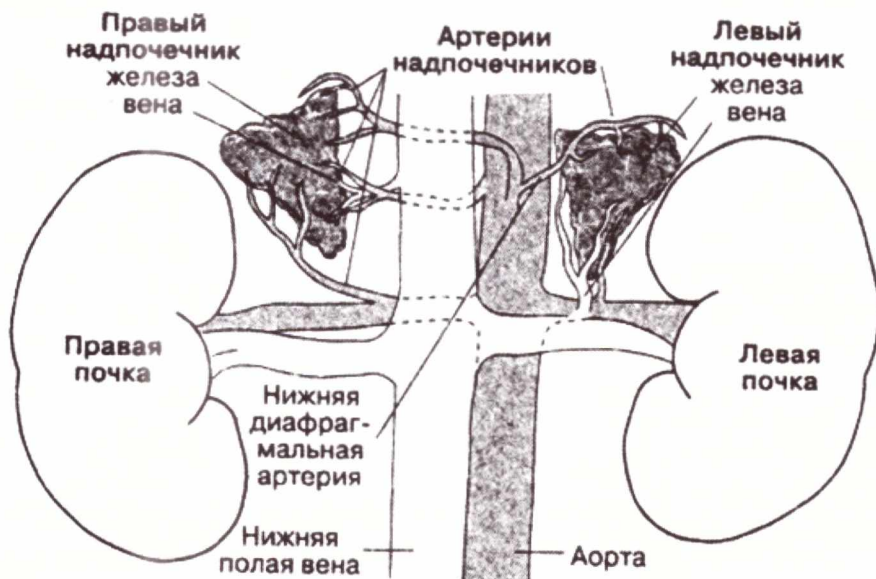


Рисунок 44. Анатомия надпочечников

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 жизненно важных 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, табл. 20). За активность стероидогенеза в коре надпочечников отвечает SF-1 – фактор.

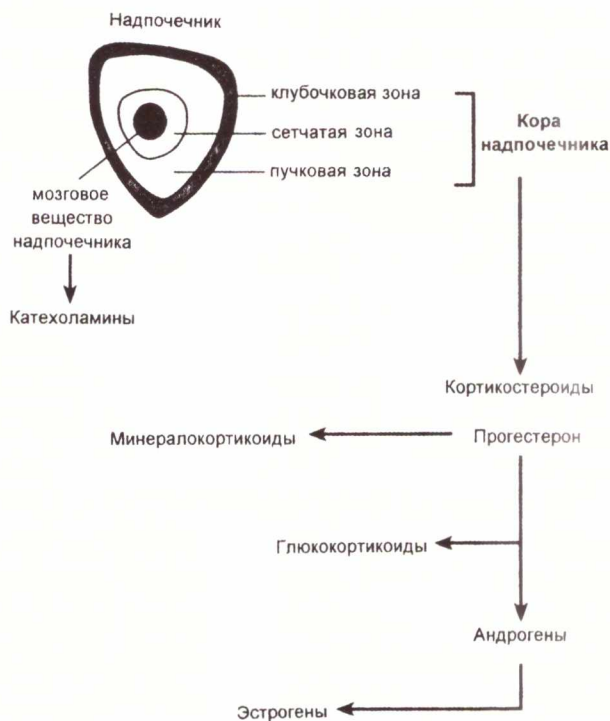
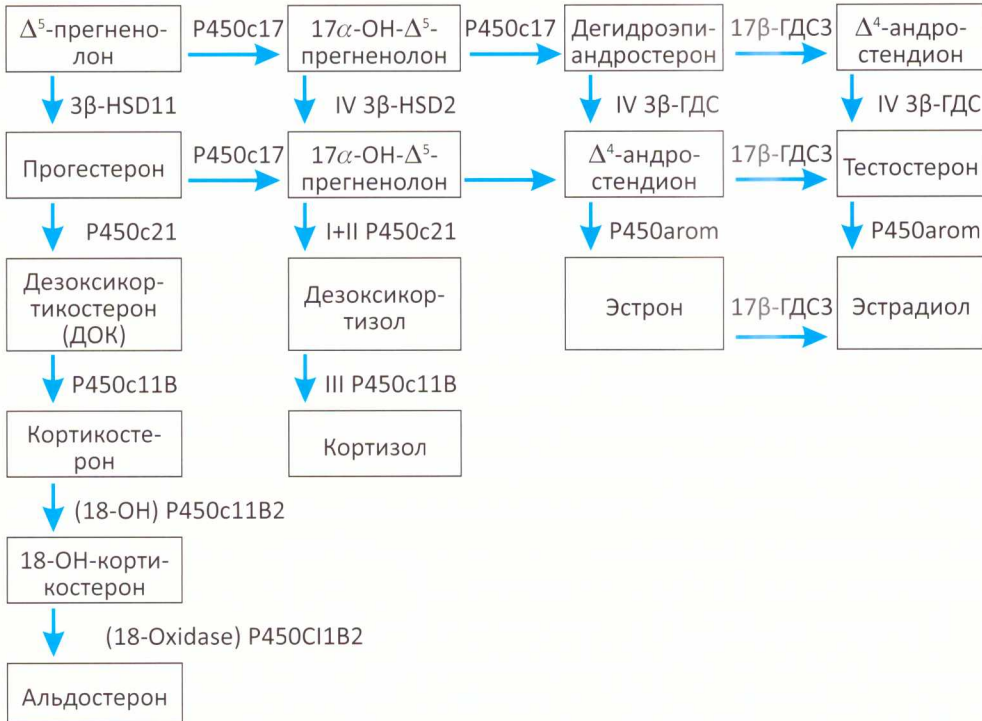


Рисунок 45. Схема строения и гормоны коры надпочечников

Холестерин (наружная митохондриальная поверхность) StAR

Холестерин

↓ P450SCC



Минералокортикоиды

Глюкокортикоиды

Половые стероиды

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. 21.

Таблица 21. Физиологические эффекты надпочечниковых стероидных гормонов

Минералокорти- коиды	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 гликолиз 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)	✓ 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

- ✓ Избыток приводит к повышению числа циркулирующих гранулоцитов, увеличивая их высвобождение 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 вазоконстрикторов
- ✓ 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 глюкокортикоиды 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 (рис. 40).

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 жизненно важных 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).

Глюкокортикоиды повышают устойчивость организма к стрессу. Точный механизм этого влияния не известен, 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

Регуляция синтеза и секреции гормонов разными зонами коры надпочечников осуществляется по-разному.

Секреция альдостерона контролируется тремя механизмами (рис. 49).

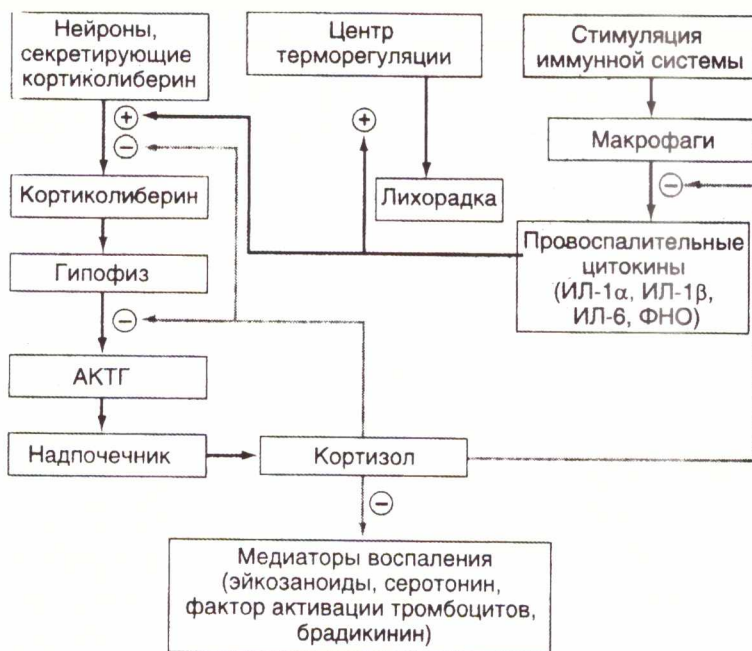


Рисунок 48. Схема влияния кортизола на иммунитет

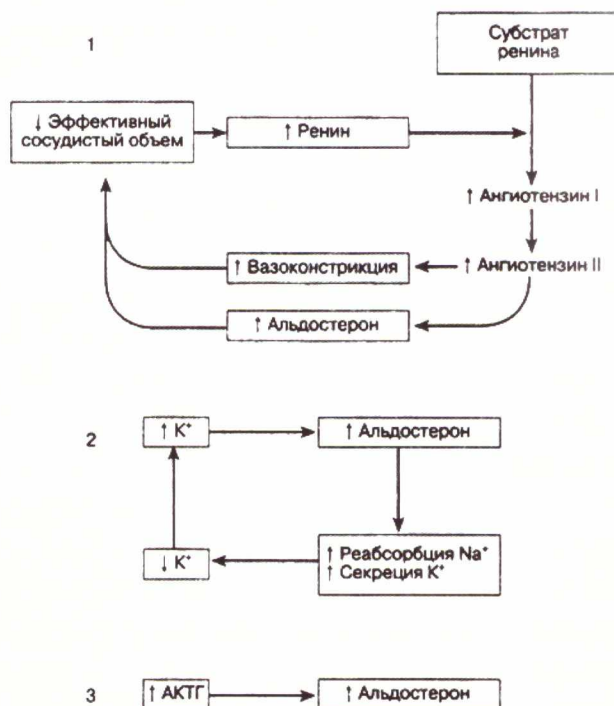


Рисунок 49. Регуляции секреции альдостерона

Главными регуляторами его секреции являются концентрация калия в сыворотке крови и активность ренин-ангиотезиновой системы. 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 юстагломерулярном аппарате почки. Его секреция происходит в ответ на уменьшение объема крови, гипотензию и стимуляцию β_1 -адренергических рецепторов. Снижение доставки натрия в дистальные отделы 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 осью кортиколиберин-кортикотропин. 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. Секреция кортизола подчинена суточному ритму, который задается осью кортиколиберин-кортикотропин (рис. 50).

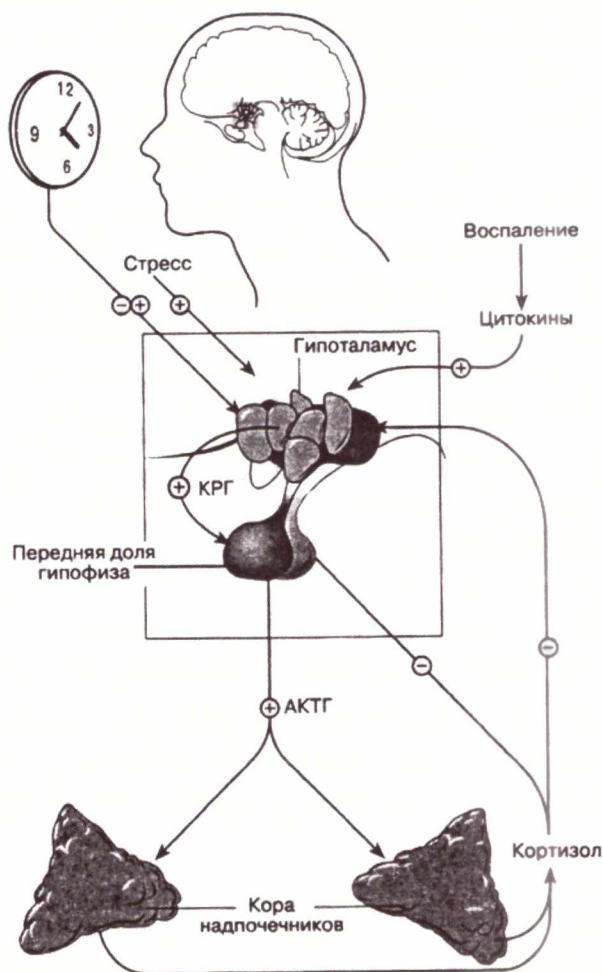


Рисунок 50. Регуляция секреции кортизола

Врожденная дисфункция коры надпочечников

Врожденная дисфункция коры надпочечников (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 (дан-

ные 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-гидроксилазы / 17,20-лиазы)
- Дефицит STAR-протеина (люпоидная гиперплазия надпочечников, синдром Прадера)

Выделяют следующие клинические формы ВДКН:

- ✓ простая вирильная (BW 51),
- ✓ сольтерная 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 мочеполювого отверстия – урогенитального синуса (рис. 51).



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

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

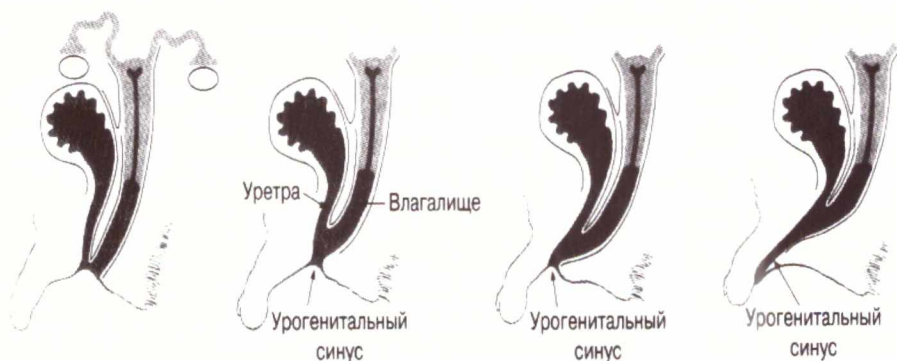


Рисунок 52. Варианты урогенитального синуса при ВДКН

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

Уже в раннем возрасте у детей обоего пола наблюдается ускорение 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 архитектура 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 конечностях. 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.

Сольтерияющая 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 обычно сопутствуют симптомы гиперандрогении: у девочек – синдром ложного женского гермафродитизма, у мальчиков – макрогенитосомия. 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, бесплодие.

Гипертоническая форма ВДКН обусловлена дефектом 11 β -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.

Описана также **мутация у плода гена**, кодирующего фермент P 450scс – оксидоредуктазу, ответственную за превращение холестерина в прегненолон (катализатор стероидогенеза). Патология проявляется вирилизацией матери во время беременности, двойственными гениталиями у плода при генотипе XX, неполной маскулинизацией при генотипе XY.

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 (K,Na).

Для ВДКН характерны высокие уровни 17-ОН прогестерона, тестостерона, ДГЭА в крови, низкий уровень кортизола. Важно помнить, что при кризе у пациентов с сольтеряющей формой наблюдается гиперкалиемия, возможна гипонатриемия.

Подтверждением диагноза является положительный результат пробы с глюкокортикоидами.

Методика проведения

В течение 5-7 дней больной получает либо гидрокортизон внутримышечно по 50-100 мг, либо преднизолон по 10-30 мг внутрь с определением уровней ДГЭА и/или 17-ОН прогестерона в крови до и в последний день введения препарата. В случае ВДКН уровни названных гормонов в последний день пробы снижаются более чем на 50% от исходных показателей.

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 в последние годы наиболее часто применяется препарат гидрокортизона – Кортэф (в таблетках по 5,10,15 мг). Прини-

мается внутрь из расчета 10 – 15 мг/м² площади поверхности тела/сутки в 3 приема в равных частях в 6, 14, 22 часа (*Приложение 5*).

Дексаметазон (таблетки по 500 мкг) используется в 2-3 приема в следующих суточных дозах:

Возраст	Доза
0 – 1 год	1 – 2 табл.
1 – 3 года	2 – 3 табл.
4 – 7 лет	3 табл.
7 – 10 лет	4 табл.
10 – 14 лет	6-8 табл.
старше 14 лет	8 табл.

Можно использовать также преднизолон (таблетки по 5мг) в суточных дозах, зависящих от возраста:

Возраст	Доза
0 – 1 год	1 – 2,5мг
1 – 3 года	2,5 – 5мг
4 – 7 лет	5 – 7,5мг
7 – 10 лет	7,5 – 10мг
10 – 14 лет	10 мг
старше 14 лет	10 – 15 мг

Минералокортикоидные препараты (флудрокортизон) – кортинеф, 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 (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/м² 4 раза в сутки с последующим переводом на пероральные формы.

При кризе (острая надпочечниковая недостаточность) проводятся следующие мероприятия:

- ✓ Гидрокортизон в/в 3 – 5 мг/кг каждые 4 часа до купирования криза, затем - перевод на пероральные препараты
- ✓ В/в капельно – 0,9% NaCl 100 – 150 мл/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 ВДКН 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.

Хирургическая коррекция наружных гениталий должна производиться только пациентам с очевидно двойственными наружными половыми органами. 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, обуславливающая 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 аутоим-

мунной 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. Возникновение 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 проявления 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 гипокортизолемиа, 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: гиперкалиемиа, гипонатриемиа.

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 положительная). 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 гипогликемических состояний.

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

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. Наблюдается 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 нару-

шения: гиперкалиемия, гипонатриемия, а также гипогликемия, гиперзотемия. Гиперкалиемия, оказывая токсическое действие на миокард, может привести к остановке сердца.

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 – Корттеф в монотерапии: у детей из расчета 8-12 мг/м²/сутки, у подростков – до 15 мг/м²/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.

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 гидрокор-

тизона в дозе 100 мг/м² или 3-5 мг/кг, далее – внутривенно или внутримышечно в дозе 100-200 мг/м²/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/м²/сутки, затем по 2-3 литра/м²/сутки.

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

Глава 4

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. На У – хромосоме имеется участок – ген SRY (секс-детерминирующий регион У), который является фактором образования яичек. 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.

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. Мюллеровы протоки у плодов мужского пола атрофируются. Этому способствует антимюллеровский гормон, секретируемый клетками Сертоли.

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 дегидротестостерон, 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.

После рождения ребенка – 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.

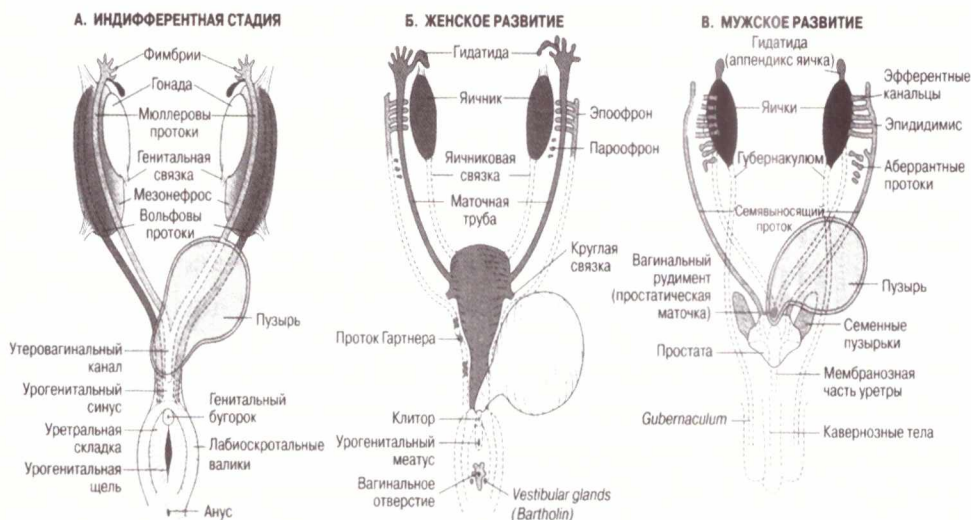


Рисунок 55. Формирование внутренних и наружных гениталий у плода

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 гонадолиберин, стимулирует синтез и секрецию гонадотропных гормонов гипофиза – ЛГ и ФСГ. Под влиянием гонадотропных гормонов повышается функциональная активность гонад с увеличени-

ем 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 18-22 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. 56,57,58. таб. 22,23*).

При заполнении медицинских документов врач может использовать следующие условные обозначения вторичных половых признаков: Ма – грудные железы, Ме – menses, Ах – подмышечное оволосение, Р – лобковое оволосение.

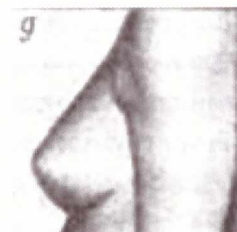
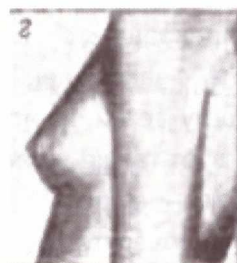
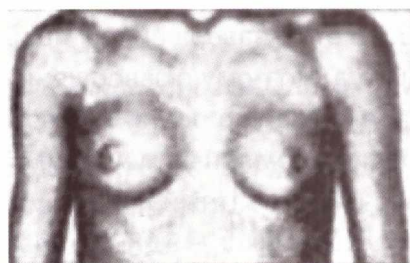
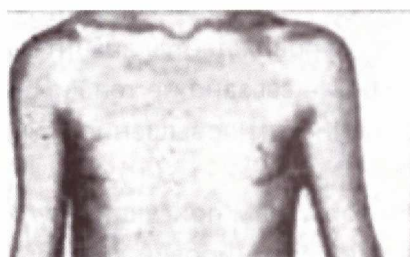
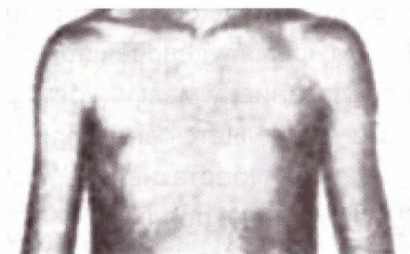
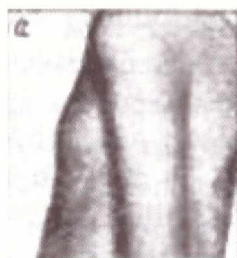
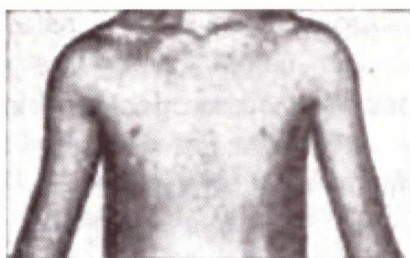


Рисунок 56. Стадии развития грудных желез у девочек, Таннер, 1969

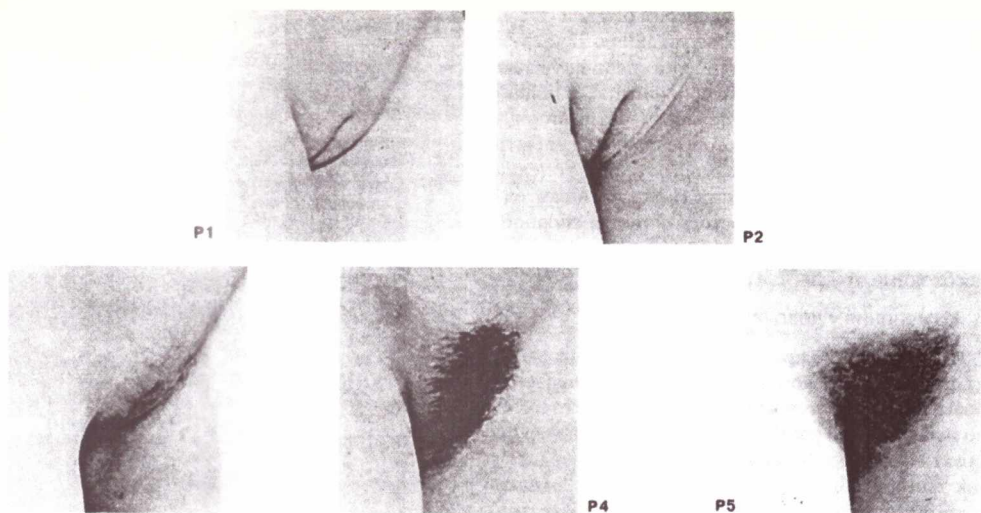


Рисунок 57. Стадии развития лобкового оволосения у девочек, Таннер, 1969

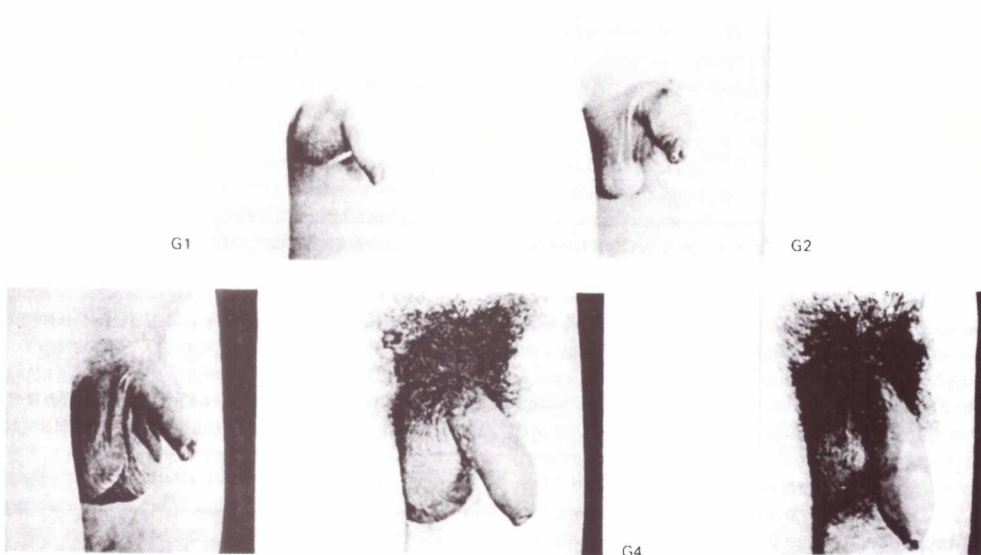


Рисунок 58. Стадии развития наружных гениталий и лобкового оволосения у мальчиков, Таннер, 1969

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.

