

6164

X. 96

Лев Кассирт

Практические задания
эндокринологии

616.4
X86

Зив Хохберг

Практические алгоритмы в эндокринологии

Перевод с английского под общей редакцией
д.м.н., проф. Исмаилова С.И. (дир. НИИ Эндокринологии МЗ РУз),
зав.каф.детской эндокринологии ТашПМИ МЗ РУз)
Редактор перевода:
д.м.н. Рахимова Г.Н. (зав. лаб. детской
эндокринологии НИИ Эндокринологии МЗ РУз)



130807

NOV 2014

6/16.4
X-966 4/1999

**Practical Algorithms in
Endocrinology**



Editor: **Ze'ev Hochberg, MD, DSc**
Rambam Medical Center
Haifa, Israel

S. Karger AG.
Basel (Switzerland) 1999

Содержание

1. Предисловие	8
2. Неадекватное развитие	8
3. Низкорослость	12
4. Терапия гормоном роста	16
5. Высокорослость	20
6. Ожирение	24
7. Облучение головного мозга	30
8. Преждевременное развитие молочных желез у девочек	32
9. Преждевременное развитие половых органов у мальчиков	36
10. Преждевременное лобковое оволосение	40
11. Гинекомастия	46
12. Задержка или отсутствие тестикулярного развития	50
13. Задержка или отсутствие развития молочных желез у девочек	56
14. Первичная аменорея и анатомические пороки развития половых органов	60
15. Вторичная аменорея	64
16. Ановуляция	68
17. Гирсутизм	72
18. Микропенис в возрасте от 1 года до полового созревания	78
19. Микропенис у новорожденных	82
20. Крипторхизм	86
21. Гипоспадия/вирилизация	88
22. Синдром Тернера	92
23. Гипертензия	96
24. Синдром Кушинга	100
25. Врожденная гиперплазия надпочечников у новорожденных	102
26. Врожденная гиперплазия надпочечников, развивающаяся в более позднем возрасте	106

27. Полиурия.....	110
28. Гипергидратация.....	116
29. Дегидратация.....	118
30. Гипернатриемия.....	120
31. Гипонатриемия.....	122
32. Гиперкалиемия.....	126
33. Гипокалиемия.....	128
34. Гиперкальциемия.....	130
35. Гипокальциемия.....	136
36. Рахит.....	142
37. Гипомагниемия.....	148
38. Врожденный гипотиреоз.....	150
39. Юношеский гипотиреоз.....	154
40. Гипертиреоз.....	158
41. Неонатальный гипертиреоз.....	164
42. Зоб.....	168
43. Тиреоидные узелковые утолщения у детей и подростков.....	172
44. Карцинома щитовидной железы.....	176
45. Гипотироксинемия.....	180
46. Гипертироксинемия.....	182
47. Гипогликемия.....	186
48. Гипергликемия.....	190
49. Предиабет и прогнозирование диабета.....	194
50. Сахарный диабет 2 типа.....	200
51. Сахарный диабет 1 типа.....	204
52. Диабет взрослых у молодых.....	206
53. Кетоацидоз.....	210

Детская эндокринология давно выделилась в самостоятельное медицинское направление, а накопленный новый объем знаний о железах внутренней секреции благодаря достижениям в области иммуногенетики, биохимии, генетики, ПЦР-, УЗИ-, КТ- диагностики и других смежных специальностей потребовал систематизации и создания современного руководства по алгоритмам заболеваний, наиболее часто встречающихся в практике педиатра эндокринолога.

Монография подготовлена ведущими педиатрами-эндокринологами Европы и США под редакцией проф. Ze'ev Hochberg (Израиль), председателя Европейского общества педиатров-эндокринологов, в ходе совещаний и дискуссий. В данном руководстве диагностика, клиника, дифференциальная диагностика и лечение эндокринных патологий представлены в виде алгоритмов. Термин "Алгоритм" исходит от имени математика Ал-Хорезми, жившем в 9 веке и придумавшем название "Алгебра". Алгоритмы позволяют из большого списка диагнозов выделить группу заболеваний, сопровождающихся общими клиническими проявлениями. Пошаговое обследование соответственно алгоритму позволит подойти к каждому пациенту индивидуально и принять правильное решение. Такое представление материала значительно упрощает восприятие материала как для врачей общей практики, так и для студентов, развивает клиническое мышление.

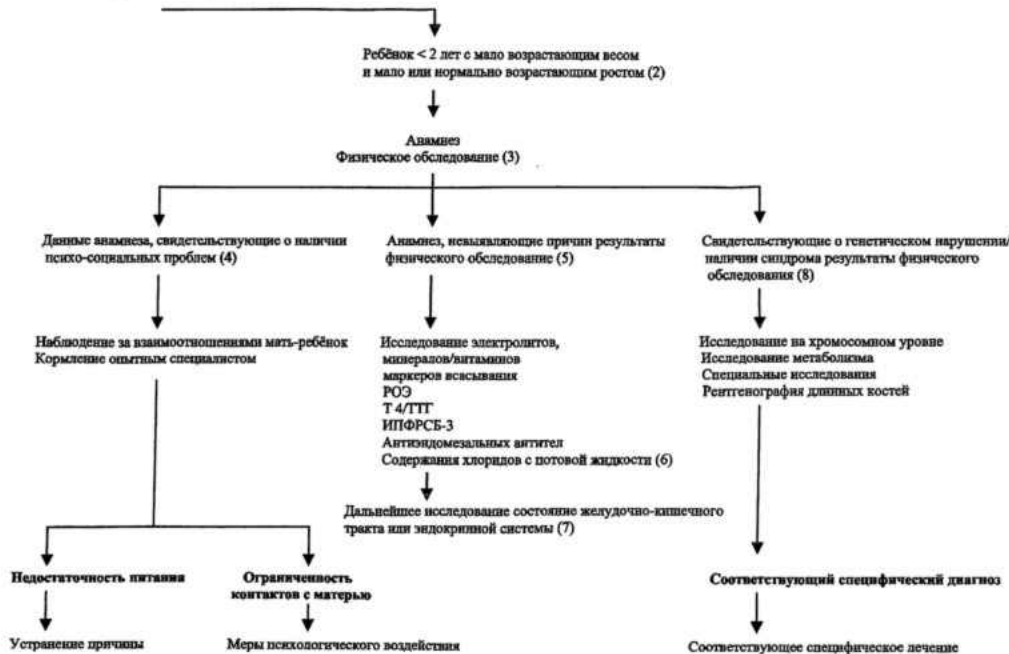
Алгоритмы представлены по заболеваниям с задержкой роста, физического развития, полового развития (крипторхизм, преждевременное половое развитие, гирсутизм, гипоспадии, микропенис, врожденная гиперплазия коры надпочечников и др.), наследственные патологии, заболевания щитовидной железы, диагностика состояний предиабета, диабета 1 и 2 типов, нарушения водно-минерального обмена и обмена кальция. Для диагностики представлены современные методы, утвержденные и одобренные ВОЗ.

Актуальность переиздания данного руководства в Узбекистане диктуется возрастанием распространенности среди детской и подростковой популяции заболеваний щитовидной железы и сахарного диабета 1 типа, заболеваний по нарушениям половых желез и гипоталамо-гипофизарной области. Анализ эпидемиологических данных показывает рост наследственных заболеваний, которые в практике педиатра-эндокринолога часто остаются не диагностируемыми.

Представленное руководство поможет улучшить преподавание, специализацию и повышение квалификации по эндокринологии всем врачам общей практики, педиатрам, терапевтам и хирургам.

*Главный эндокринолог МЗ РУз, д.м.н., проф.
Исмаилов С.И.*

Неадекватное развитие



Неадекватное развитие

Выявление наличия

Основным в выявлении наличия неадекватности развития ребёнка является тщательное составление анамнеза и определение параметров роста

Анамнез

В анамнезе должны содержаться сведения о размерах при рождении, динамике роста, семейные анамнестические данные о росте и развитии, а также сведения об общих заболеваниях и питании

Физическое обследование

При физическом обследовании должны быть выявлены признаки общего заболевания или недостаточность питания, отклонения, наводящие на мысль о нарушениях на генетическом уровне, а также измерены соотношение размеров верхней и нижней частей тела (или рост в положении сидя) и размах рук

Лабораторные исследования

Необходимо:

Измерить уровни T_4 , ТТГ, азота мочевины крови или креатинина, PO_2 , CO_2 , общий анализ крови

Исследовать маркеры всасывания

Провести исследование метаболизма (содержание аминокислот, органических кислот)

Определить хромосомный набор у детей со значительными отклонениями

Определить уровень инсулиноподобного фактора роста, связанного с белком-3 (ИПФРСБ-3)

(1) - Синдром неадекватного развития бывает у детей моложе 2 лет чаще всего в первый год жизни. Он может сопровождаться нарушением роста, а может протекать без него. Общим признаком является отсутствие прибавления в весе. Если отсутствие прибавления в весе представляет собой главную проблему, то её основными причинами могут быть дефицит взаимоотношений мать-ребёнок, недостаточность питания или проблемы с пищеварением. Если доминирующим является плохое прибавление роста, более вероятными причинами синдрома являются эндокринное или скелетное нарушения. Снижение увеличения размера головы обычно

следует после того, как развился синдром неадекватного развития. Если доминирующей проблемой является уменьшение объема головы, то это может наводить на мысль о первичном заболевании ЦНС, в особенности, если у ребёнка наблюдаются признаки задержки развития. У многих детей рост претерпевает необходимые изменения в первые 18 месяцев жизни, в зависимости от наследственности. Если сдвиг в процентилях роста неадекватен для генетического фона или тенденция сохраняется после 18 месяцев, необходимо проводить тщательное обследование ребёнка.

(2) – Если ребёнок плохо прибавляет в весе, необходимо провести тщательное обследование. Наиболее общими причинами синдрома неадекватности развития считаются недостаточность питания и ограниченность контактов с матерью. Эти причины устанавливаются на основании анамнестических данных и подтверждаются тщательным обследованием с присутствием при кормлении ребёнка эксперта, в роли которого может выступать работник социальной сферы. Этот метод наиболее эффективен при диагностировании ограниченности контактов ребёнка и матери.

(3) – При составлении анамнеза и физическом обследовании у многих детей можно выявить неадекватное развитие неорганического характера. Необходимым является дальнейшее отслеживание состояния ребёнка медицинскими работниками и работниками социальной сферы. Если состояние сохраняется, может потребоваться проведение лабораторных анализов.

(4) – Нередко недостаточность питания и ограниченность контактов с матерью сочетаются в качестве причин синдрома. Необходимо устранить причины недостаточности питания и принять меры психологического характера.

(5) – Если данные анамнеза и результаты физического обследования наводят на мысль о наследственном характере неадекватности развития, то соответствующему диагнозу и лечению могут способствовать выявление нарушения метаболизма или специфического синдрома, проведение хромосомных исследований

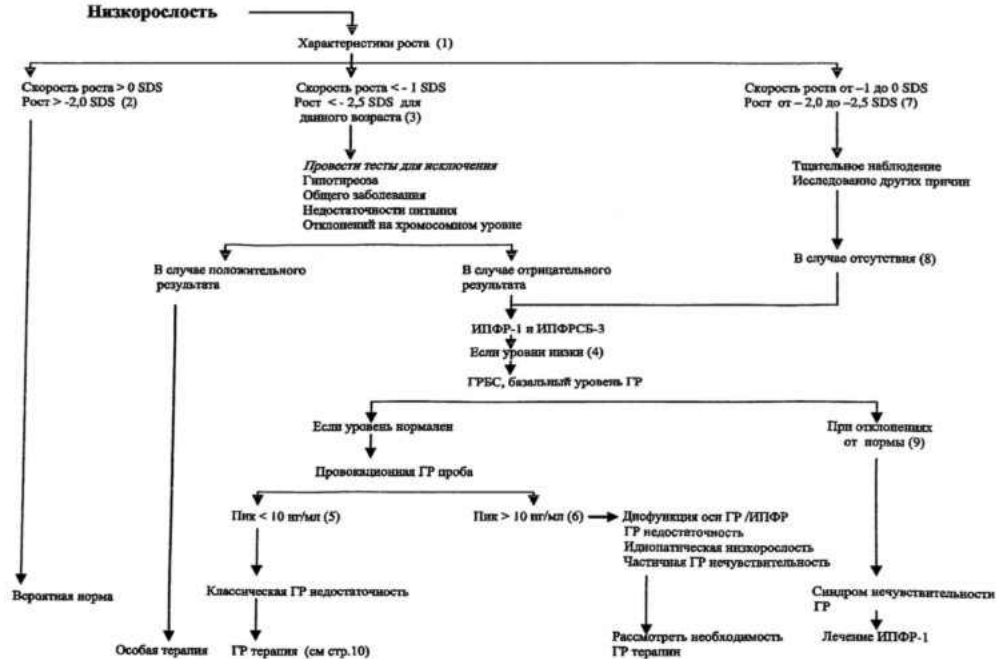
и исследования обмена веществ, а также рентген длинных костей. Особенно эффективным может быть определение соотношения размеров верхней и нижней частей тела, роста в положении сидя и размаха рук, а также измерение размеров сегментов середины конечности по отношению к размеру сегментов всей конечности.

(6) – Лабораторные исследования могут включать измерение уровней электролитов для выявления ацидоза почечных канальцев или несахарного диабета (см. раздел «Полиурия»), определение содержания кальция, фосфора и витамина D для исключения рахита (см. раздел «Рахит») или выявление других нарушений метаболизма минералов, а также исследование маркеров желудочно-кишечного всасывания, таких как уровни каротина и витаминов, определение РОЭ для выявления хронического воспалительного процесса, измерение уровней T_4 и тиреотропина для оценки функции щитовидной железы, а также ИПФРСБ-3 для выявления ГР недостаточности (см. раздел «Низкорослость»). Если в анамнезе есть данные о стеаторее, то следует провести измерение уровней антиэндомиальных антител и хлоридов в потовой жидкости.

(7) – Зачастую основная причина синдрома неадекватного развития остаётся не выявленной. В этом случае опытному специалисту по кормлению младенцев следует провести курс диетотерапии с тщательным отслеживанием и поддержкой состояния взаимоотношений в семье.

(8) – Если данные анамнеза и результаты физического обследования не дают возможности поставить правильный диагноз, необходимо исследовать состояние эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта или обмена веществ. Специфический диагноз требует и специфического лечения.

Низкорослость



Низкорослость

Выявление наличия

При выявлении наличия низкорослости необходимо правильно составить анамнез и определить параметры роста

Анамнез

В анамнезе должны содержаться сведения о размерах при рождении, динамика роста и развития, а также информация об общих заболеваниях и питании

Физическое обследование

При физическом обследовании должны быть выявлены признаки общего заболевания или недостаточность питания, отклонения, наводящие на мысль о нарушениях на генетическом уровне, а также измерены соотношение размеров верхней и нижней частей тела (или рост в положении сидя) и размах рук

Лабораторные исследования

Необходимо: Измерить уровни T_4 , ТТГ, азота мочевины крови или креатинина, PO_2 , CO_2 общий анализ крови. Определить костный возраст, хромосомный набор у лиц со значительными отклонениями. Определить уровни инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1), ИПФР-связывающего белка-3 (ИПФРСБ-3), ГР-связывающего белка (ГРСБ) и базальный уровень ГР. Провести провокационную ГР пробу (или провокационную пробу для определения секреции эндогенного ГР)

(1) - Низкорослость определяется как отсутствие динамики роста в течение значительного периода. Основным показателем является величина абсолютного роста, которая составляет < -2 SDS (шкале стандартных отклонений) для данного возраста и/или линейная скорость роста < -1 SDS для данного возраста

(2) - Рост детей > -2 SDS и/или скорость роста > 0 SDS считаются нормальным.

(3) - Если у ребёнка выявлены значительная низкорослость и/или сниженная скорость роста ($< -2,5$ SDS для данного возраста или скорость роста < -1 SDS), но не обнаружено признаков гипотиреоза, какого-либо общего заболевания или недостаточности питания, следует рассмотреть вероятность отклонения в оси ГР/ИПФР

(4) - Если уровни ИПФР-1 или ИПФРСБ-3 ниже -1 SDS по отношению к средне-возрастной величине, то в оси ГР/ИПФР существует отклонение, что указывает на необходимость дальнейшего анализа функции данной оси. При этом могут быть измерены уровни ГР-связывающего белка, ИПФР-2, ИПФРСБ-2, а также базальный уровень ГР и проведено провокационное тестирование секреции ГР.

(5) - Если при проведении поликлонального РИА пиковая величина ГР составляет менее 10 нг/мл или эквивалентно низка при проведении анализа методом двойных антител, то можно ставить диагноз классической ГР недостаточности. Необходимо, чтобы любой анализ для определения уровня ГР был стандартизован и верифицирован при правильной оценке вариабельности его результатов. Необходимо провести анализ для выявления недостаточности других гормонов и сделать МРТ головного мозга для определения причины и степени тяжести заболевания гипоталамуса/гипофиза. Показана ГР терапия (см. раздел «ГР терапия»).

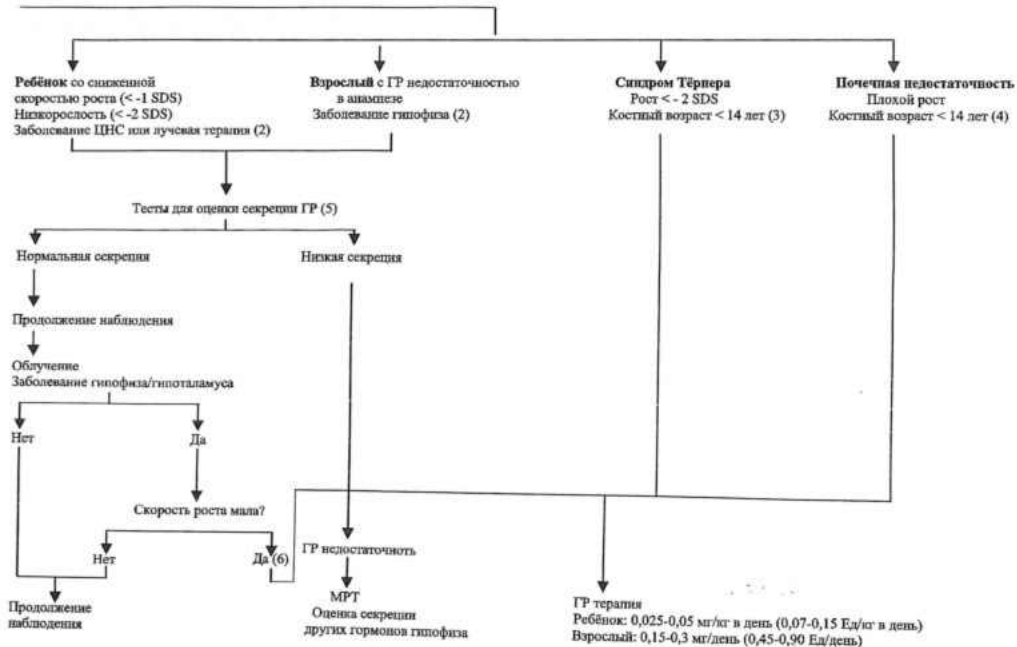
(6) - Если пиковая величина ГР составляет более 10 нг/мл, диагноз неясен. Причинами могут быть ГР недостаточность, идиопатическая низкорослость, частичная ГР нечувствительность или недостаточность питания. Показано тщательное клиническое обследование, возможно проведение ГР терапии.

(7) - Особого наблюдения требуют дети с ростом -2 до $-2,5$ SDS и/или скоростью роста -1 до 0 SDS для данного возраста, им возможно потребуется дальнейшее обследование.

(8) - Если уровни ИПФР-1 или ИПФРСБ-3 выше -1 SDS по отношению к средне-возрастной величине, диагноз отклонения в оси ГР/ИПФР исключается. Следует рассмотреть вероятность негормональных причин, ребёнка следует наблюдать, регистрируя динамику роста.

(9) - Если базальный уровень ГР повышен или уровень ГР-связывающего белка составляет менее 2 SDS по отношению к средне-возрастной величине, то у больного синдром ГР нечувствительности. Этот синдром включает синдром Ларона и его варианты, причинами могут быть недостаточность питания или общее хроническое заболевание. Эффективной может быть ГР терапия.

Терапия гормоном роста (1)



Терапия гормоном роста

Оценка необходимости

Для оценки необходимости проведения ГР терапии необходимо правильно составить анамнез и провести физическое обследование.

Анамнез

В анамнезе должны содержаться сведения о размерах при рождении, динамика роста и развития, информация об общих заболеваниях и питании, о заболевании ЦНС или его распространении, а также о хирургическом вмешательстве, применении лекарственных средств, влияющих на рост, например, глюкокортикоидов

Физическое обследование

При физическом обследовании должны быть выявлены признаки общего заболевания или недостаточность питания, отклонения, наводящие на мысль о нарушениях на генетическом уровне, а также измерены соотношение верхней и нижней частей тела (или рост в положении сидя) и размах рук

Лабораторные исследования

Необходимо:

Измерить уровни T_4 , ТТГ, азота мочевины крови или креатинина, PO_2 , CO_2 общий анализ крови

Определить костный возраст, хромосомный набор у лиц со значительными отклонениями

уровни ИПФР-1, ИПФСБ-3, ГРСБ и базальный уровень ГР

Провести провокационную ГР пробу (или провокационную пробу для определения секреции эндогенного ГР)

(1) – ГР терапии подлежат дети со значительной низкорослостью в связи с неадекватной секрецией ГР, взрослые с ГР недостаточностью и изменениями в конституции тела, энергетических уровнях и метаболизме, а также дети с синдромом Тёрнера и плохой динамикой роста и хронической почечной недостаточностью при сниженной скорости роста.



(2) – Дети со значительной низкорослостью и/или сниженной скоростью роста ($< -2,5$ SDS и < -1 SDS для данного возраста, соответственно), с заболеванием ЦНС или его распространением в анамнезе, а также взрослые с перенесённой в детстве ГР недостаточностью или с приобретённым заболеванием гипофиза/гипоталамуса должны подвергаться стандартной провокационной ГР пробе. При скрининг тестировании секреции ГР эффективными могут быть измерения сывороточных уровней ИПФР-1 и/или ИПФРСБ-3. Если секреция ГР ниже нормы, можно ставить диагноз ГР недостаточности, при этом следует провести визуализацию головного мозга и измерение уровней других гормонов гипофиза. После чего можно начинать ГР терапию.

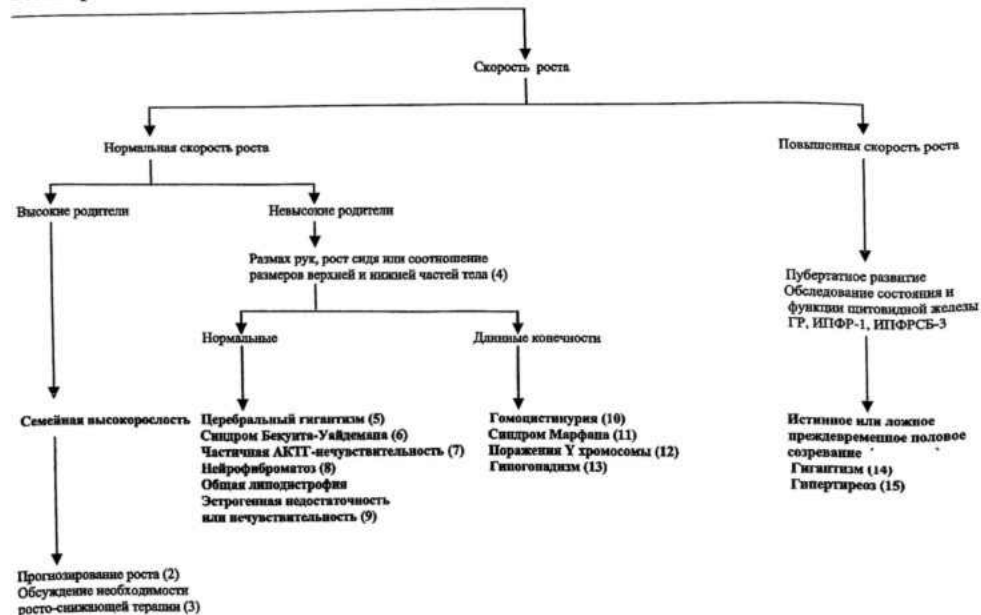
(3) – ГР терапия показана больным синдромом Тёрнера (см соответствующий раздел), с низкорослостью и открытыми эпифизами без тестирования ГР секреции.

(4) – ГР терапия без тестирования ГР секреции показана детям с плохой динамикой роста в связи с хронической почечной недостаточностью

(5) – Важно, чтобы диагноз и лечение гипотиреоза проводились до пробы на ГР недостаточность. Измерение уровней ИПФР-1 и ИПФРСБ-3 является важным при выявлении неадекватной секреции ГР у детей. Величины ИПФР-1 выше -1 SDS для данного возраста у детей исключают вероятность ГР недостаточности, а уровни ИПФР-1 и ИПФРСБ-3 ниже -2 SDS должны наводить на мысль о нарушении секреции или действия ГР. Однако кроме ГР недостаточности существует много причин низких уровней ИПФР-1, в том числе недостаточное питание и хроническое общее заболевание. Измерение уровней ИПФР-1 и ИПФРСБ-3 менее эффективно при диагностике ГР недостаточности взрослых. Существует много стандартизованных протоколов для проведения провокационной ГР пробы у детей. У детей пиковая величина ГР в двух провокационных пробах ниже 10 нг/мл, полученная в ходе поликлонального РИА, или эквивалентно ей низкая при проведении анализа методом двойных антител свидетельствует о ГР недостаточности. Для различения ГР недостаточности и конституционной задержки роста и полового созревания можно измерить уровень половых гормонов. Инсулин гипогликемия должна послужить сигналом для проведения провокационной пробы у взрослых, при этом >3 нг/мл являются уровнем достаточным для установления диагноза.

(6) – Если у низкорослого ребёнка с плохой для его возраста динамикой роста уровень секреции ГР исключает классическую ГР недостаточность, ГР терапия ему всё-таки показана, в особенности если в его анамнезе присутствуют данные о заболевании гипофиза-гипоталамуса или облучении головного мозга.

Высокорослость



Высокорослость

(1)– Дети и подростки, чей рост составляет более 2-3 SDS по отношению к средневозрастной величине, считаются высокорослыми.

(2)– Таблицы Бейли-Пинно считаются лучшими для прогнозирования роста у высокорослых людей.

(3)– Решение о проведении терапии ограничения роста принимается пациентом и его родителями. Лечащий врач должен предоставить информацию о преимуществах этой терапии и той степени риска, которому пациент подвергается в случае, если его высокорослость сохраняется и в случае, когда для ограничения его роста применяется терапия половыми гормонами в высоких дозах с быстрым развитием вторичных половых признаков. Эффективность андроген терапии у мальчиков вызывает сомнения, тогда как эффективность эстрогенной и прогестативной терапии у девочек даёт хорошие результаты при условии, что данная терапия проводится после полного закрытия всех пластинок роста.

(4) – В норме величина размаха рук не превышает величины роста ребёнка + 5см. Для сверки соответствия роста в положении сидя и соотношения длин верхней и нижней частей тела следует пользоваться номограммами. У большинства высокорослых людей длинные конечности.

(5) – При церебральном гигантизме (синдроме Сотоса) ускоренный рост наблюдается только в течение первых 2 лет жизни, после чего скорость роста и окончательный рост обычно бывают нормальными. Черты лица могут быть как при акромегалии, возможна задержка умственного развития.

(6) – Причиной синдрома Бекюита-Уайдемана может быть повышенная экспрессия ИПФР-1, при этом младенцы бывают очень большими с органомегалией, грыжей пупочного канатика и гипогликемией (см. раздел «Ожирение»).

(7) – Больные с глюкокортикоидной недостаточностью в связи с мутациями АКТГ рецептора в детстве бывают высокорослыми, при этом и их костный возраст больше.

(8) – Нейрофиброматоз может быть связан с не имеющей объяснения высокорослостью или ретинобластомой и гигантизмом при отсутствии аденомы гипофиза.

(9) - Больные с дефицитом ароматазы или дефектами рецептора эстрогена могут страдать задержкой костного созревания и продолжать расти после 30 лет.

(10) – Гомоцистинурия может быть диагностирована при проведении обычного анализа содержания нитропруссиды в моче.

(11) - Впечатление длинных конечностей усиливается наличием плохой мышечной массы и арахнодактилии. Вызванный дефицитом фибрина, аутосомально-доминантный синдром Марфана (необходимо обследование родителей) проявляется нарушениями зрения и сердечной деятельности и требует длительного наблюдения у кардиолога.

(12) – Синдром Клайнфелтера (см. разделы «Гинекомастия» и «Задержка или отсутствие тестикулярного развития») с частотой заболевания 1/600 и кариотипы XYY и XXYY также могут быть причинами высокорослости даже до полового созревания и способствовать развитию непропорционально длинных конечностей.

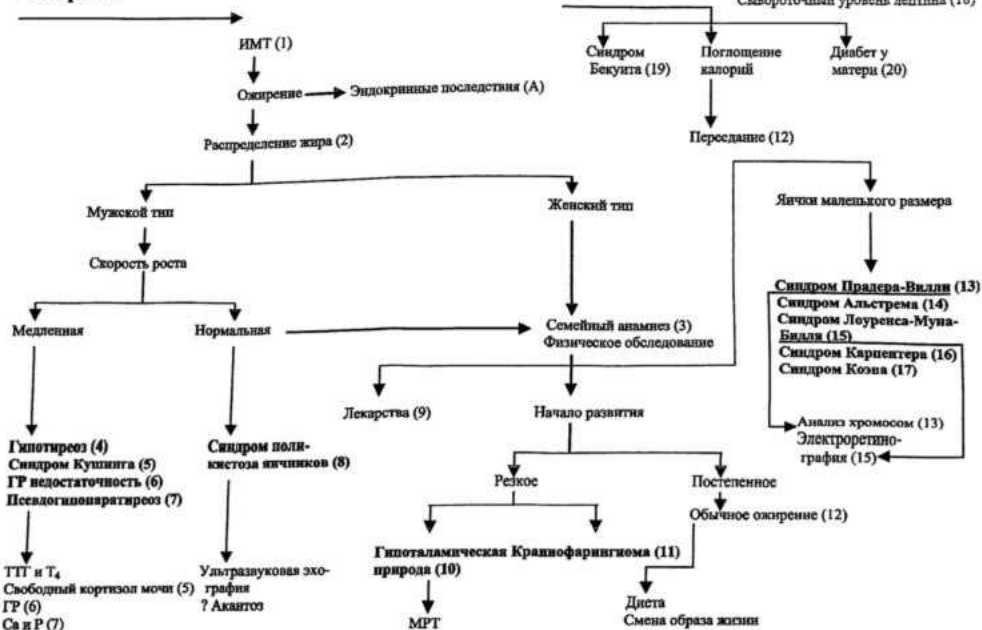
(13) - При гипогонадизме наблюдается евнухоидизм (см. соответствующий раздел).

(14) – Гигантизм – это редкое явление. Его причинами могут быть ГР-секретирующая аденома гипофиза, обнаруживаемая МРТ или секретирующая ГР-высвобождающий гормон карцинома поджелудочной железы, обнаруживаемая КТ. Сывороточный уровень не подавляется глюкозой или тиреотропин-релизинг гормоном.

В профиле ГР, определяемом в течение 8 часов через 20-минутные интервалы, возвращения к самому низкому сывороточному уровню ГР (< 2нг/мл) не наблюдается.

(15) – Ускорение роста наблюдается у больных с не леченым гипертиреозом, при этом их костный возраст больше нормы.

Ожирение



Ожирение

(А) – Для ожирения характерны низкий сывороточный уровень ГР, высокий уровень ГР-связывающего белка и нормальные уровни ИПФР-1 и ИПФРСБ-3, при этом уровни T_3 могут быть повышены, повышена скорость секреции кортизола, а также уровни 17-ОН-кортикостерона и 17-ОН-кетостероида в моче, но уровень сывороточного кортизола остаётся в норме. У мужчин уровень сывороточного тестостерона снижен, уровень эстрогена повышен, у женщин повышены уровни эстрогена и тестостерона. Наблюдается инсулино-резистентность.

(1) – Из всех методов оценки степени ожирения измерение роста и веса остаются самыми точными. Степень ожирения определяется процентом лишнего веса по отношению к идеальному: >120% – средняя степень ожирения, > 130% – сильная степень ожирения. ИМТ (индекс массы тела) рассчитывается по следующей формуле: $\text{вес(кг)}/\text{рост}^2$ (см). Нормой для взрослых являются 19-22кг/м². Для определения ИМТ детей следует пользоваться номограммами.

(2) – Для женского (или гинекоидного) распределения жира характерно ожирение нижней части тела, для мужского (или андройдного) – центральной. При этом последний тип связан с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

(3) – Семейное ожирение может быть связано как с известными, так и неизвестными заболеваниями на генетическом уровне, привычками питания или сочетанием всех этих факторов. При семейном ожирении интенсивность снижения веса ниже.

(4) – При гипотиреозе ожирение связано со сниженными затратами энергии. Костный возраст у таких больных меньше (см. разделы «Врождённый гипотиреоз» и «Кретинизм»).

(5) – Основными признаками являются ожирение туловища при сниженной скорости роста. Повышенное содержание кортизола мочи можно определить изменением уровня свободного кортизола в ней. Специфическая

этиология диагностируется посредством подавления дексаметазоном в низких и высоких дозах, а также визуализации (см. раздел «Синдром Кушинга»).

(6) – Единственными признаками могут быть задержка роста и средняя степень ожирения туловища. В более тяжёлых случаях синдром носит более сложный характер. При ожирении хорошо помогает ГР-терапия (см. соответствующий раздел).

(7) – При остеоидистрофии Олбрайта степень ожирения бывает от средней до тяжёлой (см. раздел «Гипокальциемия»).

(8) – Развитие ожирения в поздний период препубертатного и полового созревания, нарушение менструального цикла, гирсутизм и акне должны наводить на мысль о синдроме поликистоза яичников (см. раздел «Гирсутизм»).

Сдерживанием ожирения можно уменьшить маскулинизацию.

У страдающих ожирением, в особенности при акантозе, развивается непереносимость глюкозы.

(9) – Повышению веса способствуют некоторые фенотиазины, антидепрессанты, Валпроат, а также карбамазепин и глюкокортикоиды, особенно при приёме в дозах выше чем необходимо при заместительной терапии.

(10) – Причинами неподдающегося контролю аппетита могут быть родовые травмы или травмы, полученные в результате аварии. В этих случаях показано МРТ.

(11) – В некоторых случаях ожирение при задержке роста является признаком краниофарингиомы. Чаше злокачественное ожирение развивается после частичного или полного удаления краниофарингиомы. У таких детей, несмотря на ГР недостаточность, ожирение наблюдается при нормальном росте.

(12) – Ожирение является наиболее общим нарушением питания в благополучных странах. В детстве наблюдается нормальный рост, несколько повышенный костный возраст и семейная тенденция. Характерны раннее половое созревание, а также психоэмоциональные отклонения, которые могут быть первичным компонентом, а могут быть и

последствием. К вторичным заболеваниям относятся гиперинсулинемия и непереносимость глюкозы, гиперлипидемия, повышенное кровяное давление, коронарная болезнь сердца, апноэ, гирсутизм. Переедание может быть количественным (жир) и качественным. Общими признаками являются отрыжка и рвота.

(13) – При синдроме Прадера-Вилли ожирение начинает развиваться в возрасте от 1 до 4 лет, при этом характерными являются пухлые маленькие кисти и ступни, а также детская гипотония. Диетотерапии мешает задержка умственного развития. Подтверждается цитогенетическим анализом или поиском микроделеций на хромосоме 15 при анализе ДНК. Сывороточные уровни ГР и ИФПР-1 низки. Может быть полезной ГР терапия.

(14) – Дети с синдромом Алстрёма имеют нормальный рост и умственное развитие. При этом аутосомально-рецессивным заболеванием ожирение начинает развиваться в возрасте 2-5 лет. Гипогонадизм наблюдается только у мальчиков.