Таблица 22. – 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 23. – 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

Гонады у мальчиков представлены яичками (тестис, тестикулы), у девочек – яичниками.

Главными морфологическими элементами **яичек** являются интерстициальные клетки Лейдига и семенные канальцы. Клетки Лейдига являются местом выработки андрогенов (тестостерона). Тестостерон отвечает за эмбриональную дифференцировку наружных и внутренних гениталий у плодов мужского пола, индуцирует у мальчиков развитие вторичных половых признаков и ускорение роста в период пубертата, поддерживает у мужчин либидо и потенцию.

Семенные канальцы составляют основную массу яичек и отвечают за продукцию сперматозоидов (примерно 30 млн ежедневно) в течение всего репродуктивного периода. Образование спермы занимает 74 дня.

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 канальцев 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 осуществляются под влиянием ЛГ, сперматогенез – ФСГ.

Основной морфологической и функциональной единицей **яичников** является фолликул. При рождении у девочки в каждом яичнике имеется по 750 000 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 гормональнонеактивным 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; овуляция осуществляется под влиянием пиковых концентраций ЛГ; выработка прогестерона желтым телом находится под контролем ЛГ.

Циклическим изменениям в системе гипоталамус-гипофиз-яичники соответствуют 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. 59).

Гипогонадизм

Гипогонадизм – патологическое состояние, обусловленное значительным снижением (отсутствием) функции гонад или нарушением чувствительности периферических тканей к действию половых гормонов.

В зависимости от уровня поражения функциональной оси «гипоталамус-гипофиз-гонады» выделяют следующие формы гипогонадизма (табл.24).

В практической работе в связи с отсутствием возможности определения уровня секреции гонадолиберина используется упрощенный

Менструальный цикл

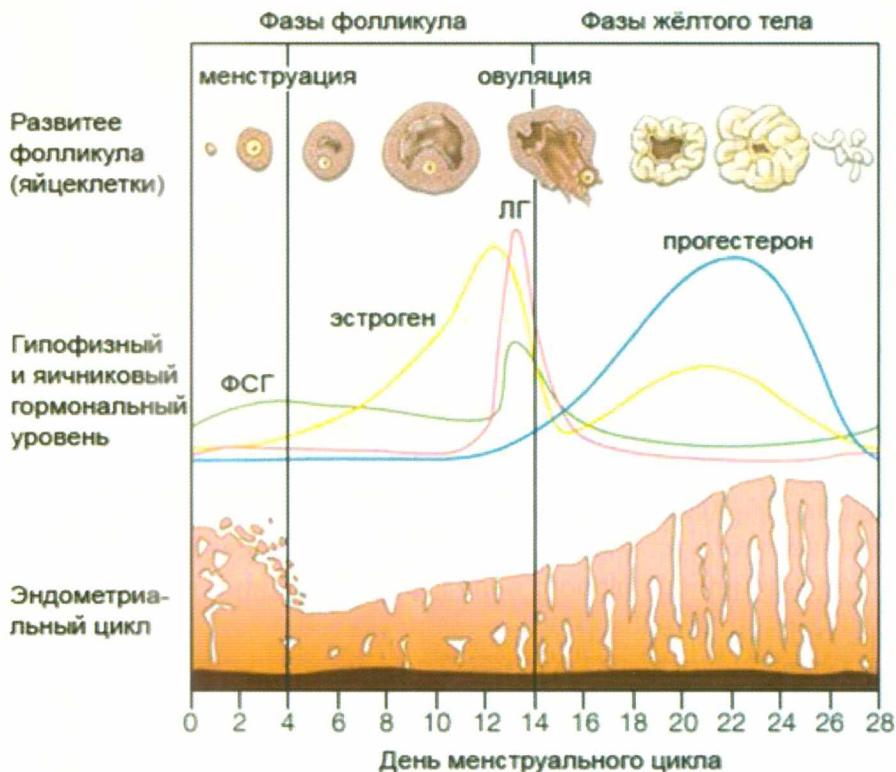


Рисунок 59. Выработка гормонов в динамике менструального цикла

Таблица 24. Классификация гипогонадизма

Форма гипогонадизма	Уровень Поражения	Уровни половых гормонов	Уровни ФСГ и ЛГ
Первичный	Гонады	Низкий или низко-нормальный	Высокий или нормальный
Вторичный	Гипофиз	Низкий	Низкий или низко-нормальный
Третичный	Гипоталамус	Низкий	Низкий или низко-нормальный

вариант классификации гипогонадизма. Вторичный и третичный гипогонадизм объединяются в общую группу под названием «вторичный гипогонадизм». В зависимости от периода формирования патологии различают врожденные и приобретенные формы (см. ниже).

Для использования в детском возрасте мы предлагаем следующую классификацию гипогонадизма (Базарбекова Р.Б., 1973)

- Первичный: врожденный, приобретенный
- Вторичный: врожденный, приобретенный.

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 45X0, 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. 60, 61). Нередки врожденные пороки развития внутренних органов, 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. 62).

Примерно у 13% пациентов причиной СШТ является мозаицизм: 45XO/46XX. Клиническая картина СШТ при данном варианте стертая. Часто на первый план выступает низкорослость (рис. 63).



Рисунок 60. Синдром Шерешевского-Тернера у ребенка раннего возраста (кариотип 45X0)

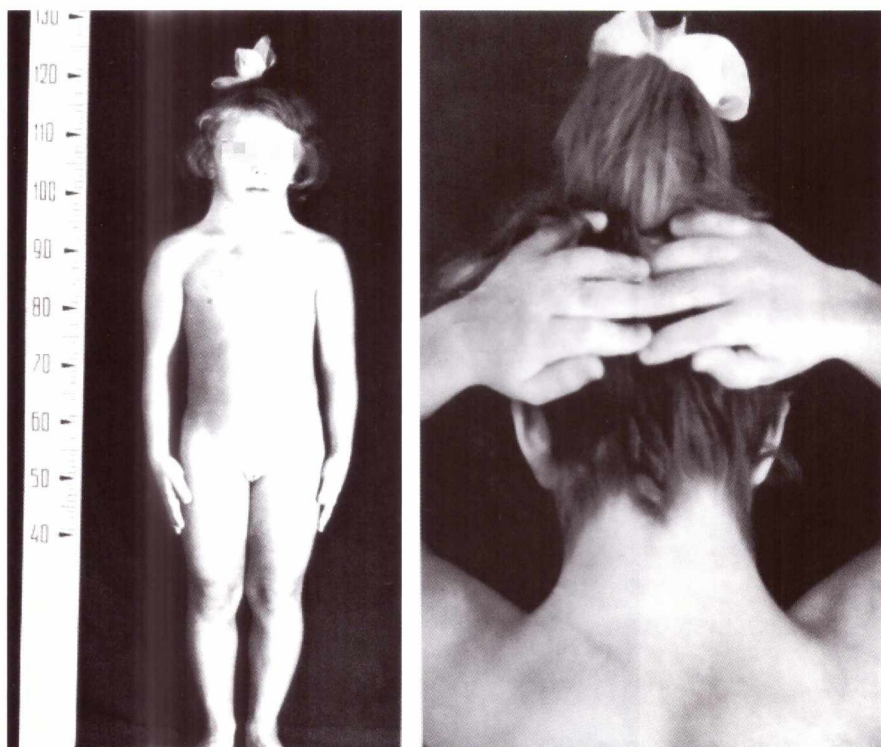


Рисунок 61. Синдром Шерешевского-Тернера у 8-летнего ребенка (кариотип 45X0)



Рисунок 62. Синдром Шерешевского-Тернера у 23-летней пациентки (кариотип 45X0)

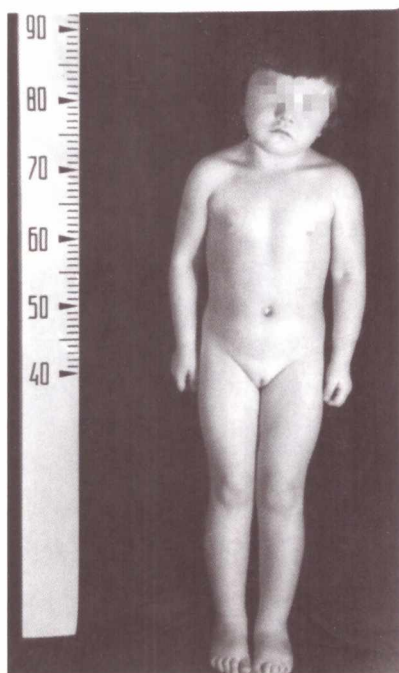


Рисунок 63. Синдром Шерешевского-Тернера у 6-летнего ребенка (кариотип 45X0/46XX)

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.64). Отмечается высокая частота пороков развития, в частности, врожденных пороков сердца. Наиболее часто обнаруживаются стеноз легочной артерии, дефект межжелудочковой перегородки, 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.

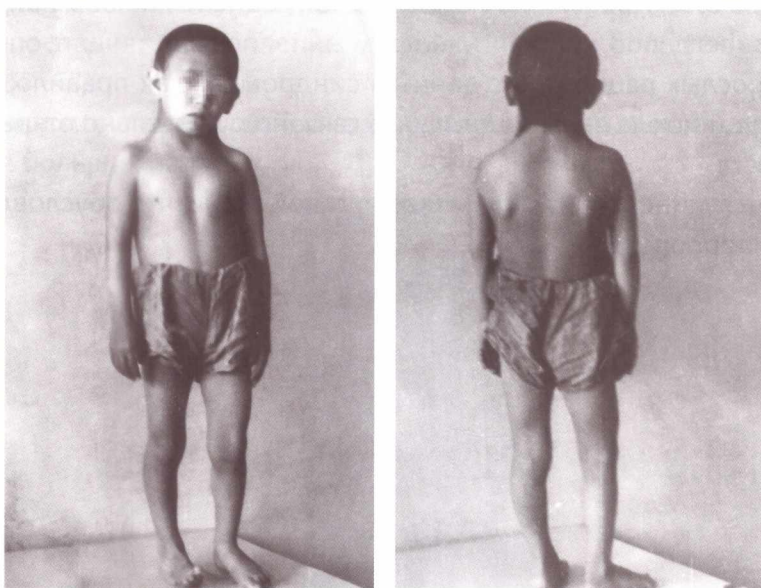


Рисунок 64. Синдром Тернера (Нунан) у мальчика 10 лет

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 Y-хромосомы обуславливает появление у плода яичек и формирование гениталий по мужскому типу. Однако присутствие лишней X-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.65). 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 обуславливает наличие остеопороза.

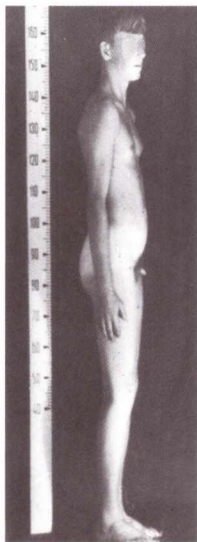


Рис.65. Синдром Кляйнфельтера у 17-летнего пациента, кариотип – 47XXY

Ложный мужской гермафродитизм

Состояние, обусловленное снижением чувствительности андроген-зависимых тканей плода к андрогенам. Описан как синдром андрогенной нечувствительности – Androgen Insensitivity Syndrome (AIS).

Пациенты с данным синдромом имеют кариотип 46 ХУ, что обуславливает формирование во внутриутробном периоде тестикул. Неонатальные тестикулы гормонально активны, однако ткани плода (вольфовы протоки, мочеполовой синус, половой бугорок, мочеполовые и губошоночные складки) резистентны к воздействию тестостерона, что приводит к формированию как внутренних, так и наружных гениталий по женскому типу.

Выделяют две формы ложного мужского гермафродитизма: полную и неполную. При полной форме наружные гениталии сформированы по женскому типу – синдром тестикулярной феминизации (рис 66). При неполной форме наружные и внутренние гениталии сформированы по смешанному типу: пенис малых размеров, часто в виде крючка, гипоспадия, расщепление мошонки по типу больших половых губ (рис. 67, 68).

Яички могут располагаться в брюшной полости, в паховых каналах, в толще больших половых губ.

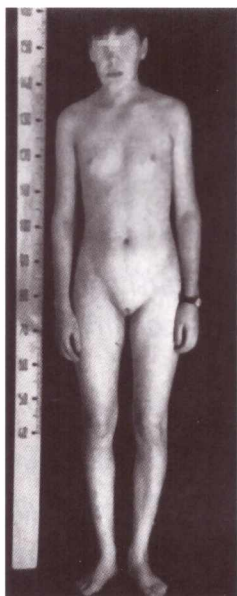


Рис.66. Синдром тестикулярной феминизации у пациента 17 лет (кариотип 46 ХУ). Паспортный пол мужской

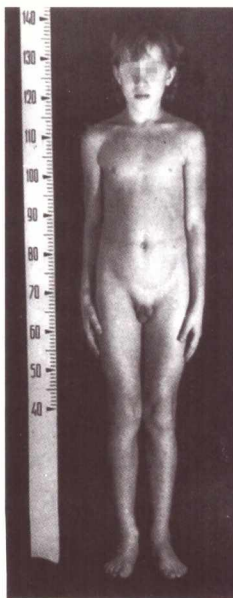


Рис.67. Ложный мужской гермафродитизм – неполная форма у ребенка 13 лет (кариотип 46ХУ). Паспортный пол женский



Рис.68. Наружные половые органы ребенка 8 месяцев с неполной формой ложного мужского гермафродитизма (кариотип 46 ХУ). Паспортный пол мужской

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.

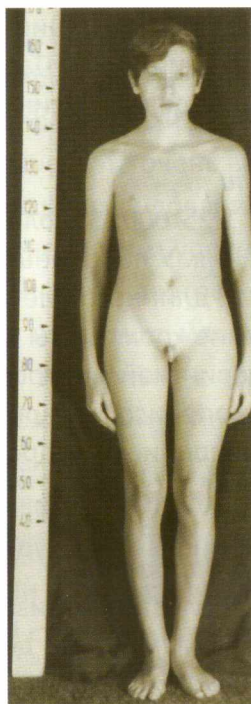


Рис 69. Мальчик 13 лет с первичным гипогонадизмом – последствия эпидемического паротита в 3 года

Вторичный врожденный гипогонадизм

Синдром Кальмана

Синдром Кальмана – наследственное заболевание, описанное F.Kallmann, J. Barrera (1944 г.) Наследование может быть X-сцепленным, аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным. Характеризуется снижением синтеза и секреции ГнРГ, т.е. гипогонадизм при данном заболевании является третичным.

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 лукович или ольфакторного тракта.

Выраженность аноσμии и гипогонадизма может быть различной и варьировать от легких до тяжелых проявлений.

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-Муна-Барде-Бидля

Генетическая природа заболевания неизвестна. Клинически, помимо гипогонадизма отмечаются, пигментная дегенерация сетчатки, син- и 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.

В процессе диагностики гипогонадизма важно не только уточнить факт его наличия, но и определить вариант (первичный или вторичный). Как известно, у взрослых пациентов диагностика базируется на данных клинической картины и изменениях гормонального профиля. Для первичного гипогонадизма взрослых характерно повышенное содержание гонадотропинов в крови, для вторичного – сниженное при низком уровне периферических половых гормонов при обоих вариантах.

Решение этих вопросов у детей, особенно допубертатного возраста, представляет определенные трудности в связи с тем, что отсутствие вторичных половых признаков характерно и для здоровых детей этого возраста, а сроки наступления пубертата очень вариабельны.

К тому же, как показали наши исследования, у детей допубертатного возраста с первичным гипогонадизмом уровень гонадотропных гормонов в крови не повышается. Гипергонадотропинемия, характерную для первичного гипогонадизма у взрослых, можно наблюдать лишь, начиная с пубертатного возраста, т.е. только с того момента, когда между гипоталамо-гипофизарной областью и гонадами начинает функционировать система обратной связи.

В связи с этим в диагностике первичного гипогонадизма у мальчиков допубертатного возраста ведущее значение имеет определение размеров яичек путем пальпации и ультразвукового исследования (УЗИ). У девочек в силу особенностей строения наружных половых органов придается значение размерам яичников (УЗИ органов малого таза).

При вторичном гипогонадизме у детей любого возраста, как и у взрослых, выработка гонадотропинов снижена.

Для диагностики врожденных форм гипогонадизма необходимы исследование кариотипа, генетическое консультирование. При вторичном гипогонадизме целесообразна визуализация гипоталамо-гипофизарной области – МРТ с контрастированием.

Лечение гипогонадизма

Выбор медикаментозной терапии при гипогонадизме определяется его вариантом: первичный или вторичный.

Взрослым при первичном гипогонадизме сразу после установления диагноза назначается постоянная терапия препаратами половых гормонов. Пациентам, имеющим мужской паспортный пол, рекомендуется применение препаратов тестостерона, лицам с женским паспортным полом – эстрогенные препараты в комбинации с гестагенами.

Однако детям с первичным гипогонадизмом эта терапия может быть назначена лишь при достижении ими прогнозируемого роста (обычно не ранее 16-17 лет). В противном случае создается высокий риск раннего закрытия зон роста с формированием низкорослости.

Существуют следующие формы выпуска препаратов тестостерона: оральные, трансдермальные (гели и пластыри), инъекционные, импланты. Наиболее часто используются следующие тестостеронсодержащие средства:

- ✓ сустанон -250 вводится 1 раз в месяц в/м по 1,0,
- ✓ омнадрен -250 вводится 1 раз в месяц в/м по 1,0,
- ✓ небидо – в ампуле 1000 мг тестостерона в 4 мл касторового масла; вводится 1 раз в 3 месяца,
- ✓ андрожель – тестостерон 1% по 2,5 и 5,0 гр. в 1 пакетике (1 доза наносится 1 раз в день на кожу),
- ✓ андродерм (2 мг и 4 мг) – в виде пластыря,
- ✓ импланты тестостерона (100 мг и 600 мг) – п/к каждые 4-5 мес.

Важно подчеркнуть, что в последние годы европейские андрологи при лечении гипогонадизма у мужчин отдают предпочтение препаратам тестостерона в виде гелей и пластырей, поскольку эти формы обеспечивают равномерное поступление препарата в кровь, что соответствует физиологическим условиям. В отличие от названных форм инъекционные препараты создают эпизоды пиковых концентраций медикамента в крови, что вызывает угнетение сперматогенеза, последующее же снижение уровня экзогенного тестостерона в крови приводит к появлению у мужчин вегетативных расстройств, характерных для климактерического синдрома.

В связи с этим имеются рекомендации о том, что инъекционные препараты тестостерона следует использовать только с контрацептивной целью.

Препараты эстрогенов также производятся в виде гелей, пласты-

рей, 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 СШТ заместительной терапии препаратами эстрогенов должно предшествовать длительное – до достижения приемлемого роста применение препаратов человеческого гормона роста в дозе 50 мкг/кг/сут (0.14 МЕ/кг/сут), что соответствует 1.4 мг/м²/сут (4.3 МЕ/м²/сут).

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 (Нон-овлон, Новинет, Три-регол, Регулон, Ригевидон и др. по 1 таблетке с 1 по 21 число каждого месяца).

Тактика врача при гермафродитном строении наружных гениталий

Следует отметить, что невозможно перечислить перечень лечебных мероприятий при каждом варианте интерсексуализма, но существуют некоторые общепринятые положения.

Диагностику состояния и коррекцию наружных половых органов в соответствии с выбранным полом согласно рекомендациями Money целесообразно завершить до двухлетнего возраста ребенка.

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, эн-

докринологических, генетических и социологических. Важно помнить, что в подавляющем большинстве случаев целесообразно присвоение ребенку женского паспортного пола, что значительно облегчает хирургическую коррекцию наружных гениталий, а также медицинскую и социальную адаптацию ребенка.

Очень важно выработать у окружающих ребенка людей убежденность в правильности выбора решения относительно половой принадлежности ребенка. Дело в том, что в 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 правильности выбранного решения, то при общении с ребенком у них формируются определенные 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.

Однако в некоторых случаях при однозначной мужской психосексуальной ориентации и наличии анатомических предпосылок, в связи с чем изменение пола на противоположный становится невозможным, можно после подготовки ребенка тестостероном (для увеличения полового члена) произвести коррекцию наружных гениталий: выпрямление фаллоса с экстирпацией «хорды» и влагалища и последующей уретропластикой, а также имплантацию искусственных яичек.

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 рекомендуется не клиторэктомия, а клиторотомия, поскольку доказано участие клитора в формировании оргазма у женщин.

Необходимую в ряде случаев пластику влагалища следует производить не ранее пубертатного возраста.

Лечение вторичного гипогонадизма

У мальчиков при вторичном гипогонадизме лечение назначается с момента установления диагноза. Показано применение препаратов человеческого хорионического гонадотропина: профази, хорионический гонадотропин, человеческий гонадотропин, хумигон и др. Препарат вводится в/м 2 раза в неделю курсами по 2 месяца с перерывами между

ними в 2 недели в разовых дозах с учетом возраста:

2-5 лет – 250-500 МЕ

5-7 лет – 500-750 МЕ

7-10 лет – 750-1000 МЕ

10-15 лет – 1000-1500 МЕ

старше 15 лет – 1500-3000 МЕ

У мужчин при нарушениях сперматогенеза назначается один из препаратов фоллитропина, например, пурегон в/м или п/к в дозе 150 МЕ 3 раза в неделю.

У девочек, страдающих вторичным гипогонадизмом, в связи с неработанностью схем лечения гонадотропными препаратами, как правило, используется циклическая бигормонотерапия, которую начинают при достижении прогнозируемого роста (обычно не ранее 15-16 лет).

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. Тестостерикоз

4. Неполные формы ППР

4. 1. Изолированное пубархе

4. 2. Изолированное телархе

Истинное 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 (гамартомой, 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. В дальнейшем развитие грудных желез может достигнуть I – III степени по Таннеру. Половое оволосение как первый признак истинного ППР у девочек встречается редко и в основном наблюдается в случаях, когда заболевание манифестирует в возрасте 6 – 7 лет.

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 аспе, вторичное оволосение, специфическое потоотделение, грубеет голос. Формируется мужская архитектура 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 нарушение 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. Появлению *menses* нередко предшествует выделение обильных белей, что обычно врачами не расценивается как возможный дебют ППР.

У мальчиков появлению полового оволосения может предшествовать увеличение пениса.

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 несхарным 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, необходимо, наряду с

клиническим обследованием, включающим осмотр девочек гинекологом и пальпацию testis у мальчиков, использовать 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, высокорослым детям для исключения ППР необходимо исследование костного возраста, который при истинном ППР всегда опережает паспортный.

Уточнить наличие ППР у высокорослых детей можно, оценив размеры гонад. Для истинного ППР, как уже отмечалось выше, характерно двухстороннее увеличение последних.

Подтверждением истинных форм ППР во всех случаях – как типичных, так и субклинических, является обнаружение высоких концентраций обоих или одного из гонадотропных гормонов в крови (ЛГ и ФСГ). У менструирующих девочек это исследование необходимо проводить в раннюю фолликулиновую стадию – на 5 – 6 день цикла.

Во всех случаях истинного ППР у детей следует также определять уровень половых гормонов в крови, который у детей обоего пола повышен.

Необходимо отметить, что исследование гормонального статуса не должно ограничиваться только определением гонадотропных и половых гормонов. У всех девочек с изолированным увеличением грудных желез для исключения синдрома гиперпролактинемии необходимо исследовать также концентрацию пролактина в крови. Исследование должно проводиться в трех пробах крови, взятых утром натощак с интервалом 7 – 14 дней. О синдроме гиперпролактинемии свидетельствует дважды выявленное повышение уровня пролактина выше 23 мкг/л (700 мЕд/л).

У мальчиков с ППР по изосексуальному типу при выявлении высокой базальной концентрации тестостерона в крови и у девочек с признаками вирилизации для исключения ВДКН и опухоли надпочечников необходимо исследование уровня 17-ОН прогестерона и проведение пробы с дексаметазоном (преднизолоном), а также УЗИ надпочечников. Кроме того, детям обоего пола при появлении признаков истинного ППР обязательно исследование концентрации ТТГ, что помогает исключить синдром Ван – Вика – Грамбаха.

Синдром Ван-Вика-Грамбаха может развиваться у детей при первичном гипотиреозе, сопровождающемся гиперпролактинемией. Предполагается, что увеличение выброса аденогипофизом пролактина проис-

ходит вследствие гиперпродукции гипоталамусом тиротропинрилизинг гормона (синдром «перекреста»). При этом в допубертатном возрасте отмечаются преждевременное половое созревание, галакторея, менометроррагия. При лабораторном обследовании выявляют сниженный уровень тироксина, трийодтиронина, повышенные уровни ТТГ, ЛГ и/или ФСГ, а также ПРЛ. Применяют заместительную терапию тиреоидными препаратами, по показаниям – агонисты дофамина.

Подтверждением церебральной формы истинного ППР является обнаружение органической патологии ЦНС. Выявление последней должно производиться с участием детского невропатолога, при необходимости – и нейрохирурга. Перечень обязательных методов исследования должен включать: МРТ гипоталамо-гипофизарной области с контрастированием, 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 – Диферилином 0,1.

Методика проведения пробы

Исследуют исходный уровень ЛГ и ФСГ в крови. Затем подкожно вводится диферилин 0,1 мг, после чего образцы крови берутся повторно через 1 и 4 часа. Об истинном ППР свидетельствует повышение концентрации ЛГ и/или ФСГ во 2-ой и/или 3-ей пробе крови более чем в 1,5-2 раза.

Таким образом, при подозрении на наличие у ребенка истинного ППР необходимо назначение специального обследования, которое должно производиться в определенной последовательности (схемы 5,6).

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.

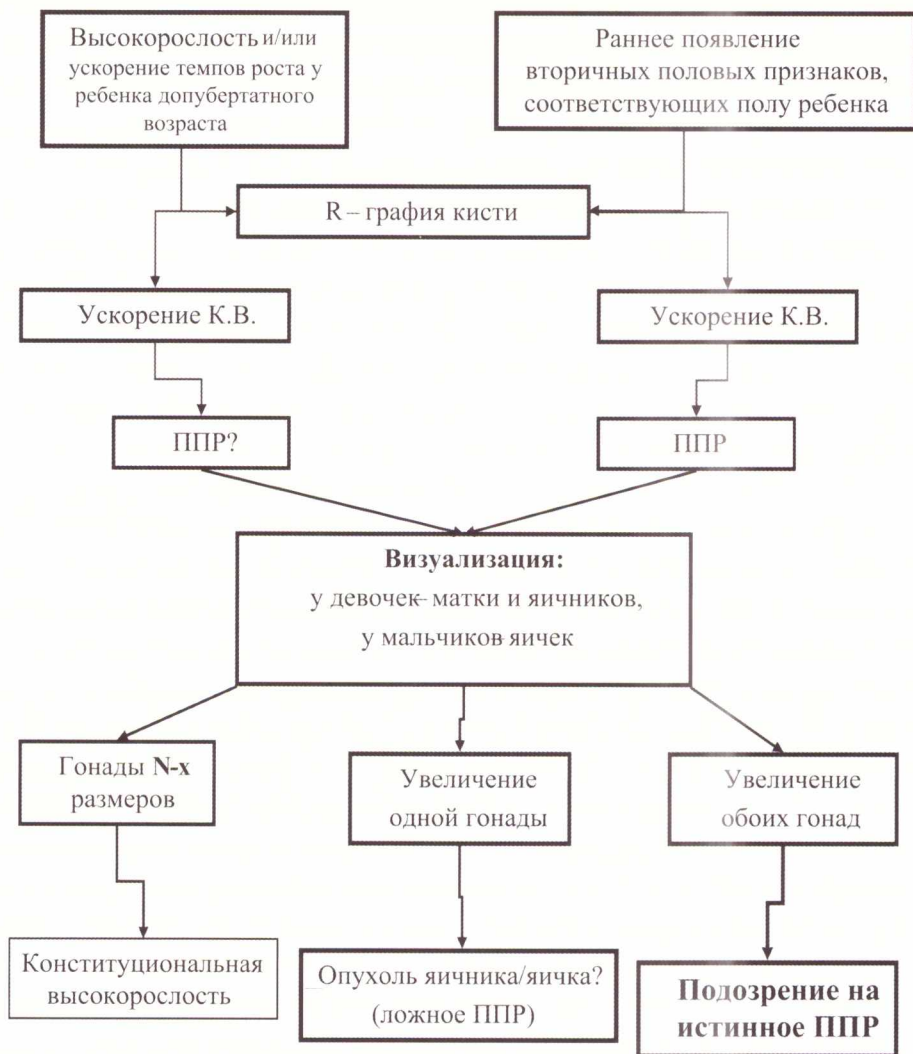


Схема 5. Алгоритм обследования детей с подозрением на ППР

Для ингибирования выработки гонадолиберина предлагаются три группы препаратов: суперагонисты гонадолиберина, гестагены, дериваты тестостерона (табл 25).

Ранее (до 2000 г) в Казахстане для лечения детей с истинной формой ППР широко использовались препараты из группы гестагенов: ципротерон ацетат, позже – андрокур (ципротерон).

Изучение отдаленных результатов применения препаратов этой группы свидетельствует о том, что они недостаточно подавляют ускоренные

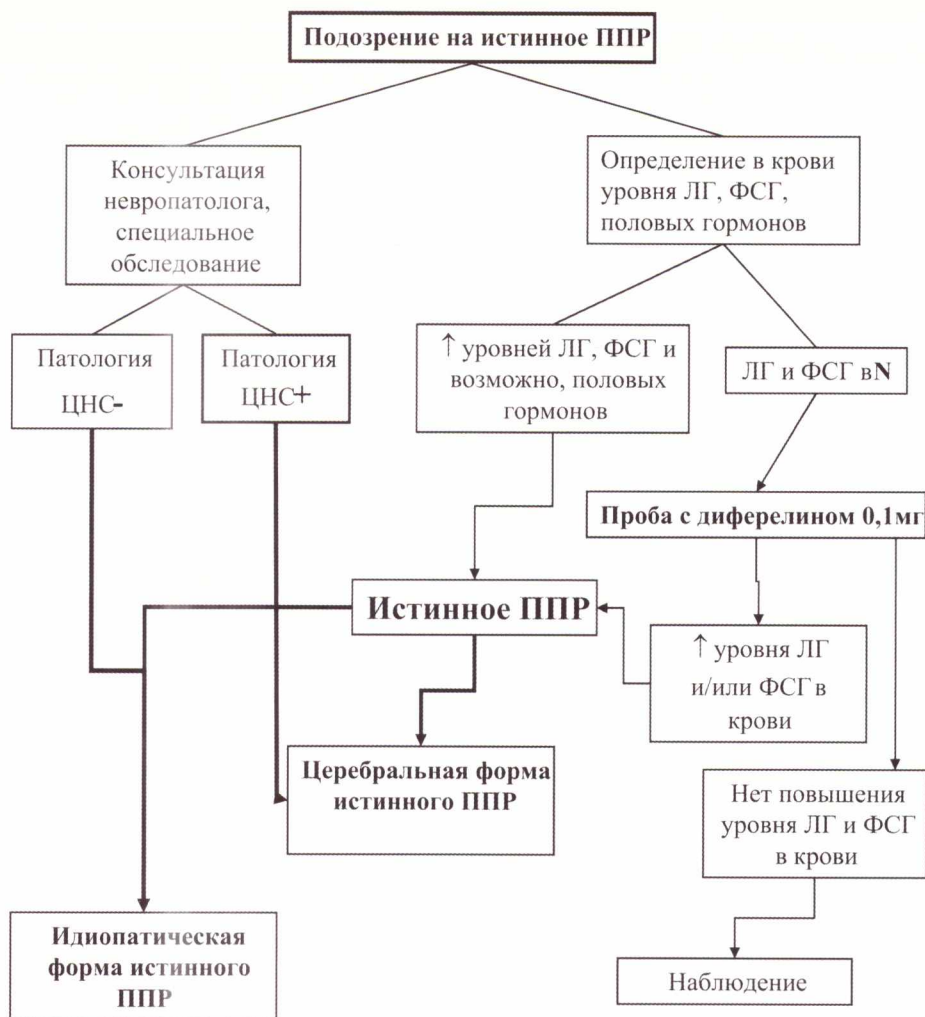


Схема 6. Обследование детей с подозрением на истинное ППР

при истинном ППР темпы окостенения и таким образом не предупреждают формирования низкорослости.

Немаловажно также, что данные препараты эффективны только при применении у детей в возрасте до 6 – 7 лет. В дальнейшем их использование даже в большой дозе неэффективно. Кроме того, по данным литературы гестагены имеют серьезный побочный эффект. Речь идет об их способности подавлять функцию коры надпочечников, что при превышении дозы или резкой отмене препарата может привести к развитию криза острой надпочечниковой недостаточности.

Таблица 25. Ингибиторы секреции гонадолиберина и гонадотропинов

Медикаментозная терапия истинного ППР

Группы препаратов	Суперагонисты гонадолиберина	Гестагены	Дериваты тестостерона
Препараты средние дозы	• бусерлин (супре-факт) 600-1800 мкг/сут. интраназально в 2-3 приема • нафарелин (синарел) 800-1600 мкг/сут. интраназально в 2 приема	• ципрогерона ацетат (андрокур) 50—100 мг/м² энтерально в 1 прием	• даназол (лановал. данол) 100—400 мг/сут. энтерально 1 прием
	• трипторелин (декапептил-депо, диферелин) 50—100 мкг/ кг в/м 1 раз в 4 нед. • лейпрореллин (люпрон-депо) 300 мкг/кг в/м 1 раз в 4 нед.	• медроксипрогестерона ацетат (депо-провера) 100-200 мг в/м 1 раз в 2 нед.	
Контроль адекватности дозы	• Обратное развитие вторичных половых признаков • Стабилизация темпов окостенения: Δ «костного» возраста / Δ хронологического возраста S1 • Нормализация уровней ЛГ. 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 пролонгированным 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).

Диферилин 3,75 мг при истинном ППР вводится внутримышечно 1 раз в 28 дней из расчета 50–100 мкг/кг массы на инъекцию. Обычно детям весом менее 30 кг вводят половину (1,875 мг), более 30 кг – всю ампулу. С целью предупреждения меноррагии после первой инъекции девочкам рекомендуется на 14 дней назначить внутрь андрокур в дозе 25 – 50мг. Лечение Диферилином 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 трипторелином 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 существующим рекомендациям), как правило, не удастся. 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 трипторелина у детей с истинным ППР следует ориентироваться не только на паспортный возраст ребенка, но и на показатели его костного возраста и степень развития вторичных половых признаков. Учитывая собственный опыт и принимая во внимание данные литературы, мы считаем, что при необходимости лечение истинного ППР трипторелином может продолжаться до 11 – 12-летнего возраста.

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 – хорион-эпителиомы, гепатомы, тератомы, герминомы.

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 сил:

- ✓ внутрибрюшное давление,
- ✓ лютеинизирующий гормон плода,
- ✓ хорионический гонадотропин матери,
- ✓ андрогены 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.

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.

Клинически крипторхизм проявляется рядом признаков. Помимо отсутствия одного или обоих яичек в мошонке, обращает на себя внимание недоразвитие мошонки: всей – при двухстороннем крипторхизме, 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 70, 71).

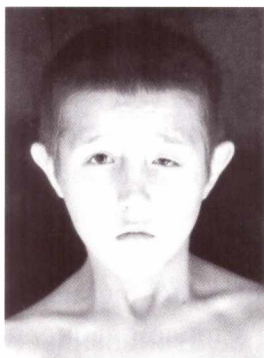


Рисунок 70. Признаки дизгенеза у 10-летнего мальчика с крипторхизмом

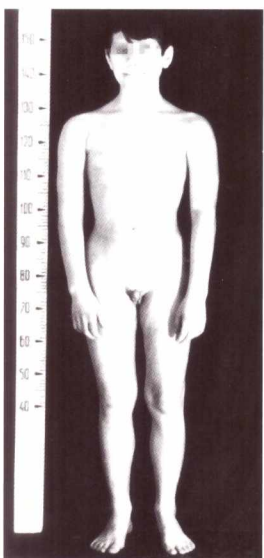


Рисунок 71. Двухсторонний крипторхизм у мальчика 13 лет

При гистологическом исследовании задержанных тестикул изменения в них обнаруживаются уже в 6-месячном возрасте детей. Отмечается уменьшение размеров семенных канальцев, снижение числа сперматогоний, 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 пубертатном 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 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

Низведение яичек должно быть осуществлено до достижения ребенком двухлетнего возраста. Длительное высокое стояние testis из-за сдавления окружающими тканями и более высокой температуры в них по сравнению с мошонкой может привести к необратимым дегенеративным изменениям и развитию в последующем гипогонадизма и бесплодия.

Терапия крипторхизма может быть консервативной и оперативной.

Консервативная терапия заключается в проведении месячного курса в/м инъекций препаратов хорионического гонадотропина (человеческого – ХГЧ, профази и др.). Препарат вводится в/м два раза в неделю в следующих разовых дозах в зависимости от возраста ребенка:

Возраст	Доза
2-5 лет	250-500 МЕ
5-7 лет	500-750 МЕ
7-10 лет	750-1000 МЕ
10-15 лет	1000-1500 МЕ
старше 15 лет	1500-3000 МЕ

Показаниями к оперативному низведению testis являются: любой вариант эктопии, ущемление яичка в грыжевом мешке, боли в области задержанного яичка, неэффективность консервативной терапии.

Ведение больных после низведения яичка заключается в ежегодном проведении до достижения 10-летнего возраста одного месячного курса терапии препаратами хорионического гонадотропина.

Появление на фоне такой терапии частых эрекций, увеличение размеров полового члена указывает на сохранную андрогенную функцию низведенных яичек и является сигналом к прекращению лечения

Гинекомастия

Гинекомастия – увеличение грудных 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, тестикулярной феминизации, болезнях печени, истинном гермафродитизме, приеме некоторых лекарств и наркотиков.

Патологическая гинекомастия при синдроме Кляйнфельтера и 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. 72).



Рисунок 72. Мальчик 15 лет с неполной формой тестикулярной феминизации

Лекарственную гинекомастию может вызвать применение эстрогенов, препаратов, усиливающих секрецию эндогенных эстрогенов, антиандрогенов, ингибиторов АПФ, антагонистов кальция, наркотиков и 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 кар-

тине имеются синдромы, указывающие на наличие гипогонадизма, интерсексуализма 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.

Глава 5

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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. 73).

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 непроницаема для материнских Т3 и Т4. Также плацента непроницаема 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).

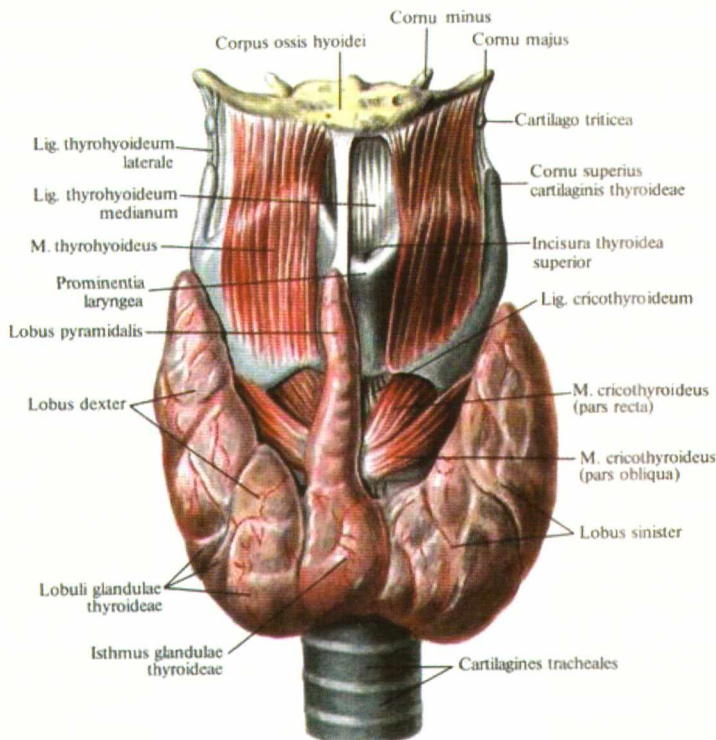


Рисунок 73. Щитовидная железа

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 ТЗ 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. 74).

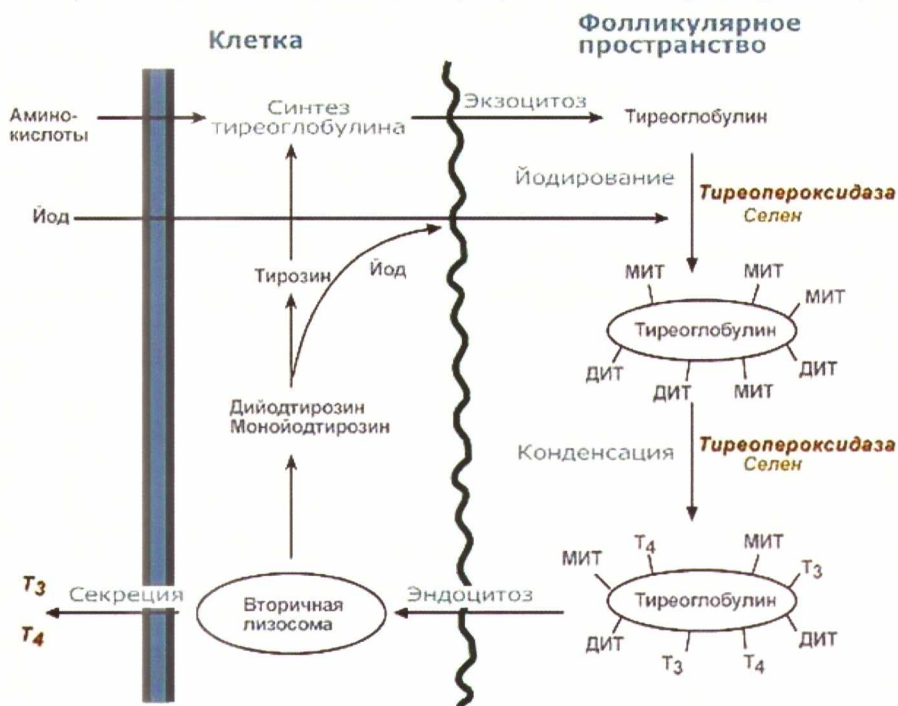


Рис.74. Биосинтез тиреоидных гормонов *

*МИТ – монойодтирозин, ДИТ – диийодтирозин

Синтез и секреция Т4 и Т3 подавляются многими веществами. Их называют струмогенными, поскольку снижение выработки Т4 и Т3 сопровождается увеличением секреции ТТГ, что и 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 у Т4. Следовательно, 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 дейодирования в тироцитах.

Регуляция функции щитовидной железы осуществляется на всех уровнях гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы (рис. 75.).

Продуктом гипоталамо-гипофизарного звена является ТТГ, секретлируемый тиреотропными клетками гипофиза. ТТГ стимулирует пролиферацию тироцитов, а также синтез тиреоглобулина и продукцию Т4 и Т3.