(15) – При синдроме Лоуренса-Муна-Бидля ожирение начинает развиваться в возрасте 1-2 лет. При этом аутосомально-рецессивном заболевании рост бывает нормальными или маленьким. Полидактилия, пигментозный ретинит при ранней ночной слепоте и гипогонадизм относятся к обычным проявлениям. Наблюдаются почечная недостаточность средней тяжести и нарушение концентрации мочи.

(16) – Для синдрома Карпентера характерным является дисморфизм лица и конечностей при нормальном росте и задержке умственного развития средней степени тяжести.

(17) – При синдроме Козна ожирение начинает развиваться в среднем детском возрасте после неонатальной гипотонии. Характерными являются узкие кисти и ступни.

(18) – При неонатальном ожирении наблюдается положительная корреляция сывороточного уровня лептина со степенью ожирения.

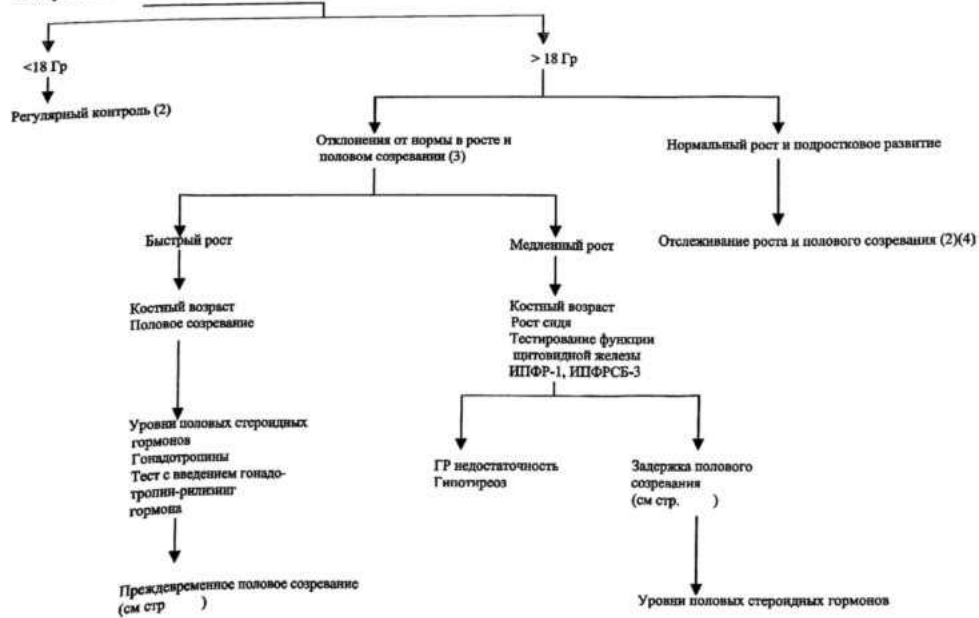
Недостаточность лептина редка.

(19) – Синдром Бекуита-Уайдемана проявляется макросомией, гигантизмом внутренних органов, неонатальной гиперинсулинемической гипогликемией и постнатальным гигантизмом. Развиваются большая мышечная масса, макроглоссия и толстый слой подкожного жира. Характерна повышенная предрасположенность к злокачественным заболеваниям.

(20) – Макросомия у детей, рождённых матерями, страдающими диабетом, является результатом гиперинсулинемии и проходит в течение нескольких недель.

Для заметок

Облучение головного мозга (1)



Облучение головного мозга

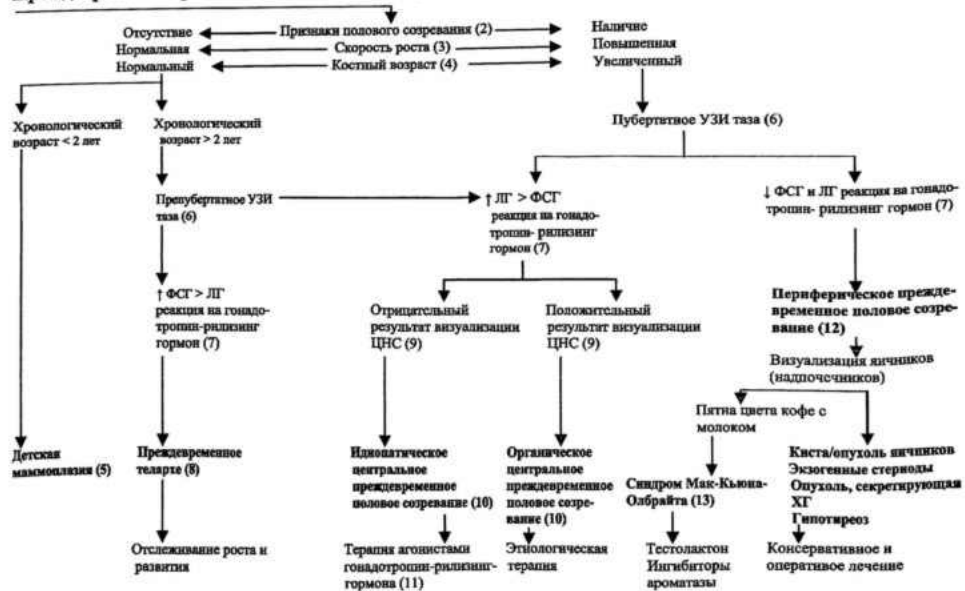
(1) – Захватывает головной и спинной мозг.

(2) - Необходимо тщательное отслеживание роста и подросткового развития каждые 6 месяцев.

(3) - Необходимо регулярное наблюдение изменений в росте и половом развитии, хотя у таких больных высок риск нейроэндокринной дисфункции ГР спустя годы после лечения.

(4) - Необходимо отслеживание возрастных скоростей роста и стадий подросткового развития. После приёма половых стероидных гормонов может начаться усиленный рост. В некоторых случаях может развиваться субклиническая АКТГ-недостаточность. Разумно продолжать надлежащее тестирование и во взрослом состоянии.

Преждевременное развитие молочных желез у девочек



Преждевременное развитие молочных желез у девочек

(1) - Под преждевременным развитием молочных желез понимается увеличение у девочек ткани молочной железы раньше хронологического возраста 8 лет. В разных этнических группах этот возраст может быть разным; руководством для уточнения являются местные стандарты и жизненный опыт. Другим важным источником информации являются данные о темпе развития, которые можно получить при 3-6-месячном отслеживании. Он обычно невысок и сравним с темпом нормального полового развития раннего варианта. В противоположность этому, быстрое прогрессирование на стадиях полового развития может наблюдаться у девочек с преждевременным половым развитием органического или идиопатического происхождения.

(2) - Сопутствующими признаками могут быть рост лобковых и подмышечных волос, набухание слизистой оболочки вульвы, влагалищные выделения или кровотечение.

(3) - Под действием эстрогена скорость роста значительным образом увеличивается. Её следует рассчитывать ретроспективно (при наличии данных анамнеза или школьных осмотров) или проспективно. Повышенная скорость роста - это скорость, составляющая > 90-ой центили (7-8 см/год между 5 и 9 годами жизни).

(4) - Признаком увеличения костного возраста (рентгеноскопия левой кисти и запястья по Грейличу и Пайлу) является величина, по меньшей мере, > 2 SDS для данного хронологического возраста (1-2 года в зависимости от возраста).

(5) - Детская маммоплазия - это самоограничивающееся состояние, которое может развиваться в неонатальный период или младенчестве. Во время отслеживания необходимо оценивать развитие молочных желез и интенсивность роста каждые 3-6 месяцев, а степень костного созревания через 1-2 года. При подозрении на стойкий эффект эстрогена может потребоваться УЗИ таза. Если УЗИ делается до полового созревания, в оценке функции эндокринных желез необходимости нет, однако отслеживание обязательно. Это состояние может быть первым проявлением центрального преждевременного полового развития.

(6) – УЗИ таза представляет собой неинвазивный метод оценки морфологии и размера яичников и матки. Яичники неполовозрелой девочки могут содержать несколько яичниковых пузырьков или «микроцист» размером до 4 мм в диаметре. Объём матки неполовозрелой девочки должен составлять < 2 мл (длина < 4 см). УЗИ таза имеет преимущества по сравнению с мазком, который представляет собой альтернативный, но инвазивный метод оценки эстрогенизации половых путей девочки. Измерение уровня эстрадиола в плазме является менее надёжным методом, если только не применяется процедура, обеспечивающая чувствительность < 10 пг/мл. Кроме того, при интерпретации измеренной величины следует принимать во внимание отклонения в пределах цикла. У некоторых пациенток с чрезвычайно ранним половым развитием УЗИ может не показать эстрогенизацию, зато подтверждение центрального преждевременного полового созревания можно получить при измерении уровней гонадотропинов.

(7) – Оценку секреции гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) можно производить несколькими путями. Классическим является измерение уровней гонадотропинов до, а также спустя 20 и 60 минут после болюсной инъекции гонадотропин – рилизинг – гормона в дозе 1 мкг/кг (максимально 100 мкг). Обычно, при преждевременном телархе, секреция ФСГ бывает повышена, а секреция ЛГ низка. И, наоборот, при центральном преждевременном половом созревании (ЦППС) ЛГ демонстрирует характерное повышение, а при периферическом преждевременном половом созревании секреция и ФСГ и ЛГ низка. Некоторые исследователи предлагают в качестве надёжного и удобного показателя уровень гонадотропина в моче. Затруднением является отсутствие нормативов для интерпретации результатов анализа.

(8) - Преждевременное телархе – это само-ограничивающееся состояние, но оно может быть и первым проявлением центрального преждевременного полового созревания и требует клинического отслеживания роста и полового развития.

(9) – Если секреция гонадотропина напоминает пубертатную, указывающую на гипоталамо-гипофизарное созревание, необходима визуализация состояния центральной нервной системы. Оптимальной является МРТ, хотя можно использовать и КТ, как достаточно информативный метод.

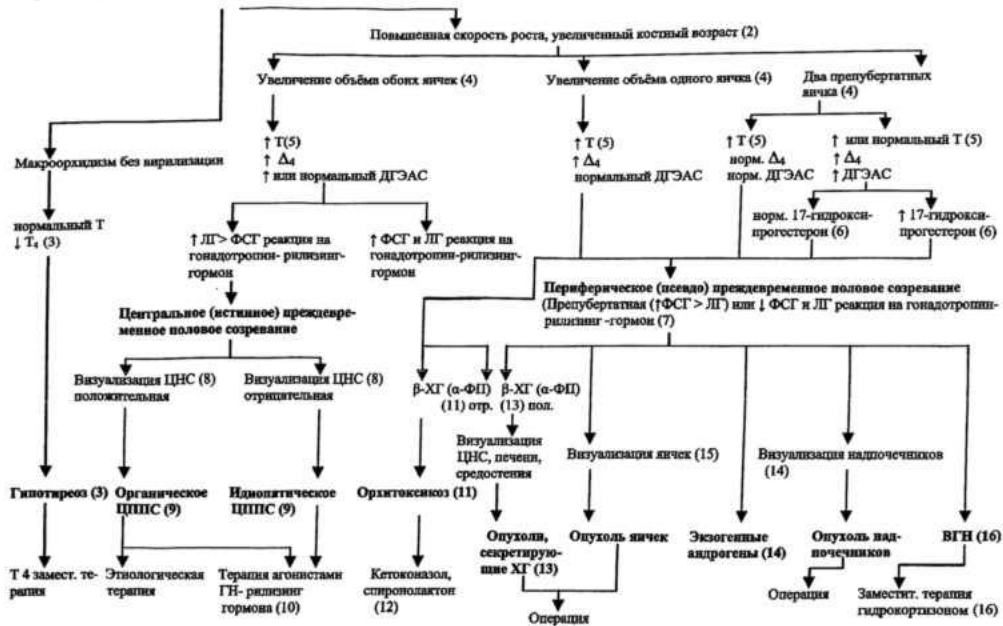
(10) - Диагноз идиопатического центрального преждевременного полового созревания (или полного, истинного преждевременного полового созревания) ставится, когда анамнез, физическое обследование и визуализация состояния ЦНС не показывают никакой возможной этиологии или механизма. У девочек ЦППС встречается в 4-5 раз чаще, чем органическое, среди причин которого опухоли ЦНС.

(11) – Терапией выбора при ЦППС является терапия агонистами гонадотропин-рилизинг гормона внутримышечными инъекциями каждые 4 недели. Альтернативно можно также применять ципротерон ацетат или медроксипрогестерон, хотя эти препараты оказывают нежелательные (глюкокортикоидно-подобные) эффекты, а развитие взрослой низкорослости значительным образом не предотвращают.

(12) – В развитии периферического преждевременного полового созревания (ПППС) участвуют эстрогены яичникового, надпочечникового или эндогенного происхождения. Гипофизарно-зависимое стимулирование яичников может также вызываться опухолями, секретирующими хорионический гонадотропин. В редких случаях ПППС может быть связано с тяжёлым детским гипотиреозом, и после проведения тироксин заместительной терапии проходит. Преждевременное созревание, являющееся следствием ПППС, может быть вторичной причиной ЦППС. Визуализацию яичников можно производить посредством эхографии таза, тогда как визуализацию надпочечников – посредством КТ или МРТ.

(13) – Синдром Мак-Кьюна-Олбрайта развивается в связи с наличием ткане-специфической ауто-активирующей мутации в сигнальной системе G-белка (органическая мутация наблюдается только в клетках поражённых тканей). Это связано с появлением пятен цвета кофе с молоком и диспластическим поражением длинных костей. Такие пятна появляются при нейрофиброматозе, который связан с ЦППС и опухолями надпочечников.

Преждевременное развитие половых органов у мальчиков



Преждевременное развитие половых органов у мальчиков

(1) - Преждевременное развитие половых органов у мальчиков определяется как увеличение длины полового члена раньше хронологического возраста 9 лет. В разных этнических группах этот возраст может быть разным; руководством для уточнения являются местные стандарты и жизненный опыт. У мальчиков, не достигших половой зрелости в возрасте 4-9 лет, средняя длина полового члена составляет 6 см (норма 4-8 см). Обычно к другим признакам действия андрогенов относятся рост лобковых волос и изменения в размерах промежностного угла, а также в структуре ткани и пигментации. Следует отметить, что преждевременное половое созревание у мальчиков бывает чаще, чем у девочек.

(2) - Повышенной является скорость удлинения > 6,5-7,5 см/год в промежутке между 5 и 9 годами, увеличенным считается костный возраст, составляющий 2 SDS раньше хронологического возраста, что соответствует 1-2 годам в зависимости от возраста. Если повышенная секреция андрогена произошла недавно, то это может и не быть заметным.

(3) - Макроорхидизм без вирилизации может быть следствием тяжелого гипотиреоза, когда значительно повышенная секреция тиреотропина может стимулировать рецептор ФСГ. Это редкое состояние проходит после тироксин заместительной терапии. Синдром «хрупкой X хромосомы» также может лежать в основе задержки умственного развития и макроорхидизма.

(4) - У мальчиков, не достигших половой зрелости, объем яичек оценивают посредством орхидометра Прадера и нормой считается ≤ 3 мл (по продольной оси < 2,5 см).

(5) - Тестостерон следует измерять в пробе, отобранной рано утром, поскольку в это время в связи с повышением во время сна секреции гонадотропина происходит повышение его сыровоточных уровней. Нормальными для неполовозрелого возраста являются уровни < 1 нмоль/л (1 нмоль/л = 289 нг/л).

(6) – 17-ОН-прогестерона должен измеряться рано утром, поскольку в это время циркадные вариации его сывороточного уровня достигают максимума. Нормальный уровень не должен превышать 2 нмоль/л (1 нмоль/л=330 нг/л).

(7) - Секреция гонадотропинов обсуждается в разделе «Преждевременное развитие молочных желез у девочек».

(8) - Визуализацию ЦНС можно проводить посредством КТ или МРТ, которая является предпочтительной при исследовании гипоталамо-гипофизарной области.

(9) – Органическое ЦППС у мальчиков, в отличии от девочек, бывает чаще, чем идиопатическое.

(10) – Терапия агонистами гонадотропин-рилизинг гормона бывает очень эффективной при лечении ЦППС у мальчиков. В качестве альтернативы можно применять ципротерон или медроксипрогестерон, хотя они, не оказывая значительного действия на рост, оказывают некоторые нежелательные эффекты.

(11) - Орхитоксикоз, известный также под названием семейного мужского псевдопреждевременного полового созревания, является аутосомально-доминантным или спорадическим заболеванием, представляющим собой следствие органически активизирующей точечной мутации в ЛГ/ХГ рецептор-гене. Наличие данной мутации может подтвердить анализ ДНК. Альтернативной причиной может быть активизирующая мутация в стимулирующей субъединице системы G белка. Это нарушение, как и другие, связанные с ЦППС, может быть вторичной причиной ЦППС.

(12) - Кетоконазол является ингибитором некоторых этапов биосинтеза надпочечниковых и половых стероидных гормонов, а спиронолактон – антиандрогеном.

(13) – Опухоли, секретирующие хорионический гонадотропин, можно наблюдать у мальчиков с небольшим увеличением яичек, а также у мальчиков с яичками препубертатного размера. Эти опухоли обычно локализируются

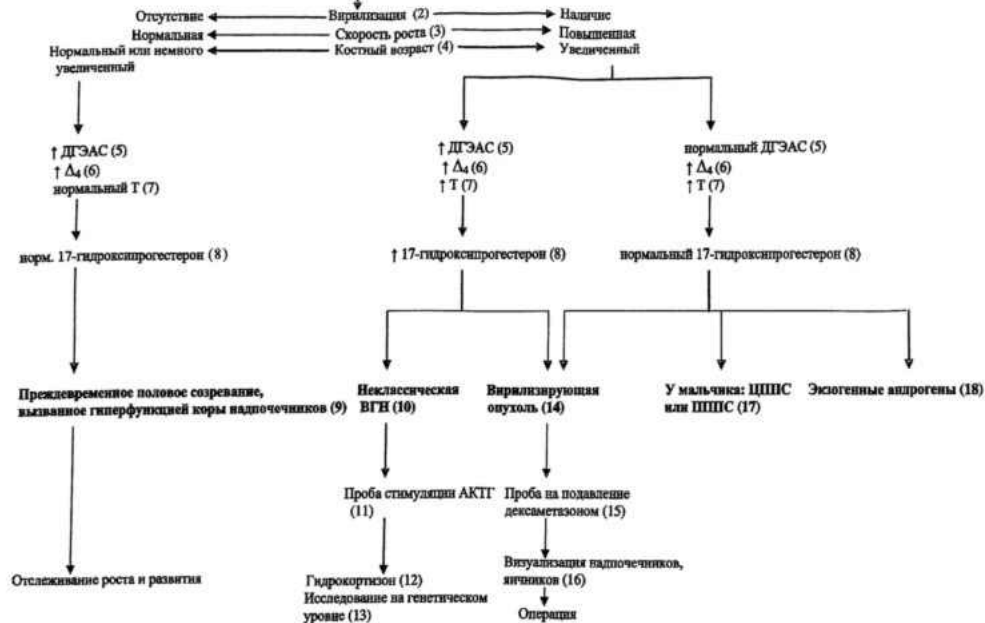
в печени. Опухоли ЦНС, такие как пинеалома или дисгерминома, также могут секретировать β -субъединицы ХГ человека. α -фетопротеин является ещё одним маркером таких опухолей. Опухоли, продуцирующие ХГ, также могут локализовываться в средостении.

(14) – Экзогенные андрогены редко бывают причиной ПППС.

(15) - Визуализацию яичек можно производить посредством эхографии и посредством КТ или МРТ для подтверждения. УЗИ надпочечников представляет собой не очень надёжный метод, поэтому обычно для визуализации может потребоваться КТ.

(16) – Врождённая гиперплазия надпочечников, её диагностика и лечение обсуждаются в разделах «Преждевременное лобковое оволосение» и «Врождённая гиперплазия надпочечников». Общая глюкокортикоидная резистентность, редкое заболевание, имитирующее не классическую врождённую гиперплазию надпочечников, может быть причиной ПППС.

Преждевременное лобковое оволосение



Преждевременное лобковое оволосение

(1) – Преждевременное лобковое оволосение определяется как появление лобковых волос раньше хронологического возраста 8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков. В некоторых случаях появление подмышечных волос связано с появлением лобковых, в некоторых нет. Его следует отличать от гипертрихоза, при котором избыточное оволосение охватывает всё тело, и который наблюдается в некоторых этнических группах или при лечении такими препаратами, как фенитоины.

(2) – Для вирилизации характерны следующие признаки: у девочек - гипертрофия клитора, у мальчиков - изменения размеров мошонки, структуры, пигментации, а также увеличение размера полового члена. Микрокомедоны (угри) и изменение запаха тела наблюдаются у обоих полов. Ускорение роста может быть следствием действия андрогена, но свидетельством вирилизации не является.

(3) – Кривая роста должна вычерчиваться ретроспективно или проспективно на основании данных из медицинской школьной карты. Скорость роста измеряется в см/год. Ускорение роста определяется по изменению линии центили роста и скорости роста, который должен увеличиваться выше 90-ой центили (6,5-8 см/год в период между 5 и 8 годами жизни). Если предыдущих данных о росте нет, хорошим методом исследования является 3-6-месячное отслеживание.

(4) - Костный возраст определяется рентгенографией левой кисти и запястья и по размерам лучевого и локтевого эпифизов, пястной кости и фаланг при сравнении со стандартами, в частности, Грейлича и Пайла. В 7-8 лет значительное увеличение костного возраста (2 SDS) означает опережение развития на 2 года раньше хронологического возраста.

(5) – Дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС) – это конъюгированная форма дегидроэпиандростерона (ДГЭА), который в норме является Δ_5 андрогеном исключительно (95%) надпочечникового происхождения. Уровень циркулирующего ДГЭАС низок в возрасте между 0,5 и 6 годами жизни (< 200 нмоль/л). Затем в связи

с половым созреванием, вызванным гиперфункцией коры надпочечников он начинает постепенно возрастать до 16 лет, составляя в этом возрасте $> 1\ 000$ нмоль/л (в среднем 4 000 при верхнем пределе 7 000 нмоль/л у девочек и 10 000 нмоль/л у мальчиков) (100 нмоль/л=39 мкг/л).

(6) – Сывороточный андростендион – это Δ_4 андроген смешанного надпочечниково-гонадного происхождения. Продуцируется в основном надпочечниками до полового созревания, после чего две трети его объёма начинают продуцироваться половыми железами. Уровень циркулирующего андростендиона в возрасте от 0,5 до 6 лет низок. Нормальные уровни в возрасте между 6 и 9 годами должен быть ниже 1,5 нмоль/л у обоих полов (1 нмоль/л=287 нг/л).

(7) – Тестостерон – это Δ_4 андроген исключительно гонадного происхождения. Уровни циркулирующего тестостерона должны быть ниже 1 нмоль/л в возрасте между 0,5 и 9 годами у обоих полов (1 нмоль/л=289 нг/л).

(8) – 17-гидроксипрогестерон – это субстрат 21-гидроксилазы в пути биосинтеза кортизола. У этого стероида нормальные циркадные вариации с достижением пика в 8.00 утра, поэтому пробы крови для определения его уровня следует отбирать именно в это время. Сывороточные уровни должны быть ниже 2 нмоль/л (1 нмоль/л = 330 нг/л).

(9) – Преждевременное половое созревание в связи с гиперфункцией коры надпочечников характеризуется ранним повышением ДГЭАС (и Δ_4) до уровней типичных для полового созревания, при этом уровни тестостерона и 17-гидроксипрогестерона остаются нормальными. Это нормальное состояние, не требующее лечения. Необходимо отслеживание, поскольку у некоторых пациентов со временем может развиться синдром поликистоза яичников.

(10) – Неклассическая врождённая гиперплазия надпочечников (ВГН) представляет собой позднее проявление умеренного дефицита ферментов надпочечников, участвующих в биосинтезе половых стероидных гормонов.

Наиболее уязвимым является фермент 21-гидроксилаза. После преждевременного полового созревания в связи с гиперфункцией коры надпочечников неклассическая ВГН наиболее часто диагностируется у ребёнка с преждевременным лобковым оволосением.

(11)– При АКТГ-стимулирующей пробе внутримышечную инъекцию 0.1 мг тетракосактида краткого действия делают в 8.00 утра, натощак, а отбор образцов крови производят до инъекции и через 60 минут после неё для измерения уровня кортизола и 17- гидроксипрогестерона. У здоровых детей пиковый уровень 17-гидроксипрогестерона не должен превышать 20 нмоль/л. Уровни выше 35 нмоль/л являются показателями неклассической ВГН.

(12) – Заместительную терапию гидрокортизоном производят в дневной дозе 10-20 мг/м², разделённой на 2-3 дозы, при этом наименее действенную используют для нормализации сывороточных уровней 17-гидроксипрогестерона, скорости роста и костного созревания.

(13) – При неклассической ВГН, являющейся аутосомально-рецессивным нарушением, следует проводить исследования на генетическом уровне. Полезными являются молекулярно-биологические исследования гена 21-гидроксилазы.

(14) – Обычно причиной повышенных уровней ДГЭАС являются опухоли надпочечников, тогда как опухоли яичников вызывают повышение сывороточных уровней Δ_4 в большей степени, чем уровней 17-гидроксипрогестерона.

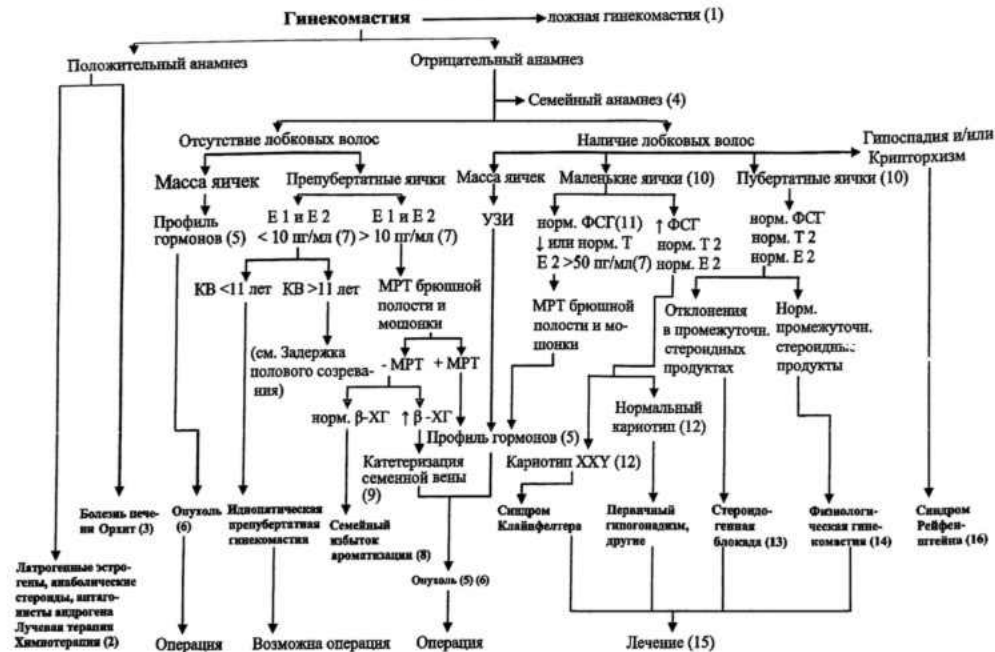
(15) – При пробе подавления дексаметазоном 20 мкг/кг дексаметазона вводят каждые 6 часов в течение 3-6 дней и исследуют уровни кортизола и андрогена. Неподавляемость уровней сывороточного андрогена указывает на ненадпочечниковое происхождение или наличие функционально независимой опухоли.

(16) – Визуализация надпочечников и яичников осуществляется посредством УЗИ. Однако лучше применять КТ или МРТ, причём даже в отсутствие обнаруживаемого эхографически отклонения от нормы.

(17) - Преждевременное развитие половых органов у мальчиков обсуждается в предыдущем разделе.

(18) – Экзогенные андрогены редко бывают причиной вирилизации. Применение анаболических стероидов может вызвать преждевременное лобковое оволосение.

Для заметок



Гинекомастия

(1) – Ожирение зачастую вызывает увеличение молочной железы, при этом грудь не содержит массы грудной ткани («адипомастия»). Для различения истинной массы грудной ткани от сомнительной применяется ультразвук. Однако образование E_1 (эстроны) при ароматизации предшественников жировой ткани также может вызывать истинную гинекомастию.

К другим причинам псевдогинекомастии относятся мастит (с характерной сильной болезненностью при касании) и опухоль груди (подозрение на которую должны вызывать кровяные выделения или наличие твердых и/или неровных образований в груди).

(2) – Причинами гинекомастии могут быть избыток эстрогена, недостаточность андрогена и/или отсутствие равновесия андроген-эстроген. Эстроген может проникать чрескожно, например, попадая с лосьоном для тела во время половых контактов, через пищеварение, например, в виде фитоэстрогенов или при вдыхании, например, при употреблении марихуаны. Анаболические стероиды, в том числе тестостерон, также могут вызывать гинекомастию. К андрогенным антагонистам, способным вызвать гипогонадизм, относятся спиронолактон и кетоконазол. Лучевая терапия и применение радиомиметиков, таких как циклофосамид, который вызывает гипогонадизм, могут вызывать и гинекомастию.

(3) – Хроническое заболевание печени вызывает гинекомастию посредством снижения клиренса эстрогена. Эпидемический паротит, орхит, а также другие причины первичного гипогонадизма, могут вызывать и гинекомастию.

(4) – Иногда для выявления семейности заболевания полезным может быть семейный анамнез. Часто достоверные данные семейного анамнеза помогают выявить наиболее общую причину увеличения молочных желез, физиологической пубертатной гинекомастии.

(5) - Проявления феминизации можно определять по профилю секреции гормонов с оценкой стероидных промежуточных продуктов, например, прогестерона, 17-гидроксипрогестерона, андростендиона, дегидроэпиандростерона. Это позволит обнаружить рецидив ранее диагностированной и удалённой опухоли.

(6) – Гиперпигментация губ или наличие в семейном анамнезе рака толстой кишки должны наводить на мысль о синдроме Пейтца-Еггерса, при котором причиной феминизации является опухоль клеток Сертоли яичек, которая обычно бывает двусторонней. Феминизирующие опухоли надпочечников часто связаны с повышенным продуцированием 17-кетостероидов и умеренной вирилизацией при яичках небольшого размера. Феминизирующие тестикулярные опухоли могут быть односторонними, при этом контралатеральное яичко бывает маленьких размеров.

(7) – Единицы массы E_1 и E_2 (эстрадиол) можно превращать в единицы системы СИ умножением на 3,72 (пМ).

(8) – Избыток ароматизации, как семейная особенность, характеризуется непропорциональным повышением сывороточного E_1 при нормальных уровнях андрогена. В этом случае показана мастэктомия.

(9) – Опухоли, секретирующие ХГ, могут образовываться либо из дисгермином половых желез или ЦНС, либо из гепатобластом.

(10) – Развитие яичек на стадиях полового созревания обычно опережает рост лобковых волос, обратный процесс указывает на непропорционально малый размер яичек. Иногда в начале процесса полового созревания наблюдается небольшая асимметрия яичек, но значительная асимметрия должна наводить на мысль о наличии некой массы.

(11) – Нормальные уровни ФСГ не исключают недостаточность гонадотропинов. Для превращения единиц массы тестостерона следует умножать на 0,0347 (нМ). Связь гиперпролактинемии с гинекомастией бывает настолько редкой, что обычно рассматривается как совпадение.

(12) – Показано определение кариотипа для различения синдрома Клайнфелтера от других причин первичного гипогонадизма, например, орхита.

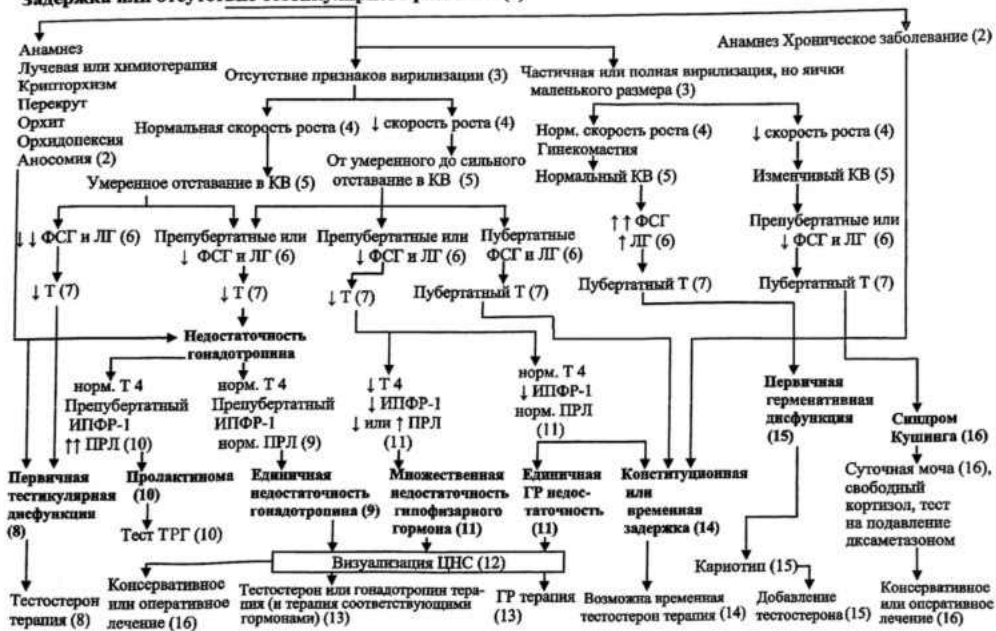
(13) – Единичная изолированная гинекомастия – это редкое явление, вызываемое недостаточностью 17 β -гидроксистероид дегидрогеназы, результатом которой являются повышенные соотношения уровней андростендиона и тестостерона в плазме крови. Есть сведения о случае ВГН в связи с 11 β -ОН с сопутствующей гинекомастией (см. раздел «Врождённая гиперплазия надпочечников»).

(14) – В большинстве случаев гинекомастия развивается у мальчиков в период полового созревания и потому наиболее часта подростковая гинекомастия. Обычно она бывает транзиторной и умеренной и длится менее 3 лет. Иногда пубертатная гинекомастия достигает размеров типичных для девочек средне подросткового возраста («макромастия»). В этом случае состояние бывает стойким.

(15) – При лечении гинекомастии показана пластическая хирургия через периареолярный надрез, выполненная квалифицированным хирургом. Эффективной стандартной лекарственной терапии не существует: антиэстрогены и ингибиторы ароматазы производят ограниченный эффект. Есть сведения об эффективности дигидротестостеронового крема, но опыт его применения также ограничен. Заместительная терапия тестостероном показана в случаях стойкости гипогонадизма, но тогда можно усилить гинекомастию.

(16) – Причиной синдрома Райфенштайна (гинекомастия с гипоспадией; часто с сопутствующим крипторхизмом) является андрогено-резистентность или стероидогенная блокада, вызывающая мужской псевдогермафродизм. Показано определение уровней промежуточных стероидных продуктов в плазме (см. раздел). Полезным для различия частичной андрогено-нечувствительности и 5 α -редуктаза-недостаточности может быть определение соотношений дигидротестостерона и тестостерона в плазме крови. Однако чёткость этого различия зависит от результатов исследования *in vitro* статуса андроген рецептора и 5 α -редуктазы в культуре фибробластов кожного покрова гениталий.

Задержка или отсутствие тестикулярного развития (1)



Задержка или отсутствие тестикулярного развития

(1) – Под поздним тестикулярным развитием понимается отсутствие пубертатных изменений в объеме яичек (< 3 мл по орхидометру Прадера) у мальчиков после хронологического возраста 14 лет. В разных этнических группах этот возраст может быть разным; руководством для уточнения являются местные стандарты и жизненный опыт.

(2) – На первичное отсутствие тестикулярного развития могут указать наличие в анамнезе данных о лучевой и химиотерапии или орхидопексии. Двусторонний крипторхизм или аносмия могут наводить на мысль о гонадотропной недостаточности. Такие хронические заболевания, как болезни брюшной полости, могут вызывать вторичную и временную задержку полового созревания.