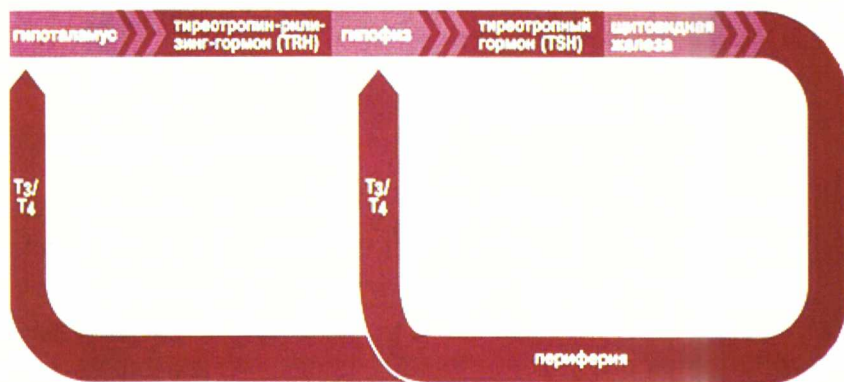


Рисунок 75. Регуляция функции щитовидной железы. Система регулирования

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. 26).

Таблица 26. 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 обмена 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 итальянцем 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. Н. 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 8:1 000 000. 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 и HLA-DR3. 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.

Рекомендуется оценку размеров щитовидной железы производить по классификации ВОЗ, 2001.

Степень 0 – зоба нет

Степень 1 – размеры долей больше дистальной фаланги большого пальца, зоб пальпируется, но не виден

Степень 2 – зоб пальпируется и виден на глаз

Однако 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 развиваться 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 высушенного 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 K внутри клеток с развитием гипокалиемии.

Для ДТЗ характерно повышенное систолическое АД, что ведет к 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 преобладающим признаком обычно является поражение сердца: сердечная недостаточность, выраженные нарушения ритма – экстра-

систолия, пароксизмальная тахикардия, мерцательная аритмия и др.

Нередко ДТЗ сопутствует тиреотоксическая офтальмопатия. Считают, что патогенетической основой офтальмопатии является аутоиммунный процесс, поражающий ретробульбарную клетчатку и глазодвигательные мышцы. В глазодвигательных мышцах развивается отек из-за накопления в межклеточном пространстве гликоаминогликанов, 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, инъектированность конъюнктивы, симптом Дельримпля – широкое раскрытие глазных щелей, 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 развиваться и в отсутствие признаков ДТЗ. У взрослых мы неоднократно наблюдали наличие офтальмопатии при гипотиреозе.

В общем анализе крови обычно отмечают 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 (анти tireоидных) препаратов назначают метимазол (мерказолил), тиамазол (тирозол), производное тироурацила (пропилтиоурацил, пропицил). 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. Пропицил кроме того тормозит периферическую конверсию Т4 в Т3.

Анти tireоидная терапия начинается с максимальной дозы: 1,0 мг/кг/сут в 3 приема мерказолила или тирозола и 5-10 мг/кг/сут в 3 приема пропицила.

Из β -адреноблокаторов применяют анаприлин и обзидан в дозе 1-3 мг/кг/сут каждые 6-8 часов.

Обычно клиничко-лабораторное улучшение состояния ребенка (эутиреоз) наступает через 3-4 недели. Это позволяет начать снижение дозы и тиреостатика, и β -адреноблокатора, а также одновременно назначить один из препаратов левотироксина (L-тироксин, эутирокс). Последние добавляются в целях профилактики зобогенного эффекта тиреостатиков при. Такая схема носит название «блокируй и замещай».

Доза тиреостатика снижается постепенно – на 5 мг 1 раз в неделю. Путем ее снижения доходят до предполагаемой поддерживающей дозировки (обычно 2,5-3 мг), которую ребенок должен получать в течение 2-3 лет.

Доза β -адреноблокатора тоже снижается постепенно, примерно через 6 недель от начала терапии его можно отменить.

Параллельно производится санация очагов инфекции, по показаниям назначается седативная терапия.

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 ана-

лиза крови: при использовании максимальных доз – не реже 1 раза в неделю, далее – не реже 1 раза в месяца.

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 развиваться рецидив заболевания, что служит показанием к проведению хирургического лечения. Производят субтотальную субфасциальную резекцию щитовидной железы. Кроме того, показаниями к оперативному лечению являются: большие размеры зоба, невозможность проведения консервативной терапии из-за побочных действий тиреостатика, недисциплинированность больного.

Лечение радиоактивным йодом, широко применяющееся за рубежом у взрослых, в детском возрасте не используется в силу неизученности вопроса.

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 осложнение может развиваться 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.

Клиническая картина

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 развиваться 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, гиперкальциемия, повышение активности печеночных ферментов) отражают тяжесть развивающихся органных нарушений.

На ЭКГ выявляются синусовая тахикардия, увеличение амплитуды зубцов QRS и Т, 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 применять другие глюкокортикостероиды (преднизолон или дексаметазон).
3. В целях регидратации используются 0,9% раствор 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

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 20 000-50 000. 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 1 000 новорожденных. В неэндемичных по зобу зонах ВГ встречается с частотой не более 1 случая на 3 000-4 000 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, гестозов, 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 сро-

ки 15-17 и 24-32 недели, являющиеся периодами максимальной тиреоидной активности.

Изменение структуры фетальной щитовидной железы сопровождается 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 картина ВГ

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.

Между тем насторожить врачей в отношении возможного гипотиреоза у этих детей должны сведения о переносимости 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 ВГ 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, ко-

торое 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 76, 77, 78, 79).



Рисунок 76. Ребенок 7 мес с первичным врожденным гипотиреозом

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.



Рисунок 77. Ребенок 1 года 1 месяца с первичным врожденным гипотиреозом



Рисунок 78. Ребенок 5 лет с первичным врожденным гипотиреозом, рожденный матерью с эндемическим зобом 2 степени



Рисунок 79. Ребенок 5 лет с первичным врожденным гипотиреозом

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 чувствительность к холоду, АД обычно снижено. Нередко определяется расширение границ сердца в поперечнике, что объясняется наличием интерстициального отека. На ЭКГ отмечается синусовая брадикардия, снижение зубцов Р, R, Т, замедление внутрисердечной, предсердно-желудочковой, внутривентрикулярной 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 (синдром Ван-Вика-Грамбаха).

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 могут быть задержка роста, запоры, брадикардия. Наличие у ребенка упорных запоров иногда является основанием для ошибочной диагностики болезни Гиршпрунга.

При первичном приобретенном гипотиреозе клиника аналогична. Причиной его являются хронический аутоиммунный тиреоидит, операции на щитовидной железе, лучевая терапия опухолей шеи, применение антигипотиреоидных 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 гормонсинтеза 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-оптическая 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 T_4 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 1 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 T_4 .

О вторичном гипотиреозе свидетельствуют низкий уровень и ТТГ, и T_4 в крови.

Лечение гипотиреоза

Ранняя диагностика ВГ гипотиреоза обеспечивает своевременность терапии и благоприятный прогноз для здоровья и развития ребенка. Базисными средствами в лечении ВГ являются тиреоидные препараты. Еще 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 препараты левовращающего изомера тироксина – Левотироксин натрий тиреоидные. 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 – L-тироксин и эутирокс.

Терапия 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 – поддержать 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 27.

Таблица 27. 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 T_4 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 T_4 . Последний при правильно подобранной дозировке достигает нормы уже через 2 недели от начала лечения.

Для оценки адекватности поддерживающей дозы препарата контроль уровней ТТГ и свободного T_4 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., частота АИТ в структуре зоба у детей от 8 до 15 лет составляет 34.2%. По мнению Касаткиной Э.П. 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 анти-

тела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе (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 Ашкенази-Гюртле.

Второй вариант цитогрaмм 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 щитовидной железы 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 диаг-

ностической ценностью обладают только высокие концентрации анти-тиреоидных 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, диагностическая 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 анти-тиреоидных 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» экоструктуру 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 узловое образования (очаговая лимфо-, плазмочитарная инфильтрация). Дегенеративные изменения фолликулярного эпителия с расширением фолликулов, гипертрофия долек с фиброзными изменениями стромы также 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, назначаемые с заместительной и иммунокорректирующей целью (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.

В случаях хаситоксикоза, применение антитиреоидной терапии нецелесообразно, поскольку возникновение синдрома тиреотоксикоза при АИТ связано с разрушением тиреоцитов (а не с повышением их функциональной активности). Рекомендуется использование лишь β -блокаторов.

Йоддефицитные заболевания

Йоддефицитные заболевания – 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, йоддефицитные заболевания следует рассматривать как состояния, в основе которых лежит дефицит тиреоидных гормонов. Эксперты ВОЗ выделяют следующие проявления йоддефицитных состояний (таблица 28).

Таблица 28. Спектр проявлений йоддефицитных состояний

Период жизни	Потенциальные нарушения
Плод	✓ Аборты, мертворождения ✓ Врожденные аномалии ✓ Повышенная перинатальная смертность ✓ Эндемический неврологический кретинизм: умственная отсталость, глухонмота, 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 радиоактивного йода при ядерных катастрофах ✓ Нарушение когнитивных функций ✓ Нарушения умственного и физического развития

Наиболее видимым проявлением дефицита йода является наличие зоба, а более всего подвержены йодному дефициту дети пубертатного возраста. В связи с этим эксперты ВОЗ (1994 г.) в качестве одного из главных критериев при оценке тяжести йодного дефицита в регионе предлагают использовать частоту встречаемости зоба у детей пубертатного возраста (табл. 29).

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 щитовидной железы, превышающие размеры дистальной фаланги большого пальца обследуемого. Наличие зоба обычно верифицируется проведением УЗИ.

Эндемический зоб – это не простое увеличение размеров щитовидной железы. По определению Зельцера М.Е.: «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».

Таблица 29. 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	

Функциональное состояние щитовидной железы при эндемическом 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 80.

Ведущую роль в формировании зоба играют местные или аутокринные ростовые факторы (АРФ). К последним относятся: 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.

Так, Кобзарь Н.Н. в 1995 г. в очаге умеренного йодного дефицита – в г. Алматы зоб был обнаружен у беременных с частотой 30,4%. Ею было установлено, что для беременных с эндемическим зобом характерно

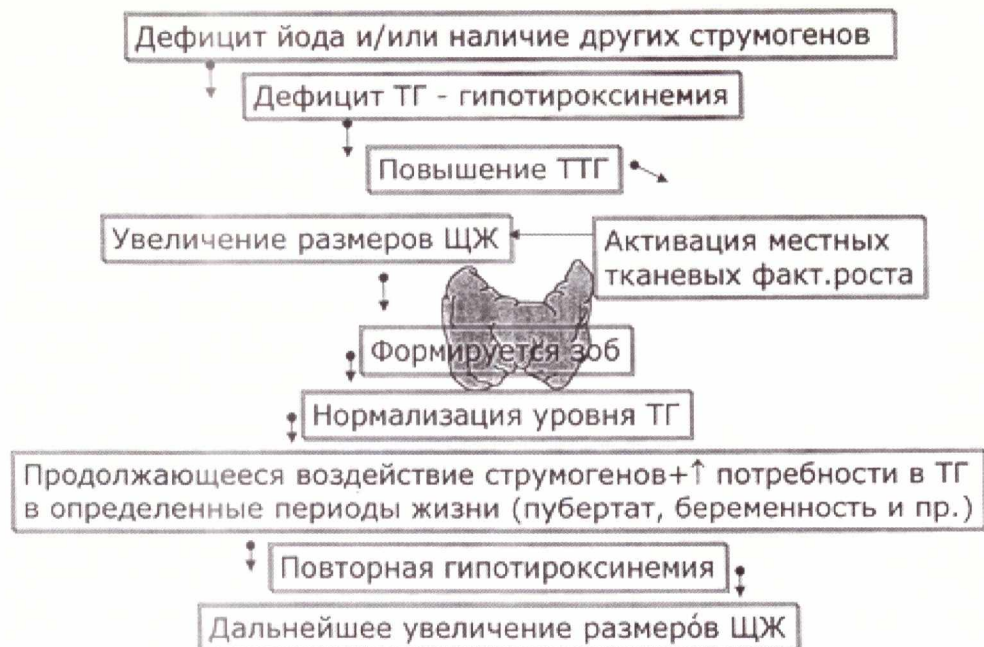


Рисунок 80. Патогенез формирования и функциональное состояние зоба

снижение в крови уровней общих и свободных фракций Т4 и Т3, чему сопутствовало учащение у них случаев железодефицитной анемии, экстрагенитальных заболеваний, ранних и поздних гестозов, угрозы прерывания беременности, аномалий родовой деятельности.

Нами показано, что наличие эндемического зоба у беременных оказывает выраженное негативное влияние на тиреоидную функцию новорожденных, вызывая у них увеличение частоты ВГ, снижая иммунитет, вызывая задержку в нервно-психическом развитии.

По нашим данным, частота зоба у детей в очагах выраженного йодного дефицита – Маркакольском и Катон-Карагайском районах Восточно-Казахстанской области Казахстана по данным ультразвукографии достигала 89-90%. В Катон-Карагайском районе выявлено 5 случаев неврологического кретинизма (Базарбекова Р.Б., 1996).

Мы полагаем, что влияние хронической йодной недостаточности на здоровье женщин детородного возраста и детей осуществляется следующим образом (схема 7).



Схема 7. Механизмы неблагоприятного влияния хронической йодной недостаточности на здоровье беременных женщин и детей раннего возраста

Профилактика 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 стромогенных 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 потребности 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 препубертатного возраста – 100 мкг/день
- ✓ подростки – 200 мкг/день
- ✓ взрослые – 150 мкг/день
- ✓ беременные и кормящие – 200 мкг
- ✓ дети грудного возраста получают йод с молоком матери.

Диагноз эндемического зоба устанавливается в йоддефицитной местности при наличии диффузного увеличения щитовидной железы после исключения аутоиммунного тиреоидита и других заболеваний.

Лечение эндемического зоба

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.

Глава 6

ТИМОМЕГАЛИЯ

Тимомегалия (лат. thymus – тимус; megalia – увеличение) – это состояние, при котором отмечается значительное увеличение размеров вилочковой железы.

Сведения о частоте тимомегалии различны. По данным А. В. Тяжкой, тимомегалия встречается у 12,8% детей раннего возраста; Ю. П. Ткаченко приводит показатель 29,9%; Ш. Г. Гусейнов – 37,1%. В возрастной группе 5-7 лет удельный вес тимомегалии снижается, достигая уровня 3,1-4,3%. У мальчиков увеличение вилочковой железы встречается в 1,5-2 раза чаще.

Тимус располагается в верхнем отделе переднего средостения за грудиной в области *trigonum thymicum* и состоит из двух асимметричных, неодинакового размера, уплощенных в переднезаднем направлении долей, окруженных капсулой и связанных между собой рыхлой соединительной тканью.

Форма вилочковой железы в детском возрасте чаще напоминает пирамиду. Верхняя граница тимуса обычно проходит на 2,0-2,5 см выше рукоятки грудины. Правая доля чаще лежит несколько выше левой. Задняя поверхность примыкает к трахее и крупным кровеносным сосудам. Нижний полюс правой доли находится между верхним краем IV и нижним краем V ребер, а левый – между нижним краем III и верхним краем IV. Наружные границы органа выходят за пределы грудины справа на 0,5-2,0 см, слева – на 1,0-2,5 см.

Масса тимуса у детей в норме приведена в табл.30.

Таблица 30. Масса тимуса и содержание паренхимы у детей различного возраста

Возраст, годы	Общая масса, г	Количество паренхимы, г
Новорожденные	15,15 (7,29-25,50)	11,92 (5,30-20,14)
1-5	25,68 (8,00-48,00)	19,82 (4,48-37,49)
6-10	29,42 (13,00-48,00)	21,88 (7,99-35,71)
11-15	29,41 (19,00-43,32)	20,97 (13,05-31,58)

По современным воззрениям тимус является одним из центральных органов иммунной системы (другим является костный мозг). Он является своего рода «академией» для «обучения» «новорожденных» лимфоцитов: 70% всех лимфоцитов, продуцирующихся в костном мозге, проходят «обучение» в этом органе, в связи с чем они получили название

Т-лимфоцитов (остальные 30% проходят такое «обучение» в костном мозге – В-лимфоциты).

Обычно увеличение вилочковой железы обнаруживается случайно – на рентгенограммах органов грудной клетки, произведенных по поводу заболеваний органов дыхания. В связи с этим следует помнить, что тень вилочковой железы может быть видна на рентгенограмме органов грудной клетки и у здоровых детей.

Для объективной оценки размеров тимуса существуют различные способы оценки ее размеров. В 1979 г. немецкий ученый J. Gewolb предложил с этой целью использовать кардио-тимико-торакальный индекс (КТТИ). КТТИ вычисляется путем деления ширины кардио-тимической тени (а-б) у места бифуркации трахеи на поперечный размер грудной клетки на уровне купола диафрагмы (А-В) (рис 81.).

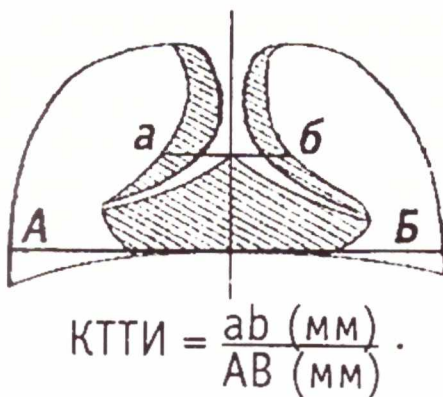


Рисунок 81. Способ оценки размеров тимуса по рентгенограмме органов грудной клетки

Причем, в норме величина индекса, т.е. относительная ширина сосудистого пучка обратнопропорциональна возрасту детей (табл. 31.).

Таблица 31. Показатель КТТИ у здоровых детей

Возраст	Мальчики	Девочки
До 1 месяца	0,35	0,33
1 – 6 месяцев	0,33	0,31
1 год	0,27	0,29
3 – 6 лет	0,26	0,26
7 – 14 лет	0,22	0,23

По данным КТТИ выделяют три степени увеличения вилочковой железы:

I степень – $0,33 < \text{КТТИ} < 0,37$

II степень – $0,37 < \text{КТТИ} < 0,42$

III степень – $\text{КТТИ} > 0,42$

Существует также способ оценки тимуса путем определения вазокардиального индекса (ВКИ). ВКИ – отношение ширины сосудистого пучка на уровне бифуркации трахеи к максимальной ширине сердечной тени, выраженное в % (максимальная ширина сердца – это сумма двух перпендикулярных отрезков, опущенных на срединную линию из максимально удаленных точек сердца слева и справа).

В норме ВКИ составляет 34-58% (в среднем 50%). ВКИ более 60% свидетельствует об увеличении тимуса.

Для практических врачей очень удобно использование следующего метода. Каждую половину грудной клетки на рентгенограмме делят по вертикали на 3 равные части. В норме тень тимуса не выходит за пределы внутренней трети. Если же она определяется в средней трети, говорят о тимомегалии I степени, если в наружной трети, о тимомегалии II степени.

В последние годы для диагностики тимомегалии используется метод ультразвукового исследования, позволяющий высчитать объем и массу тимуса. Объем и масса тимуса высчитываются по формулам:

$V \text{ тимуса} = D (\text{длина}) \times Ш (\text{ширина}) \times 0,5$

$M (\text{расчетная масса}) \text{ тимуса} = V \times 0,7$

В норме у детей 1-го года жизни $M < 15$. При $M = 15-29,9$ требуется дополнительное обследование. $M \geq 30$ – свидетельство несомненной тимомегалии.

Тимомегалия – полиэтиологическое состояние. Чаще всего увеличение тимуса является **естественной реакцией детского организма на текущую инфекцию**. В этих случаях увеличение тимуса – транзитное состояние, которое исчезает после выздоровления ребенка. Поэтому всем детям, у которых тимомегалия была обнаружена на фоне какой-либо инфекции, через 2 месяца после выздоровления рекомендуется производить повторные рентгенограммы органов грудной клетки.

В ряде случаев увеличение тимуса – **проявление иммунодефицитного состояния** (как врожденного, так и приобретенного). Обычно эти дети очень подвержены простудным заболеваниям, плохо прибавляют

в весе, несколько отстают в нервно-психическом развитии. Данное состояние развивается обычно у детей, матери которых во время беременности перенесли какие-либо инфекции, принимали массивную антибактериальную терапию. В таких случаях положительной динамики размеров тимуса отметить не удастся.

Иногда увеличение тимуса – проявление **тимомы** (опухоль органа). Как правило, при наличии тимомы у детей имеются симптомы сдавления органов средостения: периодические апноэ, остановка сердца, приступы цианоза. Размеры тимуса при этом чрезвычайно велики. Такие дети нуждаются в консультации детского онколога.

Для эндокринологов представляют особый интерес случаи гиперплазии вилочковой железы, обусловленные **хронической надпочечниковой недостаточностью**.

Известно, что даже для здоровых детей раннего возраста характерна относительная слабость коры надпочечников. Лимфатическая же система у них, наоборот, гиперплазирована. Это проявляется преобладанием в лейкограмме у детей до 5 лет лимфоцитов над нейтрофилами, прослеживающейся на рентгенограмме органов грудной клетки тенью вилочковой железы, частой реакцией лимфатических узлов на инфекции.

При наличии же врожденного гипокортицизма, что бывает при общей незрелости детского организма, закономерно появление увеличенного тимуса. Такие дети вследствие недостаточности коры надпочечников вялые, плохо прибавляют в весе, испытывают тягу к соленой пище, плохо переносят интеркуррентные заболевания. Для них характерны гиподинамия, рвота, поносы, в связи с чем они нередко поступают в инфекционные стационары.

В этом случае существенную помощь в диагностике гипокортицизма оказывает выявление у них гиперкалиемии и гипонатриемии, гипокоризолемии.

Установление диагноза хронической надпочечниковой недостаточности требует назначения ребенку постоянной заместительной терапии глюкокортикоидными препаратами.

Приложение 1

Систолическое артериальное давление (СД) у детей в возрасте до 1 года равно:

$$76 + 2n \text{ (n – число месяцев)}$$

У детей в возрасте старше года **артериальное давление** равно:

$$90 + 2n \text{ (n – число лет).}$$

Диастолическое артериальное давление (ДД) составляет:

у детей до года – от 2/3 до 1/2 максимального СД,

у детей старше года – $60 + n$ (n – число лет).

Верхняя граница нормы **систолического артериального давления** – $105 + 2n$,

диастолического артериального давления – $75 + n$.

Нижняя граница **систолического артериального давления** – $75 + 2n$,
диастолического артериального давления – $45 + n$ (n – число лет).

Возраст	Артериальное давление (мм рт. ст.)			
	Систолическое		Диастолическое	
	min	max	min	max
до 2 недель	60	96	40	50
2-4 недели	80	112	40	74
2-12 мес.	90	112	50	74
2-3 года	100	112	60	74
3-5 лет	100	116	60	76
6-9 лет	100	122	60	78
10-12 лет	110	126	70	82
13-15 лет	110	136	70	86

Программа занятий для больных СД1

1. Что такое сахарный диабет 1 типа? Осложнения сахарного диабета
2. Планирование питания при СД1
3. Лечение СД1 инсулином
4. Физические нагрузки при СД1
5. Самоконтроль
6. Как вести себя больному СД 1 в необычных ситуациях (гипогликемии, кетоз и кетоацидоз, присоединение интеркурентных заболеваний, стрессы, путешествия)

Программа занятий для больных СД2

1. Что такое сахарный диабет 2 типа?
2. Планирование питания при СД2
3. Как снизить повышенный сахар крови при СД2
4. Физические нагрузки при СД2
5. Самоконтроль
6. Как вести себя больному СД 2 в необычных ситуациях (гипогликемии, кетоз и кетоацидоз, присоединение интеркурентных заболеваний, стрессы, путешествия)

К каждому занятию преподаватель должен иметь методические разработки.