(3) – К признакам вирилизации мужских гениталий относятся увеличение размера полового члена, лобковое оволосение, а также изменения в размерах мошонки, пигментации и структуре. Поскольку увеличение яичек обычно предшествует указанным признакам вирилизации, можно ожидать, что эти признаки отсутствуют у мальчиков с препубертатными размерами яичек. Однако у некоторых пациентов вирилизация происходит, а яички остаются маленькими.

(4) – При нарушениях, связанных с ГР недостаточностью, в том числе при конституционной задержке роста и полового созревания скорость роста сокращается, а рост обычно бывает небольшим. У некоторых больных с нормальным ростом может быть конституционная задержка полового созревания, также как у некоторых низкорослых и медленно растущих пациентов может обнаруживаться гонадотропная недостаточность. При генетических отклонениях роста возможна и высокорослость, связанная с таким первичным нарушением функции половых желез, как синдром Клайнфелтера. При синдроме Кушинга (в отличие от скорости набора веса) сокращается скорость роста. Излишек веса наблюдается также при некоторых генетических синдромах (например, Прадера-Вилли), в конечном итоге приводящих к развитию гипогонадизма. Сильная гинекомастия может наводить на мысль о первичной дисфункции половых желез, например, синдроме Клайнфелтера.

(5) – Задержка в развитии костного возраста (после рентгенографии левой кисти и запястья с определением по стандартам Грейлича и Пайла) определяется как 2 SDS (около 2-3 лет) позже хронологического возраста. При синдроме Кушинга вариации

костного возраста значительны, поскольку избыток кортизола сам по себе может вызвать задержку, а избыток надпочечниковых андрогенов может вызывать обратный эффект. Костный возраст представляет собой информативный параметр, но ключом к дифференциальной диагностике не является. Сильная задержка в развитии костного возраста не исключает возможность гонадотропной недостаточности или синдрома Клайнфелтера.

(6) - Секрция гонадотропинов (ФСГ и ЛГ), оценка которой производится по одному базальному измерению, может повышаться (в особенности секрция ФСГ) при первичной дисфункции половых желез. В других случаях требуется оценка динамики при классическом введении синтетического гонадотропин-рилизинг гормона (1мкг/кг внутривенно) или недавно применяющемся введении агониста гонадотропин-рилизинг гормона и исследовании реакции гонадотропинов и тестостерона. У некоторых мальчиков с конституционной задержкой роста и полового развития можно наблюдать пубертатную реакцию (ЛГ преобладает над ФСГ). У других больных КЗР наблюдается препубертатная реакция, которая наблюдается и при гонадотропной недостаточности. Поэтому до установления диагноза необходимо провести отслеживание состояния больного.

(7) – Сывороточные уровни тестостерона следует измерять в пробе крови, отобранной рано утром, около 8.00 утра, когда секрция тестостерона физиологически повышается в результате повышения секрции гонадотропинов во сне на ранней стадии полового созревания. Тогда как пубертатный уровень тестостерона (> 1 нмоль/л) указывает на наличие конституционной задержки роста и полового созревания, его низкий уровень может означать наличие первичного или вторичного гипогонадизма, но не исключает при этом конституционную задержку роста и полового созревания.

(8)- Первичная тестикулярная дисфункция может быть следствием разных состояний (перекрут яичек, хирургические или воспалительные поражения). Гипоандрогенизм требует тестостерон заместительной терапии. Авторы рекомендуют вводить внутримышечно тестостерон эфиры длительного действия (например, энантат) в дозе 25, 50 или 100 мг каждые 2-3 недели в течение 1-го, 2-го или 3-го года лечения, соответственно. Однако введение данных препаратов способствует нефизиологическим вариациям сывороточных уровней тестостерона, поэтому их планируется заменить пластырями трансдермального действия после того, как будет определена оптимальная дозировка.

(9) – Отдельные случаи недостаточности гонадотропинов могут иметь различную этиологию (генетическую или спорадическую, идиопатическую или органическую). Следует выявить наличие таких основных характерных черт синдрома Каллманна, как анозмия или гипосмия, определяемых только посредством ольфактометрии. Недостаточность гонадотропинов может обнаруживаться при синдромах, подозрение на наличие которых появилось при физическом обследовании, среди них ожирение, гипотония и задержка умственного развития (синдром Прадера-Вилли) или ожирение и полидактилия (синдром Лоуренса-Муна-Бидля). Поскольку гиперпролактинемические состояния могут быть следствием гипогонадизма, следует измерить сывороточные уровни пролактина.

(10) – Повышенные уровни пролактина могут быть показателем аденомы гипофиза, секретирующей пролактин. Дополнительно следует определить уровень тиреотропин-рилизинг гормона и провести визуализацию ЦНС.

(11) – Множественная гипофизарная гормоно-недостаточность может включать вторичный гипогонадизм, тогда как единичная ГР недостаточность может быть связана с задержкой полового созревания, особенно при позднем установлении диагноза в подростковом возрасте. Полезным в качестве первого диагностического подхода является определение сывороточных уровней T_4 , ИПФР-1 и пролактина. Для правильного установления диагноза ГР недостаточности у больных с задержкой полового созревания решающим может быть повышение секрции ГР посредством вводимых экзогенно половых стероидных гормонов (50 мг тестостерона внутримышечно за 72 часа до анализа).

(12) – Для оценки состояния ЦНС большинства больных с гипофизарной гормоно-недостаточностью необходима визуализация ЦНС с целью исключения органических причин, в частности, опухолей в гипоталамо-гипофизарной области. Магнитно-резонансное сканирование более информативно, чем КТ.

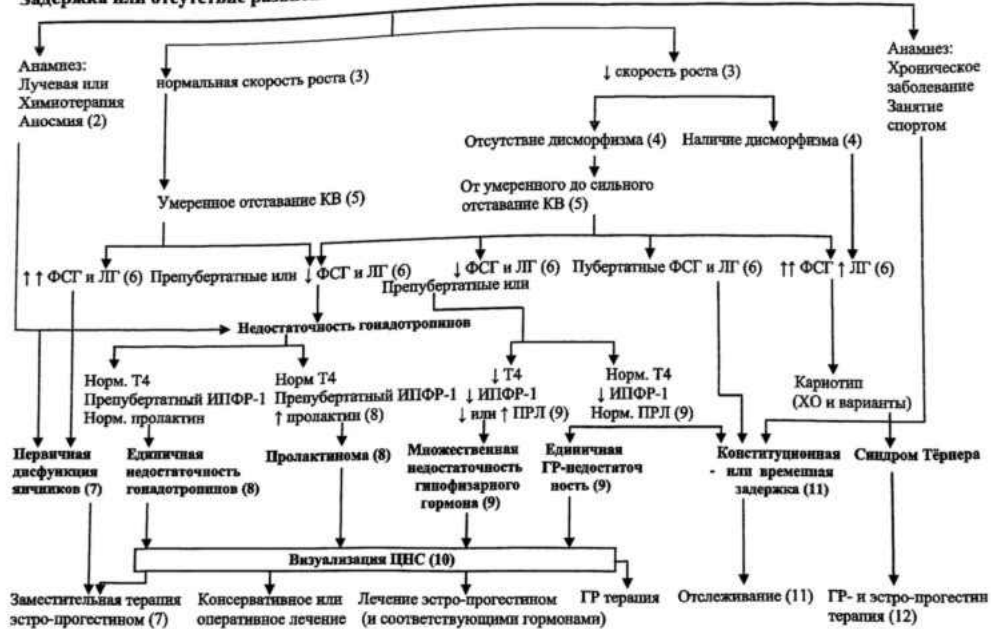
(13) – Для лечения гонадотропин недостаточности авторы сначала применяют тестостерон. Когда необходимо увеличить размеры яичек и усилить сперматогенез, вводят ХГ (1 500 Ед. внутримышечно один раз в неделю в течение 6-9 месяцев), затем его комбинируют с одним из препаратов ФСГ человека, таким как гонадотропины менопаузы (1500 Ед. внутримышечно дважды в неделю в течение такого же периода времени). У больных с единичной ГР недостаточностью спонтанное половое развитие может дать ГР терапия (см соответствующий раздел).

(14)- Конституционная или временная задержка полового созревания – это общее заболевание с задержкой тестикулярного развития. Оно может быть семейным, и тогда следует исключить хронические заболевания как возможные причины задержки роста и созревания. Можно предложить временную терапию внутримышечными инъекциями тестостерон энантата каждые 2-4 недели в дозе 50 мг в течение 6 месяцев. Особенно эффективным это может быть при психо-социальном стрессе в связи с конституционной задержкой полового созревания.

(15) – К первичным герменативным расстройствам относятся синдром Клайнфелтера (кариотип XXY), а также нарушения в связи с перенесённым облучением или приёмом цитостатических препаратов. У некоторых больных обнаруживается нарушение функции клеток Лейдига, а низкие сывороточные уровни тестостерона требуют заместительной терапии.

(16) – Синдром Кушинга можно диагностировать при первичном измерении уровня свободного кортизола в суточной моче и проведении пробы подавления дексаметазоном (см. раздел «Синдром Кушинга»).

Задержка или отсутствие развития молочных желёз у девочек



Задержка или отсутствие развития молочных желёз у девочек

(1) – Задержка развития молочных желёз определяется как отсутствие развития ткани молочных желёз у девочек после хронологического возраста 13,5 лет. В разных этнических группах этот возраст может быть разным; руководством для уточнения являются местные стандарты и жизненный опыт. Можно проверить наличие лобковых волос, однако причиной лобкового оволосения может быть действие андрогенов надпочечников вне зависимости от созревания яичников.

(2) – На первичную дисфункцию яичников может указать наличие в анамнезе лучевой или химиотерапии, а также операции по поводу бедренной грыжи. Аносмия может наводить на мысль о недостаточности гонадотропинов. На мысль о вторичной и временной задержке полового созревания может наводить наличие в анамнезе ревматизма, глютенной болезни или воспаления кишечника. Анорексия на нервной почве или анорексия на почве страха ожирения также являются причинами временной задержки. У девочек, занимающихся лёгкой атлетикой, особенно гимнасток, а также балерин, риск задержки полового созревания особенно высок.

(3) – По соответствующим диаграммам роста следует произвести оценку скорости роста (и роста). Есть специальные диаграммы роста для больных синдромом Тёрнера. Хотя скорость роста у больных с гонадотропной недостаточностью обычно бывает нормальной, диагноз нельзя исключить при низкорослости и медленном росте.

(4) – Следует уделить особое внимание поиску дисморфных особенностей синдрома Тёрнера. У некоторых больных можно наблюдать только неярко выраженные признаки или даже их отсутствие (см. раздел «Синдром Тёрнера»). В этом случае единственной подсказкой может быть исследование кариотипа.

(5) – Задержка развития костного возраста, определяемая посредством рентгена левой кисти и запястья по стандартам Грейлича и Пайла, составляет по меньшей мере 2 балла по SDS (около 2-3 лет) позже хронологического возраста. Задержка развития костного возраста – это полезная информация для оценки роста, но для дифференциальной диагностики малопригодная.

(6) - Секреция гонадотропинов (ФСГ и ЛГ), оцениваемая при одиночном измерении базального уровня, может оказаться повышенной (особенно секреция ФСГ) при первичной дисфункции яичников и синдроме Тёрнера. В других случаях могут наблюдаться процедуры динамического тестирования, такие как классическое внутривенное введение синтетического гонадотропин-рилизинг гормона (1 мкг/кг). У некоторых девочек с конституционной задержкой роста и полового созревания можно наблюдать пубертатный профиль реакции (секреция ЛГ преобладает над секрецией ФСГ). Препубертатную реакцию можно видеть у некоторых девочек с конституционной задержкой роста и полового созревания и девочек с недостаточностью гонадотропинов. Поэтому зачастую до установления диагноза рекомендуется проводить отслеживание пациентки.

(7) – Причинами первичной дисфункции яичников могут быть аутоиммунное заболевание, приём цитостатических лекарственных препаратов или облучение головного мозга. К редким случаям относятся неактивирующая мутация рецептора гонадотропина или наследственная преждевременная менопауза, причиной которой является точечная мутация X хромосомы. Нарушения гликозилирования белков могут вызывать повышение уровней иммунореактивных гонадотропинов при отсутствии первичной дисфункции яичников. Исследование кариотипа для исключения синдрома Тёрнера рекомендуется проводить при диагностировании нарушения у девочки с нормальным ростом и гипергонадотропным гипогонадизмом неизвестной этиологии.

(8) – Единичная недостаточность гонадотропинов может иметь различную этиологию. Поскольку причиной гиперпролактинемических состояний может быть гипогонадизм, необходимо измерять уровни пролактина в сыворотке. У некоторых подобных больных может обнаруживаться пролактин секретирующая аденома, наличие которой выявляется при визуализации гипоталамо-гипофизарной области. Для лечения больных с недостаточностью гонадотропинов потребуются заместительная терапия с первоначальным приёмом эстрогенов с последующим добавлением прогестина. Авторы рекомендуют ежедневное введение этинил эстрадиола в дозе 0,1 и 0,2 мкг/кг постоянно в течение 1-го и 2-го годов лечения, соответственно. Циклическое введение низкой дозы эстроген-прогестина, необходимого для начала менструации, возможно в течение 3-го года лечения.

(9) – Множественная недостаточность гонадотропинов может включать вторичный гипогонадизм, а единичная ГР недостаточность может быть связана с общим процессом задержки роста и созревания в подростковом

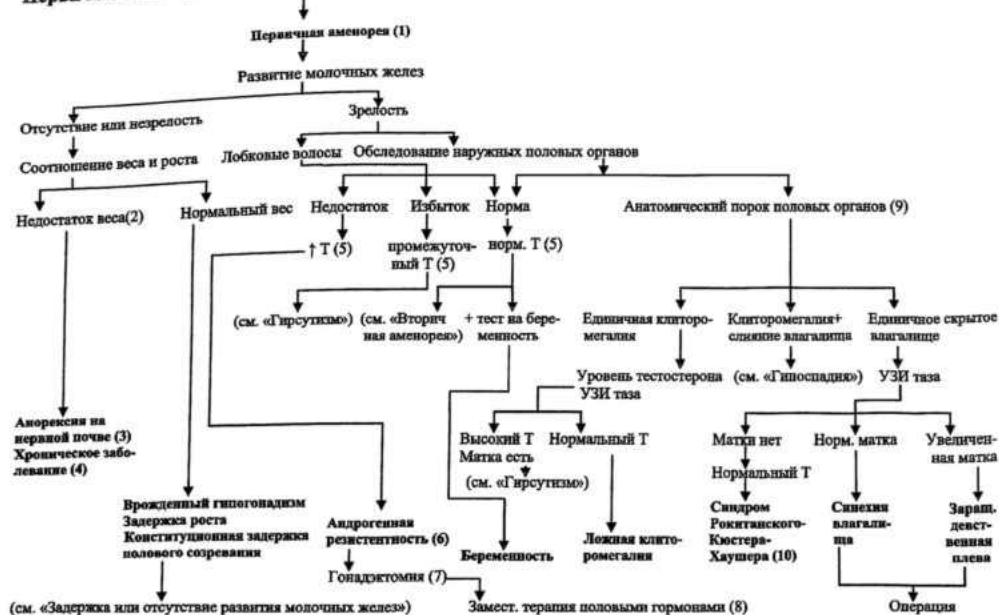
возрасте, особенно в случае позднего установления диагноза. Определение сывороточных уровней T_4 , ИПФР-1 и пролактина может быть полезным в качестве первичного диагностического подхода. Единичное снижение уровня T_4 может наводить на мысль о гипотиреозе (первичном или вторичном) как о причине задержки полового созревания. Повышение секреции ГР введением экзогенных стероидов (50 мкг этинил эстрадиола в день орально в течение 3 дней до тестирования) может быть критическим для корректировки диагноза ГР недостаточности у больных с задержкой полового созревания (см. разделы «Низкорослость» и «Юношеский гипотиреоз»).

(10) – У большинства больных с недостаточностью гипофизарного гормона необходима визуализация ЦНС для исключения органических причин, особенно опухолей в гипоталамо-гипофизарной области. МРТ может быть более информативна, чем КТ.

(11) – У девочек конституционная или временная задержка полового созревания бывает намного реже, чем у мальчиков. У некоторых больных конституционная задержка роста и полового созревания может быть в семейном анамнезе. Спонтанность полового созревания должна быть подтверждена в процессе отслеживания состояния больного. Когда половое созревание у девочки задерживается в связи с неким хроническим заболеванием, отказом от приёма пищи из-за боязни ожирения или интенсивными физическими нагрузками, процесс может возобновиться после соответствующего лечения заболевания, восстановления нормального питания или снижения физических нагрузок. В некоторых случаях можно попробовать временную терапию эстрогенами. Важное значение у девочек с задержкой полового созревания имеет содержание костных минералов.

(12) – Синдром Тёрнера требует соответствующего лечения с применением ГР и половых стероидов (см. раздел «Синдром Тёрнера»).

Первичная аменорея и анатомические пороки развития половых органов



Первичная аменорея и анатомические пороки развития половых органов

(1) – Первичная аменорея определяется как отсутствие спонтанного менструального цикла в 15 лет, что составляет 2,5 SDS позже среднего возраста в странах Северной Америки. Задержка менархе наблюдается у девочек с конституционной задержкой полового созревания; разница между началом развития молочных желез и менархе в среднем составляет $2,3 \pm 1,0$ лет. Однако нормальный возраст менархе у разных этнических групп и в странах различного экономического развития разный.

(2) – Недостаток веса определяется у детей, не достигших половой зрелости, как величина веса ниже 10-ой перцентили для соответствующего роста. У девочек, достигших половой зрелости, как величина массы жира тела ниже 10-ой перцентили для соответствующего роста (Frisch and MacArthur, 1974) или как индекс массы тела <10-ой перцентили (Roland-Cachere et al., 1982). Масса жира тела является важным параметром, который может и не отражаться соотношением веса и роста у спортсменов с непропорционально большой мышечной массой.

(3) – Анорексия на нервной почве представляет собой сложный симптом, включающий аменорею, добровольное голодание и самообман в оценке массы жира тела.

(4) – Скрининг хронических заболеваний должен начинаться с обследования систем. Должны быть проведены общий анализ крови и мочи, определены РОЭ и уровни электролитов.

(5) – Уровень общего тестостерона в плазме крови достигших половой зрелости женщин составляет 20-70 нг/дл (0,7-2,3 нМ), у мужчин > 320 нг/дл (>11 нМ). Уровень свободного тестостерона является более точным параметром определения биологического наличия тестостерона (см. раздел «Гирсутизм»).

(6) – Характеристиками андрогенной резистентности являются мужской тип уровня тестостерона в плазме крови (когда половое созревание завершено), мужской кариотип (46,XY) и отсутствие матки.

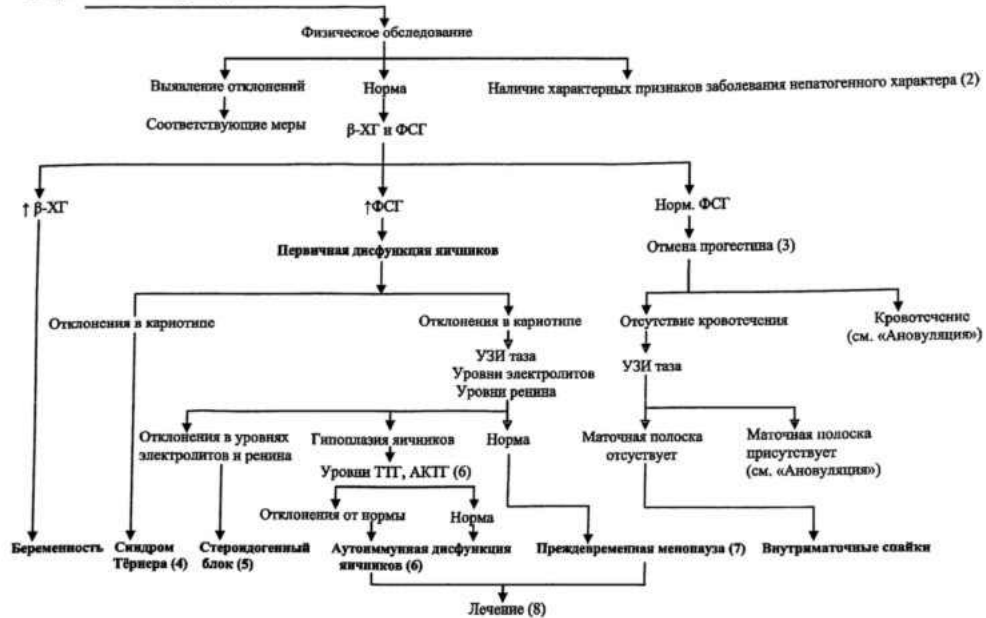
(7) – В связи с высокой частотой злокачественных заболеваний половых желез, которая с 4-летнего возраста значительным образом возрастает, для профилактики андрогенной резистентности рекомендована гонадэктомия.

(8) – Заместительная терапия половыми гормонами: для максимального сохранения потенциала роста лечение эстрогенами не следует применять до 12-14 лет, лечение следует начинать с эстрадиол ципионата в дозе 0,2 мг внутримышечно ежемесячно в течение 6 месяцев, затем 0,4 мг ежемесячно в течение 6 месяцев или 4мкг этинил эстрадиола в день в течение 1 года. Более высокие дозы эстрогенов, например, по 0,3 мг в день конъюгированных эстрогенов или эстрогенов в составе противозачаточных средств, рост затормаживают. Заместительная доза эстрогена для взрослого человека составляет приблизительно 15-20 мкг этинил эстрадиола перорально или 50 мкг эстрадиола в день трансдермально циклично (3 из 4 недель) или 3,0 мг внутримышечно ежедневно в составе депо-формы эстрогена (например, эстрадиол ципионата). В приёме прогестина необходимости нет до начала третьего года заместительной терапии, если до этого не начнутся нерегулярные менструации. Авторы рекомендуют медроксипрогестерон ацетат на ночь в дозе 10 мг еженедельно каждые 2 месяца в первые несколько лет после менархе; заместительная доза для взрослого человека составляет 10 мг в течение 10 дней ежемесячно.

(9) – Истинная клиторомегалия, увеличение тела клитора, указывает на вирилизацию и должно различаться от ложной клиторомегалии или избыточно длинной крайней плоти. Наличие сопутствующей нечёткости полового органа (при сращении влагалища с ягодицами) указывает на врождённый характер порока. Аплазия влагалища без клиторомегалии признаком вирилизации не является.

(10) - Врождённое отсутствие влагалища может быть связано с аплазией матки различной степени у девочки со здоровыми яичниками (синдром Рокитанского-Кустнера-Хаузера). Скрытое влагалище при апластической матке следует отличать от андрогенной резистентности и других причин мужского ложного гермафродитизма.

Вторичная аменорея (1)



Вторичная аменорея

(1) – Вторичная аменорея определяется как отсутствие менструации через 3 и больше месяца после менархе. Многие из причин нарушения овуляции, которые могут вызывать вторичную аменорею, могут вызывать также олигоменорею (< 10 менструальных циклов в год) или маточное кровотечение. Подростки требуют к себе особого внимания, поскольку около половины менструальных циклов в первые годы менархе ановуляторны, а налаженным менструальный профиль бывает не раньше 4 лет после менархе. Если менструальные циклы остаются нерегулярными в течение 2 лет после менархе, существует 50%-ная вероятность будущих нарушений МЦ.

Вторичные половые признаки обычно сформировываются, поскольку наступление менархе означает достаточную степень развития репродуктивной системы.

Те же нарушения, которые обычно вызывают вторичную аменорею, могут вызывать и первичную, если степень их тяжести достаточно сильна или если они проявляются рано.

(2) – Причин, вызывающих нарушение овуляции более, чем достаточно. Это гипертензия (формы врожденной гиперплазии надпочечников, хроническая почечная недостаточность), низкорослость (гипопитуитаризм, синдром Тёрнера), нарушение соотношения веса и роста (анорексия на нервной почве), сниженное обоняние (синдром Каллманна), поражение диска зрительного нерва или нарушение поля зрения (опухоль гипофиза), поражения кожи (нейрофиброматоз, волчанка), зуб, повышенная масса брюшной полости, резкая вирилизация, физические и психологические нагрузки.

(3) – Синдром отмены кровотечения в ответ на 5-10-дневный курс медроксипрогестерон ацетата в дозе 10 мг на ночь наводит на мысль об эффекте повышенного уровня эстрадиола >40 пг/мл. Однако этот метод является недостаточно надёжным, поэтому для своевременного установления диагноза следует провести дальнейшее исследование.

(4) – Больные с отсутствием только небольшой части X-хромосомы могут не иметь фенотипа синдрома Тёрнера. В действительности среди людей с 45,X набором классический синдром Тёрнера обнаруживается менее, чем у одной трети (за исключением случаев низкорослости, при которой частота заболеваемости составляет 99%). Функция яичников бывает достаточной для спонтанного полового развития у 10% и у 5% для наступления менархе.

(5) – Недостаточность эстрогенов связана с избытком минералокортикоидов при дефиците 17-гидроксилазы и с дефицитом минералокортикоидов при липоидной гиперплазии надпочечников.

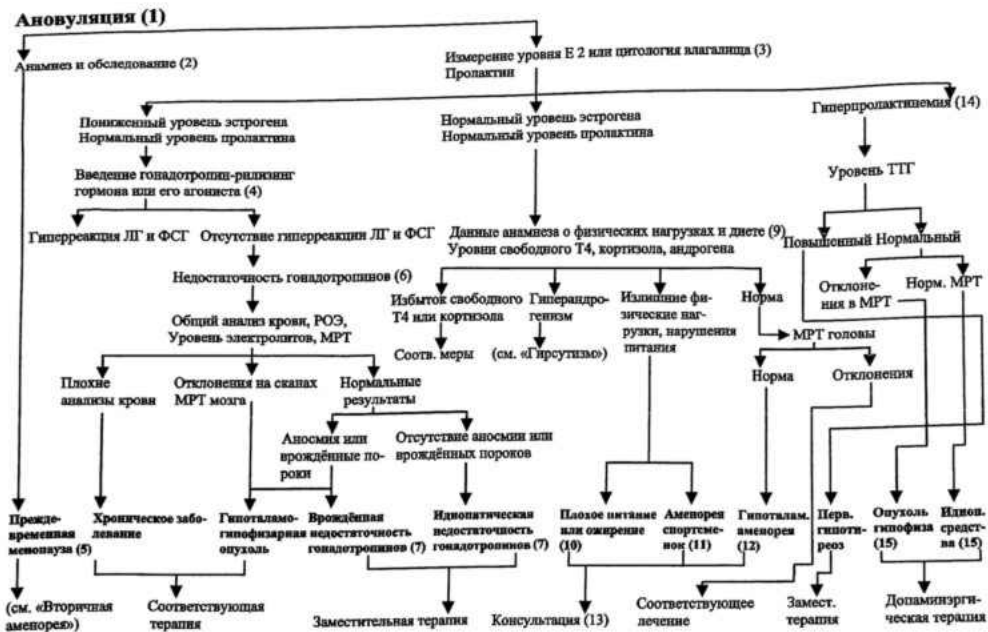
(6) – Аутоиммунная дисфункция яичников может быть связана с гипопаратиреозом, гипотиреозом, сахарным диабетом и/или с недостаточностью надпочечников. Могут иметь место аутоиммунные нарушения неэндокринного характера, такие как кандидоз, поражающий кожу и слизистые оболочки, болезни органов брюшной полости и хронический гепатит. Авторы регулярно измеряют уровни АКТГ, тиреотропина и электролитов, а также проводят общий анализ крови.

(7) – Преждевременная менопауза обычно имеет аутоиммунную основу. Идентифицированы разнообразные антияичниковые антитела, часть из них является деструктивными, другие блокирующими. Однако пока не разработаны процедуры тестов для их выявления. К другим причинам преждевременной менопаузы относятся такие наследственные заболевания, как синдром хрупкой X-хромосомы и точечные мутации, а также такие синдромы резистентности гонадотропина, как мутация рецептора ЛГ и ложный гипопаратиреоз.

(8) – Показана поддерживающая заместительная терапия половыми гормонами с циклическим введением эстрогена и прогестина. Наиболее удобной формой введения является комбинация эстрогена и прогестина в виде орального контрацептивного средства, при этом лучшим является сочетание наименьшей действующей дозы эстрогена (например, 20 мкг этинил эстрадиола) и самого слабого из андрогенных прогестинов (например, норгестимата). Для больных, не переносящих такие высокие дозы эстрогена (например, в связи с гипертензией,

мигренями, лимфедемой), показана физиологическая доза эстрогена, например, пластыри с 50мкг эстрадиола ежедневно циклически или по 3,0 мг эстрадиола ципионата внутримышечно ежемесячно.

В некоторых случаях, особенно в случаях сохранения яичниковых фолликул, овуляцию можно индуцировать введением экзогенных постклимактерических гонадотропинов.



Ановуляция

(1) – У женщин с ановуляцией при уровнях $E_2 > 40$ пг/мл могут наблюдаться аменорея, олигоменорея, кровотечение при отсутствии овуляции, нерегулярность менструальных кровотечений, укорочение МЦ или менометроррагия.

(2) – Эффективными могут быть данные анамнеза и обследования. Сузить область исследования поможет выявление таких нарушений, как лицевые аномалии, аносмия, отклонения от нормы веса, получение свидетельств наличия врожденного заболевания или опухоли при обследовании глазного дна и полей зрения, галактореи и гирсутизма.

(3) – При гипоэстрогенизме уровни E_2 в плазме остаются > 40 пг/мл, при влагалищной цитологии обнаруживается отсутствие поверхностных клеток, либо в ответ на отмену прогестина влагалищного кровотечения не происходит.

(4) – При тестировании с внутривенным введением гонадотропин-рилизинг гормона в дозе 1 мкг/мл уровни ЛГ и ФСГ измеряются за 0,5-1,0 час до введения и через такое же время после. При тестировании агонистом гонадотропин-высвобождающего гормона, в качестве которого выступает лейпролида ацетат, в дозе 10 мкг/кг подкожно, измерение уровней ЛГ и ФСГ производится в момент введения, через 0,5-1 час и 4 часа, измерение уровня E_2 – в момент введения и через 24 часа.

(5) – Базальные уровни гонадотропина могут быть нормальными, поскольку функция яичников при менопаузе начинает угасать, но характерными являются повышенная реакция ФСГ на введение гонадотропин-рилизинг гормона и субнормальная реакция E_2 на введение агониста гонадотропин-рилизинг гормона.

(6) – При недостаточности гонадотропинов реакция на введение гонадотропин-рилизинг гормона может быть от нулевой до нормальной.

(7) – Причинами врожденной недостаточности гонадотропинов могут быть срединные мальформации головного мозга или такие специфические генетические отклонения, как синдром Прадера-Вилли, синдром Лоуренса-Муна-Бидля или синдром Каллманна. Синдром Каллманна, представляющий собой связь аносмии с недостаточностью гонадотропинов, у женщин встречается реже, чем у мужчин (соотношение по полу составляет 1:5). В основе большинства случаев аутосомально-доминантное или рецессивное отклонение, при этом в таких случаях остаётся неизвестным, какие именно гены поражены. На сканах МРТ часто обнаруживается отсутствие обонятельных путей. Идиопатическая гипогонадотропная недостаточность может быть наследственной, иногда наблюдаемой в семьях с аносмией, что наводит на мысль о связи с синдромом Каллманна. В некоторых случаях заболевание вторично к аутоиммунному гипопитуитаризму.

(8) – Для лечения гипогонадизма начальной может быть заместительная терапия половыми гормонами. Если речь идёт о зачатии, необходима консультация у эндокринолога, занимающегося вопросами репродукции (см. раздел «Вторичная аменорея»).

(9) – Для индуцирования аменореи необходима нагрузка эквивалентная той, которая расходуется при пробегании 4 миль в день.

(10) – С ановуляцией могут быть связаны как недостаточность питания, так и ожирение.

(11) – В связи с высокой степенью вирилизации у спортсменок низкое содержание жира может не отражаться на соотношении веса и роста.

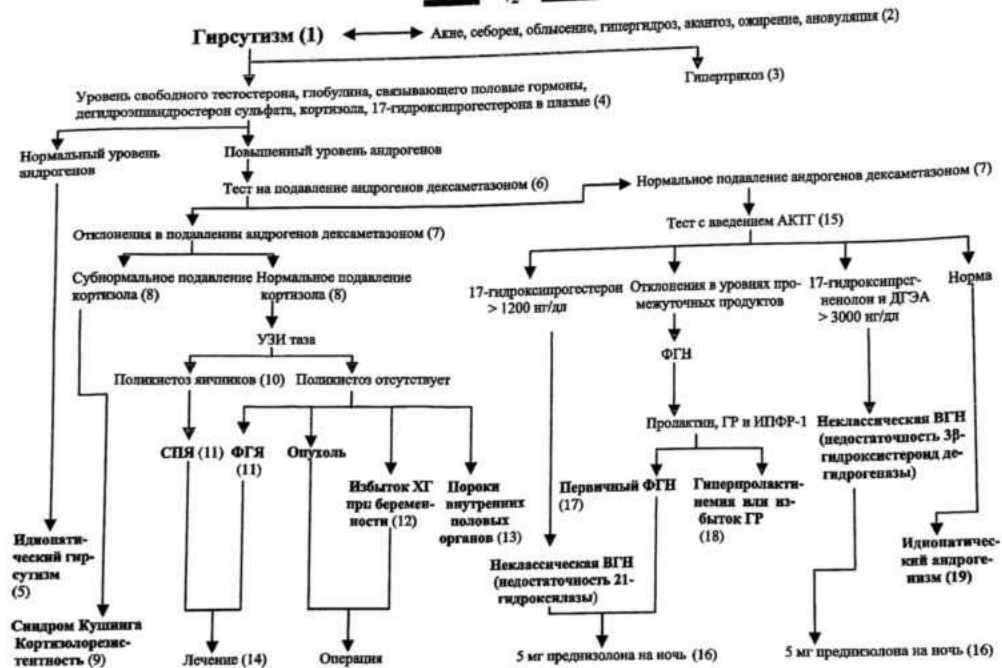
(12) – Диагноз гипоталамической аменореи, которая может быть связана со стрессом или носить идиопатический характер, ставится в исключительных случаях. Исследования показывают наличие субнормальной пульсообразности секреции ЛГ или индуцируемость эстрогенов при пике ЛГ, хотя реакции на введение гонадотропин-рилизинг гормона или его агониста нормальны.

(13) – При расстройствах питания, аменорее в связи с занятием спортом и аменорее в связи со стрессом необходима консультация по вопросам диеты, физических нагрузок и выхода из состояния стресса.

(14) – Галакторея обнаруживается у половины женщин с ановуляцией. Гиперпролактинемия носит гетерогенный характер. У некоторых больных наблюдается нормоэстрогенная ановуляция, она может проявляться в виде гипоталамической аменореи, укорочения фазы образования жёлтого тела или маточного дисфункционального кровотечения. С другой стороны у некоторых женщин уровень эстрогенов понижен в связи с недостаточностью гонадотропинов, а другие гиперандрогенны.

(15) – Гиперпролактинемия может вызываться пролактиномами, которые секретируют избыточный пролактин, или может быть вторичной к функциональному пороку гипофизарной ножки при больших опухолях гипоталамуса-гипофиза. Последние вызывают дисфункцию гипофиза, в том числе вторичный гипогонадизм, который требует гормоно-заместительной терапии. Гиперпролактинемия может индуцироваться приёмом некоторых лекарств, особенно фенотиазинов или трициклических препаратов.

(16) – Препаратом выбора при лечении гиперпролактинемии является такой допаминергический препарат, как перголид. Аденомэктомия показана в редких случаях слепоты или при неудачном исходе лечения.



Гирсутизм

(1) – Гирсутизм – это избыточное оволосение у женщин, по типу напоминающее мужское. Небольшое оволосение по мужскому типу считается нормальным.

(2) – Гирсутизм – это по-разному проявляющийся избыток андрогенов. Акне, себорея, рассеянное облысение или облысение по типу напоминающее мужское, гипергидроз или гидраденит являются эквивалентами гирсутизма, а могут быть и признаками гиперандрогенизма. Акантоз и ожирение являются проявлениями инсулино-резистентности, которая связана с избытком андрогенов. В некоторых случаях гиперандрогенизма кожной симптоматики не наблюдается («латентный гиперандрогенизм»), и на мысль об избытке андрогенов наводят только ожирение или симптомы ановуляции.

(3) – Гипертрихоз – это избыточное развитие волосяного покрова без половых различий. Волос на лбу или плечах больше, чем где бы то ни было. Гипертрихоз не является следствием избытка андрогенов. Его могут вызывать определённые лекарства (например, фенитоины, диазоксид, миноксидил, циклоспорин) или хронические заболевания (например, недостаточность питания). Либо он может быть конституционным.

(4) – В связи с тем, что низкий уровень связывающего половые гормоны глобулина, являющегося основным показателем биодоступной фракции тестостерона в плазме, у женщин с гирсутизмом в уровнях свободного тестостерона в плазме отклонения бывают чаще, чем в уровнях общего тестостерона. Величина уровня свободного тестостерона рассчитывается по показаниям уровней общего тестостерона и связывающего половые гормоны глобулина, при этом для этого существует масса методов, но отсутствуют международные стандарты. Низкий уровень связывающего половые гормоны глобулина является маркером гиперандрогенизма и гиперинсулинемии. Уровень 17 α -гидроксипрогестерона свыше 50 нг/дл (1,5 нМ) на ранней стадии образования фолликул должен наводить на мысль о гиперандрогенизме. В некоторых лабораториях маркером

гиперандрогенемии считают и уровень Δ_4 . Врач должен знать, что в большинстве лабораторий за норму принимаются измерения уровней гормонов, произведённые ранним утром в период образования фолликул.

(5) – Идиопатический гирсутизм означает отсутствие гиперандрогенной основы проблемы, а значит и конституционной гиперчувствительности волосистой единицы к нормальным количествам андрогена. Этот термин часто неверно применяют для обозначения идиопатической гиперандрогенемии (см ниже).

(6) – Дексаметазон вводят в дозе 1 мг/м², разделённой на 4, т.е. по 0,5 мг четыре раза в день взрослому человеку в течение 4 дней, а уровни в плазме кортизола, свободного тестостерона, 17 α -гидроксипрогестерона и дегидроэпиандростерон сульфата измеряются утром через пять дней после введения последней дозы дексаметазона. Лицам, имеющим вес 100 кг и более, дексаметазон следует вводить в течение 7 дней.

(7) – Субнормальное подавление андрогенов при нормальном подавлении адренокортикоидов указывает на то, что источником андрогена является не АКТГ-зависимый надпочечникового происхождения. Обычно это бывает при гиперандрогенизме яичников. Нормальными считаются уровень общего тестостерона до < 35 нг/дл, уровень дегидроэпиандростерон сульфата до < 80 мкг/дл и уровень 17 α -гидроксипрогестерона до < 50 нг/дл. Общий тестостерон не является таким определяющим критерием как уровень свободного тестостерона < 50 нг/дл, поскольку, к сожалению, зависит от метода измерения, или как уровень 17 α -гидроксипрогестерона < 50 нг/дл (в фолликулярной или аменорейной фазах МЦ). Для превращения единиц измеренных уровней в единицы системы СИ, следует умножить величину уровня тестостерона на 0,0347 (нМ), уровня дегидроэпиандростерон сульфата на 0,271 (мкМ), а уровня 17 α -гидроксипрогестерона на 0,0303 (нМ).

(8) – В норме уровень кортизола падает ниже 1,0 мкг/дл (27,6 нМ).

(9) – Причиной субнормального подавления кортизола может быть неправильный приём таблеток декса-

метазона. Синдром Кушинга причиной гирсутизма бывает нечасто и требует более тщательного исследования (см. соответствующий раздел). Кортизолорезистентность – явление редкое.

(10) – Обнаруженная ультразвуковой эхографией увеличенная строма или размер яичников (площадь, ограниченная максимальной плоскостью яичника > 550 мм²) или избыточное количество кист (10 или более в одном яичнике) является консервативным критерием наличия поликистоза яичников.

(11) – Синдром поликистоза яичников представляет собой комплекс симптомов с различными комбинациями гирсутизма или его эквивалентов, ановуляции или ожирения. Классически диагностируется по наличию одного или более поликистозных яичника или высокому уровню ЛГ. В подавляющем большинстве случаев связан с функциональным гиперандрогенизмом яичников (ФГЯ) в виду характерности дисфункции яичников, которая включает гиперчувствительность 17 α -гидроксипрогестерона к введению агонистов гонадотропин-рилизинг гормона или ХГ и субнормальную подавляемость андрогенов дексаметазоном.

ФГЯ встречается в два раза чаще, чем синдром поликистоза яичников. Только у половины больных ФГЯ с дисфункцией яичников по поликистозному типу поликистозные яичники или отклонения от нормы в уровнях гонадотропинов. Тест на подавление дексаметазоном является наиболее чувствительным (85%) для обнаружения ФГЯ. Нарушенная регуляция секреции андрогенов яичников считается основной при ФГЯ. В свою очередь причиной этой нарушенной регуляции считается гиперинсулинемия, связанная с резистентностью глюкозо-метаболических эффектов инсулина. Специфическое тестирование функции половых желез в клинических целях требуется редко. По необходимости можно измерить уровни промежуточных продуктов стероидов (например, 17 α -гидроксипрогестерона, Δ_4 дегидроэпиандростерон сульфата) за 24 часа до и после введения ХГ (3000 Ед/м²) или агониста гонадотропин-рилизинг гормона (например, 0,5 мг лейпролид ацетата). При синдроме поликистоза яичников/ФГЯ показано проведение теста на толерантность к глюкозе. Указанные заболевания являются факторами риска развития 2 типа сахарного диабета и дислипидемии не только у больных, но и членов их семей.

(12) – В редких случаях избыток ХГ человека при беременности бывает причиной вирилизации в связи с лютеомой.

(13) – Истинный гермафродитизм может имитировать СПЯ/ФГЯ. У таких больных уровни тестостерона в плазме повышаются в ответ на выброс ЛГ в середине МЦ или во время теста с введением ХГ.

(14) – Лечение СПЯ/ФГЯ симптоматично. Гирсутизм можно остановить, а МЦ нормализовать циклическим введением оральных контрацептивов в том случае, если источником избытка андрогенов являются СПЯ/ФГЯ и если нет другого сопутствующего источника избытка надпочечниковых андрогенов (см. ниже функциональный надпочечниковый гиперандрогенизм). Рецидив гирсутизма требует лечения антиандрогенами, такими как спиронолактон, в дозе 100 мг дважды в день. Единичные нарушения МЦ можно лечить циклическим введением медроксипрогестерона. Ожирение лечится диетой и физическими нагрузками. Если речь идёт о зачатии, необходима консультация у эндокринолога, занимающегося вопросами репродукции.

(15) – Стандартный АКТГ-тест проводится с введением 250 мкг АКТГ₁₋₂₄ внутривенно в течение 1 минуты и отбором пробы крови до инъекции и через час после. Для превращения единиц в единицы системы СИ, следует умножить величину уровня 17 α -гидроксипрогестерона и 17-гидроксипрегненолона на 0,0303 (нМ), а величину уровня дегидроэпиандростерон сульфата на 0,0347 (нМ).

(16) – Низкая доза преднизолона (5,0-7,5 мг) один раз на ночь селективно подавляет секрецию надпочечниковых андрогенов, не вызывая атрофию надпочечников. Однако в связи с тем, что у некоторых больных возможность атрофии надпочечников не исключена, у таких больных следует регулярно измерять уровень кортизола в 8 часов утра, при этом он должен быть больше 10 мкг/дл. Дозировку дексаметазона трудно выбрать так же точно, как дозировку преднизолона, поэтому вероятность появления атрофических полос кожи и ожирения при приёме дексаметазона более высока.

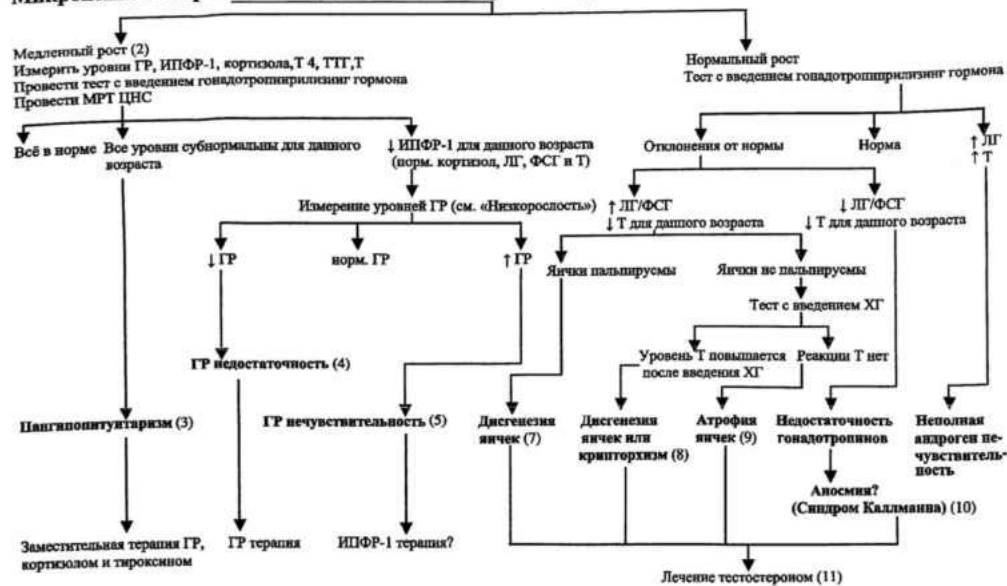
У больных первичным функциональным гиперандрогенизмом надпочечников снижение уровня инсулина такими препаратами, как метформин или троглитазон, может немного снизить уровень андрогенов.

(17) – Первичным функциональным гиперандрогенизмом надпочечников (ФГН) называют идиопатический, АКТГ-зависимый функциональный гиперандрогенизм надпочечников. Он составляет большую часть всех случаев гиперандрогенизма надпочечников. Первичный ФГН является результатом нарушенной регуляции секреции андрогенов надпочечников, что аналогично нарушению регуляции секреции андрогенов яичников при СПЯ/ФГЯ. Как и СПЯ/ФГЯ, это заболевание часто связано с инсулинорезистентностью и риском развития сахарного диабета 2 типа.

(18) - Гиперпролактинемия обсуждалась в разделе «Ановуляция», пункты (14) и (15).

(19) – Несмотря на интенсивные исследования, около 10% случаев гиперандрогенизма остаются необъяснимыми. Можно предположить, что в их основе лежат нарушения периферического метаболизма секретируемых предшественников тестостерона. В некоторых случаях причиной может быть сопутствующее ожирение.

Микропенис в возрасте от 1 года до полового созревания (1)



Микропенис в возрасте от 1 года до полового созревания

(1) – В данном контексте микропенис определяется как половой член, длина которого более, чем на 2 SDS меньше средней длины для данного возраста (длина полового члена < 2,5-4 см, измеренная от лобковой кости до кончика бульбарной головки члена).

(2) – Микропенис может быть вторичным явлением к пангипопитуитаризму или сильной единичной ГР недостаточности с гипогонадотропным гипогонадизмом или без него. Поэтому по достижении мальчиком возраста 1 года необходима оценка интенсивности его роста. Следует отметить, что единичный гипогонадотропный гипогонадизм также может вызывать задержку роста в подростковом возрасте. МРТ гипоталамуса и гипофиза может выявить гипоплазию передней доли гипофиза и/или смещение задней доли гипофиза или агенезию мозолистого тела, септо-оптическую дисплазию или агенезию обонятельной доли головного мозга.

(3) – Заместительная тестостерон терапия должна применяться в как можно более раннем возрасте, вместе с кортизол, тироксин и ГР терапией.

(4) – Обычно единичная ГР недостаточность причиной микропениса не бывает. Если это всё-таки происходит, то в случае очень сильной ГР недостаточности, которая может наводить на мысль о делеции гена ГР

(5) – Маленькому половому члену обычно сопутствует полная ГР нечувствительность в связи с дефектами ГР рецептора.

(6) – При нормальной интенсивности роста ГР недостаточность маловероятна, но если мальчик не достиг половой зрелости, гипогонадотропный гипогонадизм следует исключить тестом с введением гонадотропинрилизинг гормона.

(7) – Хромосомный мозаицизм, действующий и на половые хромосомы, может быть причиной микропениса, но обычно в сочетании с гипоспадией. Две X хромосомы (48,XXXY или 49,XXXXY) могут задержать тестикулярное развитие настолько, чтобы способствовать развитию и микропениса.

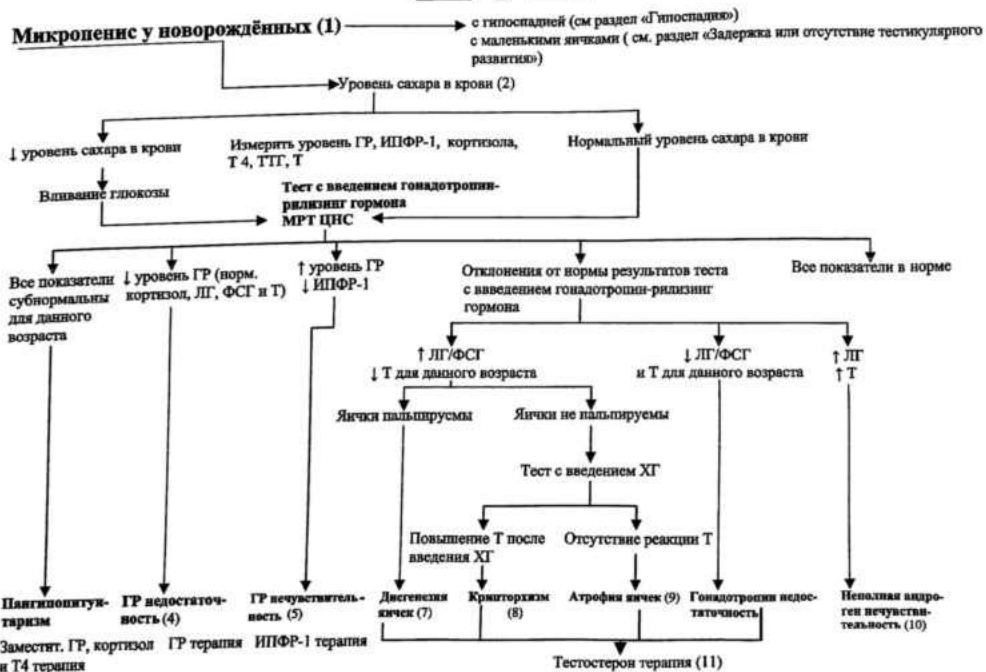
(8) – Простой крипторхизм с микропенисом обычно не связан. Функция дисгенических яичек может способствовать повышению Т после стимуляции ХГ.

(9) – Атрофия яичек (иногда неверно называемая аплазией) может быть причиной микропениса, если они исчезают во время беременности. Измерение уровня гормона антимюллера в крови может быть полезным при диагностике отсутствия яичек, если производится до 10 летнего возраста, когда этот тестикулярный продукт обычно выявляем в крови.

(10) – Некоторые больные с синдромом Каллмана могут иметь скорее гипосмию, чем аносмию, иногда возможно наличие двустороннего крипторхизма.

(11) – Независимо от основной причины заболевания, для лечения всех больных с микропенисом можно попробовать краткий курс тестостерона. Эффект такого лечения тем лучше, чем моложе мальчик и, поэтому, меньше риск ненужного увеличения костного возраста в детском возрасте. Тестостерона энантат в дозе 25-50 мг внутримышечно в месяц в общей сложности три инъекции вызовет значительный рост полового члена без ненужного увеличения костного возраста. Эффективным также является трансдермальное введение дигидротестостерона (ДГТ) [Choi et al: J Urol 1993; 150:657-660]. Однако нет уверенности в том, что первоначальный рост полового члена продолжится в подростковом возрасте. Если ставится диагноз ГР недостаточности, важна заместительная терапия с введением ГР как вещества синергического к Т. Эффективным может быть локальное применение Т и ДГТ мазей, но их использование носит менее предсказуемый характер.

(12) – В редких случаях частичная андроген нечувствительность может проявляться микропенисом, хотя гипоспадия является более общим заболеванием.



Микропенис у новорождённых

(1) – В этом контексте микропенис определяется как нормально развитый, но маленький половой член при рождении (длина полового члена от лобковой кости до кончика бульбарной головки менее 25 мм). Сильная гипоспадия (см. раздел «Крипторхизм»).

(2) – Поскольку микропенис может быть одной из характерных черт гипопитуитаризма, который может вызвать сильную гипогликемию с поражением головного мозга, необходимо отслеживать уровень сахара в крови любого новорождённого с микропенисом.

(3) – Важно получить пробу крови для анализа уровня Т в первую неделю жизни. Тестирование ГР можно проводить с помощью глюкагона, L-допы или другой провокационной пробы, а также частым отбором образцов крови. Инсулин использовать нельзя! В этом возрасте трудно определить уровни ИПФР-1, при этом его низкие уровни свидетельством ГР недостаточности не являются. МРТ гипоталамуса и гипофиза может выявить гипоплазию передней части гипофиза и/или смещение задней части гипофиза или агенезию мозолистого тела, септо-оптическую дисплазию или агенезию обонятельной доли головного мозга.

(4) – Маленький половой член, но не микропенис, может быть у мальчиков с единичной ГР недостаточностью. В этом случае следует рассмотреть возможность наличия сильной ГР недостаточности (делеции гена ГР).

(5) – ГР нечувствительность – это редкое явление и при рождении диагностироваться не может, если только у новорождённого нет брата или сестры с подобным заболеванием. Однако важно показать, что для нормального роста полового члена необходим именно ГР.

(6) – После первых месяцев после рождения продуцирование Т снижается, поэтому для оценки функции клеток Лейдига необходима стимуляция ХГ (500 МЕд внутримышечно с измерением уровня Т до введения и через 4 дня после). Обнаруживаемый в крови гормон антимюллерин также указывает на наличие яичек (клеток Сертоли).

(7) – Дисгенезия яичек часто вызывается отклонениями половых хромосом, которые становятся причиной скорее гипоспадии, чем микропениса нормальной формы.

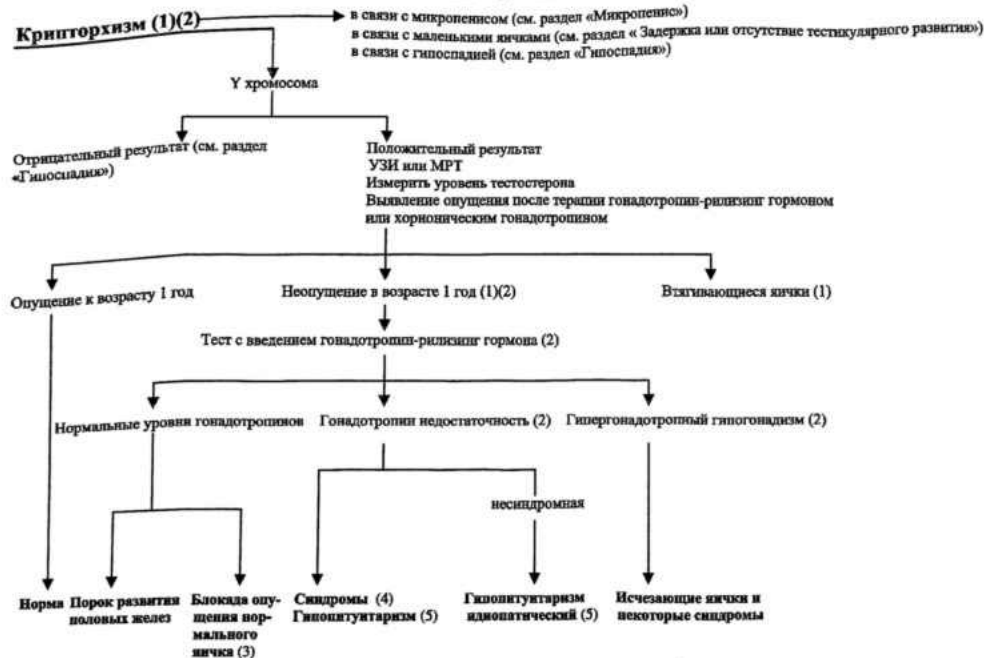
(8) – Двусторонний крипторхизм требует хирургического вмешательства или ХГ терапии. В последнем случае может применяться длительная проба с введением ХГ и при положительном результате повышенное продуцирование Т в 4-5-недельном курсе ХГ терапии может стимулировать рост полового члена.

(9) – Атрофия яичек ещё неверно называется аплазией яичек. В зависимости от того, когда у плода исчезают яички, рост полового члена может быть нормальным или очень маленьким.

(10) – В редких случаях частичная андроген нечувствительность может проявляться микропенисом, хотя гипоспадия (см. раздел «Гипоспадия») является более общим заболеванием. В этом случае никакое лечение не поможет.

(11) – В результате Т терапии половой член обычно начинает расти, при этом основной целью является достижение соответствующего внешнего вида. Однако данных об отслеживании мальчиков, получивших лечение в неонатальный период по поводу микропениса, нет. Предлагается лечение тестостерон этанатом в дозе 25 мг внутримышечно раз в месяц, курс состоит в общей сложности из трёх инъекций. Эффективным также является трансдермальное введение дигидротестостерона (ДГТ) [Choi et al: J Urol 1993; 150:657-660].

(12) – У большинства мальчиков с микропенисом никогда не выявляется его этиология. Однако тщательное исследование необходимо, поскольку лежащее в его основе заболевание может потребовать лечения.



Крипторхизм

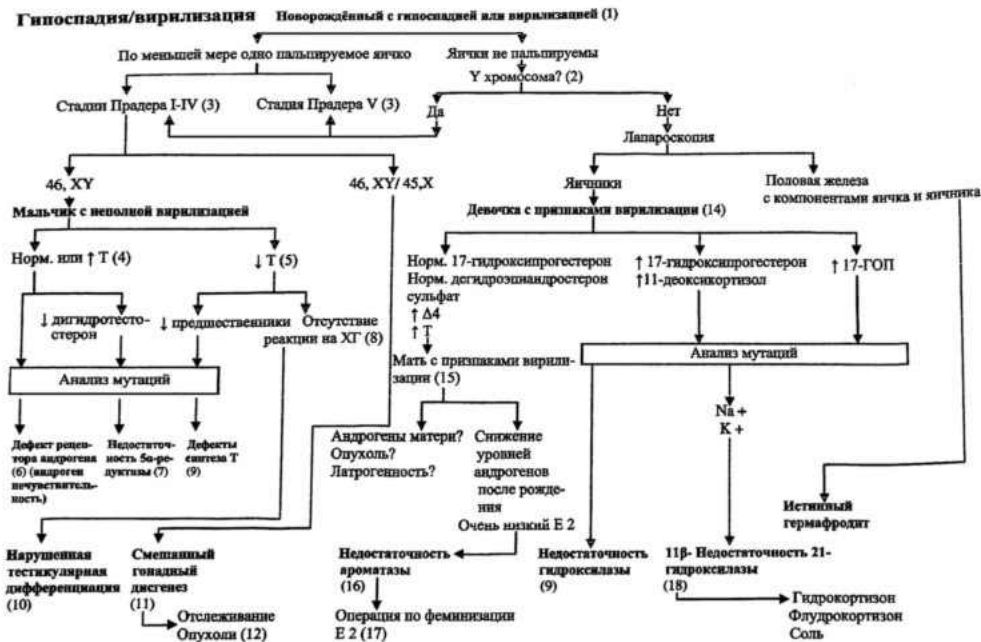
(1) – Неопустившиеся яички следует отличать от втягивающихся. Частота развития втягивающихся яичек может повышаться в возрасте от 2 до 6 лет.

(2) – Измерить уровни ЛГ и ФСГ. Различить гипергонадотропные уровни от нормальных несложно. Большинство количественных анализов непригодны для различения нормальных и гипогонадотропных уровней.

(3) – Односторонний крипторхизм является признаком либо односторонней блокады к опущению нормального яичка, либо порока развития одной половой железы.

(4) – Синдромы Каллманна, Лоуренса-Муна-Бидля, Прадера-Лабгардта-Вилли, а также многие другие бывают гораздо реже.

(5) – Возможны пангипопитуитаризм или единичная недостаточность гонадотропинов.



Гипоспадия / вирилизация

(1) – Гипоспадию ещё можно назвать «недостаточной мужской дифференциацией» или «вирилизацией по женскому типу» или «неясной половой дифференциацией», поскольку в некоторых случаях трудно определить пол ребёнка.

(2) – ПЦР диагностика X и Y специфических аллелей является самым быстрым способом идентифицировать тип половой хромосомы, но может понадобиться и определение всего кариотипа.

(3) – Частота заболевания гипоспадией составляет 1 на 1300 мальчиков и в большинстве случаев даже после тщательного исследования невозможно показать его этиологию. Поэтому из исследования разумно исключить наиболее общие и наименее серьезные формы, такие как glandулярные и дистальные [5-ая стадия Прадера, см. Collu et al (eds) Paediatric Endocrinology. New York, Raven Press, 1981, p.491 – объяснение стадий Прадера]. Больных с формами гипоспадии средней степени тяжести без крипторхизма следует направлять к урологу, который может рекомендовать хирургическое вмешательство.

(4) – Важно получить образцы крови для анализа уровней T в первую неделю жизни, прежде, чем начнётся их физиологическое снижение.

(5) – Сниженное продуцирование T в сочетании с гипоспадией может иметь различную этиологию: дисгенезию яичек или одно из ферментных нарушений в синтезе T. См. пункт (9)

(6) – Высокие или нормальные уровни T в крови мальчика с гипоспадией должны наводить на мысль о синдроме андрогенной нечувствительности (синдром Морриса, феминизация яичек). Однако, несмотря на нормальные продуцирование и чувствительность T в более поздний период, негативные явления во время первого триместра беременности (например, задержка продуцирования T у плода?) гипотетически могут вызывать гипоспадию. У ребёнка синдром андрогенной нечувствительности установить трудно; можно применить стимулирующий тест с ХГ для оценки способности продуцирования T и его действия на органы-мишени (покраснение и увеличение объёма полового члена и мошонки). После младенчества индуцируемое андрогеном снижение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, может быть полезным при диагностике синдрома андрогенной нечувствительности. Эффективным является прямое исследование рецептора андрогена, но может

понадобится секвенирование нескольких экзонов, поскольку известно большое количество различных мутаций.

(7) – Недостаточность 5 α -редуктазы (II-го типа) вызывает слабую вирилизацию мальчиков, которых при рождении часто принимают за девочек. При достижении половой зрелости вирилизация происходит при экспрессии 5 α -редуктазы I-го типа.

(8) – Чтобы определить наличие стероидогенного блока или даже наличие или отсутствие яичек, может потребоваться проведение короткого теста для стимуляции клеток Лейдига с болюсным введением ХГ в дозе 500 МЕд внутримышечно. Уровни Т и предшественников измеряются до инъекции и через 4 дня после.

(9) – К нарушениям функции ферментов, необходимых для синтеза Т относятся:

1. Недостаточность StAR – нарушенный транспорт холестерина в митохондрии, вызывающий недостаточность всех стероидных гормонов.
2. Недостаточность P450c17 – неспособность к гидроксигированию прегненолона и расщеплению боковой цепи 17-ОН-прегненолона до дегидроэпиандростерона. Это приводит к недостаточности глюкокортикоидов и половых гормонов, но избытку минералокортикоидов.
3. Недостаточность 3 β -гидроксистероид дегидрогеназы – субнормальное продуцирование всех стероидных гормонов, включая Т при образовании избытка ДГЭА, который может маскулинизировать женщин.
4. Недостаточность 17 β -гидроксистероид оксидоредуктазы – предотвращение превращения Δ_4 в Т.

(10) – Полное отсутствие тестикулярной дифференциации приводит к развитию женских половых органов. Однако возможно, что неполная инактивация определяющего развитие яичек гена SRY или гена SOX-9 (кампомельная дисплазия) приводит к неполной мужской дифференциации, которая является вторичной к нарушенной дифференциации яичек.

(11) – При гипоспадии можно обнаружить другие формы мозаичности половых гормонов, такие, например, как 46,XY/46,XX,45,X/46,XY/47, XXX и другие.

(12) – Обязательным является отслеживание состояния больного в период полового созревания, поскольку

опухоли яичек достаточно частое явление (30-40%). Биопсию яичек следует проводить в ранний и поздний период полового созревания для обнаружения рака или карциномы *in situ*. Если у мальчика обнаружена односторонняя карцинома, необходима гонадэктомия. Если двусторонняя, следует рассмотреть вопрос об облучении. Женщинам с Y хромосомой гонадэктомию следует сделать до наступления половой зрелости.

(13) – Для локализации и идентификации половых желез, матки и маточных труб можно применять лапароскопию. УЗИ новорождённых требует более высокой квалификации специалиста.

(14) – См. также алгоритм в разделе «Врождённая гиперплазия надпочечников у новорождённых».

(15) – Вирилизация матери может быть ятрогенной или быть следствием опухоли надпочечника или яичника. Если признаки избытка андрогенов вскоре после рождения исчезают и у матери и у ребёнка, следует подумать о плацентарном источнике андрогенов.

(16) – Полная недостаточность активности ароматазы препятствует продуцированию эстрогенов и вызывает накопление промежуточных предшественников Δ_4 и Т. Это может вызвать вирилизацию плода женского пола и матери, которая при родах исчезает и рецидивирует при половом созревании, когда продуцирование половых гормонов реактивируется.

(17) – Операцию по феминизации следует проводить в первый год жизни. Заместительная терапия E_2 должна начинаться в раннем подростковом возрасте.

(18) – См. алгоритм в разделе «Врождённая гиперплазия надпочечников».

Синдром Тернера (1)



Синдром Тернера

Выявление наличия

Основным в выявлении наличия синдрома Тернера является тщательное составление анамнеза и физическое обследование

Анамнез

В анамнезе должны содержаться сведения о развитии в неонатальный период, в особенности о наличии лимфедемы, сведения о динамике роста, о частоте отитов, наличии врожденного заболевания сердца или мальформации почек

Физическое обследование

При физическом обследовании особый интерес должны вызывать небольшие отклонения, наводящие на мысль о синдроме Тернера. Необходима оценка пубертатного статуса.

Лабораторные исследования

Необходимо:

- Провести исследования на хромосомном уровне
- Измерить уровни T_4 , ТТГ, азота мочевины крови и других показателей
- Определить костный возраст
- Измерить уровни E_2 и ФСГ
- Сделать УЗИ таза, почек, сердца и аорты

(1) – Возможность развития синдрома Тернера должна рассматриваться у любой новорожденной девочки с отёком и у любой низкорослой девочки и /или девочки с задержкой полового созревания и у женщины с первичной или вторичной аменореей или бесплодием, даже в том случае, если у пациентки ни в истории болезни, ни при физическом обследовании нет признаков, наводящих на мысль о синдроме Тернера.

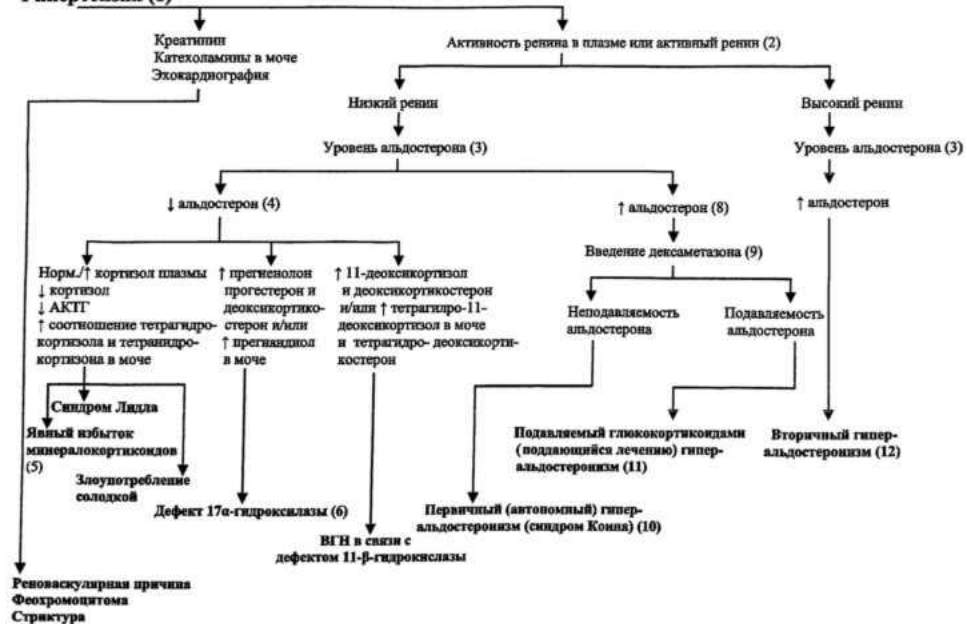
(2) – Для диагноза синдрома Тёрнера необходимо исследование на хромосомном уровне. Обычно оно выполняется на лимфоцитах периферической крови, но иногда для установления диагноза могут понадобиться хромосомы других тканей. Если отклонений на хромосомном уровне нет, пациентку следует подвергнуть дальнейшему обследованию с целью выявления других причин низкорослости, задержки полового созревания, первичной или вторичной аменореи.

(3) – Если выявлено отклонение в X хромосоме, можно ставить диагноз синдром Тернера. Дополнительно следует определить уровни E_2 и ФСГ, костный возраст и сделать УЗИ таза. Если обнаружены материал или маркеры (например, SRY) отклонения в Y хромосоме, необходима гонадоэктомия. У девочки, не достигшей половой зрелости, обнаруженные в ходе УЗИ наличие яичников и/или низкий уровень ФСГ указывают на потенциальность функции яичников, и пациентку необходимо обследовать на предмет клинических признаков спонтанного полового созревания. Полезным может быть серийное измерение уровней ФСГ. Пациентки со спонтанной менопаузой должны быть проконсультированы по поводу риска в случае беременности и возможности генетических отклонений, а также по поводу развития ранней менопаузы. Нарушения функций почек, сердца и аорты должны лечиться соответствующим образом. Ведущей причиной смертности при синдроме Тернера является развитие расслаивающей аневризмы аорты. К другим осложнениям синдрома Тернера относятся рецидивирующие глазные инфекции и проблемы со слухом, гиперхолестеринемия, непереносимость глюкозы, ожирение, аутоиммунный тиреоидит и кожные заболевания.

(4) – Если больной синдромом Тернера плохо растёт, у него значительная низкорослость (скорость < - 2 SDS) и не сращенный эпифиз (костный возраст < 14 лет), следует рассмотреть возможность ГР терапии. Особенно полезным при определении потенциальной пользы от ГР терапии является использование специальных диаграмм роста и его прогнозирования во взрослом состоянии при синдроме Тернера. Существует много данных о результатах ГР терапии. Чем в более молодом возрасте она начата и чем дольше продолжается, тем результаты лечения лучше. К другим методам лечения относятся приём оксандролона, эстрогенов и пластическая хирургия.

(5) – Повышена частота заболеваемости тиреоидитом.

Гипертензия (1)



Гипертензия

(1) – Показатели артериального давления зависят от возраста, пола и популяции, для справок следует обращаться к национальным кривым процентилей.

(2) – Показатели активности ренина в плазме и уровень активного ренина зависят от возраста, положения тела, баланса жидкостей и электролитов. Для анализа активности ренина в плазме необходимо отбирать и хранить образцы крови в пробирки с ЭДТК на льду, а анализировать на охлаждаемой центрифуге.

(3) – Уровни альдостерона также зависят от возраста, положения тела, калиево-натриевого и жидкостного баланса. У маленьких детей прямые (без экстрагирования и хроматографии) РИА не дают достаточно надёжных результатов.

(4) – Гипоренинемический гипоальдостеронизм с гипертензией и гипокалиемией.