Методические разработки

Занятие «Что такое СД1? Осложнения СД»

1. **Тема: Что такое СД1? Осложнения СД**
2. Продолжительность: 2 часа
3. Цель занятия: ознакомление пациентов с современными представлениями о природе СД 1 и его проявлениях.
4. Пациент должен знать: симптомы повышенного и пониженного сахара в крови
5. Учебные пособия: доска, маркеры, слайды, проекционная аппаратура.
6. План занятия:
 - 6.1 Знакомство с пациентами.
 - 6.2 Природа болезни

- 6.2.1 Роль поджелудочной железы в организме
- 6.2.2 Роль инсулина в организме
- 6.2.3 Изменения в поджелудочной железе, приводящие к развитию диабета
- 6.2.4 Симптомы диабета 1 типа
- 6.2.5 Осложнения диабета (острые и поздние)
- 7. Контроль полученных знаний с использованием ситуационных задач.

Данное занятие, как и большинство других, должно проводиться в интерактивной форме. Приемлемой методикой является инициированная преподавателем дискуссия. Преподаватель может ее инициировать, задавая поочередно пациентам один и тот же вопрос: «Как Вы думаете, что такое сахарный диабет?». «А Вы?». Каждый из присутствующих ответит по-своему. Многие ответы окажутся неверными. Но всегда найдется как минимум один пациент, который свяжет развитие заболевания с поражением поджелудочной железы и укажет на прекращение выработки в ней инсулина. Преподаватель поддерживает его и предлагает обучающимся рассказать, что такое поджелудочная железа, и для чего она нужна человеку. Причем, он терпеливо выслушивает мнение каждого, кто хочет высказаться. Акцентирует внимание на наиболее правильном ответе. Правильным является тот ответ, в котором прозвучит мысль о том, что поджелудочная железа состоит из так называемых островков, а те, в свою очередь, из β -клеток, вырабатывающих инсулин (рис. 1).



Рисунок 1. Место расположения поджелудочной железы

Далее также путем дискуссии уточняется роль инсулина в организме человека. Пациенты должны уяснить, что в их крови постоянно содержится какое-то количество глюкозы, поступающей в организм с пищей и вырабатываемой в печени. Глюкоза из крови должна попасть в клетки организма, где из нее должна выработаться энергия. Необходимо довести до сведения слушателей, что вхождение глюкозы в клетки осуществляется благодаря инсулину. Именно под влиянием инсулина оболочки клеток человеческого организма становятся проницаемыми для глюкозы (рис. 2).

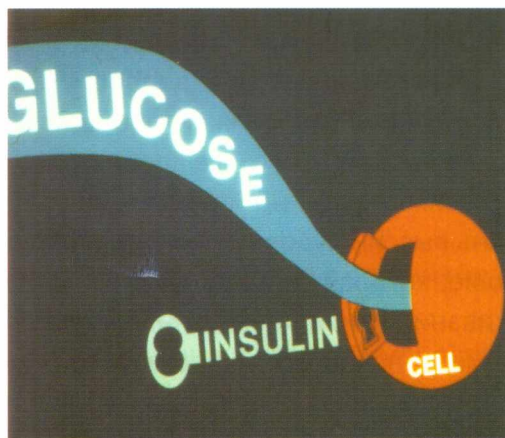


Рисунок 2. Взаимодействие инсулина и глюкозы

Далее пациенты должны понять суть тех изменений в организме, которые вызвали у них развитие диабета 1 типа. С целью более активного восприятия изучаемого материала необходимо опять прибегнуть к дискуссии, для чего можно задать примерно следующий вопрос «Скажите, пожалуйста, что же произошло с Вашей поджелудочной железой?». И опять найдется слушатель, который скажет, что у него В-клетки поджелудочной железы почему-то погибли, что привело к прекращению или значительному снижению выработки инсулина. Отсутствие инсулина привело к нарушению поступления глюкозы внутрь клеток. Она, накапливаясь в кровеносных сосудах, «переполняет» их, что обнаруживается при проведении соответствующего анализа крови. У здорового человека уровень глюкозы (сахара) в крови натощак составляет 3,3-5,5 ммоль/л, через 2 часа после еды – менее 7,8 ммоль/л.

Далее преподаватель может задать следующий вопрос «А как Вы почувствовали свою болезнь?» Ответы окажутся схожими. Все пациенты

укажут, что болезнь начала их беспокоить появлением жажды, частого обильного мочеиспускания, повышенного аппетита, резкого похудания и слабости.

Преподаватель может объяснить появление названных симптомов следующим образом. Обычно почка не пропускает глюкозу в мочу, поэтому у здорового человека сахар в моче отсутствует. Но если уровень глюкозы в крови превышает 8 ммоль/л, она начинает поступать в мочу. Присутствие глюкозы в моче увеличивает ее объем. Мочеиспускание становится частым, обильным. Организм должен компенсировать потерю жидкости, и это приводит к появлению жажды. Наличие слабости связано с нарушением поступления глюкозы в клетки и дефицитом энергии.

Затем преподаватель может задать вопрос «Чем опасен сахарный диабет?». Выслушав ответы, он должен обобщить их и подчеркнуть, что слишком высокие уровни глюкозы в крови приводят не только к появлению указанных симптомов, но и к более серьезным нарушениям. Указывает, что очень высокие уровни глюкозы в крови могут привести к **диабетической коме**, которая сопровождается потерей сознания. В ее основе – обезвоживание и/или повышенная кислотность крови. Перед потерей сознания могут появиться тошнота, рвота и/или боли в животе (прекома). Диабетическая кома опасна для жизни. Она часто случается при появлении сопутствующей болезни, например, гриппа или пневмонии.

Говорит, что состояние, обусловленное низким уровнем глюкозы в крови (ниже 3,8 ммоль/л), носит название **гипогликемии**. Каждый больной диабетом должен уметь распознавать у себя резкое падение сахара в крови. Признаки гипогликемии у разных пациентов могут оказаться разными. В типичных случаях больной испытывает острое чувство голода, потливость, дрожь, возбужден. Очень низкий уровень глюкозы в крови может привести к потере сознания (**гипогликемическая кома**).

Подчеркивает, что если уровень сахара крови остается постоянно высоким в течение нескольких лет, это может привести к осложнениям, связанным с повреждением мелких сосудов. В результате могут появиться серьезные повреждения глаз (ретинопатия, катаракта), почек (нефропатия) и ног (периферическая нейропатия). Эти осложнения можно предотвратить посредством эффективного контролирования уровня глюкозы в крови. Больные сахарным диабетом имеют также склонность к инфарктам и инсультам, гангренам.

Сильным фактором мотивации обучения и проведения самоконтроля является демонстрация фотографий больных, имеющих осложнения.

Занятие «Что такое СД2?»

1. Тема: **Что такое СД2?**
2. Продолжительность: 2 часа
3. Цель занятия: Ознакомление пациентов с современными представлениями о природе СД 2 и его проявлениях.
4. Пациент должен знать: симптомокомплекс, характерный для диабета 2 типа, признаки повышенного и пониженного сахара в крови.
5. Учебные пособия: доска, маркеры, слайды, проекционная аппаратура.
6. План занятия:
 - 6.1 Знакомство с пациентами.
 - 6.2 Природа болезни
 - 6.2.1 Роль поджелудочной железы в организме
 - 6.2.2 Роль инсулина в организме
 - 6.2.3 Факторы, приводящие к неэффективности природного инсулина у больных СД2.
 - 6.2.4 Симптомы диабета 2 типа
 - 6.2.5 Осложнения диабета (острые и поздние)
7. Контроль полученных знаний с использованием ситуационных задач.

Данное занятие проводится аналогично таковому при обучении пациентов с СД1, т.е. в интерактивной форме. После введения обучающий называет факторы, способствующие развитию диабета 2 типа. Акцент делается на неблагоприятную роль избыточного питания, малоподвижного образа жизни, ожирения, реализующих генетическую предрасположенность к заболеванию. Говорится о том, что все эти факторы приводят к неэффективности действия природного инсулина, он теряет способность быть «проводником» глюкозы в клетки. Особенностью диабета 2 типа является то, что несмотря на подъем сахара в крови, симптомов диабета у больного долгие годы может не быть. Болезнь обычно протекает скрыто, и только ожирение, АГ, высокий уровень холестерина в крови могут навести образованного человека на мысль о возможном наличии у пациента диабета 2 типа.

У некоторых больных диабет 2 типа обнаруживается впервые при появлении нарушения зрения, гангрены стоп, поражения почек и др. Демонстрирует слайды с изображением разных вариантов диабетической стопы, отеков на ногах.

Обучающий должен подчеркнуть, что развитие этих осложнений вызвано длительным повышением сахара в крови, что нацелит больного на необходимость добиться нормализации возникших нарушений обмена веществ.

Преподаватель говорит также о том, что при 2-ом типе диабета могут быть и так называемые острые осложнения – гипогликемии вплоть до развития комы, кетоацидотические состояния, развитие которых можно предотвратить неукоснительным выполнением рекомендаций врача.

Задание на дом

Провести анализ собственного состояния, выявить изменения, свидетельствующие о наличии диабета. Преподаватель должен подчеркнуть, что знание этих симптомов поможет больному участвовать в контроле течения диабета.

Занятие «Планирование питания при СД1»

1. Тема: **Планирование питания при СД1**
2. Продолжительность: 2 часа
3. Цель занятия: ознакомление пациентов с принципами планирования питания при СД 1.
4. Пациент должен уметь: самостоятельно планировать свое питание с учетом ситуации.
5. Учебные пособия: доска, маркеры, слайды, проекционная аппаратура.
6. План занятия.
 - 6.1. Для чего человек питается
 - 6.2. Представление о составе пищи (белки, жиры, углеводы), роль каждого компонента.
 - 6.3. Рекомендации АДА.
7. Контроль полученных знаний (составление собственного однодневного меню)

Во введении обучающий говорит о значении питания для человека. Указывает, что пищевые продукты состоят из белков, жиров и углеводов

(Б, Ж, У). При этом У и Ж являются источниками энергии, Б – строительным материалом и в то же время – источниками калорий. Сахароповышающим действием обладают лишь У. Но это не значит, что их следует ограничивать, а Б и Ж употреблять в неограниченных количествах. У. являются главным источником энергии, поэтому пациент с диабетом 1 типа должен получать их в количествах, соответствующих индивидуальной потребности. Злоупотребление Б нежелательно из-за того, что их избыток у больного диабетом оказывает дополнительную функциональную нагрузку на почки, являющиеся одним из наиболее уязвимых органов при диабете. Избыток Ж может вызвать кетоз и кетоацидоз. Подводит пациентов к пониманию того, что каждый пациент должен уметь планировать свое питание с учетом индивидуальной потребности в энергии. Далее излагаются основные положения из рекомендаций АДА по питанию.

После ответов на возникшие вопросы преподаватель предлагает каждому слушателю рассчитать его потребность в энергии, необходимое количество эквивалентов из каждой группы продуктов.

Задание на дом

На основе проведенных расчетов составить собственное недельное меню.

Занятие «Планирование питания при СД2»

1. Тема: **Планирование питания при СД2**
2. Продолжительность: 2 часа
3. Цель занятия: ознакомление пациентов с принципами планирования питания при СД2.
4. Пациент должен уметь: самостоятельно планировать свое питание с учетом выраженности избытка массы.
5. Учебные пособия: доска, маркеры, слайды, проекционная аппаратура.
6. План занятия.
 - 6.1. Для чего человек питается
 - 6.2. Представление о составе пищи (белки, жиры, углеводы), роль каждого компонента.
 - 6.3. Суть белково-растительной диеты
7. Контроль полученных знаний (составление собственного однодневного меню)

Во введении обучающий говорит о значении питания для человека. Говорит о роли для организма каждого пищевого компонента – Б, Ж, У.

Обращает внимание слушателей на то, что все они (или почти все), помимо высокого уровня сахара в крови, имеют избыточную массу, в связи с чем им необходимы определенные ограничения в питании. Указывает, что к ожирению приводит злоупотребление У и Ж, поскольку они обладают высокой энергоемкостью: 1 гр. У при сгорании выделяет 4, Ж – 9 ккал. У обладают также выраженным сахароповышающим действием. В связи с этим они должны поступать в организм только в виде продуктов, содержащих большое количество клетчатки: овощи, кроме картофеля и кукурузы, большинство фруктов и ягод. Так называемые легкоусвояемые углеводы – сладости, изделия из белой муки, каши из белых круп, сладкие напитки должны быть исключены из рациона.

Но это не значит, что Б можно употреблять в неограниченных количествах. Злоупотребление Б нежелательно из-за того, что их избыток у больного диабетом оказывает дополнительную функциональную нагрузку на почки, являющиеся одним из уязвимых органов при диабете. Избыток Ж способствует нарастанию массы тела, у определенной категории пациентов может вызвать кетоз.

Диета, которая показана больным с диабетом 2 типа, носит название белково-растительной. Необходимо представить наиболее распространенный вариант белково-растительной диеты – субкалорийную диету на 1200 ккал, а также таблицу замены продуктов.

Говорит о том, что пациенты, которых не устраивает названная диета, могут воспользоваться рекомендацией о возможности уменьшения объема порций. В заключение преподаватель подводит пациентов к пониманию того, что каждый пациент должен уметь планировать свое питание с учетом имеющегося излишка веса и просит каждого составить собственное недельное меню.

Задание на дом

Составить ближайший и перспективный план на динамику гликемии и массы тела.

Занятие «Лечение СД1 инсулином»

1. Тема: **Лечение СД1 инсулином**
2. Продолжительность: 2 часа

3. Цель занятия: научить пациентов пониманию основ инсулинотерапии при СД1, а также самостоятельной коррекции ее.

4. Пациент должен знать: группы инсулиновых препаратов, время их действия, суть интенсифицированной инсулинотерапии, средства доставки инсулина.

5. Пациент должен овладеть: техникой введения инсулина, правилами его хранения.

6. Учебные пособия: доска, маркеры, слайды, проекционная аппаратура, флаконы и картриджи с инсулином, инсулиновые шприцы и шприц-ручки, фотографии с изображением инсулиновых помп.

7. План занятия.

7.1 Введение

7.2 Секреция инсулина у здорового человека

7.3 Представление о схеме интенсифицированной инсулинотерапии

7.4 Существующие препараты инсулина

7.5 Средства доставки инсулина

7.6 Техника инъекций инсулина

7.7 Правила хранения препаратов инсулина

8. Контроль полученных знаний с использованием ситуационных задач

Данное занятие целесообразно проводить путем использования двух методов обучения: интерактивного и монолога преподавателя.

Во введении преподаватель подчеркивает, что больные диабетом 1 типа обязательно должны лечиться инсулином, и связано это с отсутствием или резким уменьшением выработки их собственного инсулина. Указывает, что без применения инсулина у всех 100 % пациентов развивается кома, которая может привести к их гибели.

Обращает внимание пациентов на то, что эффективный подбор препаратов инсулина может осуществить только врач. Указывает, что введение пациенту инсулина должно проводиться с учетом выработки у человека природного инсулина. Далее целесообразно продемонстрировать схему выработки инсулина у здорового человека.

Воспользовавшись при подготовке к данному занятию представленным рисунком, надо изобразить его на доске. Лучше начать с изложения информации об особенностях выработки базального инсулина. Затем указать на выработку у здорового человека также болюсного инсулина

и тоже отразить сказанное в виде рисунка. Таким образом, слушатели подводятся к пониманию того, что для максимального приближения лечения к природной выработке инсулина необходима ее имитация. Имитация природной выработки инсулина должна осуществляться разными препаратами инсулина. В этот момент можно перейти на интерактивную форму обучения, задав вопрос примерно следующего содержания «Скажите, какие препараты инсулина Вы получаете и в какое время их вводите?». Выслушав 4-5 пациентов, преподаватель просит назвать, какие из перечисленных препаратов относятся к базальным, а какие – к болюсным. Надо, чтобы пациенты сами пришли к пониманию того, что продленные препараты инсулина необходимы для имитации действия базального инсулина, а инсулин, вводимый перед едой – для воспроизведения болюсной секреции. Таким образом, достигается главная цель – пациенты уясняют, что интенсифицированная инсулинотерапия – единственная схема, позволяющая добиться максимальной компенсации диабета.

Целесообразно представить таблицы с перечнем пролонгированных инсулинов, в том числе беспиковых, короткого и ультракороткого действия.

Типы препаратов инсулина (табл. 1, 2)

Базисные:

- средней продолжительности
- беспиковые аналоги

Болюсные:

- ультракороткие
- короткие

Далее преподаватель говорит о принципе подбора стартовых доз инсулина. Убедившись, что слушатели усвоили сказанное, необходимо попросить, чтобы несколько пациентов назвали свой вес. Преподаватель просит каждого из них подсчитать ориентировочную суточную дозу препаратов, а также отдельно потребность в пролонгированном и болюсном инсулинах.

Обучающий указывает, что правильный подбор доз инсулина требуется для выполнения главного принципа лечения больных диабетом 1

типа – необходимости соответствия дозы инсулина характеру питания. Демонстрирует рисунок 3.

Таблица 1. Типы пролонгированных инсулинов

	Средней продолжительности (НПХ)	Беспиковые аналоги (гларджин, детемир)
Начало действия	1-3 часа	1,5-3 часа
Пик действия	5-8 часов	Нет пика у гларджина, дозозависимый пик у детемира
Продолжительность	Свыше 18 часов	20-24 часа

Таблица 2. Типы болюсных инсулинов

	Ультракороткие (аспарт, лизпро, глулизин)	Короткие (инсулин регуляр)
Начало действия	0-15 мин	30-60 мин
Пик действия	60-90 мин	2-4 часа
Продолжительность	4-5 часов	5-8 часов

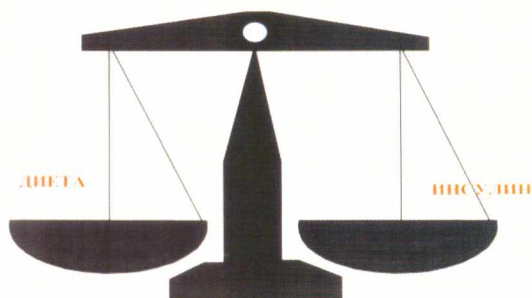


Рисунок 3. Соответствие дозы инсулина характеру питания

Далее преподаватель должен перейти к обучению технике инъекций инсулина. Указывает, что инсулин необходимо вводить строго подкожно.

Подчеркивает, введение инсулина следует осуществлять в сформированную кожную складку, поскольку без ее формирования высок риск введения инсулина внутримышечно, что опасно развитием гипогликемии (рис. 4).

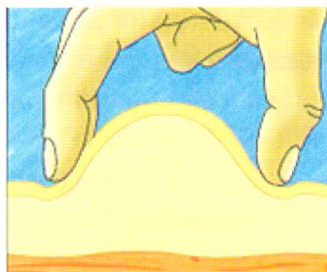


Рисунок 4. Правильное формирование кожной складки

Указывает, что места инъекций инсулина необходимо постоянно менять. Принято утренние инъекции осуществлять в подкожную клетчатку области живота, дневные – в область плечевого пояса, вечерние – в область бедра и ягодиц (рис. 5).

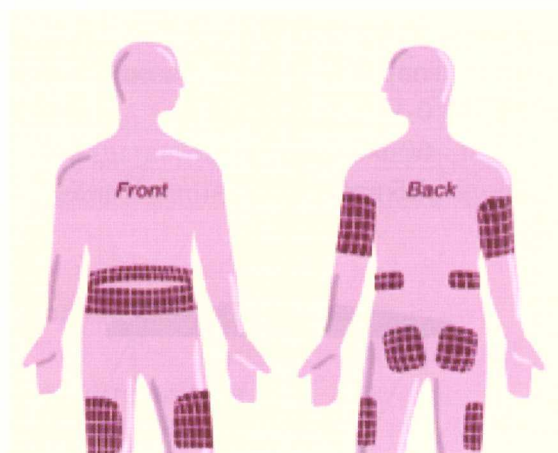


Рисунок 5. Места введения инсулина

Необходимо также менять места инъекций в пределах одной области (рис. 6). Рекомендуемое расстояние от одного участка введения до следующего – ширина пальца.

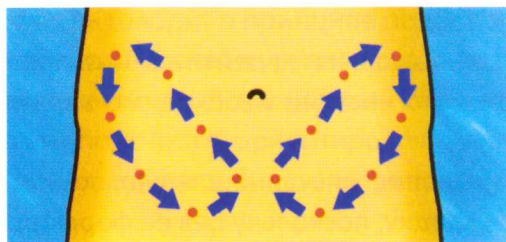
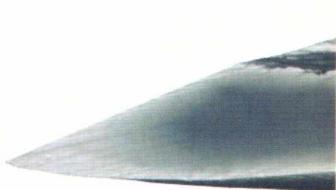


Рисунок 6. Рекомендуемое изменение участков введения инсулина в пределах одной области

Больные должны усвоить, что иглы для инъекций инсулина должны использоваться однократно! Повторное использование их недопустимо, поскольку это чревато деформацией острия иглы (рис. 7) и стиранием ее силиконового покрытия с появлением целого ряда неблагоприятных последствий для пациента.

Последствия повторного использования игл

- Неточность дозирования инсулина вследствие его вытекания через накрученную иглу
- Риск развития инфекции вследствие свободного доступа в картридж через накрученную иглу
- Поломка механизма шприц-ручки вследствие блокировки просвета иглы кристаллами инсулина
- Болезненность инъекций
- Развитие липодистрофий вследствие травмирования тканей



новая игла под увеличением



использованная игла под увеличением

Рисунок 7. Игла под многократным увеличением

Пациентов знакомят с типами инсулиновых шприцев. Указывается, что для инъекций инсулина могут быть использованы специальные инсулиновые шприцы, а также шприц-ручки. Инсулиновые шприцы рассчитаны на использование флаконов с инсулином емкостью 10 мл. с концентрацией препарата 100 ед. в 1 мл (рис. 8).

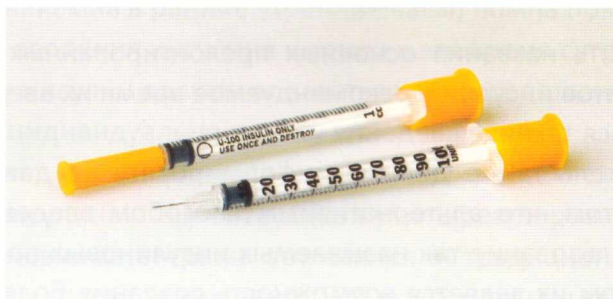


Рисунок 8. Инсулиновый шприц

В шприцах-ручках используются особые флаконы – картриджи емкостью 3 мл. с концентрацией препарата 100 ед. в 1 мл (рис.9).