(5) – Редкое аутосомально-рецессивное заболевание в связи с нарушением окисления 11β-гидроксистероид дегидрогеназой кортизола до кортизона, обусловленным генной мутацией. Неметаболизированный кортизол связывается с рецептором почечных минералокортикоидов, индуцируя гипертензию и гипокалиемию. Аналогичный профиль клинических и лабораторных показателей при синдроме Лидла (нарушенный транспорт натрия почечными канальцами, триамтерен корректирует гипокалиемию) и при злоупотреблении соладкой (глицирретиновая кислота ингибирует активность 11β-гидроксистероид дегидрогеназы).

(6) – При недостаточности половых стероидов (→ мужской псевдогермафродизм в XY, отсутствие полового созревания и первичная аменорея в XX) и продуцировании кортизола. Гипертензия в связи с избытком деоксикортикостерона и альдостерона.

(7) – При избытке андрогенов (→ преждевременное ложное половое созревание), недостаточность кортизола и гипоренинемический гипоальдостеронизм. Гипертензия в связи с избытком деоксикортикостерона. Необходимы высоко специфичные анализы плазмы («мультистероидный анализ») и/или анализ стероидов мочи. Подтверждение диагноза анализом ДНК мутаций гена CYP-11 B1 (см. раздел «Врождённая гиперплазия надпочечников»).

(8) – Высокий уровень альдостерона при низком уровне ренина = первичный гиперальдостеронизм с гипокалиемией, гиперкалиурией и метаболическим алкалозом.

(9) – Начать с краткосрочного (на ночь) тест подавления дексаметазоном. В большинстве случаев требуются длительные (с применением малых и больших доз) тесты (см. «Динамические тесты»).

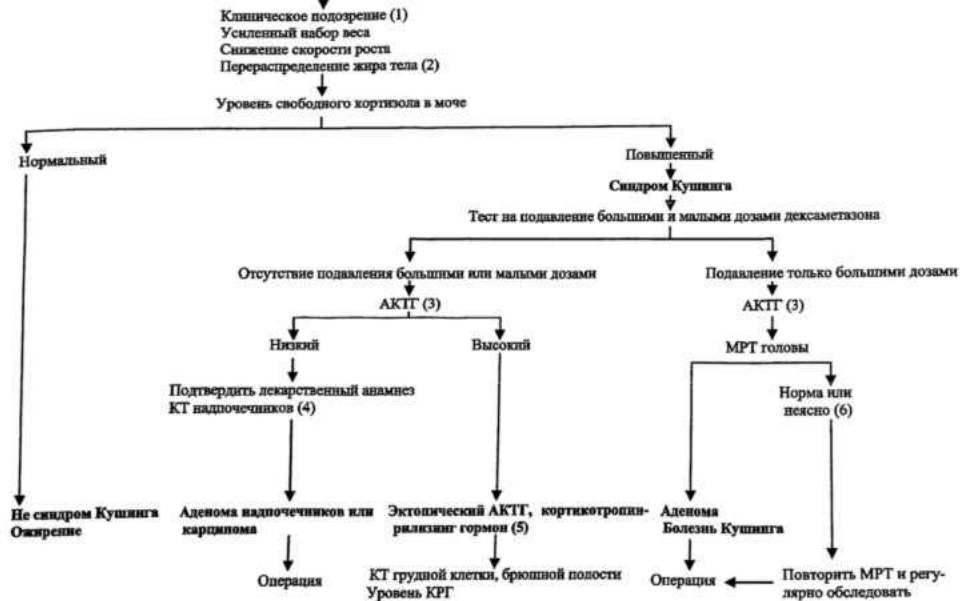
(10) – У детей очень редко наблюдается альдостерон-продуцирующая аденома гломерулярных клеток (синдром Конна). Несколько более часто – идиопатический гиперальдостеронизм при здоровых надпочечниках или двусторонней микронодулярной гиперплазией надпочечников (см. раздел «Гипокалиемия»).

(11) – При этом редком аутосомально-доминантном заболевании (называемом ещё «подавляемым дексаметазоном гиперальдостеронизмом») секреция альдостерона постоянно стимулируется АКТГ. Это вызвано химерной рекомбинацией тандема генов CYP-11 B1 (11 β -гидроксилазы) и CYP-11 B2 (альдостерон синтазы) на хромосоме 8q, приводящей к нарушению экспрессии CYP-11 B2 в пучковой зоне надпочечников при повышенном продуцировании минералокортикоидов 18-OH-S, 18-OH-кортизол и 18-оксикортизол (см. раздел «Гипокалиемия»).

(12) – Вторичный гиперальдостеронизм (при всегда высоком уровне ренина) с гипертензией может быть следствием опухолей ренин-продуцирующих клеток (первичный ренинизм) в юктагломерулярном аппарате, при опухолях Вилмса или при наружных злокачественных опухолях («паранеопластический синдром»). Или же

он может быть следствием реноваскулярной мальформации (вторичный ренинизм), тяжёлой почечной недостаточности (при удалённой или отсутствующей почке) после почечной трансплантации, при сильной обструкции мочевого тракта и при феохромоцитоме.

Синдром Кушинга



Синдром Кушинга

(1) – Ожирение центральной части тела, избыток веса по отношению к росту, усиленный набор веса, плохой рост, лекарственный анамнез.

(2) – Распределение жира в центральной части тела, при этом конечности могут быть нормальными или тонкими. При нормальной интенсивности роста синдром Кушинга исключается (некоторые больные с карциномой коры надпочечников могут иметь нормальную или повышенную интенсивность роста в самом начале заболевания в связи с выбросом андрогена).

(3) – Большая чувствительность поздно вечером, дневная вариация теряется скоро, поэтому полезным может быть измерение уровней в течение дня (особенно в полночь).

(4) – Масса более 4 или 5 см должна наводить на мысль о злокачественности.

(5) – Оба состояния чрезвычайно редки у детей.

(6) – Измерение ритма кортизола и АКТГ или отбор проб нижних каменных пазух до и после введение кортикотропин-рилизинг гормона могут повысить точность диагноза у больных с неясными результатами предыдущих тестов.

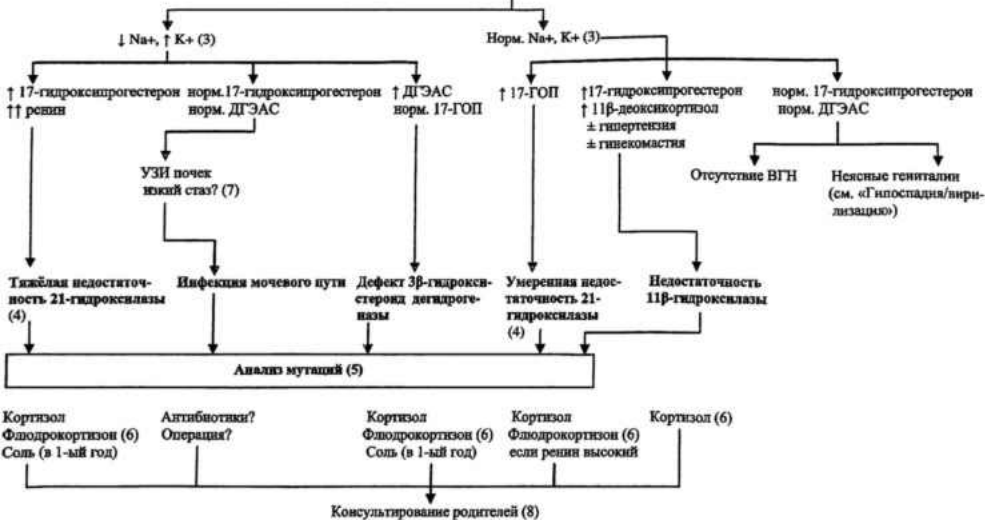
Врождённая гиперплазия надпочечников у новорождённых

Девочка с признаками вирилизации при рождении, рвотой, обезвоживанием

Мальчик с рвотой, обезвоживанием
↓ Na⁺, ↑ K⁺

Неонатальный скрининг
↑ 17-гидроксипрогестерон (1)

ВГН? (2)



Врождённая гиперплазия надпочечников у новорождённых

(1) – Неонатальный скрининг повышенного уровня 17-гидроксипрогестерона может выявить недостаточность 21-гидроксилазы у мальчика, у которого не обнаружены клинические симптомы. Даже после подтверждения наличия высоких уровней 17-гидроксипрогестерона в крови рекомендуется производить анализ мутаций, чтобы субклассифицировать формы заболевания на тяжёлую, средней тяжести и умеренную (однако у таких детей симптомы неадекватности развития, обезвоживания и потери солей разовьются раньше, чем будет закончен анализ ДНК). При заболевании средней тяжести требуются очень низкие дозы гидрокортизона в первый год жизни, при умеренных формах больные тщательно отслеживаются без проведения заместительной терапии, но при замещении глюкокортикоидов при стрессе.

(2) – Заболевание у большинства девочек с тяжёлыми формами ВГН проявляется в первые 5-15 дней жизни с вирилизацией, замеченной при рождении, рвотой, неадекватностью развития и обезвоживанием. У мальчиков ранний диагноз поставить трудно, приняв недомогание за гастроэнтерит. Однако сохраняющийся, несмотря на обезвоживание, диурез должен наводить на мысль о ВГН. Девочек с ВГН часто при рождении принимают за мальчиков. ВГН должна исключаться при «двустороннем крипторхизме»!

(3) – Гипонатриемия может обнаруживаться при умеренно тяжёлых формах недостаточности 21-гидроксилазы (формах «простой вирилизации»), если ребёнок находится в состоянии стресса. Другие причины нарушенной половой дифференциации будут рассмотрены в других разделах.

(4) – Недостаточность 21-гидроксилазы представляет собой наиболее общую форму ВГН. Чёткой границы между тяжёлой («потеря солей») и умеренной («простая вирилизация») формами не существует. Умеренные формы («неклассические») обычно не выявляются до окончания неонатального периода.

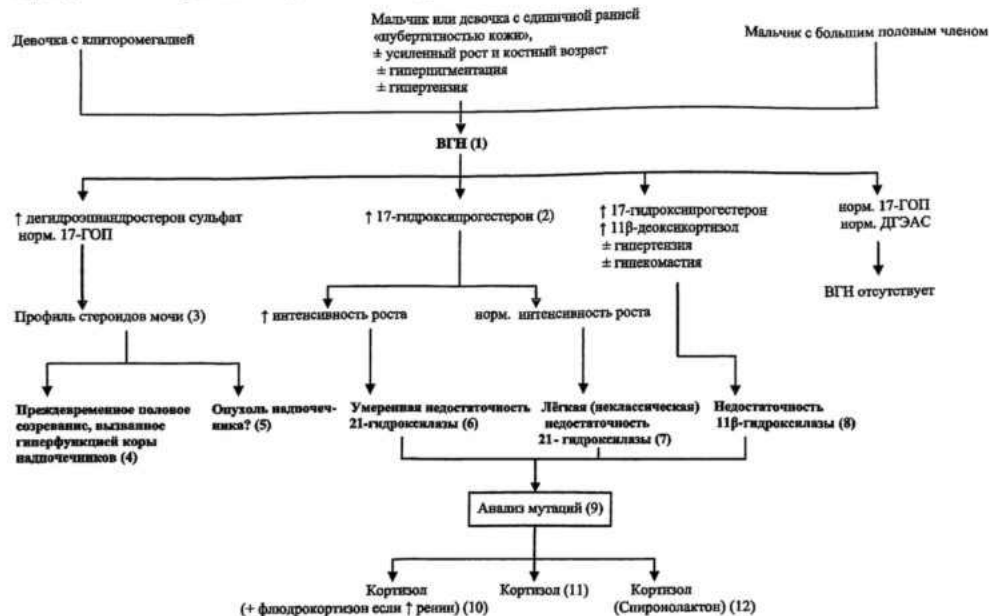
(5) – Во всех случаях по возможности следует провести анализ мутаций гена 21-гидроксилазы. Между фенотипом и генотипом данного заболевания существует хорошая корреляция. Генотипирование имеет особую ценность при оценке состояния мальчиков, отобранных при неонатальном скрининге до потери солей.

(6) – Если ребёнок не находится в состоянии стресса, с самого начала можно ввести гидрокортизон в дозе около 15 мг/м². Если состояние стресса присутствует, начальная доза должна быть в 3-4 раза выше в первую неделю, а затем постепенно снижена до поддерживающей. В первый год жизни доза глюкокортикоидов должна быть наименьшей, что позволит избежать усиленной рвоты, обеспечит ребёнку нормальное существование и позволит набрать вес даже при повышенной экскреции прегнантриола. Обычно это доза в 4-7 мг гидрокортизона в день, разделённая на три дозы. Попытки нормализовать уровни 17-гидроксипрогестерона в крови могут привести к перезамещению. Если уровни ренина повышены, больному даётся флюодрокортизон (начальная доза 25-50 мкг/день). Добавление к диете соли (0,5-2-3 г) часто стабилизирует положение в первые 1-2 года жизни. Некоторые производители лекарств делают соль «с вкусным покрытием», то есть, покрывают отдельные гранулы соли таким образом, чтобы её вкус не чувствовался до полного растворения, что облегчает приём соли.

(7) - Обструкция нижних мочевых путей у новорождённого может вызвать потерю солей и инициировать ВГН.

(8) - При неясности половых органов ребёнок должен быть обследован компетентной бригадой врачей, состоящей из педиатра-эндокринолога, хирурга, психиатра и генетика в первый же день жизни. Колебания в этом вопросе могут повлиять на будущее отношение родителей к ребёнку. Родителям необходимо дать полную информацию о том, как лечить ребёнка. Операции по феминизации (клиторопластика, с вагинопластикой можно повременить) должна быть сделана в возрасте 6 месяцев, а коррективы при необходимости в возрасте 15-17 лет, если девочка будет к этому готова. Родителям должна даваться письменная инструкция о повышении дозы глюкокортикоидов в случае соматического стресса (хирургическое вмешательство, анестезия, лихорадочное состояние, температура > 39⁰С), доза обычно утраивается, если состояние стресса сохраняется в течение 3 дней или если у ребёнка летаргическое состояние, необходимо обратиться к врачу.

Врождённая гиперплазия надпочечников, развивающаяся в более позднем возрасте



Врождённая гиперплазия надпочечников (ВГН), развивающаяся в более позднем возрасте

(1) – Клиническая картина очень похожа на ту, что наблюдается у ребёнка с признаками избытка андрогенов. У девочек наблюдаются лобковое оволосение, жирная кожа, акне, апокриновый запах пота («пубертатная кожа»), ускоренный рост и некоторая клиторомегалия. У мальчиков – ранняя пубертатность кожи, быстрый рост и ускоренное созревание гениталий, но без роста яичек. Скрининг девочек с тяжёлой формой ВГН проводят в неонатальный период, если только степень их вирилизации не такова, что их принимают за мальчиков. См. раздел «ВНГ у новорождённых».

(2) – Если базальный уровень 17-гидроксипрогестерона в крови является пограничным с нормальным, то для получения информации можно болюсно ввести АКТГ и измерить уровень 17-ГОП до введения и через 1 час после [New et al., J Clin Endocrinol Metab 1983;57-323].

(3) – Опухоли надпочечников часто продуцируют целый спектр надпочечниковых стероидов, включая предшественников, который можно наблюдать методом газовой хроматографии или масс-спектрометрии экстрагированных стероидов мочи.

(4) – При преждевременном половом созревании, вызванном гиперфункцией коры надпочечников, повышены уровни «надпочечниковых андрогенов», в основном дегидроэпиандростерона и его сульфата. Клиническим признаком, коррелирующим с этим, является преждевременная пубертатность кожи (лобковое оволосение, жирная кожа, апокриновый запах пота, акне) без признаков зрелости половых желез (увеличения молочных желез у девочек и роста яичек у мальчиков). Причина преждевременного полового созревания, вызванного гиперфункцией коры надпочечников, может быть специфической, как при умеренных формах ВГН, но в большинстве случаев, остаётся необъяснённой («идиопатической»). Часто в семейном анамнезе обнаруживается избыточный рост волос.

(5) – Опухоль надпочечников в детстве редкий, но важный дифференциальный диагноз при единичной пубертатности кожи. Клинически её невозможно отличить от простого преждевременного полового созревания, вызванного гиперфункцией коры надпочечников, поздних форм ВГН. В некоторых случаях опухоль продуцирует и глюкокортикоиды, инициирующие синдром Кушинга и андрогены, в основном дегидроэпиандростерон. Исследование стероидов мочи с помощью газовой хроматографии представляет собой лучший лабораторный метод и является дополнительным к определению уровней дегидроэпиандростерона и тестостерона в крови.

(6) – В связи с потерей соли и обезвоживанием более тяжёлые формы диагностируются раньше. У девочек с умеренными формами заболевания может быть различная степень вирилизации при рождении, иногда остающаяся незамеченной. В возрасте 18-24 месяца повышается интенсивность роста, начинается рост лобковых волос и продолжается вирилизация. Диагноз заболевания у мальчиков ставится в связи с увеличенным размером полового члена и усиленным ростом.

(7) – Неклассические («умеренные») формы недостаточности 21-гидроксилазы в детстве могут не иметь никаких симптомов. Ранние признаки избытка андрогенов пограничные с нормальными могут остаться незамеченными до обнаружения бесплодия во взрослом состоянии, гирсутизма у женщин или частичной надпочечниковой недостаточности при стрессе у мужчин и женщин.

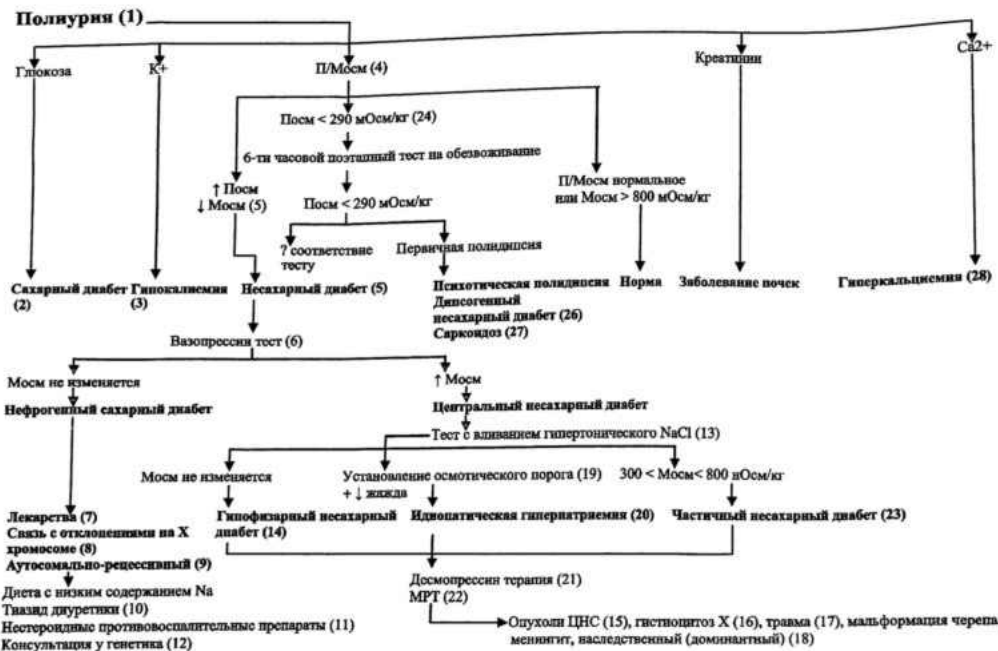
(8) – Недостаточность 11 β -гидроксилазы в странах Северной Европы встречается редко, но составляет одну треть всех ВГН в странах Среднего Востока. Гипертензия является тем клиническим знаком, который отличает её от недостаточности 21-гидроксилазы, но она присутствует не всегда, особенно в неонатальный период. У мальчиков может наблюдаться гинекомастия, если лечение не соблюдается. Общий анализ мочи показывает повышение уровней тетрагидро-производных.

(9) – Анализ мутаций стал эффективным методом диагностики обоих вышеуказанных видов недостаточности и может использоваться вместо занимающего много времени анализа уровней гормонов.

(10) – При умеренной форме недостаточности 21-гидроксилазы потеря соли может не быть явной. Однако повышенный уровень ренина в крови указывает на то, что способность продуцировать минералокортикоиды субнормальна, а при добавлении небольшой дозы флюдрокортизона (0,05-0,1 мг/м²) потребуется меньше глюкокортикоидов.

(11) – Обычно лечение гидрокортизоном начинается, когда диагноз недостаточности 21-гидроксилазы установлен. Однако у некоторых взрослых мужчин умеренные формы недостаточности 21-гидроксилазы диагностируются только после проработки семейного анамнеза и при том без проявления иных симптомов, нежели несколько раннее половое созревание и меньший рост, чем это ожидается по данным семейного анамнеза. Поэтому спорным может быть вопрос, стоит ли отказываться от дневного курса глюкокортикоидов, оставив их только для применения в стрессовых ситуациях. Длительность эффекта дневного курса глюкокортикоидов должна перевесить. Однако у женщин даже умеренная недостаточность 21-гидроксилазы может усилить бесплодие и гирсутизм.

(12) – У некоторых больных с недостаточностью 11 β -гидроксилазы кровяное давление остаётся повышенным даже при адекватной глюкокортикоидной терапии. Тогда для уравнивания избытка минералокортикоидов можно добавить спиронолактон.



Полиурия

- (1) – Полиурия определяется как объем выделяемой мочи > 4 мл/кг час.
- (2) – Сахарный диабет характеризуется повышенной осмоляностью экстрацеллюлярных жидкостей в связи с непроницаемостью для глюкозы клеточной мембраны.
- (3) – Нефропатия калиевой недостаточности развивается при длительном снижении уровня калия и приводит к потере способности концентрирования мочи.
- (4) – Осмоляльность должна измеряться в свежей моче (М) и плазме крови (П). Величина отношения П/М осмоляльности берётся из номограмм. Больные несахарным диабетом обычно занимают место справа от «нормы», больные с синдромом нарушенной секреции алкогольдегидрогеназы- слева.
- (5) – Когда осмоляльность плазмы (Посм) > 300 мОсм/кг, а соответствующая величина осмоляльности мочи (Мосм) низка по номограмме, диагноз несахарного диабета очень вероятен.
- (6) – Вазопрессин тест можно проводить при внутримышечном введении десмопрессина (0,3 мкг/кг). Мочу для определения осмоляльности отбирают за час до введения и через 30 и 60 минут после. Повышение Мосм > 20% в любом из позднее отобранных образцов считается нормальным.
- (7) – Маннитол и глицерол вызывают осмотический диурез. Литий, демеклоциклин и метоуситиран – вазопрессин-резистентность.
- (8) – Нефрогенный несахарный диабет, связанный с отклонениями в X хромосоме, является результатом мутации рецептора вазопрессина (V₂). При проведении вазопрессин теста у больного мужчины Мосм, а также уровни плазминогенного активатора, факторов свёртывания VIII и фон Виллебранда не поднимаются. У женщин реакции могут быть различными.

(9) – Аутосомально-рецессивный нефрогенный несахарный диабет является результатом мутаций водного канала аквапорина-2. При проведении вазопрессин теста уровни плазминогенного активатора, факторов свёртывания VIII и фон Вилебранда повышаются в норме.

(10) – Никакой специфической терапии не существует. Сочетанием диеты с низким содержанием натрия и тиазид диуретиков можно снизить уровень клубочковой фильтрации.

(11) – Нестероидные противовоспалительные препараты блокируют синтез простагландина, который усиливает полиурию. О пользе применения этих препаратов полных сведений нет.

(12) – Идентификация мутации при несахарном диабете, связанном с отклонениями в X хромосоме и аутосомально-рецессивном нефрогенном несахарном диабете предусматривает консультирование у специалиста по генетике.

(13) – Проведение этого теста требует тщательного контроля опытного врача. После водной нагрузки в 600 мл/м² для замещения объема мочи объем воды поддерживается постоянным введением перорально в течение 30 минут. 5%-ный физиологический раствор вливается со скоростью 0,05 мл/кг мин, а Мосм измеряется через каждые 15 минут. Во избежание слишком длительного вливания осмотический порог рассчитывается в режиме реального времени. Вливание не следует продолжать при Мосм=310 мОсм/кг.

(14) – Как только диагноз гипофизарного несахарного диабета установлен, необходимо начать исследование его этиологии. Наиболее общими являются гистиоцитоз X и опухоли зародышевых клеток.

(15) - Дисгерминома (следует измерить уровень ХГ, α-фетопротейна в сыворотке и спинномозговой жидкости), краниофарингиома и опухоли перегородки третьего желудочка) являются наиболее общими опухолями ЦНС. Большинство из них идентифицируется при МРТ.

(16) – Гистиоцитоз X. Несахарный диабет может быть единственным симптомом или частью триады в сочетании с птозом и остеолитическими поражениями костей. На сканах МРТ гипофизарная ножка утолщена. Показана химиотерапия.

(17) – Полиурия может маскироваться связанными с ней недостаточностью АКГГ и относительной ретенцией воды. При стероидной терапии полиурия выявляется.

(18) – Есть сведения, что несахарный диабет генетического происхождения является следствием мутаций нейрофизина. Наследственная передача доминирует (необходимо обследовать родителей). На сканах МРТ яркое пятно задней доли гипофиза отсутствует.

(19) - Нормальный осмотический порог составляет 287 ± 2 мОсм/кг. Он сдвигается вверх при хронической адипсии и вниз при хронической гипердипсии.

(20) – Идиопатическая гипернатриемия является следствием сдвига осмотического порога вверх при нарушении ощущения жажды. Это редкое осложнение травмы головы требует заместительной вазопрессин терапии.

(21) – Десмопрессин является препаратом выбора для всех типов центрального несахарного диабета. Пероральное или назальное введение рекомендуется для большинства больных, внутривенное- при оказании помощи больным без сознания.

(22) - Если при проведении МРТ диагноз с первого раза не установлен, диагностику следует повторять ежегодно в течение 5 лет для выявления гистиоцитоза X или опухоли зародышевых клеток.

(23) - Частичный несахарный диабет может быть следствием сдвига осмотического порога вверх при нормальном максимальном Мосм, недостаточности вазопрессина при нормальном осмотическом пороге, но субнормальном максимальном Мосм, или сочетания того и другого.

(24) – Повышение осмотического давления не происходит даже при дефектах концентрации мочи, пока есть свободный доступ к воде, а механизм жажды не нарушен.

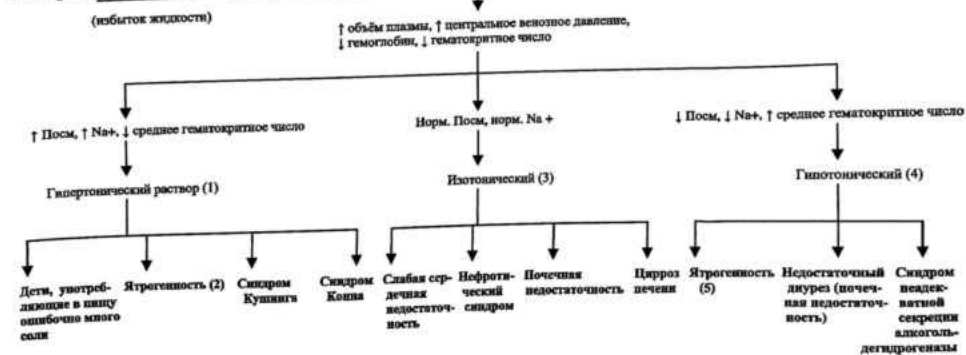
(25) - Проведение теста на обезвоживание требует ежечасного измерения соотношения $\text{Посм}/\text{Мосм}$ и взвешивания больного. Эта процедура также требует специальных мер предосторожности и контроля. Тест следует прекратить, когда соотношение $\text{Посм}/\text{Мосм}$ явно нормально или имеет явные отклонения или когда $\text{Мосм} > 310 \text{ мОсм/кг}$.

(26) – Продолжить тест на обезвоживание для получения доказательства нормальности концентрации мочи. Больные с дипсогненным несахарным диабетом должны продолжать пить до тех пор, пока не снизится уровень Мосм . Тщательный мониторинг питьевой воды (при этом следует помнить о гипонатриемии) покажет, что через 2 дня после введения десмопрессина полидипсия сохраняется, а у здоровых людей снижается потребление жидкости.

(27) – Неизвестно, есть ли у этих больных поражение гипоталамуса, влияющее на осморцепторы. Гиперкальциемия может усугубить полиурию.

(28) – Гиперкальциемия влияет на действие, которое вазопрессин оказывает на почечные канальцы, подавляя экспрессию аквапорина-2. Может нарушаться функция проксимальных канальцев, вызывая потерю натрия. При хронической гиперкальциемии отложения кальция фосфата могут вызывать интерстициальный нефрит, нефрокальциноз, а также гематурию и инфекции мочевых путей.

Гипергидратация



Гипергидратация

(1) – В расширенном экстрацеллюлярном пространстве содержится дополнительное количество соли. Развивается у детей при избыточном ошибочном употреблении соли, например, при вливании гипертонических физиологических растворов при синдромах Кушинга и Конна.

(2) – Наиболее общая форма, особенно у маленьких детей (получающих «взрослое» лечение вливаниями).

(3) – Расширение объема экстрацеллюлярного пространства. Происходит при слабой сердечной недостаточности, нефротическом синдроме, циррозе печени.

(4) – Интоксикация чистой воды. Развивается при недостаточном диурезе (почечной недостаточности).

Дегидратация



Дегидратация

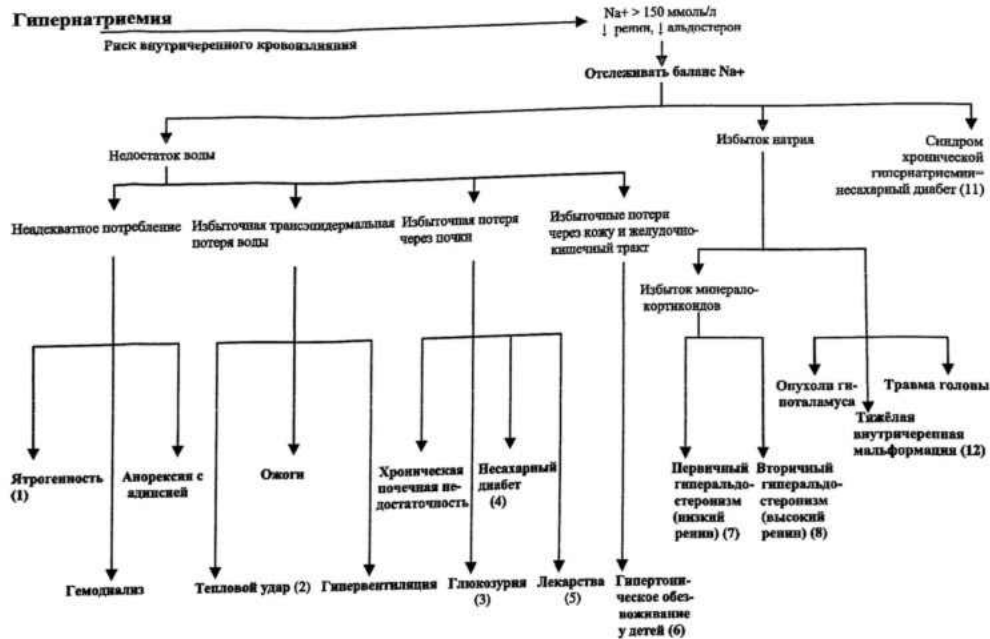
(1) – Теряется относительно больше воды, чем электролитов. Развивается у детей с диареей и гипертермией («гиперпиретическим токсикозом»), лихорадкой обезвоживания, несахарным диабетом и анорексией.

(2) – Потеря воды и электролитов в том же соотношении, что и экстрацеллюлярном пространстве. Развивается при диарее, рвоте, шоке в связи с резким уменьшением объёма.

(3) – Теряется относительно больше электролитов, чем воды. Развивается при диарее у детей более старшего возраста и взрослых, надпочечниковой недостаточности, потере соли через почки (например, при ложном гипоальдостеронизме).

(4) – Ложный гипоальдостеронизм (см. раздел «Гипонатриемия»)

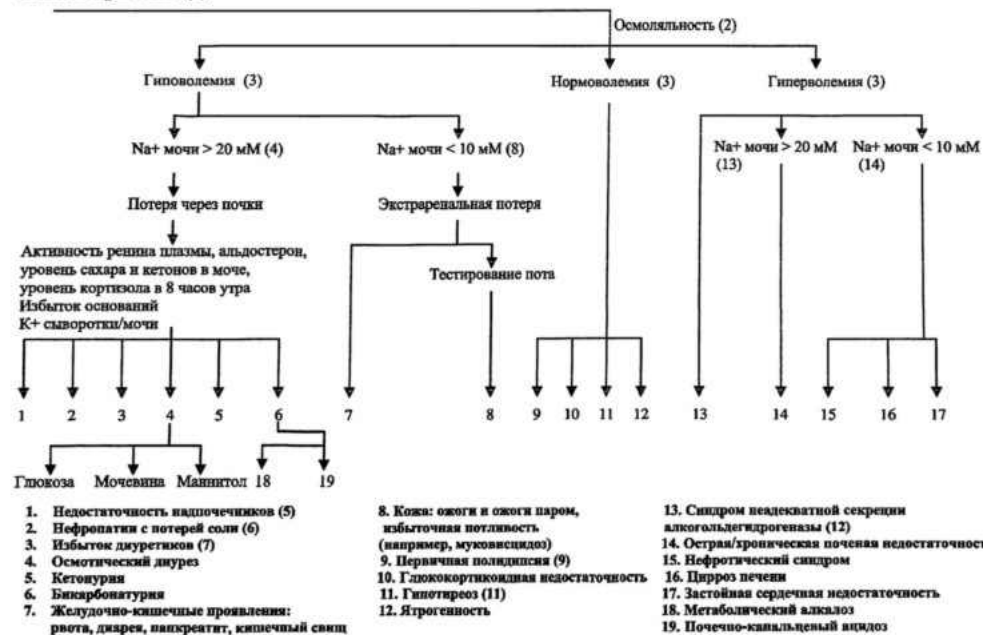
Гипернатриемия



Гипернатриемия

- (1) – Например, у коматозных больных при анестезии.
- (2) – У новорождённых следует контролировать температуру инкубатора.
- (3) – Например, при сахарном диабете.
- (4) – Центральный или ренальный (см. раздел «Полиурия»).
- (5) – Например, литий (см. раздел «Полиурия»).
- (6) – Развивается только с гипертермией («гиперпиретический токсикоз»).
- (7) – Основными чертами являются гипокалиемия и метаболический алкалоз.
- (8) – Только слабая натриемия и без потери калия.
- (9) – В основном в связи с введением гипертонических растворов (внутривенно, перорально, ректально).
- (10) – В основном в связи с приёмом смеси соли и глюкозы/сахарозы при кормлении.
- (11) – Отклонение в регуляции осморцептором секреции алкогольдегидрогеназы, часто с адипсией.
- (12) – Например, дисгерминома, краниофарингиома, гистоцитоз X.

Гипонатриемия (1)



1. Недостаточность надпочечников (5)
2. Нефропатии с потерей соли (6)
3. Избыток диуретиков (7)
4. Осмотический диурез
5. Кетонурия
6. Бикарбонатурия
7. Желудочно-кишечные проявления: рвота, диарея, панкреатит, кишечный свищ

8. Кожа: ожоги и ожоги паром, избыточная потливость (например, муковисцидоз)
9. Первичная полидипсия (9)
10. Глюкокортикоидная недостаточность
11. Гипотиреоз (11)
12. Ятрогенность

13. Синдром неадекватной секреции алкогольдегидрогеназы (12)
14. Острая/хроническая почечная недостаточность
15. Нефротический синдром
16. Цирроз печени
17. Застойная сердечная недостаточность
18. Метаболический алкалоз
19. Почечно-канальцевый ацидоз

Гипонатриемия

(1) – Если уровень натрия в плазме/сыворотке ниже 130 ммоль/л. Нормальный диапазон у новорождённых 132-147, у детей ≤ 6 месяцев 129-143, у детей ≥ 6 месяцев 132-145 ммоль/л.

Если уровень ниже 120 ммоль/л возможны конвульсии и шок.