Рисунок 9. Инсулиновая шприц-ручка

Важно подчеркнуть, что запасы инсулина должны храниться в холодильнике при температуре $+4^{\circ}$, т.е. на дверце вдали от морозильной камеры. Используемые флаконы должны храниться при комнатной температуре. Необходимо избегать воздействия на препарат прямых солнечных лучей и чрезмерно низких температур (рис. 10)



Рисунок 10. Хранение инсулина

После ответов на возникшие вопросы преподаватель дает задание на дом:

1. запомнить названия основных пролонгированных и болюсных препаратов инсулина, рекомендуемое время их введения.
2. обучиться технике введения инсулина.

Преподаватель также должен информировать на данном занятии пациентов о том, что альтернативным способом введения инсулина является использование так называемых инсулиновых помп (насосов). Преимуществом их является возможность создания более стабильного, нежели при введении инсулина шприцем уровня глюкозы в крови.

Однако помпы чрезвычайно дороги, требуют специальной подготовки больного и более строгого контроля.

При появлении среди обучающихся пациентов, желающих использовать инсулиновую помпу, их необходимо обучить на отдельном занятии, где им должна быть представлена информация примерно следующего содержания.

Помпа используется для введения инсулина вместо традиционных шприцов или шприц-ручек. Инсулин из помпы поступает под кожу через специальный тонкий катетер, который меняется один раз в три дня. Таким образом, количество уколов сокращается с нескольких раз в течение одного дня до одного раза в три дня. Однако достоинства помпы не ограничиваются уменьшением количества уколов. Главное – это то, что с помощью помпы удастся улучшить компенсацию сахарного диабета даже у самых сложных пациентов.

В общих словах можно сказать, что помпа — это микрокомпьютер, объединенный с инсулиновым насосом. Современная инсулиновая помпа имеет размер примерно с пейджер. Она и внешне похожа на пейджер. Внутри помпы имеется пластмассовый резервуар для инсулина объемом 1,5-3,0 мл. Специальные катетеры (тонкие пластиковые гибкие трубочки) соединяют его с подкожно-жировой клетчаткой пациента. В помпе используется инсулин только короткого или ультракороткого действия, который подается в двух режимах: базовом и болюсном (пищевой инсулин).

Благодаря заданной электронной программе «базисный» инсулин подается в организм с постоянной скоростью, которую врач подбирает индивидуально для каждого пациента. Эта скорость может быть различной в разные часы. Например, у подростков с феноменом «утренней зари» (гипергликемия в ранние утренние часы) помпа позволяет увеличить скорость введения инсулина именно в это время суток.

«Пищевой» инсулин должен подаваться непосредственно перед приемом пищи в индивидуально подобранной дозе.

Важно знать, что инсулиновая помпа «не умеет» самостоятельно менять дозу инсулина! Пациент должен уметь регулировать ее сам.

Места установки катетера не отличаются от традиционных мест введения инсулина. Необходимо знать, что максимальная скорость всасывания происходит из подкожно-жировой клетчатки передней брюшной

стенки. При плавании, принятии душа, сильной физической нагрузке помпа может быть отключена, но не более чем на 1—1,5 часа.

Важно помнить, что из-за незначительной продолжительности действия ультракороткого инсулина, при более длительном намеренном отключении помпы или отказе в ее работе по каким-либо техническим причинам очень быстро развивается кетоацидоз! В такой ситуации для нормализации сахара в крови необходимо перейти на инъекции инсулина с помощью шприц-ручек, обратившись затем в центр по обслуживанию помп.

Важно отметить, что помпа не является способом излечения от сахарного диабета! Это просто более совершенный способ интенсифицированной инсулинотерапии. Более того, использование инсулиновой помпы предполагает даже более тщательный самоконтроль, чем при традиционных способах введения инсулина и, естественно, очень высокий уровень знаний о сахарном диабете. Тем не менее, использование помп позволяет улучшить компенсацию диабета и улучшить качество жизни людей с диабетом, сделать более свободной их жизнь.

Занятие «Как снизить повышенный сахар крови при СД2»

Тема: Как снизить повышенный сахар крови при СД2

2. Продолжительность: 2 часа

3. Цель занятия: ознакомление пациентов с современными принципами назначения сахароснижающей терапии при СД 2.

4. Пациент должен знать: методы снижения веса и гликемии при СД2.

5. Учебные пособия: доска, маркеры, слайды, проекционная аппаратура, распечатка меню стола №8.

6. План занятия.

6.1 Гипергликемия – основная причина осложнений диабета

6.2 Цели сахароснижающей терапии при СД2.

6.3 Пути достижения этих целей

6.4 Обоснование недостаточной эффективности изменения образа жизни, применяющегося в монотерапии

6.5 Стартовая медикаментозная терапия при СД2

7. Контроль полученных знаний с использованием ситуационных задач

Во введении преподаватель говорит о том, что СД опасен развитием

различных осложнений, приводящих к снижению качества и продолжительности жизни. В развитии осложнений основная роль придается повышенному уровню глюкозы в крови. Поэтому снижение концентрации глюкозы в крови – главная цель в лечении СД2. В качестве целевых значений используются показатели HbA1c и сахара крови. Указывает, что лабораторные показатели, к достижению которых должен стремиться каждый присутствующий, необходимо обсудить с наблюдающим больного врачом.

Говорит о том, что в достижении показатели целевых уровней HbA1c и сахара крови большое значение имеет правильный образ жизни, напоминает о ранее рекомендованной субкалорийной диете и эффективности физических нагрузок.

Подчеркивает, что при лечении СД2 обязательно должны использоваться и сахароснижающие медикаменты, ряд больных нуждается в инсулине. Указывает, что сегодня фармацевтический рынок предлагает огромное количество препаратов для лечения СД2. Правильно сориентироваться в этом изобилии может только врач.

Задание на дом: обсудить с лечащим врачом цели лечения и пути их достижения.

Занятие «Физические нагрузки при СД»

Тема: **Физические нагрузки при СД**

2. Продолжительность: 2 часа

3. Цель занятия: научить пациентов грамотному использованию физических нагрузок при диабете.

4. Пациент должен знать: значение физических нагрузок при диабете; оптимальное время их проведения, допустимую продолжительность и интенсивность.

5. Учебные пособия: доска, маркеры, слайды, проекционная аппаратура.

6. План занятия.

6.1 Роль физической нагрузки для пациента с диабетом.

6.2 Источники энергии во время выполнения физической нагрузки

6.3 Оптимальное время для проведения физической нагрузки

6.4 Определение продолжительности и интенсивности физической нагрузки

6.5 Самоконтроль при выполнении физической нагрузки

7. Контроль полученных знаний с использованием ситуационных задач

Во введении преподаватель говорит о пользе физических нагрузок для пациента с диабетом.

Влияние физических нагрузок на организм пациента с СД

- Снижают сахар крови
- Снижают массу тела
- Снижают уровень ТГ и ХС в крови
- Улучшают состояние ССС
- Улучшают работу ЖКТ
- Повышают эмоциональный тонус
- Укрепляют костно-мышечную систему

Далее преподаватель подчеркивает, что при неправильном использовании физические нагрузки могут привести к появлению осложнений. Поэтому целью настоящего занятия является – научить пациента правилам применения физических нагрузок при сахарном диабете.

Для того, чтобы научить пациента правильному определению времени проведения физических нагрузок, надо сообщить, что оно ни в коем случае не должно приходиться на время максимального действия инсулина. Напомнить, что максимум действия коротких инсулинов наступает через 2 ч. после инъекции, ультракоротких – через 1 ч.

В связи с этим проведение физических нагрузок рекомендуется при использовании коротких препаратов инсулина – сразу после еды, ультракоротких – через 3,5 – 4 часа после инъекции инсулина.

Продолжительность и интенсивность физической нагрузки определяются:

- физической подготовленностью пациента
- индивидуальной реакцией на нагрузки

Контроль гликемии должен производиться:

- до начала физической нагрузки: гликемия должна быть в пределах 5,5 – 14,5 ммоль/л.

- в процессе ее выполнения и в более отдаленные сроки.

Если перед началом занятия гликемия окажется ниже 5,5 ммоль/л, пациент должен съесть 1-3 бутерброда в зависимости от интенсивности предстоящей нагрузки. Если же гликемия превышает 14,5 ммоль/л, не-

обходима инъекция болюсного инсулина из расчета 1 ед. на каждые 4-5 ммоль/л выше допустимого предела.

На случай развития гипогликемии у больного должен быть при себе запас легкоусвояемых углеводов – сахар, конфеты и т.д.

Преподаватель называет три возможных режима физической нагрузки и помогает каждому пациенту выбрать свой вариант с учетом особенностей организма.

Задание на дом:

определить адекватность выбранной физической нагрузки с контролем гликемии и самочувствия.

Занятия по теме «Самоконтроль»

Тема: Самоконтроль

2. Продолжительность: 2 часа

3. Цель занятия: научить пациента самостоятельному контролю уровня глюкозы в крови, ацетона в моче.

4. Пациент должен знать: рекомендуемые временные точки для определения уровня глюкозы крови, методику определения гликемии и ацетонурии.

5. Учебные пособия: доска, маркеры, слайды, проекционная аппаратура.

6. План занятия.

6.1 Информация о приборах для определения глюкозы крови в домашних условиях

6.2 Рекомендуемые временные точки для определения уровня глюкозы крови

6.3 Оценка результатов определения глюкозы крови

6.4 Дневник самоконтроля

6.5 Практикум по правилам коррекции инсулинотерапии и питания

6.6 Инструктаж по методике определения ацетона в моче в домашних условиях

6.7 Оценка результатов определения ацетона

7. Решение ситуационных задач, содержащих данные о разных уровнях глюкозы в крови у больных диабетом, с оценкой их и принятием решений.

Проведение занятия начинается с уточнения знания слушателями нормальных значений гликемии натощак и после еды. Для этого пациентов просят написать свои ответы на листках бумаги, выбирают пра-

вильные ответы и подчеркивают, что в норме уровень глюкозы в капиллярной крови натощак составляет 3,3-5,5 ммоль/л, после еды менее 7,8 ммоль/л, в венозной плазме – соответственно $\leq 6,0$ и 7,8 ммоль/л.

Далее преподаватель говорит о возможностях самостоятельного определения сахара крови в домашних условиях. Демонстрирует различные типы глюкометров. Называет и обосновывает временные точки для исследования глюкозы крови. Демонстрирует вариант дневника самоконтроля. Учит правилам интерпретации полученных при самоконтроле результатов и коррекции инсулинотерапии и питания. Демонстрирует методику определения ацетона в моче.

Затем следует практическая часть, в процессе которой пациенты обучаются навыкам работы с глюкометром (рис. 11), тест-полосками на кетонурию, заполнению дневника самоконтроля (рис. 12), коррекции дозы инсулина и питания.



Рисунок 11. Определение сахара крови при помощи глюкометра

Задание на дом

Освоить навыки работы с глюкометром, заполнения дневника самоконтроля

Занятие «Как вести себя больному СД в необычных ситуациях (гипогликемии, кетоз и кетоацидоз, присоединение интеркурентных заболеваний, стрессы, путешествия)»

1. Тема: **Как вести себя больному СД в необычных ситуациях (гипогликемии, кетоз и кетоацидоз, присоединение интеркурентных заболеваний, стрессы, путешествия)**

2. Продолжительность: 2 часа

3. Цель занятия: научить пациентов поведению в необычных ситуациях: гипогликемии, кетоз и кетоацидоз, присоединение интеркурентных заболеваний, стрессы, путешествия.

4. Учебные пособия: доска, маркеры, слайды, проекционная аппаратура.

5. План занятия.

5.1 Поведение больного при гипогликемиях

5.2 Поведение больного при кетозе и кетоацидозе

5.3 Поведение больного при присоединении интеркурентных заболеваний и стрессах

5.4 Поведение больного во время путешествий

6. Контроль полученных знаний с использованием ситуационных задач

Занятие следует начать с разъяснения в популярной форме сути терминов «гипогликемия», «кетоз», «кетоацидоз».

Обучающий сообщает, что термином «гипогликемия» у больных диабетом обозначаются уровни сахара крови ниже 3,8 ммоль/л. Возникает она только у пациентов, получающих инсулин и/или таблетированные сахароснижающие препараты.

Говорит о значении неблагоприятного влияния гипогликемии на организм больного.

Спрашивает, испытывал ли кто-нибудь из пациентов когда-либо гипогликемию. Просит написать на листках бумаги ощущения, которые сопровождают гипогликемию. Обобщает данные, дополняет их и подводит итог.

Затем просит назвать причины гипогликемии. После возникшей дискуссии подводит ее итоги. Спрашивает, знает ли кто-нибудь из обучающихся меры самопомощи при гипогликемии. Выслушав ответы, корректирует их и перечисляет наиболее подходящие для этого средства: таблетки глюкозы, сахар, конфеты, фруктовый сок, другое сладкое пи-

тье и др. При недостаточной эффективности проводимых мероприятий вводится ГлюкаГен 1 мг ГипоКит . Он выпускается в форме, готовой для введения (рис. 13).



Рисунок 13. ГлюкаГен 1 мг ГипоКит

О проявлениях и причинах гипогликемии должны быть осведомлены ближайшие родственники пациента, чтобы в случае необходимости оказать ему экстренную помощь: ввести глюкаген при тяжелой гипогликемии, которая сопровождается потерей сознания и судорогами, и вызвать врача.

Подчеркивает, что каждый эпизод гипогликемии должен подвергаться анализу для выявления причины, вызвавшей ее.

Говоря о *кетозе и кетоацидозе*, необходимо прежде всего указать на возможные их причины: пропуск инъекций или недостаточная доза инсулина, присоединение сопутствующих заболеваний, стрессы, погрешности в диете. Назвать проявления кетоза и кетоацидоза и указать меры, направленные на устранение кетоза: исключение из питания жира, введение дополнительного количества углеводов, обильное содовое питье (1 чайная ложка на 1 литр минеральной воды без газа), содовая клизма таким же раствором, введение дополнительных подкожных болюсного инсулина в 6.00 и 22.00 в дозе, составляющей половину от вводимой перед едой.

При кетоацидозе необходимо вызвать «скорую помощь».

Контроль эффективности мероприятий самопомощи осуществляется определением сахара крови в 6.00, перед завтраком, обедом и ужином, через 2 часа после них, перед сном, а также определением ацетона в моче.

В случае присоединения других заболеваний (простуда, грипп, понос и др.) и во время стрессов во избежание развития кетоацидоза также

необходимо ввести дополнительные подколки болюсного инсулина в 6.00 и 22.00, исключить из питания жиры, увеличить количество углеводов. Обязательно следует проводить лечение основного заболевания, для чего должен быть вызван врач.

Контроль эффективности этих мероприятий осуществляется определением сахара крови в 6.00, перед завтраком, обедом и ужином, через 2 часа после них, перед сном, а также определением ацетона в моче.

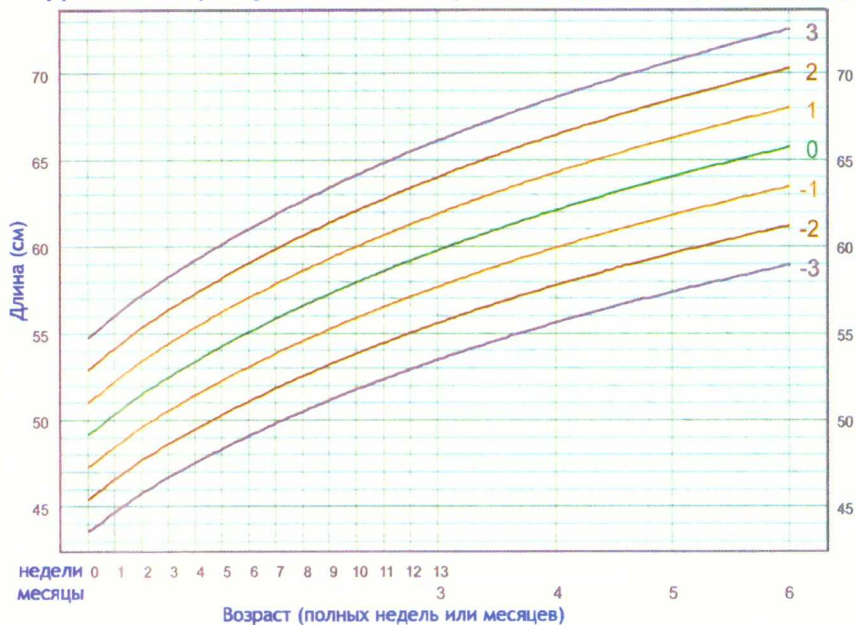
Готовясь к путешествию, пациент должен заранее распланировать график приема пищи, введения инсулина и/или сахароснижающих таблеток. Желательно не отклоняться от стереотипа питания, что позволяет сохранить прежний режим введения инсулина и таблеток. Если же по объективным причинам время приема пищи изменяется, больные вводят базальный инсулин по привычной схеме. Болюсный же инсулин вводится только при появлении возможности приема пищи.

Время приема сахароснижающих таблеток также определяется с учетом часов приема пищи.

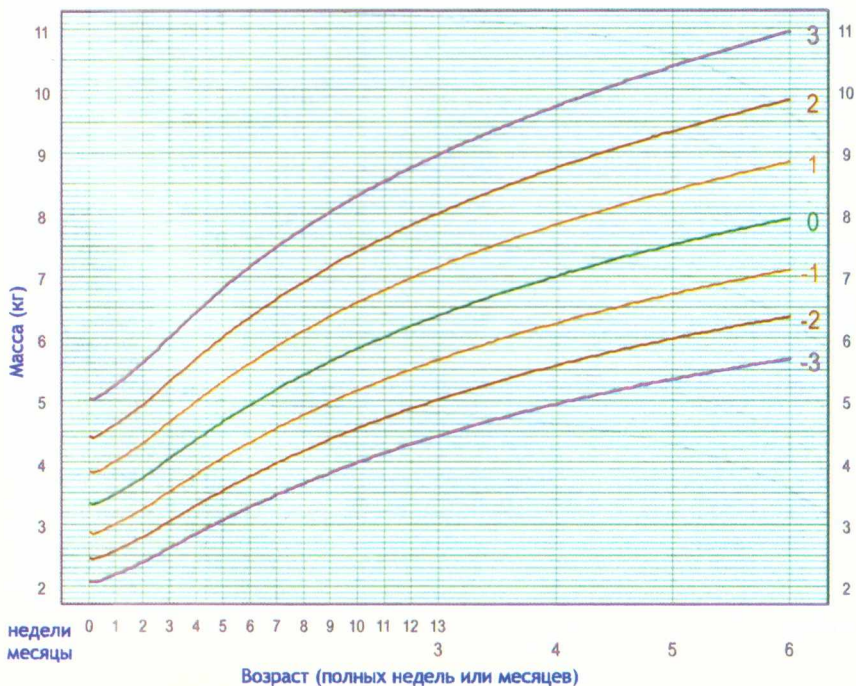
Обязателен контроль сахара крови в стандартные часы. Кроме того, пациент должен иметь справку от врача, о том, что он страдает сахарным диабетом и нуждается в приеме инсулина и/или сахароснижающих таблеток.

Приложение 3

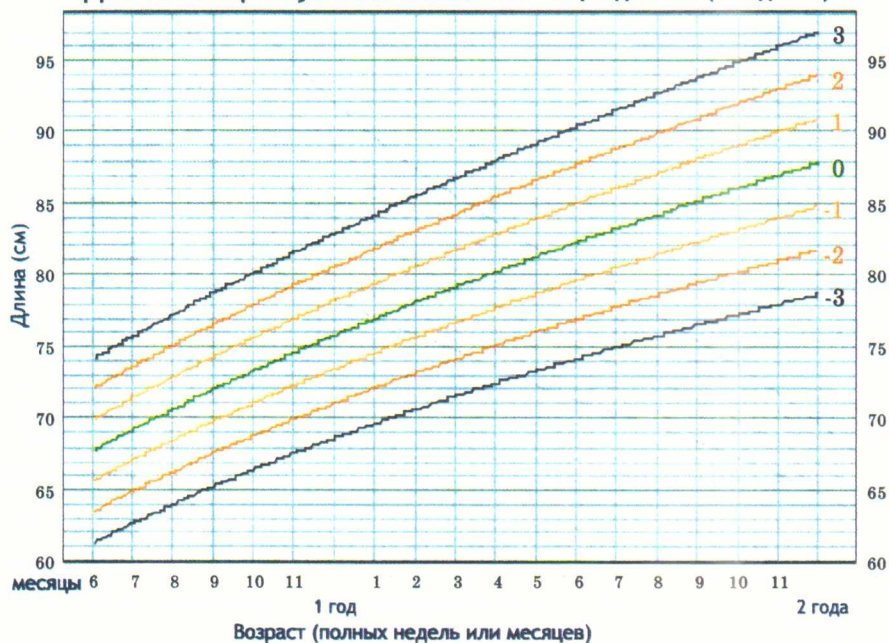
Длина к возрасту **МАЛЬЧИКА** от рождения до 6 месяцев (Z-индексы)



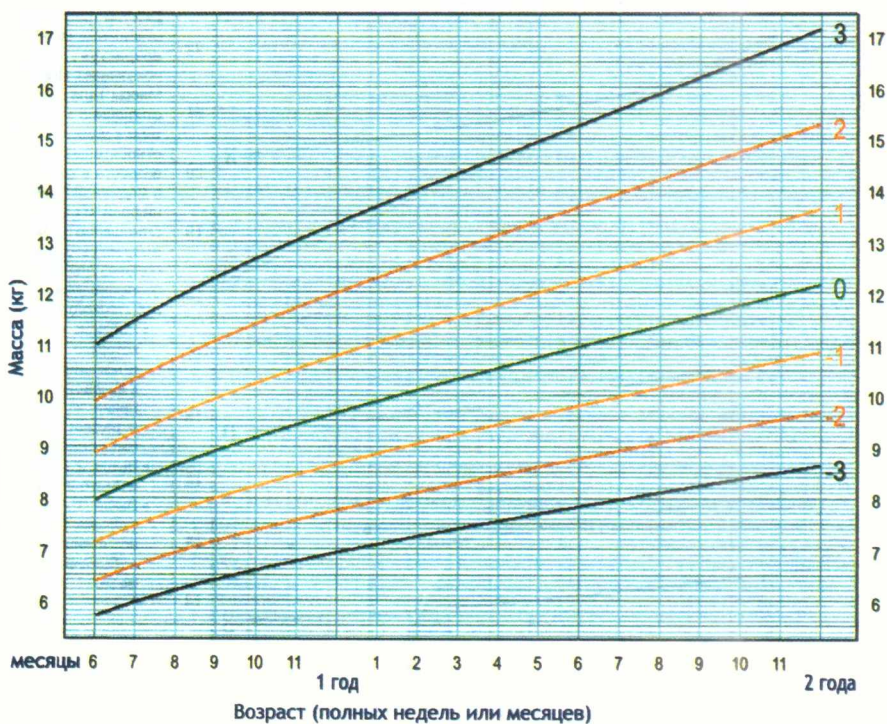
Масса к возрасту **МАЛЬЧИКА** от рождения до 6 месяцев (Z-индексы)