Ложная гипонатриемия развивается при повышенной сывороточной осмоляльности (выше 295 мОсм/кг) в связи с гиперлипидемией или гиперпротеинурией (всегда изоосмолярной, уровень натрия в ограниченном водном пространстве определяется посредством пламенного фотометра) или гипергликемией (гиперосмолярной).

(2) – Осмоляльность сыворотки (или плазмы) может рассчитываться по следующей формуле:

$$\text{Осмоляльность [мОсм/кг]} = 2 \times \text{Na}^+ + \text{глюкоза} + \text{моча (+ этанол)} \text{ [ммоль/л]} \\ = 2 \times (\text{Na}^+ + \%) \text{ [ммоль/л]}.$$

Нормальный диапазон у новорождённых 260-295, у маленьких детей и детей старшего возраста 275-295 мОсм/кг.

(3) – Необходима клиническая оценка гидратации: изменение веса, тургор кожи, состояние переднего родничка, слизистых оболочек, наличие периферических отёков, ортостатическое кровяное давление, расширение яремной вены и т.п. См. также алгоритмы в разделе «Гипергидратация» и «Дегидратация».

(4) – Когда почки являются источником потери жидкости и электролитов, реабсорбция натрия нарушается даже при сокращении объёма и гипонатриемии.

(5) – Недостаток минералокортикоидов (сниженная реабсорбция натрия) и/или пониженные уровни глюкокортикоидов (нарушенная экскреция воды, см. пункт 9) являются причинами потери соли при болезни Аддисона, ВГН с потерей соли, врождённой гипоплазии надпочечников и врождённом гипoadостеронизме.

(6) – Недостаток действия минералокортикоидов виден при альдостерон резистентности = ложный альдостеронизм = синдром Шварца-Бартера (с ↑ альдостероном, ↑ активностью ренина в плазме) при временной почечной незрелости у недоношенных детей и при различных почечных (канальцевых) мальформациях (поликистозе почек и т.п.) или дисфункциях (хронический пиелонефрит), приводящих к потере соли через почки.

(7) – Злоупотребление диуретиков представляет собой наиболее общую причину гипонатриемии у взрослого больного со сниженным объемом жидкости. У детей это употребление тиазид диуретиков.

(8) – Гипонатриемия при экстраренальной потере объема жидкости является результатом ↑ выброса алкогольдегидрогеназы. Экскреция воды нарушена даже при активной реабсорбции натрия почками.

(9) – Первичная полидипсия бывает врожденной (иногда индуцируемой матерью) или психогенной (у детей старшего возраста с расстройствами питания) или в связи с нарушением функции головного мозга (исключая несахарный диабет с поражением гипоталамуса). Результаты теста с ограничением потребления воды и теста с 1-деамино-D-аргинин вазопрессинном всегда нормальны (в длительных случаях только после нескольких дней лечения) (см. раздел «Полиурия»)

(10) – Глюкокортикоиды ингибируют секрецию и АКТГ и алкогольдегидрогеназы. У больных с единичной глюкокортикоидной недостаточностью может быть сильное нарушение экскреции воды в связи с избытком алкогольдегидрогеназы. Замещение кортизола корректирует гипонатриемию и повышает секрецию алкогольдегидрогеназы.

(11) – Гипонатриемия, связанная с гипотиреозом, чаще наблюдается у детей более старшего возраста, являясь следствием нарушения экскреции воды и ретенции воды в тканях с гипотиреоидным отёком, приводящим к увеличению общего объема воды в организме при сохранении в норме или слегка сниженном объеме плазмы.

(12) – Синдром неадекватно повышенной секреции алкогольдегидрогеназы (= избыток алкогольдегидрогеназы) в связи с утерей ингибирующего объема на входе в барорецепторную систему и/или нарушением объема рецептора и функции осморцептора. Наиболее часто встречается у недоношенных детей, поддерживаемых искусственным дыханием. Развивается также при энцефалите, заболеваниях дыхательной системы и при приеме некоторых лекарственных препаратов (винкристина, циклофосфида, хлорпропамида и других препаратов сульфомочевины, нестероидных противовоспалительных препаратов, опиатов, трициклических антидепрессантов, галоперидола и др.)

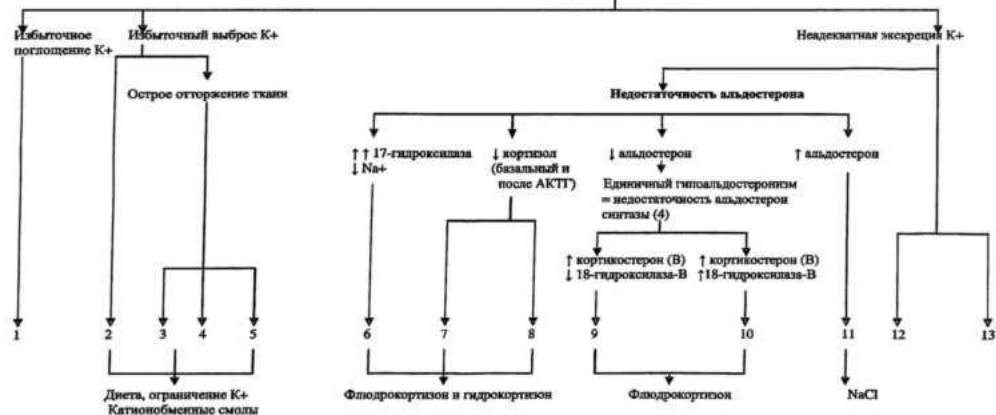
Диагноз Гипоосмолярность сыворотки или плазмы и олигоурия при повышенной осмолярности мочи. Активность ренина в плазме всегда низка/подавляема, уровни альдостерона в плазме обычно неподдаются.

Лечение Ограничение потребления жидкости. В тяжелых случаях с конвульсиями, спутанностью сознания или комой необходимо введение гипертонического физиологического раствора (+ фуросемид).

(13) - ↑ потеря натрия мочи в связи со сниженной скоростью клубочковой фильтрации + сниженной реабсорбцией Na⁺ канальцами почек. ↑ секреция алкогольдегидрогеназы.

(14) – Определение точечной концентрации натрия в моче является надёжным методом исследования только у детей более старшего возраста. Низкая концентрация натрия в моче в связи с повышенной реабсорбцией натрия в связи со сниженной почечной перфузией в связи со сниженным действующим объемом артериальной крови. Это приводит к ↑секреции алкогольдегидрогеназы, которая способствует развитию гипонатриемии.

Гиперкалиемия

Риск фибрилляции желудочков и остановки сердца $K^+ \geq 5,8$ ммоль/л, метаболический ацидоз, ↑ ренин, ↓ альдостеронОтслеживать баланс K^+ 

1. Ятрогенность (1)
2. Срочный гемолиз
3. Большая операция, травма, ожоги
4. Начальная стадия гипостигмической терапии при лейкозе
5. Злокачественная гипертермия
6. ВГН с потерей соли (классическая недостаточность 21-гидроксилазы)
7. ВГН (3)

8. Недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона, аденолейкодистрофия)
9. Недостаточность кортикостерон метил оксидазы I-го типа
10. Недостаточность кортикостерон метил оксидазы II-го типа
11. Ложный гиповальдеронизм (альдостерон резистентность)
12. Острая почечная недостаточность
13. Хроническая почечная недостаточность

Гиперкалиемия

(1) – Избыточное потребление при внутривенном введении жидкостей или парентериальном питании.

(2) – См. разделы «ВГН у новорождённых» и «ВГН, развивающаяся в более старшем возрасте».

(3) – Связано с отклонениями на X хромосоме, мутациями DAX-1, в данном случае в сочетании с задержкой полового созревания (единичная недостаточность гонадотропинов).

(4) – Редкая аутомально-рецессивная ферментная недостаточность биосинтеза альдостерона, хотя и называется «недостаточность кортикостерон метилоксидазы». Может дифференцироваться на два типа по специфическому определению 18-гидрокси-кортикостерона в плазме и/или анализу ДНК.

Гипокалиемия

Риск паралича терминального отрезка подвздошной кишки

$K^+ \leq 3,0$ ммоль/л, метаболический алкалоз, ↓ ренин, ↑ альдостерон

Отслеживать баланс K^+



1. Длительная рвота (пилоростеноз)
2. Избыточный гастроэзофагеальный рефлюкс/материал
3. Сильная диарея
4. Энтеростоматические потери
5. Непроходимость кишечника
6. Злоупотребление слабительными
7. Прием диуретиков
8. Длительная терапия глюкокортикоидами
9. Синдром Бартера (2)
10. Синдром Фанкони

11. Первичный гиперальдостеронизм, синдром Конна (3)
12. Подавляемый глюкокортикоидами гиперальдостеронизм (4)
13. Синдром Кушинга
14. Явный избыток минералокортикоидов (5)
15. После обширного оперативного вмешательства
16. Восстановление после недостаточного питания
17. Во время лечения диабетической комы
18. Ятрогенность (7)

Гипокалиемия

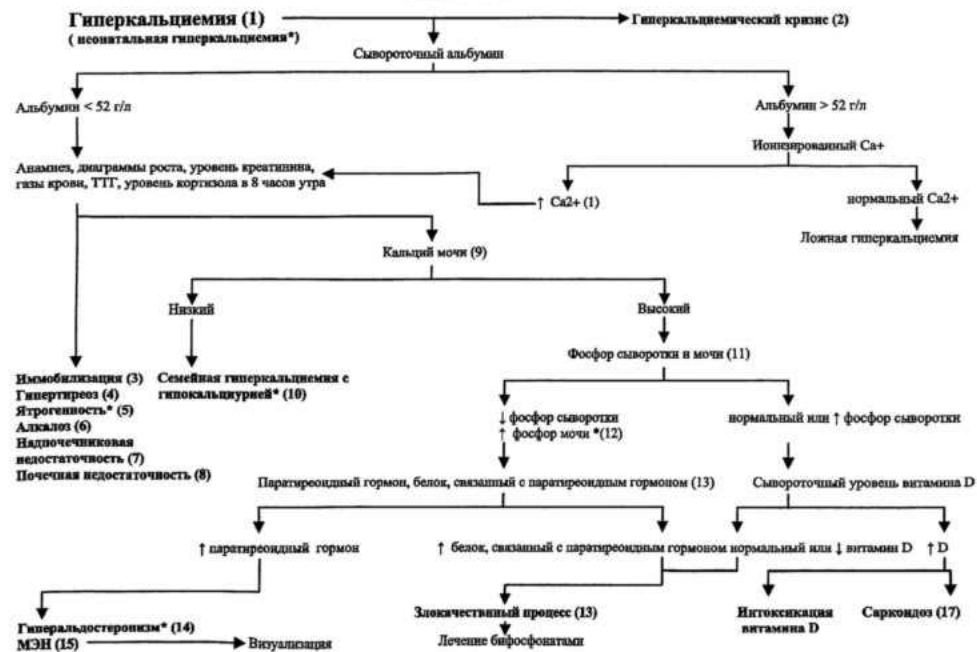
(1) – При этих условиях наблюдается длительная рвота (пилоростеноз), избыточный желудочноназальный рефлюкс/материал, сильная диарея и энтеростомные потери.

(2) – ↑ ренин, ↑ альдостерон, нормальное кровяное давление в связи с сопутствующей потерей Na^+ через почки и гиповолемией. Потеря K^+ и Cl^- через почечные каналцы.

(3) – Продуцирующая альдостерон аденома клубочковых клеток надпочечников (синдром Конна) у детей бывает крайне редко. Идиопатический гиперальдостеронизм при здоровых надпочечниках или двусторонняя гиперплазия надпочечников (микронодулярная) бывает несколько чаще (см. раздел «Гипертензия»).

(4) – При этом редком аутосомально-рецессивном заболевании (также называемом «подавляемым дексаметазоном гиперальдостеронизмом») секреция альдостерона постоянно стимулируется АКТГ. Это вызвано химерной рекомбинацией тандема генов *CYP-11 B1* (11β-гидроксилаза) и *CYP-11 B2* (альдо синтаза) на хромосоме 8q, приводящей к отклонениям в экспрессии *CYP-11 B2* в пучковой зоне надпочечников при повышенном продуцировании минералокортикоидов 18-гидроксилаза-S, 18-гидроксилаза-кортизол и 18-оксокортизол (см. раздел «Гипертензия»).

(5) – Редкое аутосомально-рецессивное заболевание в связи с нарушением окисления 11β-гидроксистероид дегидрогеназой кортизола до кортизона, вызванном мутацией генов. Неметаболический кортизол связывается с ренальным минералокортикоидным рецептором, индуцируя гипертензию и гипокалиемию. Такой же клинический и лабораторный профиль наблюдается при синдроме Лидла (нарушение почечно-канальцевого транспорта Na^+ ; гипокалиемия корректируется триамтереном) и при злоупотреблении солодкой (глицерретиновая кислота ингибирует активность 11β-гидроксистероид дегидрогеназы) (см. раздел «Гипертензия»).



Гиперкальциемия

* Неонатальная гиперкальциемия в тексте будет обозначаться звездочкой. Идиопатическая детская гиперкальциемия транзиторна и часто рассматривается как часть синдрома Уильямса с различными сочетаниями задержки умственного развития, эльфообразного лица и надклапанного стеноза аорты. К другим редким случаям детских заболеваний относятся обширный некроз подкожного жира и синдром синих пелёнок (наследственное нарушение обмена триптофана, приводящее к повышению содержания индикана и индолил-β-уксусной кислоты в моче).

(1) – По определению гиперкальциемия носит возрасто-зависимый характер. Концентрации общего кальция в сыворотке у недоношенных детей составляет > 9,2 мг/дл (2,3 ммоль/л), у доношенных детей > 10,4 мг/дл (2,6 ммоль/л), у детей старшего возраста и подростков > 10,8 мг/дл (2,7 ммоль/л). Уровень ионизированного кальция у недоношенных детей составляет > 5,8 мг/дл (1,5 ммоль/л), у доношенных детей > 5,0 мг/дл (1,3 ммоль/л), у детей старшего возраста и подростков > 5,0 мг/дл (1,3 ммоль/л).

(2) – Гиперкальциемический кризис проявляется обезвоживанием, повышением кровяного давления и конвульсиями или комой. Он может наступить, когда уровни кальция в сыворотке превышают 14 мг/дл (3,5 ммоль/л), т.е. такие высокие уровни служат предвестниками потенциального кризиса. Терапией выбора является внутривенное введение 0,9%-ного NaCl с фуросемидом, можно добавлять бифосфонат, кальцитонин и глюкокортикоиды. В случае кризиса, угрожающего жизни больного, рекомендуется провести перитонеальный диализ или гемодиализ.

(3) – Дети в большей степени, чем взрослые предрасположены к гиперкальциемии при иммобилизации. Повышение кровяного давления является дополнительным характерным признаком заболевания. В случаях иммобилизации в связи со злокачественностью процесса последнее может быть основным фактором.

(4) – Гипертиреоз индуцирует костную резорбцию с гиперкальциемией и подавляет паратиреоидный гормон. Случаи гиперкальциемии отмечались при гипотиреозе и их причиной считается повышенная чувствительность к витамину D.

(5) – Тиазиды могут вызывать гиперкальциемию в связи с повышением почечной реабсорбции кальция и повышенных уровней кальций связывающего белка. Гипервитаминоз А после вливания 50 000 единиц в день может усиливать костную резорбцию, которая бывает достаточно сильной для перерастания состояния в нефрокальциноз и почечную недостаточность. Алюминий у больных хронической почечной недостаточностью связывает фосфат и может повышать уровни кальцитрола.

* Тиазид, витамин А и литий, усвоенные с пищеварением, могут вызывать неонатальную гиперкальциемию.

(6) – Алкалоз любого происхождения нарушает экскрецию кальция почками. При молочно-щелочном синдроме алкалоз связан также с повышенным потреблением кальция в виде молока или CaCO_3 .

(7) – Гиперкальциемия при недостаточности надпочечников бывает следствием повышенной почечной и кишечной реабсорбции в связи с недостаточностью подавляющих кальций глюкокортикоидов. Уменьшение объема жидкости и повышение уровня кальций-связывающего белка в сыворотке усугубляют положение. Гиперкальциемия также бывает необычным проявлением ложного гипоальдостеронизма.

(8) – Краткосрочная гиперкальциемия может наблюдаться на стадии выздоровления от острой почечной недостаточности в связи с повышенным уровнем паратиреоидного гормона.

(9) – Нормальным считается соотношение кальция/креатинина в моче 0,07-0,25 (мг/мг). При гиперкальциемии это соотношение > 0,25.

(10) – Семейная гиперкальциемия с гипокальциурией представляет собой бессимптомное аутосомально-

доминантное состояние паратиреоидной нечувствительности к нормальному подавляющему действию кальция на секретию паратиреоидного гормона в связи с доминантными мутациями рецептора кальция. При этом может быть поражен только один из родителей.

* Гомозиготное состояние характеризуется сильным, часто летальным неонатальным гиперпаратиреозом.

(11) – Уровни фосфата в сыворотке также возрасто-зависимы. У новорожденных они составляют 5-8,5 мг/дл (1,6-2,7 ммоль/л), у детей в возрасте 1 года 4-6,5 мг/дл (1,3-2,1 ммоль/л), у детей старшего возраста 3,5-6,0 мг/дл (1,2-1,9 ммоль/л), у подростков 3,4-5,5 мг/дл (1,1-1,8 ммоль/л). Канальцевая реабсорбция фосфора (КРФ) рассчитывается по соотношению клиренса фосфора и креатинина. В этом соотношении объем мочи и время сокращаются и расчёт можно производить при измерении уровней креатинина и фосфора в моче и сыворотке: $\text{КРФ}=1 - (\text{концентрация фосфора в моче} \times \text{концентрация креатинина в сыворотке}) / (\text{концентрация креатинина в моче} \times \text{концентрация фосфора в сыворотке})$. Нормальным диапазоном является 0,8-0,9. Пороговая почечная концентрация фосфора, уровень клубочковой фильтрации могут рассчитываться на основании величины КРФ и концентрации фосфата в сыворотке по прилагаемой номограмме.

(12) – Гипофосфатемия как таковая может индуцировать гиперкальциемию посредством стимулирования синтеза кальцитрола.

* Фосфор можно добавлять при парентеральном кормлении новорожденных. У недоношенных детей при кормлении материнским молоком может развиваться недостаток фосфатов.

(13) - Белок, связанный с паратиреоидным гормоном, продуцируется несколькими видами опухолей. Имобилизация и инвазия опухолью костей могут усугублять положение. Это состояние является основной причиной гиперкальциемических кризисов.

(14) – Уровень сывороточного фосфора обычно снижен, но может быть и нормальным. Скелетная эрозия нагляднее всего видна на фалангах пальцев и ключицах, но может и отсутствовать. Спорадические случаи

являются следствием либо аденомы, либо гиперплазии главных клеток околощитовидной железы. Показано оперативное вмешательство.

* Гипокальциемия беременных с гипопаратиреозом может стимулировать паращитовидную железу плода, что приведёт к транзиторному гиперпаратиреозу. Наследственный гиперпаратиреоз (см. пункт 10) может стать явным в раннем детстве.

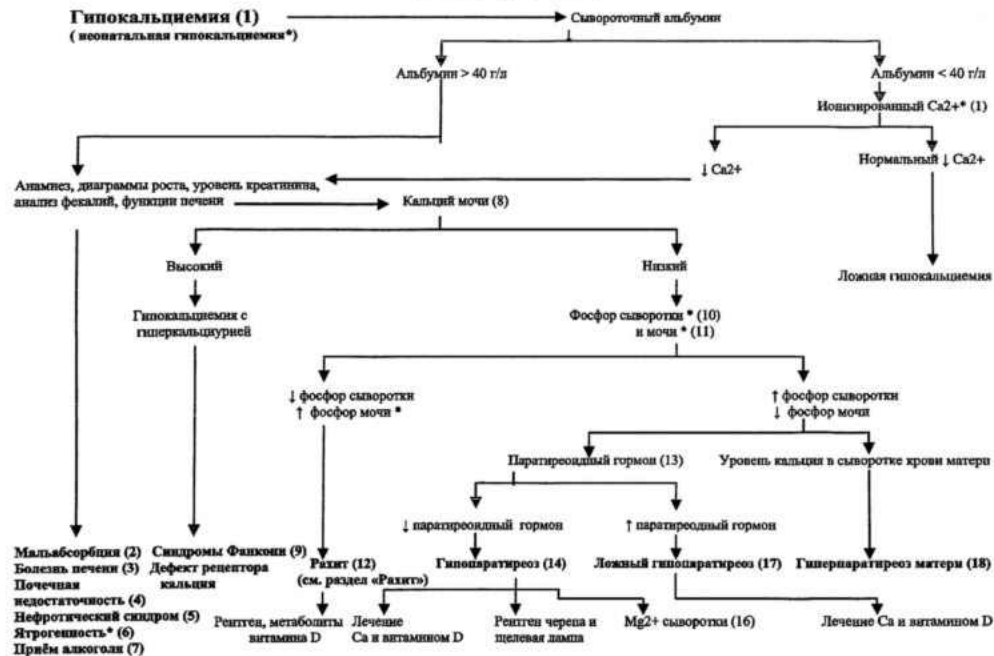
(15) – Возможность развития множественной эндокринной неоплазии (МЭН) следует рассматривать у любого ребёнка с гиперпаратиреозом. Аутосомально-доминантная природа наследования МЭН-1 и МЭН-2 требует обследования обоих родителей и родных братьев и сестёр больного ребёнка. У 90% больных МЭН-1 наблюдается гиперплазия паращитовидной железы наряду с аденомой гипофиза и/или опухолью поджелудочной железы. При МЭН-2 основными характерными признаками являются медуллярный рак щитовидной железы и феохромоцитома, иногда наблюдается гиперплазия главных клеток околощитовидной железы.

(16) - Гипервитаминоз D, являясь наиболее общей причиной детской гиперкальциемии, приводит к абсорбирующей (кишечной) гиперкальциемии. Нормализация уровня кальция в сыворотке может занять несколько недель после отмены витамина D.

* Причиной абсорбирующей гиперкальциемии также может быть повышенная у некоторых детей чувствительность к нормальным количествам витамина D, хотя этот механизм ещё не подтверждён, а концентрация сывороточного кальцитрола остаётся нормальной.

* Витамин D свободно проникает в материнское молоко. Передозировка витамина D матерью может стать причиной неонатальной гиперкальциемии.

(17) – Гранулематозная ткань секретирует кальцитрол.



Гипокальциемия

Критерии оценки наиболее общих причин гипокальциемии

I. Возраст пациента

Ранний неонатальный: недоношенность, диабет или поздний токсикоз беременных у матери, респираторный дистресс-синдром новорожденных

Поздний неонатальный: гиперфосфатемия в связи с кормлением коровьим молоком, гиперкальциемия у матери.
Возраст с 3-4 месяцев: рахит в связи с питанием

II. Уровень сывороточного фосфора

Высокий уровень фосфора: почечная недостаточность или гипопаратиреоз

Низкий уровень фосфора: недостаточность витамина D или магния

III. Общий клинический статус

Синдромы, инфильтрирующий, аутоиммунный, почечный, заболевания печени, синдром недостаточности всасывания, заболевания костей, лекарственные препараты, употребление алкоголя

IV. Продолжительность гипокальциемии

Хронические заболевания (катаракта, кальцификация базальных ядер головного мозга): пониженный уровень паратиреоидного гормона

* Неонатальная гипокальциемия будет обозначаться звездочкой.

(1) – По определению гипокальциемия носит возрасто-зависимый характер. Концентрации общего кальция в сыворотке у недоношенных детей составляет <7,2 мг/дл (1,8 ммоль/л), у доношенных детей < 8,0 мг/дл (2,0

ммоль/л), у детей старшего возраста и подростков < 8,7 мг/дл (2,2 ммоль/л). Уровень ионизированного кальция у недоношенных детей составляет < 5,2 мг/дл (1,3 ммоль/л), у доношенных детей < 4,0 мг/дл (1,0 ммоль/л), у детей старшего возраста и подростков < 4,6 мг/дл (1,15 ммоль/л). При симптомном лечении 0,5 мл/кг 10%-ного раствора глюконата кальция вливается в течение 5-10 минут. При стойкости симптомов дозу повторить.

* Ранняя неонатальная гипокальциемия бывает следствием недоношенности, асфиксии при рождении или диабета матери. Внутривенное вливание цитратной крови приводит к снижению уровня ионизированного кальция при нормальных концентрациях общего.

– К состояниям, связанным с синдромом недостаточности всасывания и, в частности с недостаточностью всасывания витамина D, относятся глютенная болезнь, муковисцидоз, билиарный цирроз печени, недостаточность поджелудочной железы, злоупотребление слабительными. Все эти состояния приводят к рахиту в связи с недостаточностью всасывания при вторичном гиперпаратиреозе, наличие которого может подтверждаться фосфатурией, высоким уровнем сывороточной щелочной фосфатазы, низкими уровнями 25-гидроксилазы и рентгенографией. Показано лечение с постепенно возрастающей дозой витамина D.

(3) – При тяжёлых заболеваниях печени нарушается 25-гидроксилирование витамина D. Энтеропечёночная циркуляция ведёт к повышению потерь витамина D с фекалиями. Наличие развития в результате этого рахита и вторичного гиперпаратиреоза может подтверждаться фосфатурией, высокими уровнями сывороточной щелочной фосфатазы, низкими уровнями 25-гидроксилазы и рентгенографией. Показано лечение 1 α -гидроксилазой или кальцитролом.

(4) – При снижении функциональной массы почек ниже 20% (клиренс креатинина < 25 мл/мин), 1-гидроксилирование 25-гидроксилазы нарушается. Гиперфосфатемия может усугубить гипокальциемию посредством связывания кальция, приводящую к вторичному гиперпаратиреозу и почечной остеодистрофии. Показано лечение 1 α -гидроксилазой или кальцитролом.

(5) – В связи со сниженным уровнем глобулина, связывающего витамин D, клиренс витамина D повышается, что ведёт к усиленной потере витамина D. Показано лечение повышенными дозами витамина D. Применение 1 α -гидроксилазы или кальцитрола показано только в связи с почечной недостаточностью.

(6) – Приём противосудорожных препаратов может вызвать гипокальциемию, в основном у детей, оставленных родителями на попечение государству, мало бывающих на свежем воздухе или плохо питающихся. Фенитоин нарушает кишечное всасывание кальция и выброс кальция через кости. Барбитураты индуцируют катаболизм витамина D. К другим формам ятрогенной гипокальциемии относятся переливание крови с применением ЭДТК или цитрата, злоупотребление фторидом, колхином, кетоназолом и пентамидином, бифосфонатом, кальцитонином, митрамицином, нитратом галлия и фоскарнетом.

* Есть сведения о том, что приём противосудорожных препаратов во время беременности приводит к неонатальной гипокальциемии

(7) – Алкоголь повышает катаболизм витамина D. Плохое питание усугубляет синдром рахита.

(8) – Нормальным считается соотношение кальция/креатинина в моче 0,07-0,25 (мг/мг). Сниженный уровень кальция в моче является показателем нормальной почечной реакции на гипокальциемию.

(9) – К синдромам, связанным с тубулопатией Фанкони, относятся заболевание Уилсона, болезнь Лоу, тирозиноз, гликогеноз и цистиноз. Фосфатурия и кальциурия могут усугубляться почечно-канальцевым ацидозом.

(10) – Уровни фосфата в сыворотке также возрастозависимы. У новорождённых они составляют 5-8,5 мг/дл (1,6-2,7 ммоль/л), у детей в возрасте 1 года 4-6,5 мг/дл (1,3-2,1 ммоль/л), у детей старшего возраста 3,5-6,0 мг/дл (1,2-1,9 ммоль/л), у подростков 3,4-5,5 мг/дл (1,1-1,8 ммоль/л). Почечная недостаточность также ведёт к

гипокальциемии и гиперфосфатемии (см. пункт 4).

* Потребление молока с высоким содержанием фосфатов или клизмы с фосфатами.

(11) - Канальцевая реабсорбция фосфора (КРФ) это [1(-) соотношение клиренса фосфора и креатинина]. В этом соотношении объём мочи и время сокращаются и расчёт можно производить при измерении уровней креатинина и фосфора в моче и сыворотке:

$$\text{КРФ} = 1 - \frac{\text{концентрация фосфора в моче} \times \text{концентрация креатинина в сыворотке}}{\text{концентрация креатинина в моче} \times \text{концентрация фосфора в сыворотке}}$$
 Нормальным диапазоном является 0,8-0,9. Пороговая почечная концентрация фосфора, уровень клубочковой фильтрации могут рассчитываться на основании величины КРФ и концентрации фосфата в сыворотке по прилагаемой номограмме.

(12) – Диагноз рахита необходимо подтвердить рентгенографией. Последующая классификация требует измерения уровней 25-гидроксилазы и кальцитрола. См. алгоритм в разделе «Рахит».

(13) – Уровни в сыворотке паратиреоидного гормона необходимо связывать с уровнями сывороточного кальция. Высокие уровни паратиреоидного гормона являются нормальной реакцией на гипокальциемию и поэтому «нормальные» уровни этого гормона у больного с гипокальциемией указывают на наличие относительного гипопаратиреоза.

(14) – Диагноз гипопаратиреоза ставится при выявлении низкого уровня кальция, высокого уровня фосфата и отсутствии признаков заболевания костей на рентгенограмме. Пониженный уровень паратиреоидного гормона может быть послеоперационным, идиопатическим, частью пилоригландулярного аутоиммунного заболевания или вторичным к инфильтрующим заболеваниям (талассемия, гемохроматоз, болезнь Уилсона, метастатическая карцинома), а также к облучению шеи. Показано внутривенное (если гипокальциемия симптоматична) или пероральное введение кальция, а затем лечение 1 α -гидроксилазой или кальцитролом.

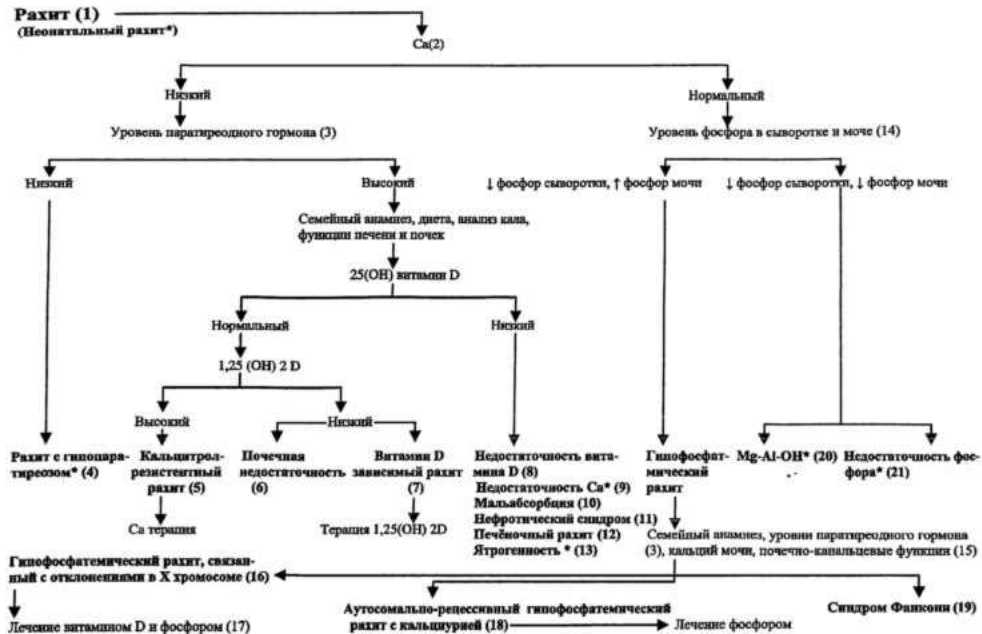
* Гипопаратиреоз новорождённых является следствием врождённых мальформаций (аплазия или синдром Ди Джорджа) или наследственных заболеваний (связанных с отклонениями в X хромосоме или аутосомально-рецессивных).

(15) – Катаракта и кальциноз базальных ядер головного мозга указывают на хронический характер заболевания.

(16)- Гипомагниемия может быть как причиной, так и следствием гипопаратиреоза. Поскольку сильная гипомагниемия подавляет секрецию паратиреоидного гормона, даже лёгкая гипомагниемия может нарушать активность этого гормона. При преобладающей гипомагниемии корректировать гипокальциемию трудно, необходимо пополнить запасы магния.

(17) – Ложный гипопаратиреоз является следствием периферической резистентности к паратиреоидному гормону. При ложном гипопаратиреозе I-го типа доминантная мутация G протеина при остеодистрофии Олбрайта или без неё развивается в детстве и может обнаруживаться у одного из родителей. Паратиреоидный гормон цАМФ или фосфатурию не стимулирует. При ложном гипопаратиреозе II-го типа паратиреоидный гормон повышет уровни цАМФ, но фосфатурию не вызывает. Показано внутривенное (если гипокальциемия симптоматична) или пероральное введение кальция, а затем лечение 1 α -гидроксилазой или кальцитролом.

(18) - * Гиперкальциемия беременных подавляет активность паращитовидной железы плода и может вызвать транзиторную форму гипопаратиреоза.



Рахит

* Неонатальный рахит не проявляется типичными для рахита изменениями. Поскольку позднее может развиваться вторичный гиперпаратиреоз, он может сочетать признаки рахита и гипопаратиреоза. В тексте неонатальный рахит будет обозначаться звездочкой.

(1) – Термин «рахит» применим только к детям. Костные изменения при рахите в детстве аналогичны изменениям при остеомаляции у взрослых. Диагноз основывается на результатах рентгенографии и повышенном уровне костно-производной щелочной фосфатазы.

(2) – Уровни кальция в сыворотке зависят от возраста. Концентрации общего кальция в сыворотке у недоношенных детей составляют 7,2-9,2 мг/дл (1,8-2,3 ммоль/л), у доношенных детей 8,0-10,4 мг/дл (2,0-2,6 ммоль/л), у детей старшего возраста и подростков 8,7-10,8 мг/дл (2,2-2,7 ммоль/л). Уровень ионизированного кальция у недоношенных детей составляет 5,2-5,8 мг/дл (1,3-1,5 ммоль/л), у доношенных детей 4,0-5,0 мг/дл (1,0-1,3 ммоль/л), у детей старшего возраста и подростков 4,6-5,0 мг/дл (1,1-1,3 ммоль/л).

(3) – Уровни паратиреоидного гормона в сыворотке необходимо связывать с уровнями кальция. Высокие уровни этого гормона являются нормальной реакцией на гипокальциемию и поэтому его «нормальные» уровни у больного с гипокальциемией указывают на наличие относительного гипопаратиреоза.

(4) – В первые 3 месяца жизни рахит может развиваться без вторичного гиперпаратиреоза и вызывать гипокальциемию и гипофосфатемию с высокими уровнями костно-производной щелочной фосфатазы.

(5) – Кальцитрол-резистентный рахит, называемый ещё «витамин D резистентный рахит II-го типа», является следствием дефекта рецептора витамина D или пост-рецепторных механизмов. Это единственный тип рахита, связанный с высоким сывороточным уровнем 1,25(OH)₂D. При лёгкой степени заболевания или ранней диагностике приёма кальция перорально может быть достаточно, но в тяжёлых случаях кальций должен вводиться внутривенно.

(6) – При хронической почечной недостаточности, когда утеряно 75% функции почек, 1-гидроксилирование $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ может вызывать рахит.

(7) – Витамин D резистентный рахит может быть результатом наследуемого дефекта 1-гидроксилирования $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

(8) – Недостаточность витамина D может развиваться при ограниченном воздействии солнечного света.

(9) – Недостаточность кальция может развиваться при недостаточном питании.

(10) – К синдромам недостаточности всасывания, оказывающим влияние на жирорастворимые витамины, относятся глютенная болезнь, хроническое заболевание тонкого кишечника и недостаточность поджелудочной железы.

(11) – В связи со сниженными уровнями в сыворотке глобулина, связывающего витамин D, клиренс витамина D повышается, что приводит к повышенной потере витамина D. Показано лечение повышающимися дозами витамина D. 1α -гидроксилазу или кальцитрол необходимо использовать только в случаях почечной недостаточности.

(12) – Печёночный рахит и нарушение 25-гидроксилирования витамина D могут развиваться при атрезии жёлчных протоков или билиарном циррозе.

(13) - Приём противосудорожных препаратов может вызвать гипокальцемию, в основном у детей, оставленных родителями на попечение государству, мало бывающих на свежем воздухе или плохо питающихся. Фенитоин нарушает кишечное всасывание кальция и выброс кальция через кости. Барбитураты индуцируют катаболизм витамина D. К другим формам ятрогенной гипокальцемии относятся переливание крови с применением ЭДТК или цитрата, злоупотребление фторидом, колхином, кетоконазолом и пентамидином, бифосфонатом,

кальцитонином, митрамицином, нитратом галлия и фоскарнетом. Алкоголь усиливает катаболизм витамина D. Недостаточное питание усугубляет рахит.

(14) - Уровни фосфата в сыворотке также зависят от возраста. У новорождённых они составляют 5-8,5 мг/дл (1,6-2,7 ммоль/л), у детей в возрасте 1 года 4-6,5 мг/дл (1,3-2,1 ммоль/л), у детей старшего возраста 3,5-6,0 мг/дл (1,2-1,9 ммоль/л), у подростков 3,4-5,5 мг/дл (1,1-1,8 ммоль/л). Канальцевая реабсорбция фосфора (КРФ) рассчитывается по соотношению клиренса фосфора и креатинина. В этом соотношении объём мочи и время сокращаются и расчёт можно производить при измерении уровней креатинина и фосфора в моче и сыворотке: $\text{КРФ} = 1 - (\text{концентрация фосфора в моче} \times \text{концентрация креатинина в сыворотке}) / (\text{концентрация креатинина в моче} \times \text{концентрация фосфора в сыворотке})$. Нормальным диапазоном является 0,8-0,9. Пороговая почечная концентрация фосфора, уровень клубочковой фильтрации могут рассчитываться на основании величины КРФ и концентрации фосфата в сыворотке.

(15) – В почечно-канальцевых функциях главную роль играет экскреция HCO_3^- , глюкозы, мочевой кислоты и аминокислот.

(16) – Это доминантная форма, связанная с отклонениями в X хромосоме, иногда называемая витамин D резистентный рахит с клиническим началом во второй половине жизни и характеризующаяся отсутствием вторичного гиперпаратиреоза. 1α -гидроксилирование $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ слишком низкое.

(17) – Показано лечение фосфором и кальцитролом или 1α -гидроксилазой.

(18) – У больных рахитом при нормальном содержании кальция в крови и повышенном содержании кальция в моче низкие уровни фосфора и гиперфосфатурия. Сывороточные уровни $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ соответственно высоки и препараты витамина D противопоказаны, поскольку могут вызвать нефрокальциноз.

(19) – К синдромам, связанным с тубулопатией Фанкони, относятся болезнь Уилсона, болезнь Лоу, тирозиноз, гликогеноз и цистиноз. Фосфатурия и кальциурия могут усугубляться почечно-канальцевым ацидозом.

(20) – Mg-Al-OH хелатное соединение кишечного фосфора.

(21) - *Детский рахит может быть следствием недостаточности фосфора.

Для заметок

Гипомагниемия



Гипомагниемия

(1) – Наиболее важным элементом являются данные анамнеза, в особенности о поражении желудочно-кишечного тракта или почечных канальцев, симптомах судорожных сокращений и дрожания мышц. Возможно онемение и покалывание.

(2) – Необходимо провести качественный анализ плазмы, поскольку гипокальциемия и недостаток калия являются частыми проявлениями гипомагниемии. Мерой магнемии также могут быть уровни магния в эритроцитах.

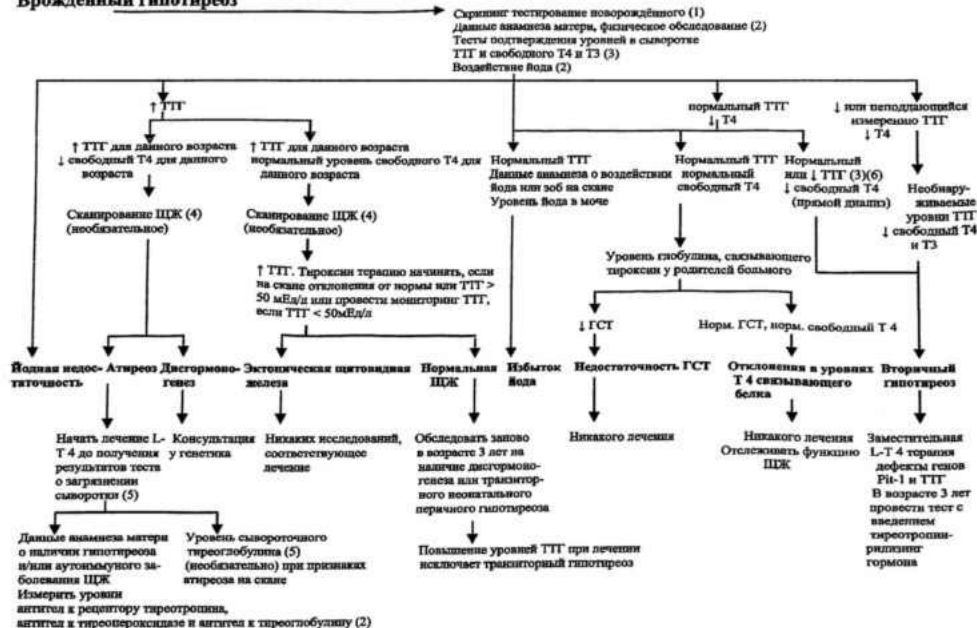
(3) – Маленький для гестационного возраста.

(4) – Вводить несколько дней (0,1-0,5 мЕд/кг день).

(5) – Поражение почечных канальцев, характеризуемое гипокалиемическим метаболическим алкалозом, гиперренинемией с вторичным гиперальдостеронизмом, нормальным кровяным давлением с прессорной резистентностью к ангиотензину II и норэпинефрину, повышенным уровнем простагландина E2 и гиперплазией юкстагломерулярного аппарата.

(6) – Независимо от причины. Магний необходим для секреции паратиреоидного гормона.

Врождённый гипотиреоз



Врождённый гипотиреоз

(1) – Скрининг-тестирование новорождённых: проба крови отбирается уколком в пятку новорождённого через 24 часа после рождения во избежание получения ложно положительных результатов. При проведении двух наиболее общих методов диагностики врождённого гипотиреоза высушенная проба используется для (а) первичного определения уровня ТТГ и вторичного (б) уровня ТТГ для подтверждения при самых низких уровнях T_4 5-20%.

(2) – Данные анамнеза матери и физическое обследование новорождённого могут объяснить этиологию отклонений в результатах скрининг-тестов для выявления гипотиреоза: (а) аутоиммунное заболевание щитовидной железы матери может вызывать трансплацентарное проникновение антител, блокирующих ТТГ-рецептор, которые могут индуцировать транзиторный первичный врождённый гипотиреоз у новорождённого, или антител, стимулирующих ТТГ-рецептор от матери, страдающей болезнью Грейвса, способных вызвать тиреотоксикоз у новорождённого, (б) аутоиммунное заболевание щитовидной железы матери может вызывать трансплацентарное проникновение антител, стимулирующих ТТГ-рецептор, от матери, страдающей активной формой болезни Грейвса и принимающей лекарственные препараты, проникающие через плаценту и способные вызвать развитие зоба и транзиторного гипотиреоза у новорождённого, (в) йодная недостаточность матери или воздействие на мать и/или ребёнка супрафизиологических количеств йодида могут вызывать транзиторный неонатальный зоб и гипотиреоз.

(3) – Уровни свободного T_4 в сыворотке должны измеряться прямым диализом или методами, верифицированными по величинам, определяемым обычно методом прямого диализа.

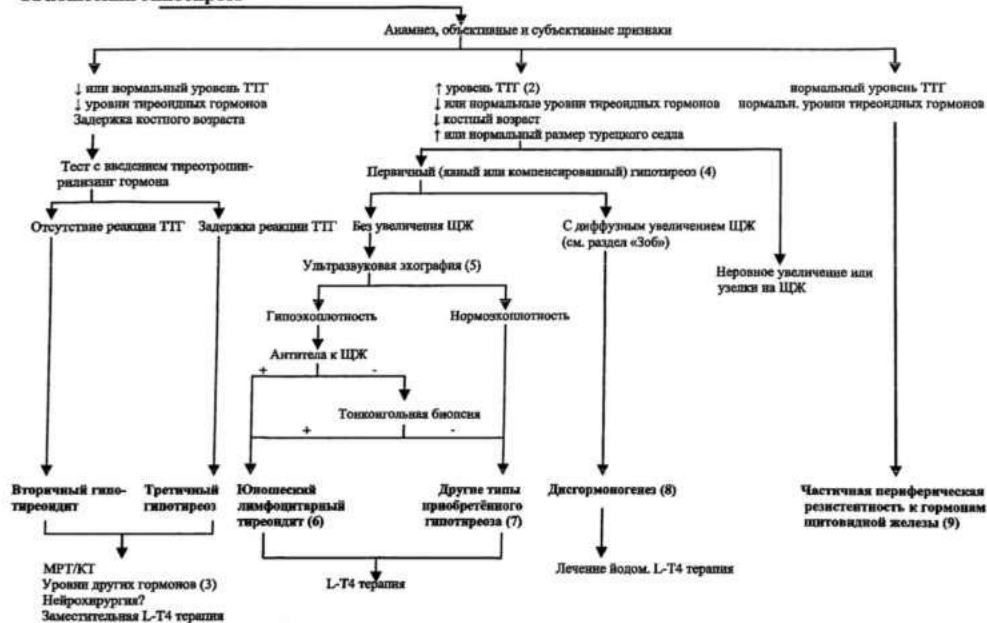
(4) – Визуализацией щитовидной железы сканированием с применением технеция пертехнетата в течение 2 часов диагностируются такие нарушения, как: (а) дисгенез эктопической щитовидной железы и пожизненная необходимость в тироксин терапии, (б) атиреоз (в отсутствии антител к рецептору ТТГ), семейный

дисгормоногенез с зобом в отсутствии йодной недостаточности. Процедура не сопряжена ни с каким риском и может легко и надёжно выполняться и интерпретироваться опытным специалистом в педиатрической медицинской радиологии. Полученный скан с признаками семейного заболевания важен для консультирования родителей ребёнка генетиком.

(5) – Не обнаруживаемые уровни сывороточного тиреоглобулина подтверждают отсутствие ткани щитовидной железы или диагноз дефектов синтеза тиреоглобулина у новорождённых или детей более старшего возраста с тиреомегалией и первичным гипотиреозом.

(6) – У новорождённых с низкими сывороточными уровнями общего и свободного T_4 и низкими, нормальным или немного повышенными сывороточными уровнями ТТГ можно диагностировать гипоталамо-гипофизарный гипотиреоз. К клиническим признакам, часто наблюдаемым у детей с врождённым гипопитуитаризмом, относятся: (а) не имеющая объяснения гипоинсулинемическая гипогликемия, (б) сочетание прямых и косвенных признаков гипербилирубинемии, (в) лицевые дефекты и/или нарушения ЦНС при рождении и (г) гипогонадизм у мальчиков (микропенис и объём яичек ≤ 1 мл).

Юношеский гипотиреоз



Юношеский гипотиреоз

(1) – Информативными могут быть сведения анамнеза об операции или облучении в области шеи, йодной недостаточности или избытке йода, естественных или искусственных веществах, блокирующих гормоногенез, инфекциях, а также непереносимости холода, запорах, брадикардии, сниженном пульсовом артериальном давлении, холодности, сухости и пигментации кожи, лёгкой степени ожирения, несмотря на сниженный аппетит, задержке роста, интеллектуальном спаде, задержке полового созревания (реже преждевременном половом развитии) или нерегулярных менструациях, а возможно и галакторее.

(2) – Наиболее чувствительным показателем гипотиреоза является повышение уровня тиреотропина. При умеренном повышении уровней ТТГ повышенная стимуляция ТТГ введением тиреотропин-рилизинг гормона может служить подтверждением диагноза лёгких форм заболевания.

(3) – Поражения в гипоталамо-гипофизарной области в виде опухоли или другого вида инфильтрации, воспаления, следствий облучения и т.п. могут вызывать вторичный и/или третичный гипотиреоз. Кроме того, диагноз могут подтверждать такие методы визуализации, как КТ или МРТ, а также определение резерва таких гормонов, как ГР, АКТГ, ЛГ и ФСГ.

(4) – Некоторые формы гипотиреоза могут проявляться после неонатального периода и могут не обнаруживаться при скрининге новорождённых как с увеличенной щитовидной железой, так и с нормальной.

(5) – Особенно настоятельно проведение ультразвуковой эхографии рекомендуется в регионах с йодной недостаточностью. Этот неинвазивный и безопасный метод исследования эхоструктуры может быть полезным при ранней диагностике хронического тиреоидита во избежание проведения йодотерапии в подобных случаях.

(6) – Хронический лимфоцитарный тиреоидит проявляется в возрасте старше 6 месяцев при задержке роста,

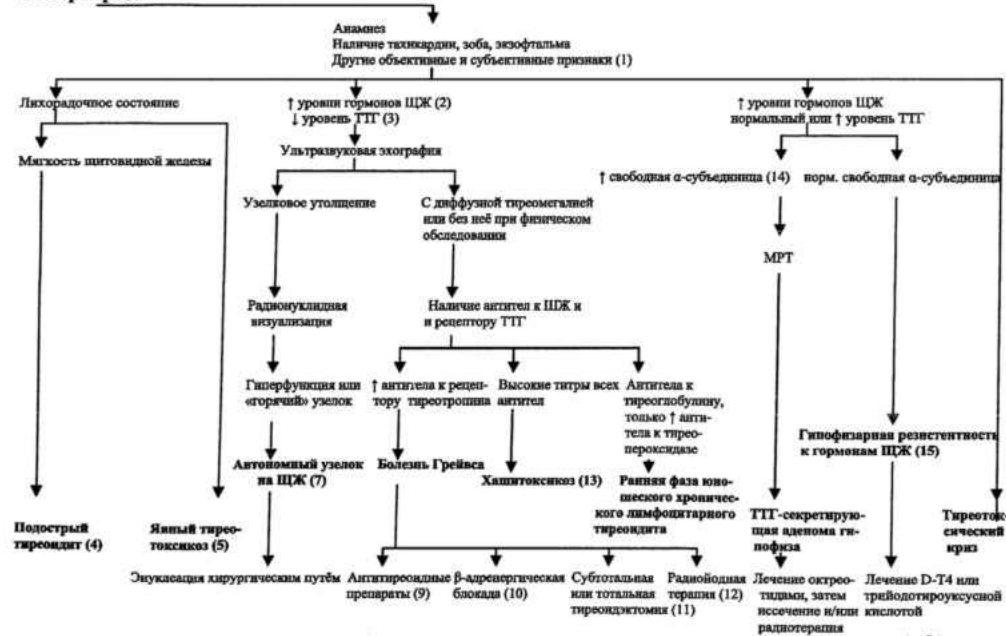
а также объективных и субъективных признаках гипотиреоза. Все диагностические тесты для выявления хронического лимфоцитарного тиреоидита, в том числе неинвазивная ультразвуковая эхография (гипоэхоплотность), определение наличия антител к ЩЖ в сыворотке или цитология щитовидной железы, могут давать ложные (положительные/отрицательные) результаты в йодо-дефицитных регионах. В этих случаях для подтверждения диагноза положительный результат должен быть по меньшей мере в двух тестах.

(7) – Лёгкие, поздние формы врождённого гипотиреоза или случаи индуцирования лекарственными средствами, гипотиреоз после облучения или операции на ЩЖ, транзиторный подострый тиреоидит и т.п. могут приводить к развитию «приобретённого» гипотиреоза у детей.

(8) - Врождённые дефекты синтеза гормонов (дисгормоногенез) при наличии зоба (реже без него) могут проявляться в виде тиреоидной резистентности к ТТГ, нарушения транспорта йода в клетки щитовидной железы, нарушения окисления йода до элементарного (особая подгруппа под названием синдрома Пендредда – гипотиреодный зоб при сенсороневральной глухоте), неспособность йодированных тирозинов связываться с тироксином, нарушенный синтез и расщепление тиреоглобулина и дейодиназный дефект йодотирозинов. Несмотря на повышенное поглощение радиоiodа щитовидной железой, у больных с описанными нарушениями (исключая две первые формы) наблюдается гипотиреоз. Лечение: при дефектах дейодинирования рекомендовано введение йода, при других формах – заместительная L-T₄ терапия.

(9) – Частичная периферическая резистентность к гормонам щитовидной железы – чрезвычайно редкое явление. Клинический гипотиреоз при гормональном эутиреозе (очень редко) может вызываться выборочной резистентностью к гормонам щитовидной железы.

Гипертиреоз



Гипертиреоз

(1) – Гипертиреоз в данных семейного анамнеза, изменение поведения (появление нервозности), потеря веса, несмотря на повышенный аппетит, ухудшение успеваемости в школе, отсутствие координации движений, непереносимость тепла, беспокойный сон, ночная полиурия, повышенное пульсовое артериальное давление, витилиго и алопеция являются типичными характерными чертами заболевания. При первоначальной триаде (тахикардия, зоб, экзофтальм) офтальмопатия в описании болезни Грейвса наблюдается менее часто. Обычно она имеет лёгкую степень, тяжёлые случаи чрезвычайно редки. Иногда для предотвращения высыхания роговицы может потребоваться закапывание глазных капель и/или проведение краткого курса кортикостероидной терапии.

(2) – Соотношение T_3 и свободного T_3 повышается сразу и сильно, соотношение T_3 и T_4 может превышать 20. Соотношение T_4 и свободного T_4 также повышено.

(3) – ТТГ подавляется (снижается методом высокой степени чувствительности). Если нет, то уровень ТТГ не повышается при проведении теста с введением тиреотропин-высвобождающего гормона.

(4) – Подострый тиреоидит редко наблюдается у детей (лихорадочное состояние, мягкость или боль в щитовидной железе, ощущение дискомфорта). РОЭ, лейкоцитарная формула, уровни α_2 - и γ -глобулинов могут быть повышенными. Несмотря на результаты анализов, показывающие гипертиреоидное состояние гормонов, поглощение радиоiodа щитовидной железой низкое. Лечение: см. раздел «Зоб». Вначале может быть тиреотоксическая фаза, за ней последуют эутиреоидная и лёгкая гипотиреоидная. Окончательный прогноз благоприятен.

(5) – Острые или хронические передозировка/приём препаратов тиреоидных гормонов вызывают лёгкие симптомы тиреотоксикоза с лихорадочным состоянием, тахикардией, гиперактивностью, раздражительностью, рвотой и диареей. Уровень T_3 остаётся нормальным, уровни тиреоглобулина и поглощения щитовидной железой

радиойода снижаются, особенно при хроническом приёме. Передозировка при приёме тиреоидного гормона должна быть прекращена.

(6) - Для сканирования щитовидной железы у детей применяются 99m технеций или 123 йод.

(7) - Автономный тиреоидный узелок наблюдается редко (менее, чем у 10% детей и подростков больных тиреотоксикозом) и иногда даёт клиническую картину эутиреоза. Может быть связан с другим заболеванием, например, синдромами Маккьюна-Олбрайта и Кушинга, и может быть единичным или множественным (см. раздел «Узелковые утолщения щитовидной железы»).

(8) - Уровни антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину могут указывать на поражение ткани ЩЖ, тиреостимулирующий иммуноглобулин или тиреостимулирующие антитела играют центральную роль в патогенезе болезни Грейвса. Коммерческим тестом для измерения уровней антител к рецептору тиреотропина определяется наличие антител и стимулирующих и ингибирующих рецептор тиреотропина.

(9) - Метимазол, карбимазол, тиамазол и пропилтиоурацил являются наиболее часто применяемыми лекарственными препаратами (первые три практически взаимозаменяемы). Пропилтиоурацил ингибирует превращение T_4 в T_3 , но период его полувыведения намного короче остальных указанных препаратов. Токсичность этих препаратов примерно одинакова (сыпь, артралгия, лихорадочное состояние, агранулоцитоз), а перекрёстная чувствительность двух типов тионамидов составляет 50%. Можно вводить одно лекарственное средство (монотерапия) или в сочетании с L- T_4 . Важно не вызвать при приёме указанных средств гипотиреоз. (При отслеживании-измерение уровней T_3 , T_4 , а затем ТТГ).

(10) - β -адренергические блокаторы эффективны независимо от формы тиреотоксикоза: пропранолол тоже несколько снижает $5'$ -монодейодинирование.

(11) - При плохой переносимости лекарств (токсичности), при терапии-резистентности, если зоб очень больших

размеров (обструкция дыхательных путей, дисфагия), если в железе развиваются узелковые утолщения или в случае несоблюдения режима лечения рекомендуется выбирать один из видов терапии. После субтотальной (по другой классификации - тотальной) тиреоидэктомии, больные обычно гипотиреоидны. Степень рецидива очень низка.

(12) - Среди характерных методов лечения, самым ранним, дешёвым и более приятным является радиойодная терапия. Основной проблемой является теоретический риск облучения. Этот метод в США применяется чаще, чем в Европе, однако число центров, применяющих его, растёт.

(13) - «Хашитоксикоз» - это термин описывает состояние больных с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы с начальными признаками аналогичными признакам болезни Грейвса, с гипертиреозом и высоким поглощением радиойода, вызываемым антителами к рецептору ТТГ, за которым следует развитие гипотиреоза в связи с инфильтрацией железы лимфоцитами и заканчивающимся хроническим лимфоцитарным тиреоидитом (тиреоидитом Хашимото) [Ross DS: Лечение различных случаев тиреотоксикоза, в книге «Заболевания щитовидной железы» под редакцией Braverman LE. Humana Press, 1977, с.177]. Это определение общепринято (существует несколько других) и описывает более лёгкое течение заболевания. Таким больным требуется более низкая доза лекарств и не требуется характерной терапии, поскольку самоограниченный тиреоидит является составляющей частью заболевания.

(14) - Рассчитывается молярное соотношение α -субъединицы и ТТГ.

(15) - Гипофизарная резистентность к гормонам щитовидной железе может быть выборочной или являться частью общей резистентности (см. раздел «Гипертироксинемия»). При выборочной форме тиреотропическая активность резистентна к гормонам ЩЖ, но может ингибироваться глюкокортикоидами и допаминергическими препаратами. Это единственная форма тиреотоксикоза без подавления ТТГ. Эффективными для её лечения могут быть β -блокаторы и гормонально неактивные, химически гормоноподобные препараты (D- T_4 , трийодотироуксусная кислота).

(16) – Тиреотоксический криз (гиперпирексия, сильная тахикардия, застойная болезнь сердца, сильная тошнота, диарея, тревожное возбуждение, делирий) у детей наблюдается чрезвычайно редко. Лечение: β -блокаторы (пропранолол внутривенно), ацетаминофен, но не аспирин (который повышает уровни свободных гормонов), пропилтиоурацил (частично блокирующий превращение T_4 в T_3) или метимазол + йод (йодированные контрастные препараты или раствор Люголя), возможно применение стероидов.

Для заметок

Неонатальный гипертиреоз



Неонатальный гипертиреоз

(1) – Данные семейного анамнеза или истории болезни матери являются ценной информацией в отношении причины развития неонатального зоба с гипертиреозом. Наиболее общая этиология, неонатальная болезнь Грейвса, является следствием трансплацентарного переноса развившихся в материнском организме антител, стимулирующих рецептор ТТГ, в организм ребенка. У матери может наблюдаться клиническая форма тиреотоксикоза, а может и отсутствовать, но в истории болезни будут отражены наличие у нее аутоиммунного заболевания щитовидной железы и изменения в состоянии щитовидной железы при обследовании. Женщины с болезнью Грейвса в анамнезе, подвергшиеся иссечению щитовидной железы и лучевой терапии или почти тотальной тиреоидэктомии, получают заместительную тироксин терапию и клинически эутиреоидны или, если лечение неадекватно, гипотиреоидны. Однако у этих больных могут продуцироваться стимулирующие ТТГ рецептор антитела, способные вызвать у новорожденного болезнь Грейвса. Другой причиной неонатального гипертиреоза является неиммуно-опосредованный тиреотоксикоз, вызванный мутацией зародышевой линии в рецепторе ТТГ, приводящей к генотипной активации рецептор через щитовидную железу, вызывающую развитие зоба, гипертиреоза и тиреотоксикоза. В семейном анамнезе данных о таком заболевании обычно не бывает.

В семьях с синдромом резистентности к гормонам щитовидной железы с преимущественно гипотизарной резистентностью, вызывающей гипертиреоз и тиреотоксикоз, иногда рождается ребенок с неонатальным гипертиреозом. Поскольку эти заболевания обычно передаются по аутосомально - доминантному типу наследования в семейном анамнезе должны содержаться сведения, которые помогут установить диагноз.

(2) – Семейный анамнез, содержащий сведения о предыдущих случаях неонатального тиреотоксикоза, должен помочь в дифференциации транзиторной неонатальной болезни Грейвса, стойкого неиммуно-опосредованного неонатального тиреотоксикоза и резистентности к гормонам щитовидной железы.

(3) - Клиническое проявление неонатального гипертиреоза может имитировать наркотическую абстиненцию у ребенка, рожденного женщиной, злоупотребляющей приемом наркотиков, или различные типы врожденных сердечных аритмий с тахикардией. У детей с неонатальным гипертиреозом щитовидная железа почти всегда увеличена в объеме и должна

легко идентифицироваться пальпацией. Выпуклость глаз и соответствующий взгляд обычно наблюдаются у новорождённых с болезнью Грейвса и экзофтальмом и являются признаками тиреотоксикоза, но развитию экзофтальма способствуют иные причины. К другим признакам заболевания относятся ослабленность, маленькие размеры для гестационного возраста, общее увеличение ретикулоэндотелиальной системы (общая лимфаденопатия, гепатомегалия и спленомегалия), тревожная возбуждённость, гиперкинезия, гипертермия и редко диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия.

(4) – Лечение болезни Грейвса у беременной женщины анти тиреоидными препаратами, обычно пропилтиоуроцилом, может угнетать функцию щитовидной железы плода, если только не применять низкие концентрации препарата 50-100 мг/день, которыми можно эффективно контролировать заболевание. При угнетении функции ЩЖ плода развиваются внутриутробный и неонатальный зоб и наблюдается повышение сывороточных уровней ТТГ в первые 3 дня после рождения. Поскольку пропилтиоуроцил быстро метаболизируется в организме новорождённого, функция ЩЖ у ребёнка нормализуется. Однако после рождения у таких детей с высокими титрами антител к рецептору ТТГ метаболизм пропилтиоуроцила даёт толчок ингибированию синтеза гормонов ЩЖ в первые 2 дня жизни, а неонатальный гипертиреоз может начать прогрессировать со второго или третьего дня жизни. После этого у ребёнка проявляются неонатальный гипертиреоз и тиреотоксикоз, требующие лечения.

(5) – У больных с риском развития неонатального гипертиреоза первоначально наблюдается клинически эутиреоидный статус. Их не следует лечить до развития клинического тиреотоксикоза, подтверждённого лабораторными анализами. Кроме того, в редких случаях возможна задержка начала заболевания на 4-6 недель после рождения. Обычно клинический тиреотоксикоз проявляется при рождении или у детей, рождённых матерями, принимающих анти тиреоидные препараты, на 3-7 день после рождения, как только эти препараты метаболизируются. Важно помнить, что аутоиммунное заболевание щитовидной железы, либо тиреоидит Хашимото либо болезнь Грейвса, может вызывать развитие зоба и неонатальное нарушение функции щитовидной железы, такое как гипотиреоз, эутиреоз или гипертиреоз.

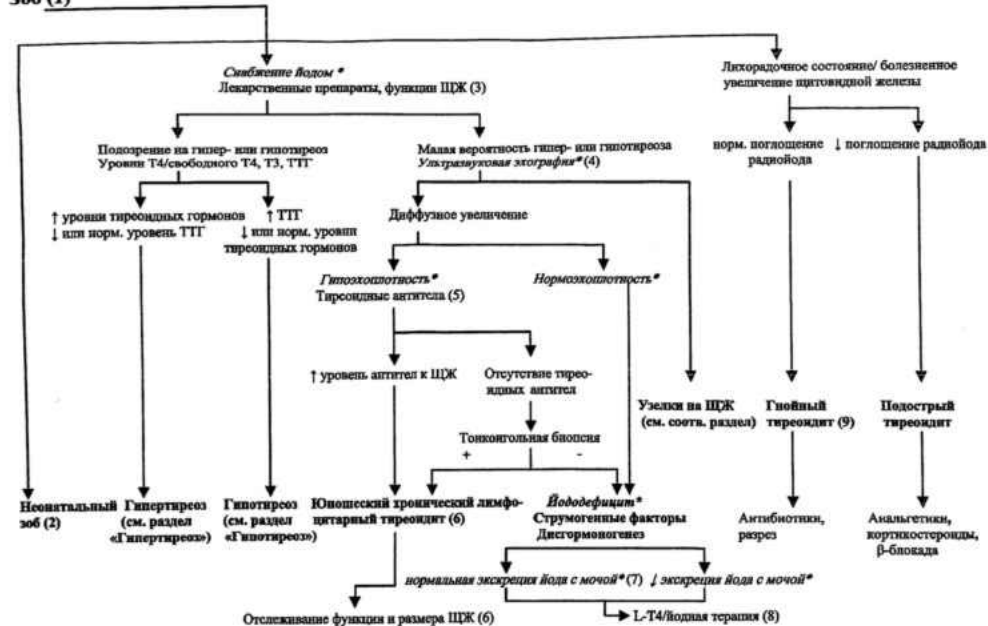
(6) – Самым эффективным начальным лечением новорождённого с тиреотоксикозом, независимо от его этиологии, является β-адренергическая блокада с пропранололом для контролирования повышенных реакций адрено-рецептора

и йодированным раствором натрия или калия, ингибирующим выброс гормонов щитовидной железы. Щитовидная железа новорождённого очень чувствительна к ингибирующему действию йодидов, а их применение для лечения новорождённых с неонатальной болезнью Грейвса обычно бывает очень эффективным, поскольку эта болезнь носит транзиторный характер и может контролироваться одними пропранололом и йодидом. Поскольку йодид действует очень эффективно и быстро, для идентификации нормализации сывороточных концентраций свободного тироксина и T_3 до повышения сывороточного уровня ТТГ необходим серийный мониторинг функции ЩЖ. Во время мониторинга функции щитовидной железы доза йодида должна быть снижена.

(7) – Адекватную информацию для дифференциации причин неонатального гипертиреоза должны дать измерения уровней антител к рецептору ТТГ, уровней ТТГ, свободных T_4 и T_3 . При неонатальной болезни Грейвса концентрации ТТГ не обнаруживаемы, антитела к рецептору ТТГ присутствуют, а концентрации свободных и общих йодотиронинов повышены. При неиммуно-опосредованном неонатальном тиреотоксикозе результаты теста на наличие антител к рецептору ТТГ отрицательны, ТТГ обнаруживаем, а концентрации йодотиронинов повышены. При синдроме резистентности к гормонам щитовидной железы с тиреотоксикозом концентрации общих и свободных йодотиронинов повышены, результаты теста на наличие антител к рецептору ТТГ отрицательны, а сывороточные концентрации ТТГ либо в нормальном диапазоне, либо слегка повышены.

(8) – Для определения наличия антител к рецептору ТТГ рекомендуется применять метод двойных антител. Он требует меньшего объёма сыворотки, имеет быструю оборачиваемость и точно отражает активность антител в сыворотке. С его помощью нельзя различить антитела, стимулирующие и антитела, блокирующие рецептор ТТГ, однако при клиническом проявлении у новорождённого либо болезни Грейвса с необнаруживаемыми уровнями ТТГ и повышенными концентрациями йодотиронинов, либо первичного гипотиреоза с повышенным уровнем ТТГ и нормальными или низкими концентрациями йодотиронинов, станет ясно, какие антитела у ребёнка, стимулирующие или блокирующие рецептор ТТГ. В редких случаях заболевание бывает поликлональным с популяциями как стимулирующих, так и блокирующих антител. Экспрессия клинической стадии будет зависеть от сродства соответствующих антител с рецептором ТТГ и концентрации или количества антител к рецептору ТТГ, проникающих в организм ребёнка трансплацентарно.

Зоб (1)



Зоб

* На текст, набранный курсивом, следует обратить особое внимание лицам, проживающим в йододефицитных (или пограничных с ними) регионах. В других случаях (например, в США) выявление наличия диффузного зоба начинают с тестирования уровней тиреоидных гормонов, ТТГ и тиреоидных антител.

(1) – Классификация размеров зоба, принятая ВОЗ (1986), в 1992 была упрощена: нулевая стадия – отсутствие зоба, первая стадия – зоб пальпируется, но незаметен и вторая стадия – зоб заметен при нормальном положении шеи. [Совместная сессия ВОЗ, ЮНИСЕФ и Международной Комиссии по Борьбе с Йододефицитом «Показатели оценки степени йододефицитных состояний и программа их контроля» 3-5 ноября 1992 года, Женева. Опубликовано в Документе ВОЗ/94.6, стр. 16 «Показатели оценки йододефицитных состояний и их контроль посредством йодирования соли»]. Клиническая оценка первой стадии зоба пальпацией бывает слишком неточной (ошибочная классификация возможна в 40% случаев). Более точным методом определения объема щитовидной железы является ультразвуковая эхография (см. «Диффузное увеличение», пункт 4).

(2) – Неонатальный зоб при эутиреоидном статусе или гипотиреозе – редкое явление и в подавляющем большинстве случаев само-ограниченное (лечение матери высокими дозами антигипотиреоидных препаратов, йодная недостаточность или избыток), возможный дисгормоногенез (см. раздел «Рахит»). Зоб большого размера может создавать обструкцию дыхательных путей.

(3) – Семейный анамнез, факторы питания, йододефицитное состояние, струмогенные факторы (естественного характера, тиоцианаты, флавоноиды; синтетического характера: фенол, производные алифатических углеводов), избыток йода при приеме йодо-содержащих препаратов (например, амиодарон), перхлораты, салицилаты, дифенилгидантоины, феноксиазины, препараты сульфаниламидов, антигипотиреоидные препараты, блокирующие тиреоидный гормоногенез.

(4) – Анализ данных об объёме и структуре щитовидной железы, полученных при ультразвуковой эхографии, является более точным и объективным методом, чем обследование и пальпация. Верхний предел нормального объёма ЩЖ, измеренного методом ультразвуковой эхографии у мальчиков и девочек в возрасте 6-15 лет, страдающих йододефицитом, определён на основании обзора данных, полученных в одном из европейских исследований ВОЗ и Международной Комиссии по Борьбе с Йододефицитом в бюллетене под названием «Рекомендуемые нормативы для определения объёма щитовидной железы у детей в возрасте 6-15 лет» [Бюллетень ВОЗ 1997; 75:95-97].

(5) – Антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину измеряются обычными способами.

(6) – Больных с юношеским хроническим лимфоцитарным тиреоидитом с эутиреоидным статусом и без значительного увеличения ЩЖ L-T₄ не лечат, но отслеживание необходимо для контроля развития гипотиреоза и/или зоба.

(7) – По поводу нормы экскреции йода с мочой (> 50 мкг/г креатинина или > 10 мкг/дл), служащей основой для установления диагноза йододефицита идут постоянные споры.

(8) – Простой (нетоксичный, коллоидный) или идиопатический зоб без положительных иммунологических показателей и йододефицита лучше лечить L-T₄ чем ждать возможной спонтанной регрессии (исключая особо контролируемые случаи). При йододефиците без аутоиммунных явлений лечением йодидом, а также сочетанием L-T₄ и йодида можно уменьшать объём щитовидной железы гораздо эффективнее, чем лечением одним L-T₄.