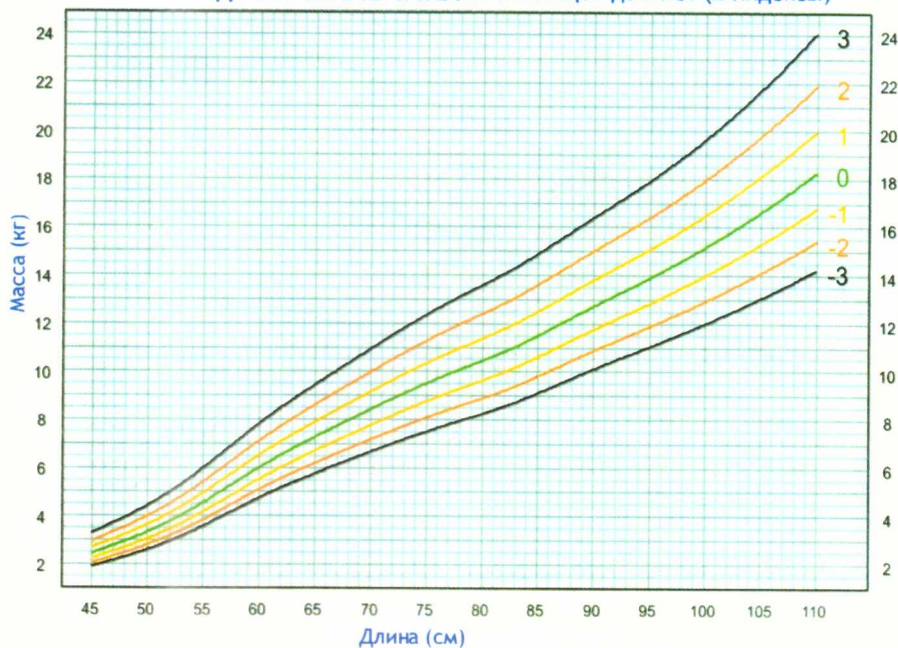
Длина к возрасту МАЛЬЧИКА от 6 месяцев до 2 лет (Z-индексы)



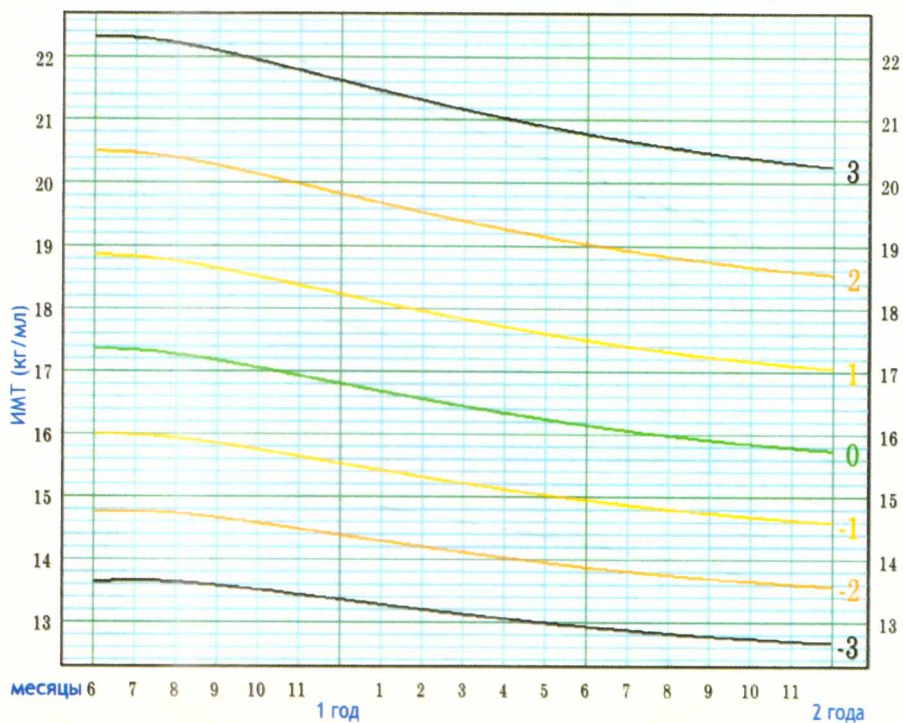
Масса к возрасту МАЛЬЧИКА от 6 месяцев до 2 лет (Z-индексы)



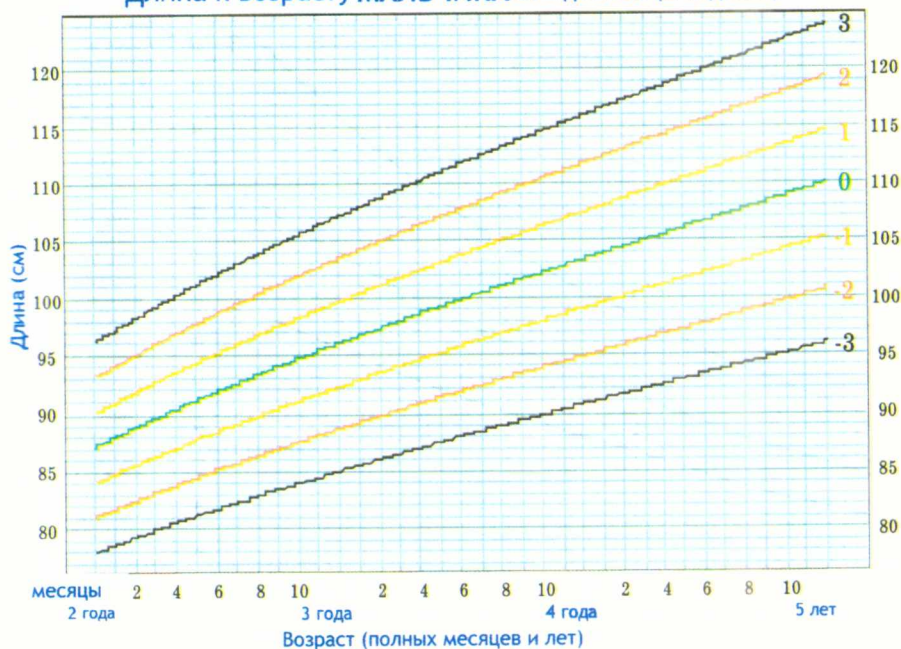
Масса к длине МАЛЬЧИКА от 6 месяцев до 2 лет (Z-индексы)



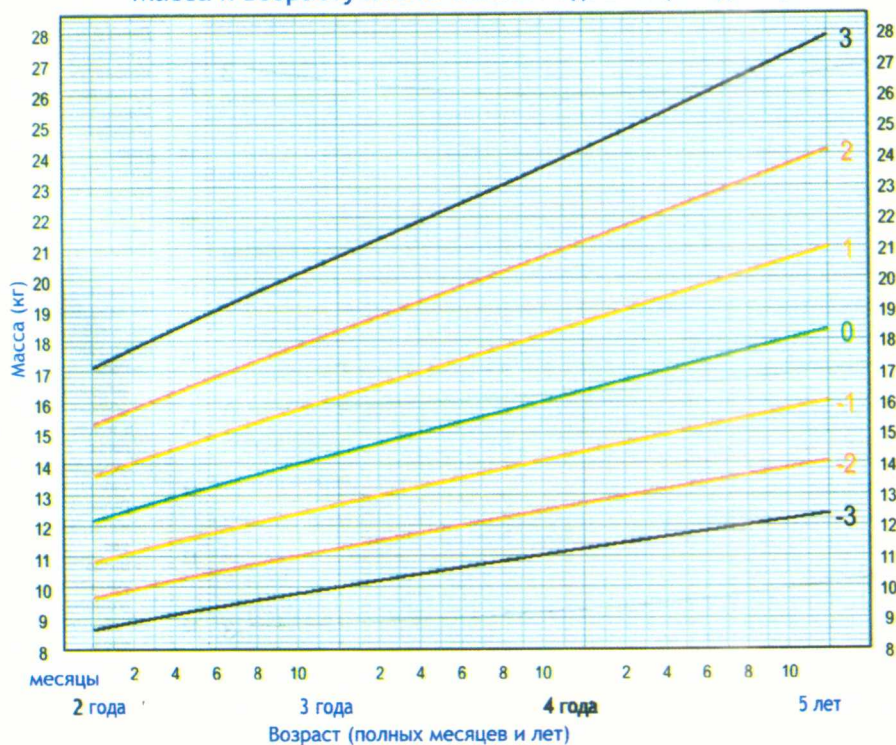
ИМТ к возрасту МАЛЬЧИКА от 6 месяцев до 2 лет (Z-индексы)



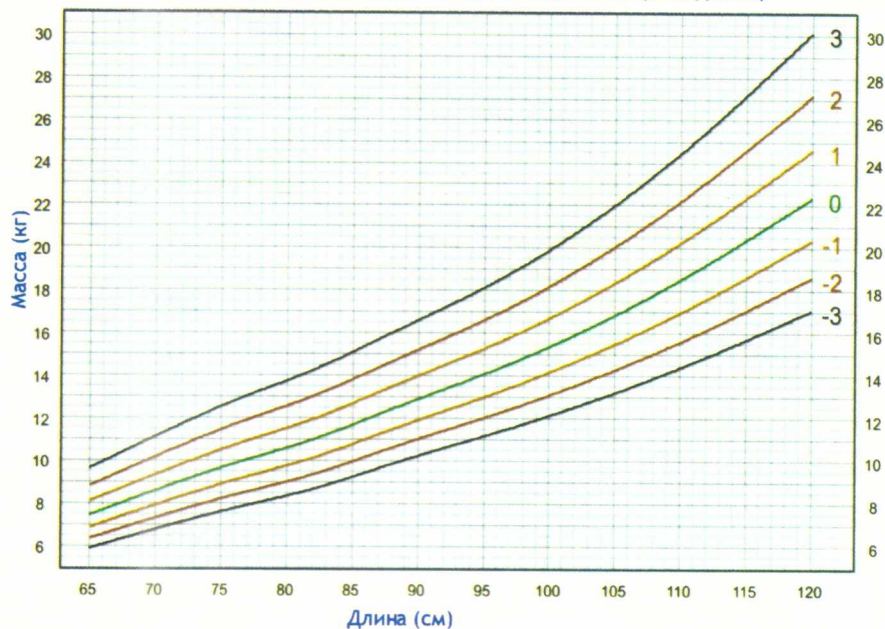
Длина к возрасту **МАЛЬЧИКА** от 2 до 5 лет (Z-индексы)



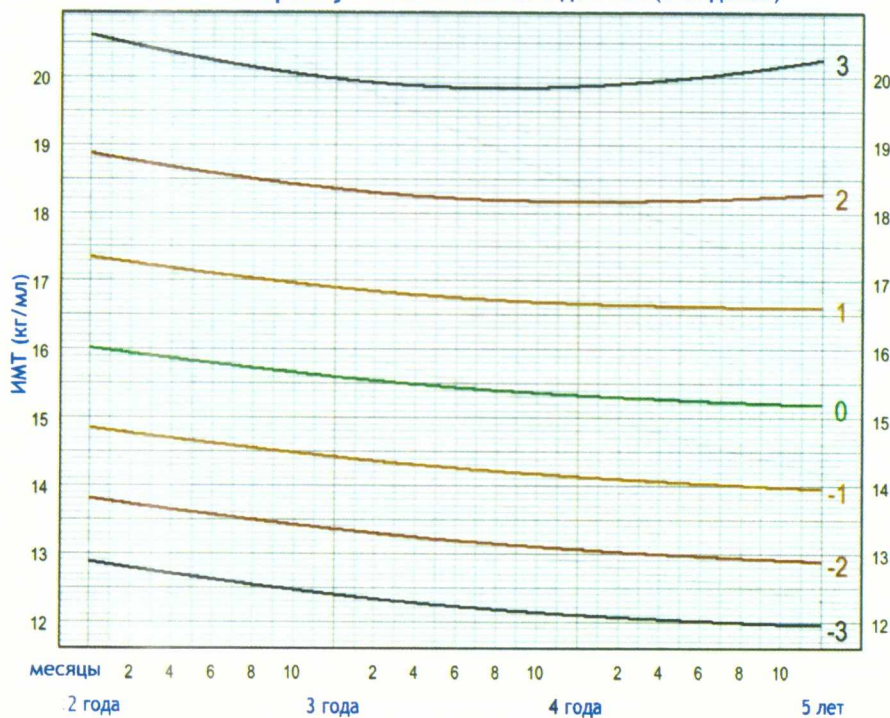
Масса к возрасту **МАЛЬЧИКА** от 2 до 5 лет (Z-индексы)



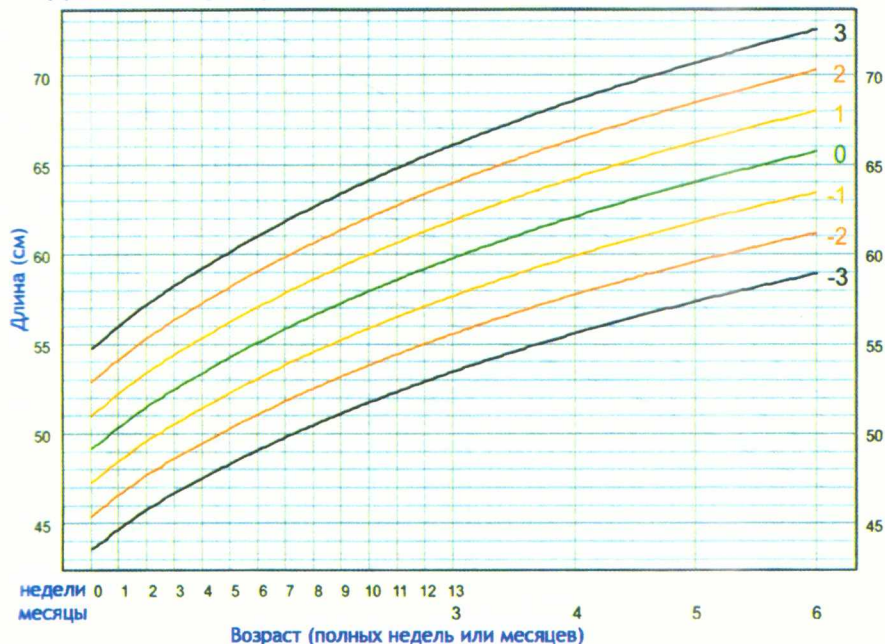
Масса к длине МАЛЬЧИКА от 2 до 5 лет (Z-индексы)



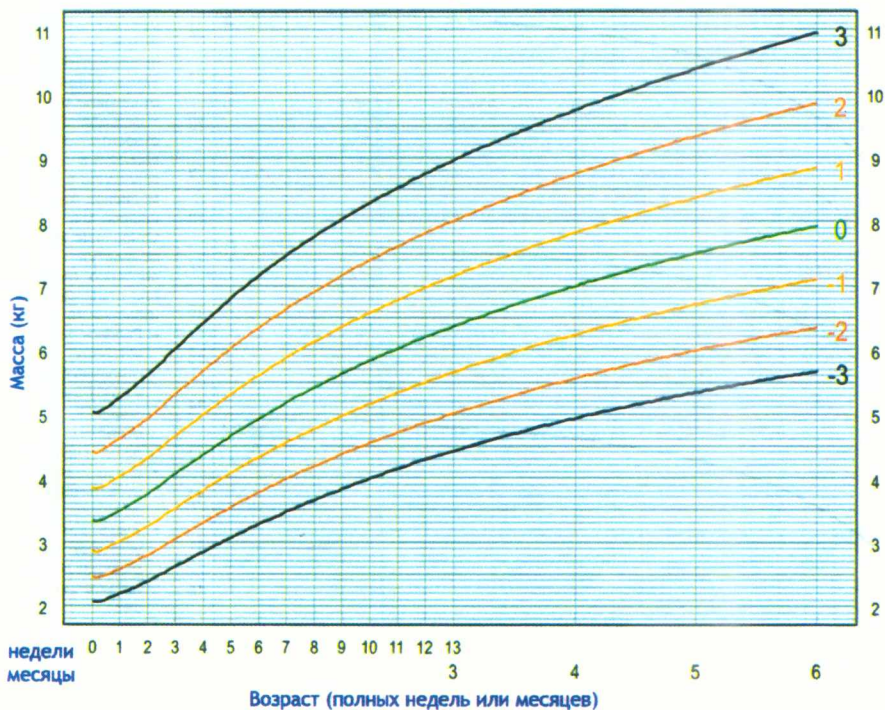
ИМТ к возрасту МАЛЬЧИКА от 2 до 5 лет (Z-индексы)



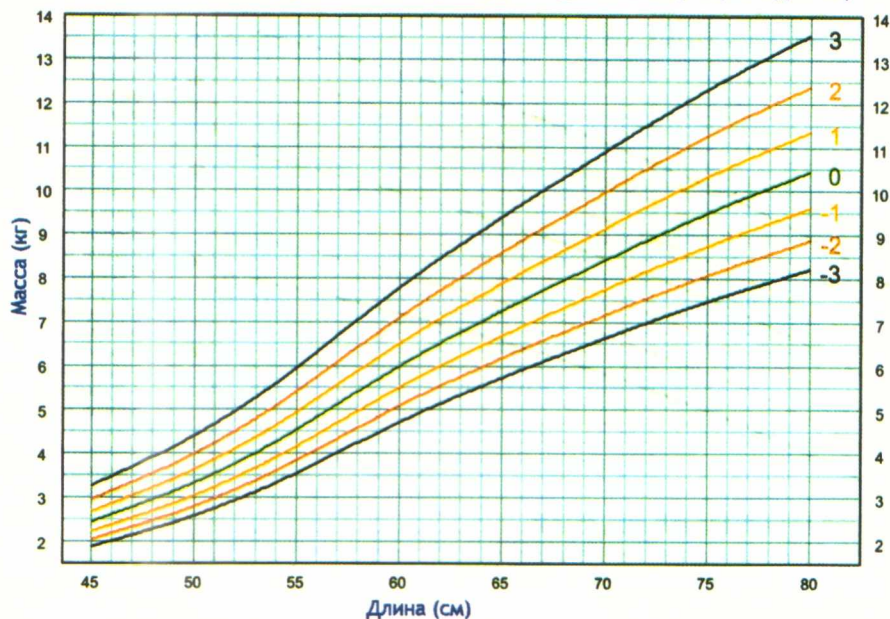
Длина к возрасту ДЕВОЧКИ от рождения до 6 месяцев (Z-индексы)



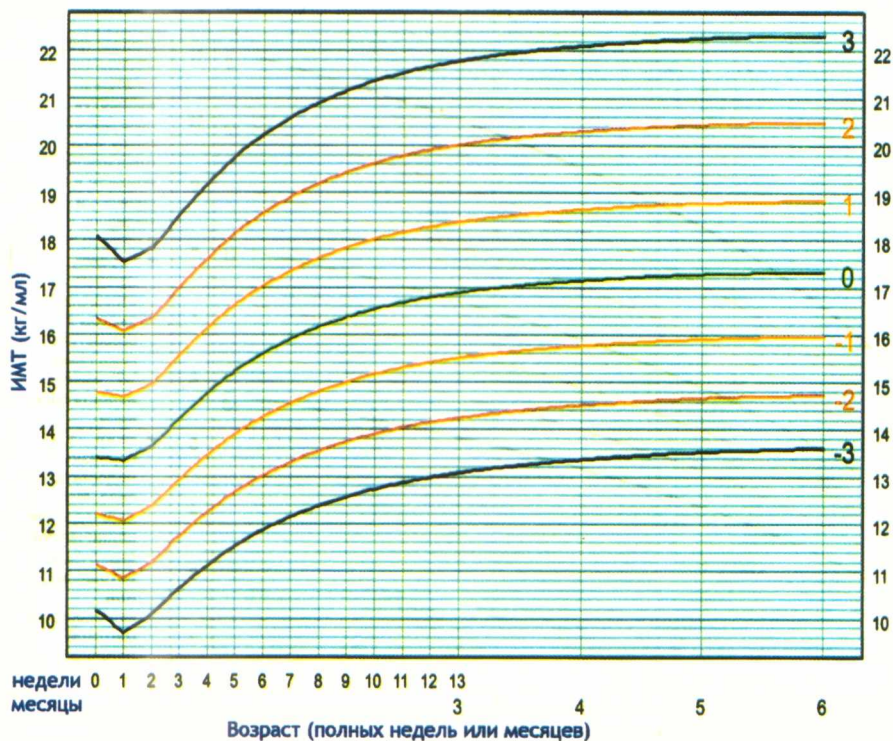
Масса к возрасту ДЕВОЧКИ от рождения до 6 месяцев (Z-индексы)



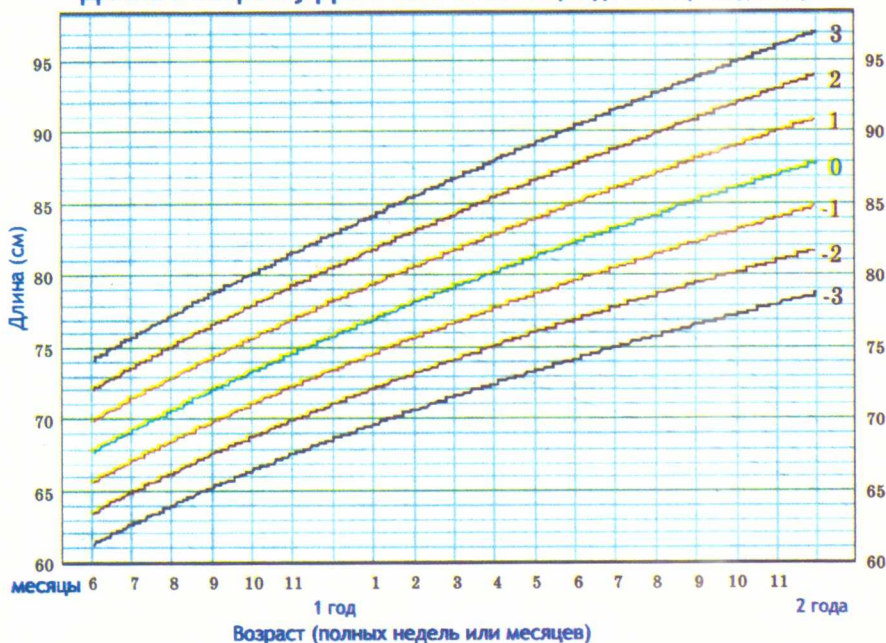
Масса к длине ДЕВОЧКИ от рождения до 6 месяцев (Z-индексы)



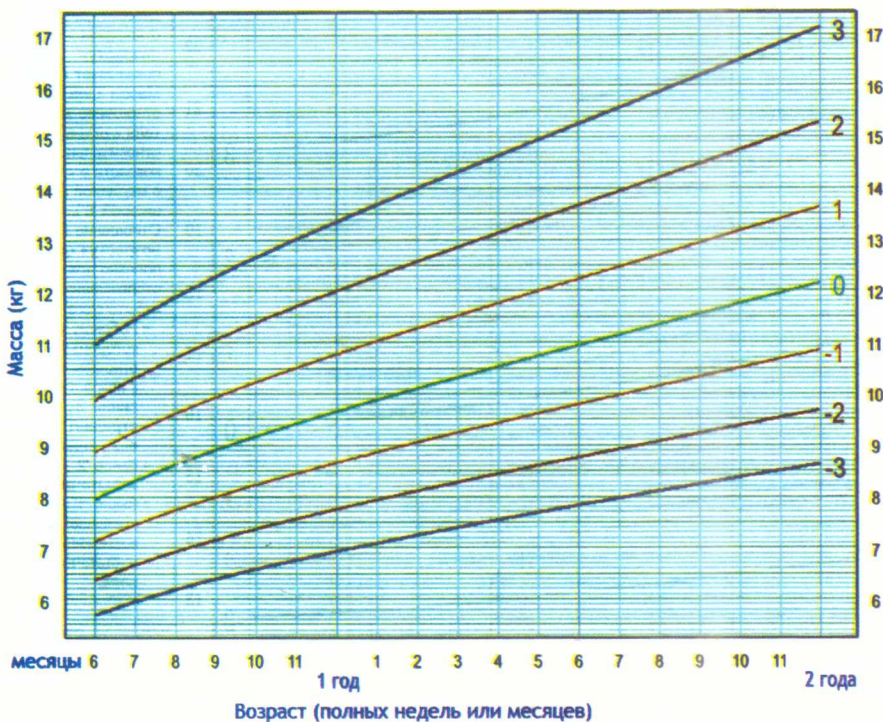
ИМТ к возрасту ДЕВОЧКИ от рождения до 6 месяцев (Z-индексы)



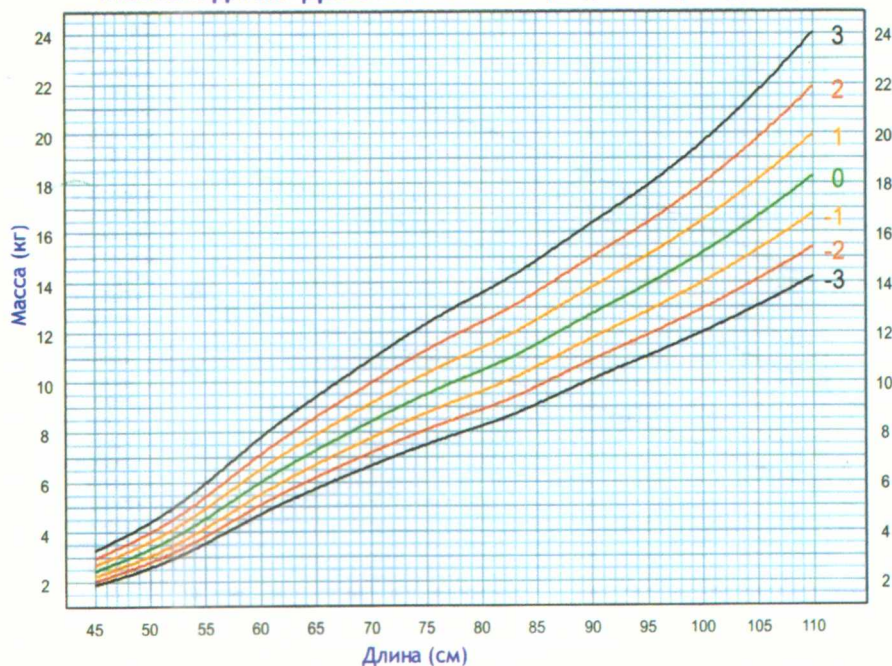
Длина к возрасту ДЕВОЧКИ от 6 месяцев до 2 лет (Z-индексы)



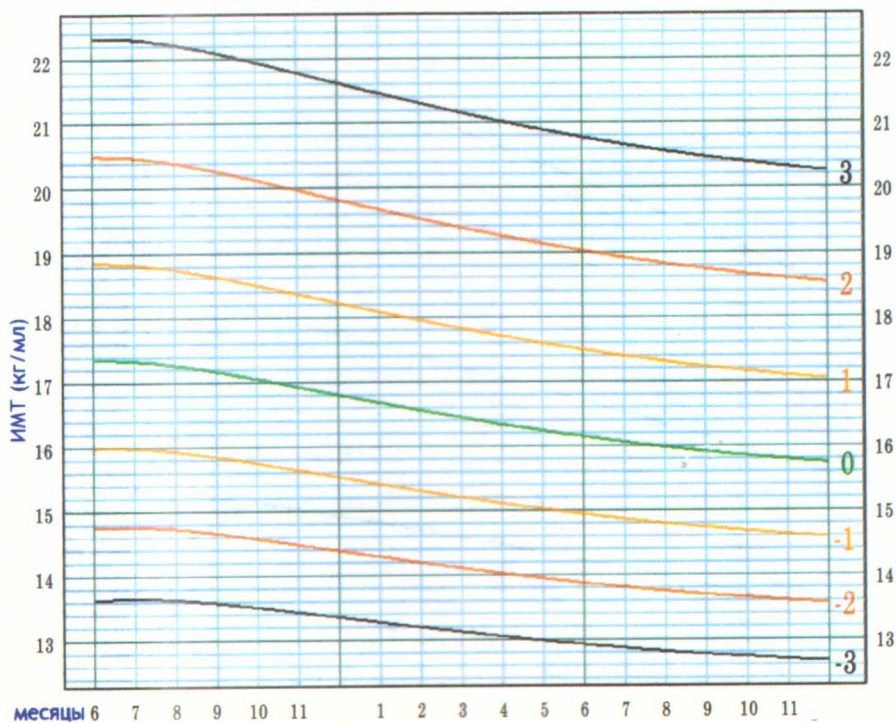
Масса к возрасту ДЕВОЧКИ от 6 месяцев до 2 лет (Z-индексы)



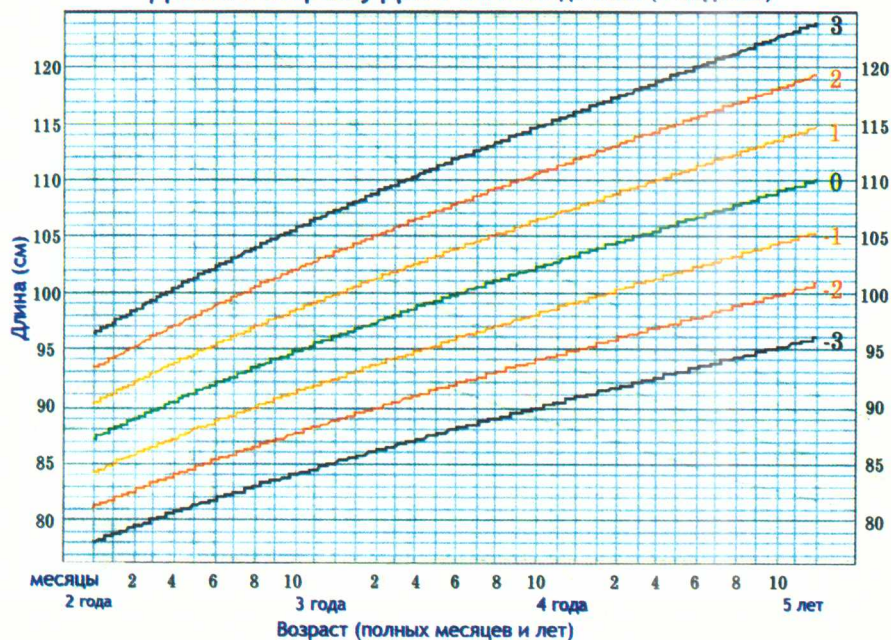
Масса к длине ДЕВОЧКИ от 6 месяцев до 2 лет (Z-индексы)



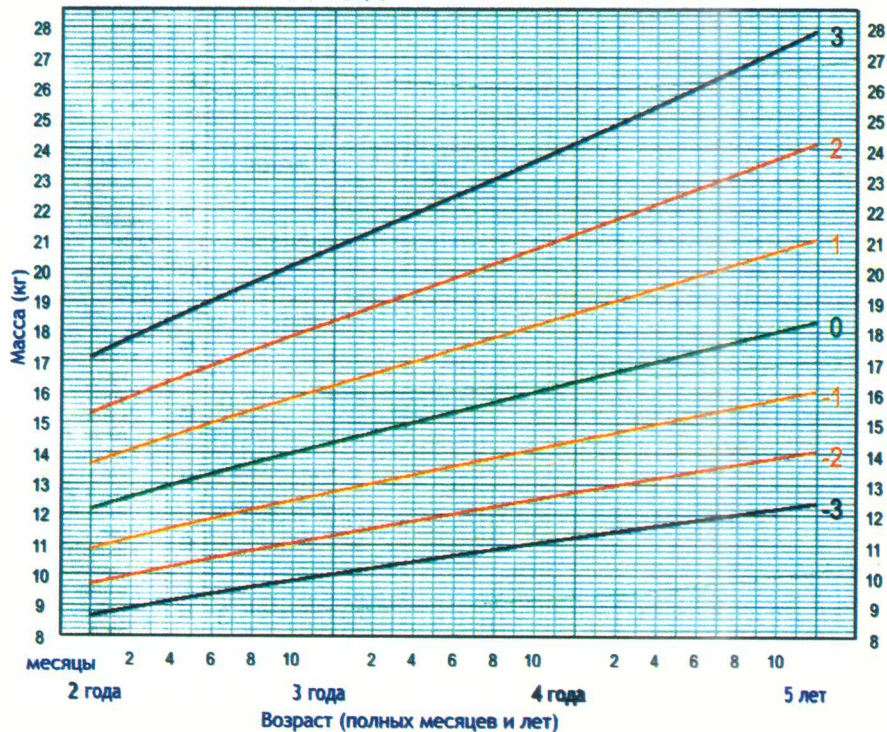
ИМТ к возрасту ДЕВОЧКИ от 6 месяцев до 2 лет (Z-индексы)



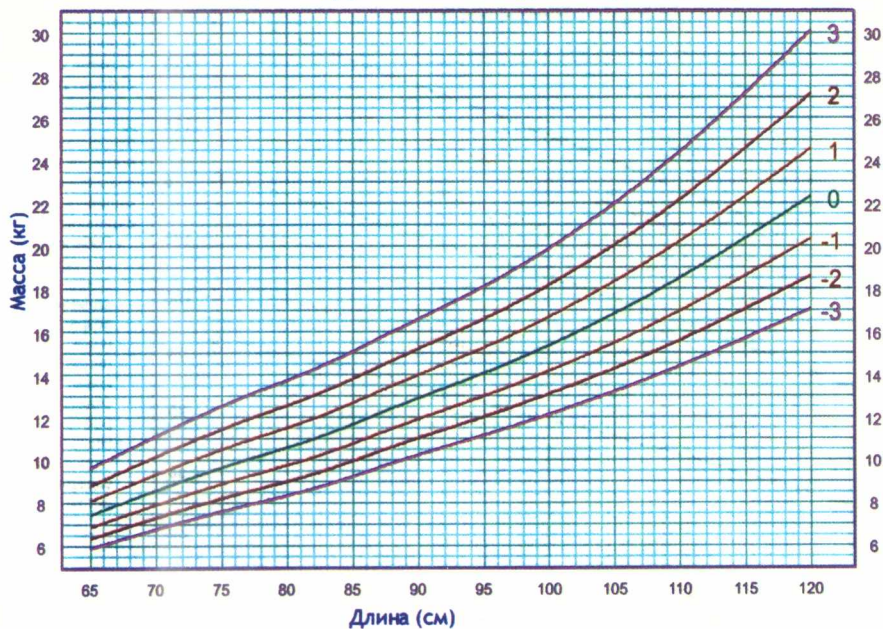
Длина к возрасту ДЕВОЧКИ от 2 до 5 лет (Z-индексы)



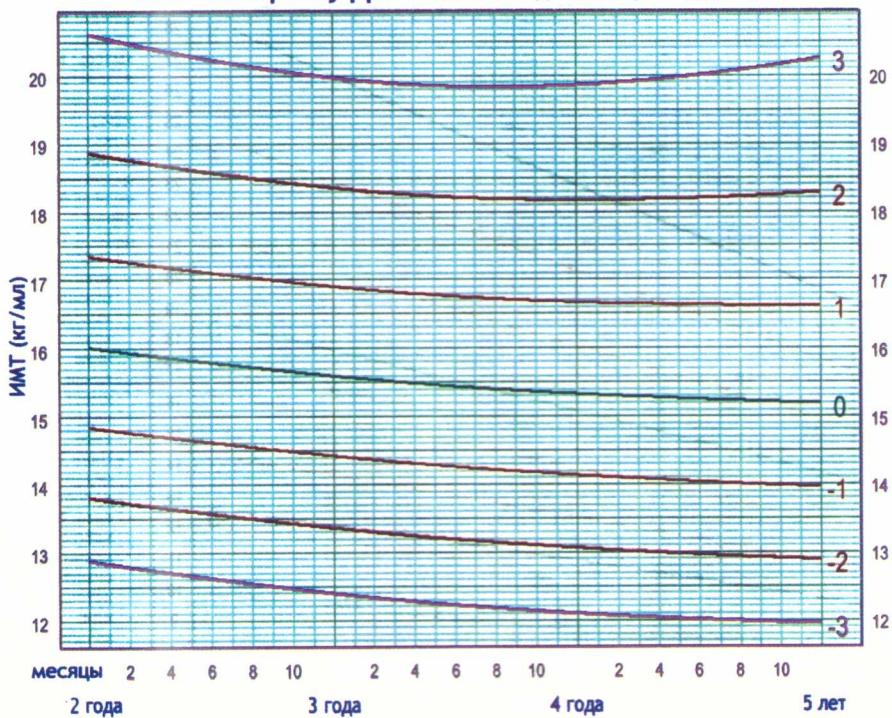
Масса к возрасту ДЕВОЧКИ от 2 до 5 лет (Z-индексы)



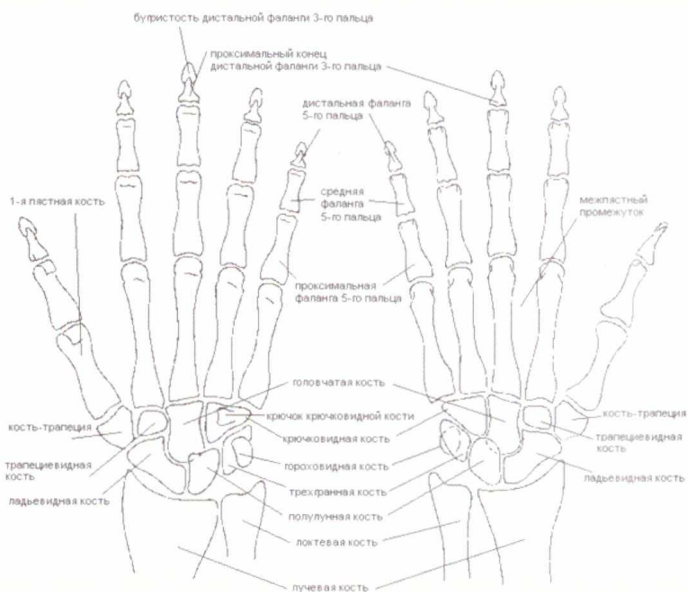
Масса к длине ДЕВОЧКИ от 2 до 5 лет (Z-индексы)



ИМТ к возрасту ДЕВОЧКИ от 2 до 5 лет (Z-индексы)

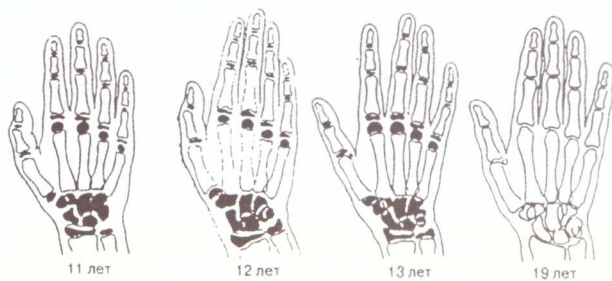
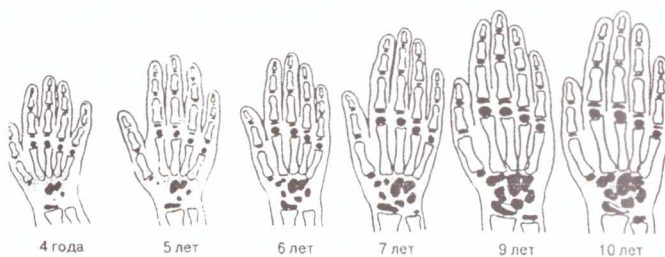
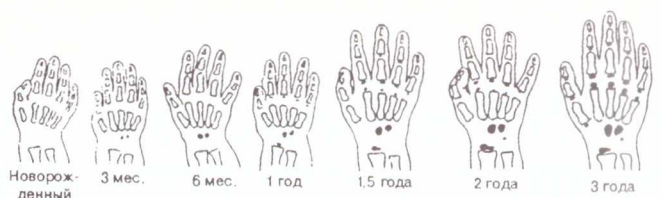


Приложение 4



Вид с ладонной стороны

Вид с тыльной стороны ладони



Приложение 5

Соотношение веса и площади поверхности тела

Вес, кг	S, м ²	Вес, кг	S, м ²
0.5	0.06	46.0	1.28
1.0	0.10	47.0	1.30
2.0	0.15	48.0	1.32
3.0	0.20	49.0	1.34
4.0	0.25	50.0	1.36
5.0	0.29	51.0	1.38
6.0	0.33	52.0	1.40
7.0	0.36	53.0	1.41
8.0	0.40	54.0	1.43
9.0	0.43	55.0	1.45
10.0	0.46	56.0	1.47
11.0	0.49	57.0	1.48
12.0	0.52	58.0	1.50
13.0	0.55	59.0	1.52
14.0	0.58	60.0	1.54
15.0	0.60	61.0	1.55
16.0	0.63	62.0	1.57
17.0	0.66	63.0	1.59
18.0	0.69	64.0	1.60
19.0	0.71	65.0	1.62
20.0	0.74	66.0	1.64
21.0	0.76	67.0	1.65
22.0	0.78	68.0	1.67
23.0	0.81	69.0	1.69

Вес, кг	S, м ²	Вес, кг	S, м ²
24.0	0.83	70.0	1.70
25.0	0.85	71.0	1.72
26.0	0.88	72.0	1.74
27.0	0.90	73.0	1.75
28.0	0.92	74.0	1.77
29.0	0.94	75.0	1.78
30.0	0.96	76.0	1.80
31.0	0.99	77.0	1.81
32.0	1.01	78.0	1.83
33.0	1.03	79.0	1.85
34.0	1.05	80.0	1.86
35.0	1.07	81.0	1.88
36.0	1.09	82.0	1.89
37.0	1.11	83.0	1.90
38.0	1.13	84.0	1.92
39.0	1.15	85.0	1.94
40.0	1.17	86.0	1.95
41.0	1.19	87.0	1.97
42.0	1.21	88.0	1.98
43.0	1.23	89.0	1.99
44.0	1.25	90.0	2.00
45.0	1.26		

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. Аскарлова 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. Ахментеева Д.А. Клинико-лабораторная характеристика метаболического синдрома у детей и подростков: автореф. дис. на соискание ученой степени к.м.н. – Алматы, 2007.
6. Ахментеева 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. 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 (Методические 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 диабетологии. 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 англ. – 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., Майоров 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. Диетотерапия: универсальный метод. // Диабет. Образ жизни. Январь/февраль. – 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 англ. – 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. Нурғалиева 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. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Чернова Л.А., Бельгов А.Ю. Ожирение у подростков. – СПб, 2003. – 216 стр.
52. Свириденко Н.Ю., Герасимов Г.А., Свяховская И.В. Контроль программы профилактики заболеваний, обусловленных дефицитом йода, путем всеобщего йодирования соли. – М: Федеральный центр гос-санэпиднадзора Минздрава России, 2001. – 64 стр.
53. Теппермен Д., Теппермен Х. Физиология обмена веществ. – М: «Мир», 1989. – 637 стр.
54. Тихонович Ю.В., Петрайкина 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.
55. Токтарова Н.Н. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита у детей: автореф. дис. на соискание ученой степени к.м.н. – Алматы, 2003.
56. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы в схемах. – М, 2008. – 29 стр.
57. Фаучи Э., Браунвальд Ю., Иссельбахер К. и др. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Книга шестая. – М: «Практика», 2005. – 2759 стр.

58. Фелиг Ф., Бакстер Дж. Д., Бродус А.Е., Фромен Л.А. Эндокринология и метаболизм. 1 том. Перевод с англ. Кандрора В.И., Старкова Н.Т. – М: «Медицина», 1985. – 519 стр.
59. 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.
60. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни. Книга шестая. Перевод с англ. – М: «Практика», 2005. – 2759 стр.
61. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С. и др. Болезни вилочковой железы. – М: «Триада Х», 1998. – 231 стр.
62. Чокина А.Р. Эффективность различных схем инсулинотерапии при сахарном диабете у детей: автореф. дис. на соискание ученой степени к.м.н. – Алматы, 1998.
63. Шабалов Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. 2-ое издание.- М: «Медпресс-информ», 2009. – 528 стр.
64. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш. Диабетическая нефропатия. Клиника, диагностика, лечение.- М, 2009. – 25 стр.
65. 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.
66. Allgrove J., Swift P.G., Green S. Evidence-Based paediatric and adolescent diabetes. BMJ Books is an important of the BMJ Publishing Group limited, used under licence. – 2007.-242 p.
67. Bilous R. and Donnelly R. Handbook of Diabetes. – UK, 2004. – 238 p.
68. Brook C.G., Brown R.S. Handbook of Clinical Paediatric Endocrinology. – UK, 2008. – 266 p.
69. 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.
70. Chernausek S.D., Backeljauw P.F., J. Frane et all. Long-Term Treatment with Recombinant Insulin-Like Growth Factor (IGF)-1 in Children with Severe IGF-1 Deficiency due to Growth Hormone Insensitivity. // The Journal Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2007. – №9(3). – P. 902-910.
71. 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.
72. Gardner D.G., Shoback D. *Greenspans. Basic and Clinical Endocrinology.* – 2007.- 880 p.
73. *Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence,* 2011.
74. Hetzel B.S., Pandav C.S. *SOS for a Billion.* – Bombay, 1994. – 285 p.
75. Holt R. and Hanley N.A. *Endocrinology and Diabetes.* – UK, 2007. – 272 p.
76. 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.
77. *Management of diabetes. A national clinical guideline SIGN,* Edinburgh, 2010. – 161 p.
78. 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.
79. 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.
80. *Standards of Medical Care in Diabetesd* – 2014. // *Diabetes Care.* – Vol. 37, Suppl. 1, January 2014. – P. 15-79.
81. Vicente Gilsanz, Osman Ratib. *Hand Bone Age. A Digital Atlas of Skeletal Maturity.* Berlin, 2005. – 106 p.
82. Wong M. *Metabolic syndrome. Underlying Mechanisms and Drug Therapies.* – USA, 2011. – 494 p.