(9) – Клинически трудно дифференцировать острый гнойный тиреоидит и абсцесс щитовидно-язычного протока. Фистула, как остаток четвёртого глоточного кармана, может предрасполагать к развитию гнойного тиреоидита. Лихорадочное состояние, увеличенная щитовидная железа, в основном односторонняя боль в переднем шейном отделе, позже эритема в болезненной области, а также лимфаденопатия являются подтверждением диагноза. Кроме результатов лабораторных анализов, показывающих наличие воспаления, а также результатов сканирования железы со сниженной радиоактивностью над гнойными областями или несколько повышенных

уровней T₃ и T₄ показатели состояния ЩЖ нормальны. Показано лечение антимикробными препаратами и оперативное вмешательство.

Верхний предел нормального объёма щитовидной железы, измеренного методом ультразвуковой эхографии у йододефицитных детей 6-15 лет в зависимости от возраста

Возраст, годы	Объём щитовидной железы, мл	
	Мальчики	Девочки
6	5,4	5,0
7	5,7	5,9
8	6,1	6,9
9	6,8	8,0
10	7,8	9,2
11	9,0	10,4
12	10,4	11,7
13	12,0	13,1
14	13,9	14,6
15	16,0	16,1

Бюллетень ВОЗ 1997;75:95-97 (пункт 4)

Тиреоидные узелковые утолщения у детей и подростков



Тиреоидные узелковые утолщения у детей и подростков

(1) - Больные с множественными тиреоидными узелковыми утолщениями (многоузловым зобом) наблюдаются также, как и больные с единственным узелковым утолщением щитовидной железы. Множественные тиреоидные узелки наблюдаются редко, исключая детей с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом.

(2) - Данные семейного анамнеза важны для выявления наличия аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, опухолей, добро- или злокачественной неоплазии или многоузлового зоба при йододефиците или без него. Данные истории болезни и физическое обследование больного должны помочь клинической дифференциации больных с эутиреоидным и тиреотоксичным статусом.

(3) - Первоначальная оценка состояния единичного тиреоидного узелка или множества тиреоидных узелков требует проведения тестирования функции щитовидной железы и измерения уровней тиреоидных антител. Если результаты тестов функции ЩЖ подтверждают диагноз гипотиреоза и/или обнаруживаются тиреоидные антитела, являющиеся признаком аутоиммунного тиреоидита, других исследований обычно не проводится. Больных первичным гипотиреозом следует начинать лечить тироксином. Необходимо определение наличия как антител к тиреопероксидазе, так и антител к тиреоглобулину, поскольку у 10-20% детей с аутоиммунным тиреоидитом присутствует один из видов антител, но никак не оба. Или можно определить наличие антител к тиреопероксидазе, а если результаты теста будут отрицательными, то протестировать наличие антител к тиреоглобулину. Аутоиммунный тиреоидит исключается в том случае, когда не обнаружено ни тех, ни других антител. Наличие низких титров антител к тиреопероксидазе или к тиреоглобулину редко обнаруживается у детей и подростков со злокачественными процессами в ЩЖ, поэтому их присутствие не исключает наличие неоплазии.

(4) - Когда результаты исследования функции ЩЖ нормальны и тиреоидные антитела не обнаружены, рекомендуется провести визуализацию щитовидной железы. Для определения характера массы (твёрдая или

кистообразная) следует провести исследование ЩЖ УЗИ. Если масса полностью твёрдая или твёрдая с кистообразными включениями, показано ^{99m}Tc или ^{123}I сканирование для дифференциации «холодного» узелка, т.е. не аккумулирующего радионуклид и «горячего». Гипофункционирующий (холодный) узелок у детей должен иссекаться, тогда как у взрослого твёрдый узелок должен подвергнуться цитологии посредством тонкоигольной аспирационной биопсии. У детей с «холодным» узелком на скане следует получить уровни сывороточного кальцитонина. Если уровень кальцитонина нормален, до операции рекомендуется провести тонкоигольную биопсию ЩЖ.

(5) – У детей с медулярным раком щитовидной железы в семейном анамнезе или повышенными уровнями кальцитонина следует провести анализ мутации в *ret* протоонкогене. При наличии такой мутации, независимо от возраста больного, следует проводить тотальную тиреоидэктомию и выявление метастазов, если идентифицирована карцинома. Если у ребёнка есть тиреоидный узелок, обнаружен повышенный уровень кальцитонина, но не мутация, следует провести тест на стимулирование пентагастрином. Если реакция кальцитонина на пентагастрин у больного отличается от нормальной, рекомендуется провести тотальную тиреоидэктомию, в случае нормальной реакции больному следует провести иссечение узелка и доли щитовидной железы.

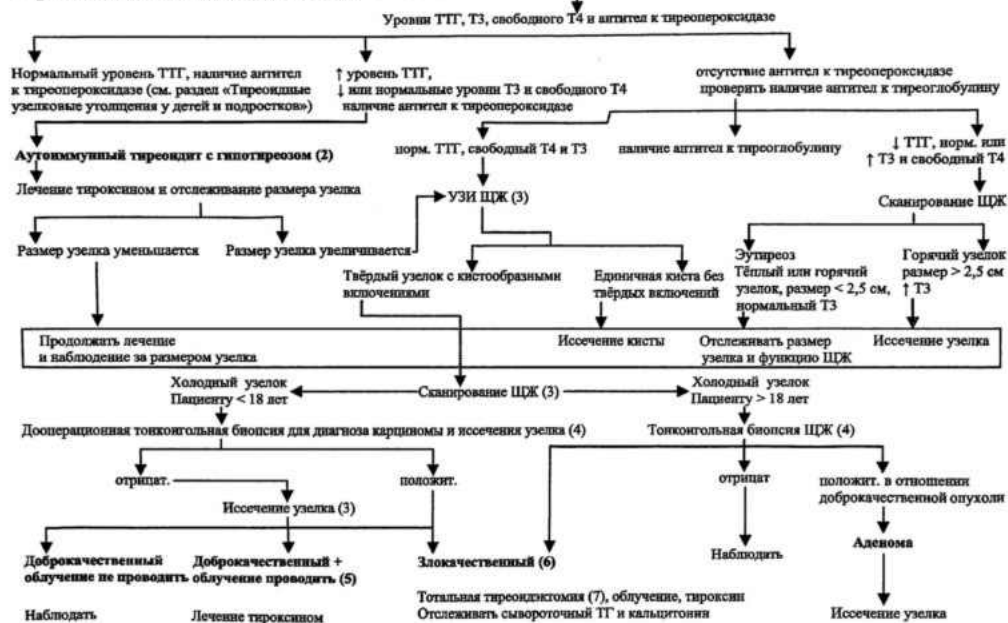
(6) – У больных с единичным тиреоидным узелком и клиническим тиреотоксикозом следует оценить функцию щитовидной железы, но если остальная часть ЩЖ нормальна при пальпации, то в определении наличия тиреоидных антител необходимости нет.

(7) – У больных со сниженным уровнем ТТГ, нормальным или повышенным уровнем свободного T_4 и нормальным сывороточным уровнем T_3 , следует измерить сывороточный уровень свободного T_3 . Повышенный сывороточный уровень свободного T_3 при нормальном уровне общего T_3 можно наблюдать у детей и подростков с гипертиреозом в связи с гиперфункцией тиреоидного узелка. Если автономный узелок секретирует избыточное количество тиреоидных гормонов, у этих больных на радиологическом скане ЩЖ поглощения радионуклида не наблюдается на остальной ткани ЩЖ. В этом случае размер узелка обычно превышает 2,5 см в диаметре,

у больного наблюдаются объективные и субъективные признаки тиреотоксикоза, а сывороточные уровни ТТГ обычно значительно снижены или не обнаруживаемы. При подобных проявлениях показано иссечение узелка.

(8) – У больного с гиперфункционирующим тиреоидным узелком, обнаруженным при радиологическом сканировании, но сохранившимся поглощением радионуклида оставшейся здоровой тканью ЩЖ, размер узелка бывает обычно менее 2,5 см в диаметре, и клинически эутиреоидный статус, а сывороточная концентрация ТТГ обычно в нижнем пределе нормы или ниже, но обнаруживаема. В этой ситуации размер узелка и функцию щитовидной железы следует отслеживать через каждые 6 месяцев, а УЗИ щитовидной железы проводить каждые 1-2 года, особенно в тех случаях, когда есть свидетельства увеличения тиреоидного узелка. При увеличении размера узелка, прекращении поглощения тканью ЩЖ радионуклида и/или развитии клинического тиреотоксикоза показано хирургическое вмешательство.

Карцинома щитовидной железы (1)



Карцинома щитовидной железы

(1) – Карцинома щитовидной железы в детском и подростковом возрасте, хотя и не всегда, проявляется в виде единичной бессимптомной тиреоидной массы или узелкового утолщения. Очень редко идентифицируется больше одного узелка, особенно у детей, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в утробе матери, раннем детстве или более старшем возрасте. Данные о карциноме ЩЖ в семейном анамнезе чрезвычайно важны, поскольку наследуемые формы медуллярного рака щитовидной железы передаются по аутосомально-доминантному типу наследования, кроме того, в редких случаях наблюдаются семейные формы папиллярной карциномы щитовидной железы.

(2) – Тиреоидный узелок или узловая ЩЖ могут быть начальным проявлением аутоиммунного тиреоидита (тиреоидита Хашимото), и это заболевание следует исключить тестированием функции ЩЖ и определением наличия тиреоидных антител. У больных карциномой ЩЖ низкий титр тиреоидных антител в сыворотке наблюдается редко.

(3) – Поскольку результаты тонкоигольной биопсии у детей и подростков бывают очень часто ложно отрицательными, с самого начала, когда исключена возможность аутоиммунного тиреоидита, рекомендуется провести визуализацию ЩЖ для дифференциации этиологии тиреоидного узелка. Если результаты тестов функции ЩЖ нормальны, следует провести УЗИ щитовидной железы для дифференциации просто кисты ЩЖ и твёрдой тиреоидной массы или кистообразной массы с твёрдыми включениями, которые на эхограмме похожи на карциному ЩЖ. Если результаты тестирования функции ЩЖ наводят на мысль о гипертиреозе, то начинать надо со сканирования ЩЖ с технецием 99m или йодом 123, чтобы определить наличие или отсутствие гиперфункции узелка. Если результаты УЗИ ЩЖ наводят на мысль о карциноме ЩЖ, следует провести сканирование щитовидной железы для определения гипер- или гипофункции узелка.

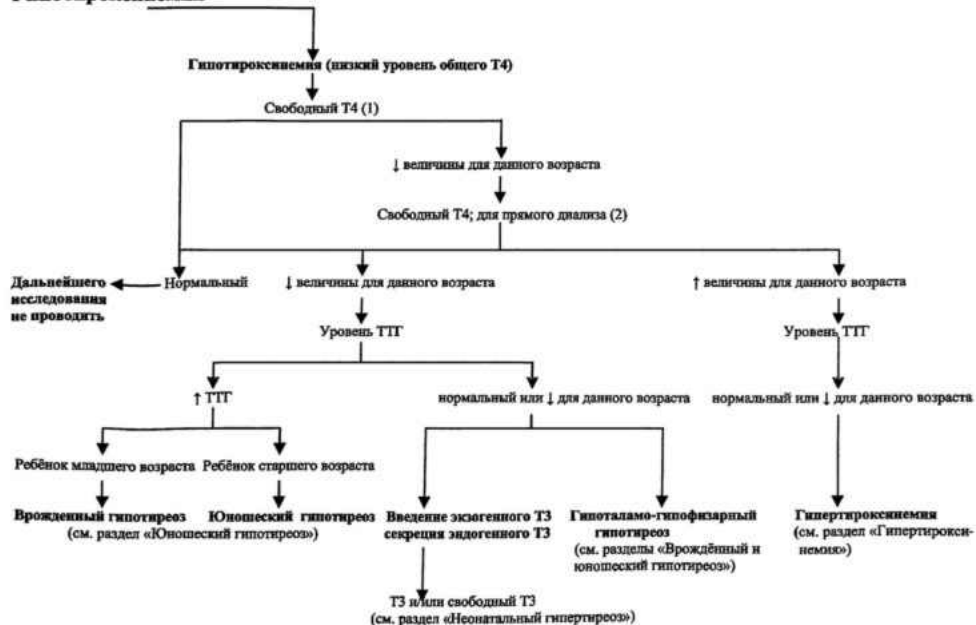
(4) – Тонкоигольная биопсия является эффективным методом различения добро- и злокачественных заболеваний при оценке состояния тиреоидного узелка у взрослых. Однако по результатам некоторых исследований у 6-10% детей и подростков с доброкачественной опухолью или фолликулярной, обнаруженной этим методом, на самом деле была карцинома ЩЖ. Когда результаты тонкоигольной биопсии показывают фолликулярный процесс, различить его добро- и злокачественность невозможно, и поэтому его следует считать злокачественным. Пока не существует более точных цитологических тестов образцов, полученных при ТИБ от детей и подростков, результаты этого теста следует считать решающими, если они говорят о злокачественности или наводят на мысль о ней. До иссечения твёрдой тиреоидной массы, которая не накапливает радиоiod, рекомендуется проводить тонкоигольную биопсию.

(5) – Больные с доброкачественной тиреоидной неоплазией, подвергшиеся воздействию ионизирующего излучения, должны получать тироксин, поскольку исследования показывают снижение рецидивов тиреоидной неоплазии.

(6) – Детям и подросткам с диагнозом папиллярной карциномой ЩЖ с метастазами, мультифокальной папиллярной карциномой ЩЖ, фолликулярной и медуллярной карциномой следует проводить тотальную тиреоидэктомию с сохранением или реимплантацией ткани парашитовидной железы. После операции больных папиллярной и фолликулярной карциномой ЩЖ следует подвергать воздействию радиоiodа и лечить тироксином для поддержания сывороточных уровней ТТГ ниже 0,5 мЕд/л. У больного надёжным лабораторным методом должны отслеживаться сывороточные уровни тиреоглобулина, методами третьего поколения уровни ТТГ и свободного T_4 для гарантии адекватности лечения тироксином и подавляемости сывороточных уровней тиреоглобулина. Повышение сывороточных уровней тиреоглобулина указывает на рецидив заболевания, в этом случае показана радиологическая визуализация. У больных медуллярным раком ЩЖ должны отслеживаться сывороточные базальные уровни кальцитонина и после вливания пентагастрина. Поскольку заболевание наследуется по аутосомально - доминантному типу и мутацию *ret* протоонкогена можно идентифицировать, ДНК всех больных и их родных братьев и сестёр должна обследоваться для идентификации этой мутации. При обнаружении таковой, показана тотальная тиреоидэктомия.

(7) - Результаты последних исследования с привлечением большого числа медицинских центров наводят на мысль о том, что детей и подростков с единичной дифференцированной папиллярной карциномой при отсутствии местной инвазии или метастазов можно успешно лечить лобэктомией, в том числе, перешейка щитовидной железы. Этим больных следует лечить L-T₄ для подавления уровней ТТГ до уровня нормального для данного возраста или ниже и отслеживать, проводя УЗИ оставшейся доли ЩЖ и измеряя сывороточные уровни тиреоглобулина.

Гипотироксинемия

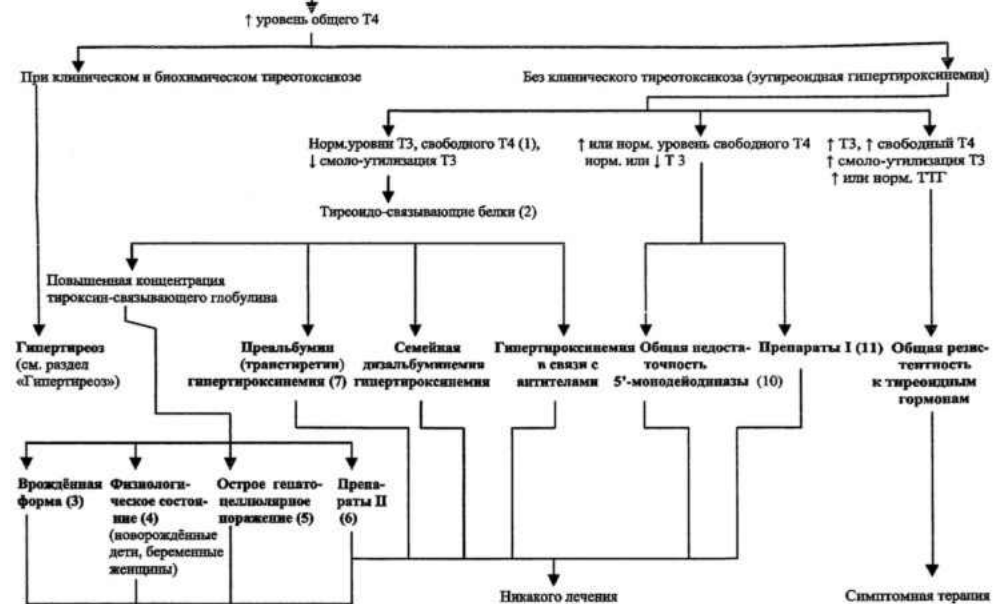


Гипотироксинемия

(1) – Определение уровней общего T₄ больше не является рекомендуемым методом тестирования функции щитовидной железы, поскольку определение уровней свободного T₄ при прямом диализе или «аналоговыми» способами с использованием имеющихся в распоряжении исследователей коммерческих материалов теперь более надёжный и эффективный метод.

(2) – Поскольку определённые «аналоговые» способы определения уровня свободного T₄ могут дать ложно положительные результаты при определённых клинических синдромах (заболевание нетиреоидного характера или синдром болезненности при эутиреоидном статусе), в присутствии определённых препаратов и клинических состояний с отклонениями в уровнях тироксин-связывающих белков, определение уровня свободного T₄ в сыворотке методом прямого диализа является «золотым стандартом».

Гипертироксинемия



Гипертироксинемия

(1) – Результаты определения уровня свободного T_4 «аналоговым» методом могут быть ложно высокими в случае повышения связывания T_4 сывороточными белками. Равновесный диализ или методы определения с двухэтапным покрытием пробирок являются более точными.

(2) – Тиреоидные гормоны циркулируют связанные с тиреоидно-связывающими белками, такими как тироксин-связывающий глобулин, тироксин-связывающий преальбумин или транстиретин и альбумин. Связывающее средство тироксин-связывающего глобулина в отношении T_4 выше, чем в отношении T_3 , а связывающее средство тироксин-связывающего преальбумина в отношении T_4 выше, чем средство альбумина в отношении T_4 . Связывающая способность альбумина наиболее высока, но тироксин-связывающий глобулин и тироксин-связывающий преальбумин являются наиболее важными транспортёрами тиреоидных гормонов.

(3) – Повышенные уровни тироксин-связывающего глобулина (нормальные уровни зависят от возраста и метода определения) могут быть врождёнными у 1 из 5 440 и до 40 000 человек.

(4) – Эндогенные эстрогены повышают концентрацию тироксин-связывающего глобулина посредством повышения сигнализации и продлевают его метаболический период полувыведения (беременность, неонатальный период).

(5) – При инфекциях и хроническом активном гепатите (и при всех формах острого гепатоцеллюлярного поражения) уровни тироксин-связывающего глобулина могут повышаться посредством его сигнализации.

(6) – Экзогенные эстрогены, оральные контрацептивы повышают уровень T_4 посредством повышения концентрации тироксин-связывающего глобулина (препараты II).

- (7) – Повышение связывающей способности (сывороточной концентрации) или связывающего средства транстиретина может приводить к повышению уровня T_4 , но не T_3 .
- (8) – Семейная дизальбуминемическая гипертироксинемия вызывается необычно высоким уровнем сывороточного альбумина в отношении T_4 но не T_3 .
- (9) – Эндогенные антитела к T_4 могут вызывать повышение уровня T_4 (при проведении иммунологической пробы этот процесс может быть стремительным!).
- (10) – Недостаточность 5'-дейодирования при очень редком клиническом синдроме недостаточности йодотиронин-дейодиназы I-го типа также может способствовать повышению уровня T_4 .
- (11) – Некоторые лекарственные препараты, принимаемые в основном взрослыми пациентами (амиодарон, амфетамины, гепарин, йодные контрастные вещества, пропранолол) могут повышать уровень T_4 , нарушая 5'-монодейодирование и ослабляя превращение T_4 в T_3 (препараты I).
- (12) – Общая резистентность к тиреоидным гормонам (в связи с мутацией в генах рецептора тиреоидных гормонов) во всех тканях действовать не может, а те клинические объективные и субъективные признаки, которые можно наблюдать в зависимости от степени резистентности, могут быть проявлениями клинического эутиреоза. Результаты лабораторных анализов, исключая нормальный или повышенный базальный уровень ТТГ и соответствующую реакцию ТТГ на введение тиреотропин-релизинг гормона, указывают на наличие гипертиреоза.

Гипогликемия



1. Наследственная непереносимость фруктозы или галактоземия
2. Гиперинсулинемия (10)
3. Инсулинома
4. Экзогенный инсулин (11) (искусственная гипогликемия)

5. Дефекты окисления жирных кислот или недостаточность карнитина (12)
6. Гликогеноз (13)
7. Кетонная гипогликемия (первый эпизод в возрасте > 12-18 месяцев)

8. Гипопитуитаризм или недостаточность надпочечников
9. Синдром Беквита-Уайдемана
10. Диабет у матери
11. Гиперинсулинизм
12. Гипопитуитаризм

13. Транзиторная неонатальная гипогликемия

ГР, тиреоидные гормоны
Глюкокортикоиды
Глюкоза
Стероиды
АКТГ

Гипогликемия

(1) – Симптомы нейрогликопении (вялость, утомляемость, судороги, дрожание, потеря сознания, припадки) и активизации вегетативной нервной системы (потливость, лихорадочное состояние, тахикардия, тревога и чувство голода).

(2) – Измерить уровень глюкозы в крови, не вставая с постели. Уровень глюкозы в цельной крови на 10-15% выше, чем уровни глюкозы в сыворотке или плазме. Все методы измерения уровня глюкозы в крови в постели имеют 10-15%-ную чувствительность.

(3) – Уровень глюкозы < 40 мг/дл (< 2,2 мМ) является подтверждающим, уровень < 55 мг/дл (< 3 мМ) должен наводить на мысль о гипогликемии.

(4) – Проверить наличие таких возможных причин, как гипокальциемия, гипомагнемия, первичное неврологическое поражение.

(5) – Если измеренный в постели уровень глюкозы в крови составляет < 70 мг/дл (< 4 мМ), рекомендуется провести лабораторный анализ уровня глюкозы в крови. Если уровень глюкозы в крови при проведении этого формального анализа составляет < 55 мг/дл (< 3,0 мМ) следует продолжить исследования возможности развития гипогликемии.

Образцы крови следует обрабатывать немедленно для отделения плазмы и сыворотки.

(6) – Наличие в анамнезе недоношенности, небольших размеров для гестационного возраста, диабета у матери, стойкой неонатальной желтухи, семейности заболевания, а также данных о питании и приеме лекарственных препаратов. При физическом обследовании внимание должно быть сфокусировано на таких отличительных признаках, как макросомия, гепатомегалия, микропенис и на наличии таких синдромов, как синдром Беквита-Уайдемана.

(7) – Кетонурия обычно указывает на наличие кетонемии. В некоторых ситуациях для подтверждения наличия кетонемии полезным может быть измерение уровня кетонных тел (β -гидроксибутирата) в крови.

(8) – Результаты анализа мочи на наличие неглюкозо-восстанавливающих веществ могут быть положительными в Clintest и отрицательными в Clintix, поскольку последний обладает высокой чувствительностью к глюкозе.

(9) – У больных с гиперинсулиемией гипогликемия обычно развивается в течение 6-8 часов голодания. Введение таким больным глюкагона в дозе 50 мкг/кг провоцирует повышение уровня глюкозы до > 40 мг/дл ($> 2,2$ мМ) выше базального, отражая наличие адекватных концентраций печёночного гликогена и сохранение ферментных путей метаболизма.

(10) - Диазоксид, октреотид, оперативное вмешательство. Консультация у генетика по поводу возможности рецидивов.

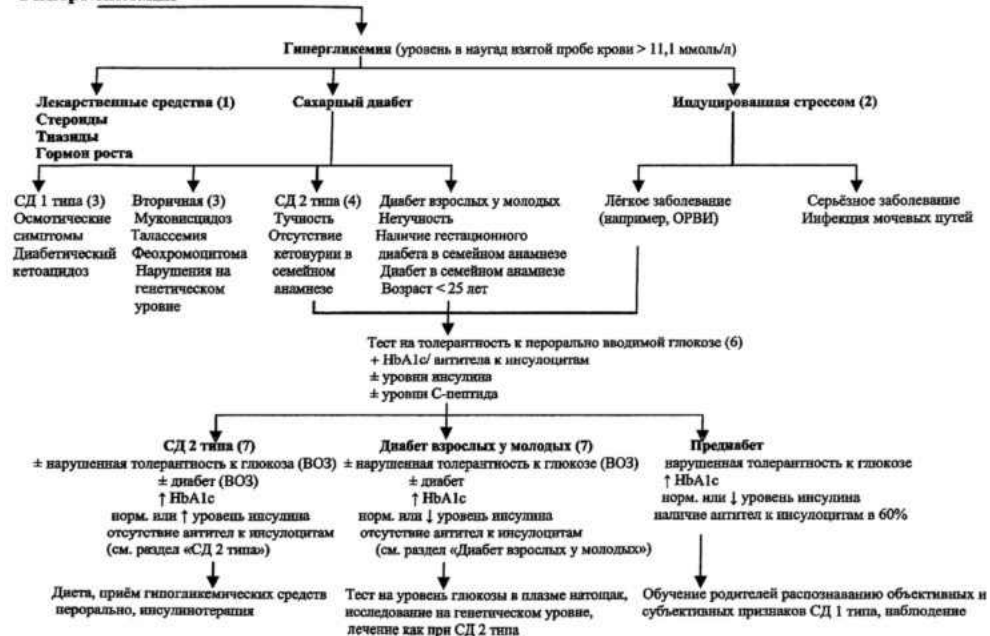
(11) – Искусственный гиперинсулинизм бывает следствием свободы доступа к инсулину, например, в семьях медицинских работников или больных сахарным диабетом.

(12) – Если уровень общего карнитина в плазме крови составляет < 30 ммоль/л, мочу следует проверить на наличие органического ацидоза, который обычно усиливается при различных формах дефектов окисления жирных кислот. Больным следует разъяснить вред голодания без употребления глюкозы (рекомендуется консультация генетика по поводу возможности рецидивов).

(13) – Оценка наличия дефектов ферментных путей метаболизма гликогена, а также глюконеогенеза предполагает определение ферментной активности в крови или ткани, особенно в ткани печени. Всё в большей степени используются методы молекулярной диагностики. Полезным может быть определение наличия лактоацидоза, например, $\text{pH} < 7,35$ и/или анионного разрыва ≥ 15 мЭкв/л.

(14) – Кетонная гипогликемия в настоящее время диагностируется реже. Обычно её обнаруживают у маленьких для своего возраста детей, которые были маленькими для гестационного возраста. Гипогликемия обычно наблюдается при сопутствующем лихорадочном состоянии и при нерегулярном питании. Наличие кетонов в моче позволяет отличить эти состояния от дефектов окисления жирных кислот, при которых кетоны обычно в моче отсутствуют. Избежать гипогликемию можно приёмом сладких газированных напитков и, если показано, внутривенным вливанием глюкозы (5 мг/кг мин в течение 5-10 часов). Члены семьи больного должны уметь тестировать наличие кетонов в моче и в случае их обнаружения, принять меры, описанные выше.

Гипергликемия



Гипергликемия

(1) – Лекарственные средства редко бывают причиной гипергликемии в детстве, но в данном случае диагноз ясен.

(2) – Гипергликемия часто обнаруживается при стрессовых состояниях. У серьёзно больных детей, нуждающихся в интенсивном лечении, гипергликемия является результатом эндокринной и метаболической реакции на стресс и не всегда бывает признаком зарождающегося сахарного диабета 1 типа. Гипергликемия у детей с более лёгким заболеванием может быть признаком предрасположенности к сахарному диабету 1 типа, поэтому дальнейшее исследование необходимо.

(3) – Обычно сахарный диабет 1 типа диагностируется легко (см. раздел «СД 1 типа»). Он может быть вторичным к самым различным заболеваниям и в этом случае диагноз является клиническим.

(4) – Истинный СД 2 типа у детей наблюдается редко, но частота заболевания может увеличиться. Клинически это состояние характеризуется ожирением и зачастую в семейном анамнезе таких больных обнаруживаются ожирение и/или сахарный диабет 2 типа.

(5) – Диабет взрослых у молодых редко бывает причиной сахарного диабета 2 типа. Больные обычно тучными не бывают, а в семейном анамнезе обнаруживаются нарушенная толерантность к глюкозе и/или гестационный диабет.

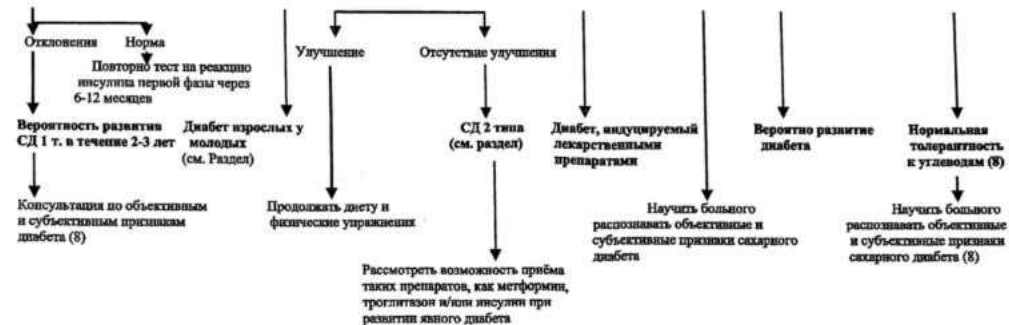
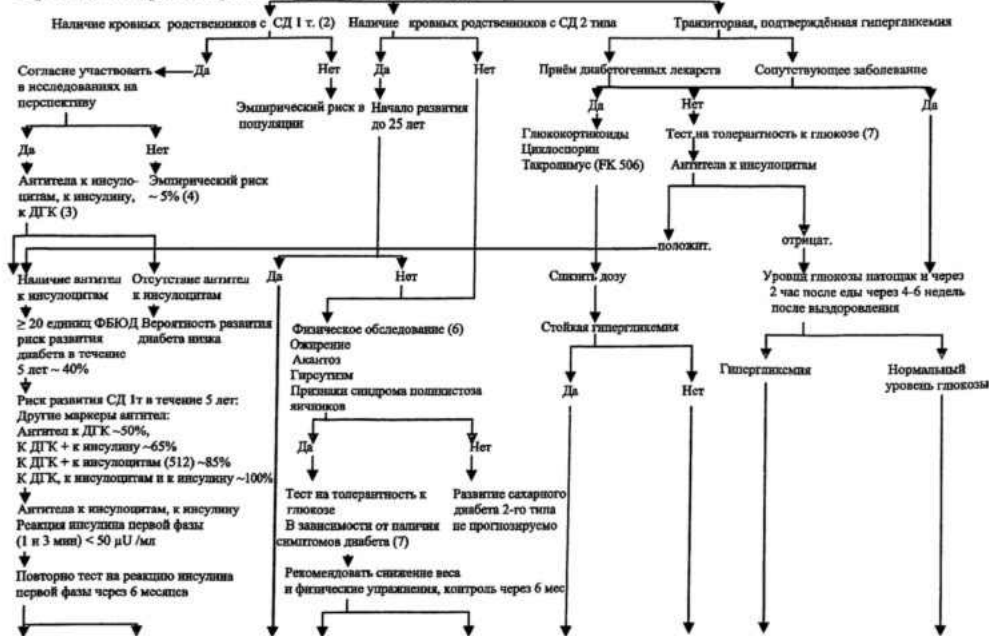
(6) – Тест на толерантность к перорально вводимой глюкозе должен проводиться в тех случаях, когда подозревается развитие сахарного диабета 2 типа, диабета взрослых у молодых или предиабет. Образцы крови должны отбираться для определения уровней глюкозы, HbA1c и антител к инсулинам. По критериям ВОЗ нарушением толерантности к глюкозе считается уровень глюкозы в плазме крови через 2 часа после

перорального введения глюкозы (75г для взрослых, для детей 1,75г на кг веса) составляющий от 7,8 до 11,1 ммоль/л, а показателем диабета является уровень более 11,1 ммоль/л. Для установления диагноза кровь также следует отбирать на определение уровней инсулина и С-пептида.

(7) – Уровень глюкозы в плазме крови натощак следует определять у родителей детей с подозрением на сахарный диабет 2 типа или диабет взрослых у молодых. Если уровни глюкозы в капиллярной крови больше 6,1 ммоль/л, высока вероятность развития диабета взрослых у молодых, поэтому необходим семейный анализ на генетическом уровне. Диабет взрослых у молодых характеризуется тем, что начинает развиваться до 25 лет, по меньшей мере, у одного, чаще у двух членов семьи, является инсулинонезависимым (при отсутствии необходимости инсулинотерапии в течение 5 лет после установления диагноза или значительном уровне С-пептида у больного, получающего инсулин) и передаётся по аутосомально-доминантному типу наследования.

Для заметок

Предиабет и прогнозирование развития диабета (1)



Предиабет и прогнозирование развития диабета

(1) – Предиабет определяется как такое состояние метаболизма углеводов, при котором диагноз «сахарный диабет» поставить нельзя, потому что уровень глюкозы в капиллярной крови натощак < 110 мг/дл ($< 6,1$ мМ), а такие симптомы, как полиурия, полидипсия, потеря веса и дрожжевые вагинальные инфекции у девочек отсутствуют, но наблюдаются предрасположенность к диабету, такие предвестники прогрессирующей инсулинонедостаточности как типичные и/или прогрессирующие нарушения реакции инсулина первой фазы (сумма измеренной величины через одну минуту и через три минуты < 5 -ой перцентили для данного возраста) после внутривенного введения глюкозы, наличие антител к инсулоцитам, антител к инсулину или других видов антител к антигенам панкреатических островков, наводящее на мысль о деструкции β -клеток поджелудочной железы или о мутациях в генах, являющихся причиной развития диабета у кровных родственников.

(2) – К кровным родственникам относятся родные братья и сёстры и родители больного.

(3) – Наличие антител к инсулоцитам определяется методом прямой иммунофлюоресценции с применением стандартизованных реактивов, предоставляемых Фондом Борьбы с Юношеским Диабетом (ФБЮД), поэтому их количество выражается в единицах ФБЮД.

Антитела к инсулоцитам 69 – это антиген, обнаруживаемый методом Вестерн-блот у $\sim 50\%$ больных с выявленным диабетом и их родственников на доклинической стадии.

Антитела к инсулину обнаруживаются у $\sim 100\%$ детей (< 5 лет) до клинического проявления сахарного диабета I типа. Эти антитела коррелируют с ранним возрастом и более стремительным прогрессированием СД I типа на доклинической стадии заболевания.

Антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (64 кДа) наблюдаются у $\sim 70\%$ лиц на доклинической стадии СД I типа или с вновь выявленным диабетом первого типа.

(4) – Если пациент является участником исследования на перспективу, повторное определение наличия антител к инсулоцитам может быть проведено через год. Однако ценность повторного определения низка и повторное определение не оправдано, если результаты анализа с разницей в 1 год отрицательны.

(5) – Данная приводимая статистика основывается на отчёте авторов Verge и др. [Diabetes 1996;45:926-933]. Реакция инсулина первой фазы должна определяться, если результаты теста на наличие антител к инсулоцитам положительны, хотя стандартным этот метод не является.

(6) – Ожирение, акантоз, гирсутизм и признаки синдрома поликистоза яичников являются проявлениями инсулинорезистентности, иногда связанными с мутациями в рецепторе инсулина.

(7) – Тест на толерантность к перорально вводимой глюкозе проводится утром после 10-12 часового голодания, после этого в течение 3 дней потребление углеводов должно быть нормальным. Рекомендуемая доза глюкозы от $1,75$ г/кг до 75 г максимум. Образцы крови отбираются в момент введения, через $0,5$ часа, 1 , 2 и 3 часа после для измерения уровня глюкозы и в некоторых случаях инсулина, например, при подозрении на диабет взрослых у молодых наблюдается инсулинопения, при которой потребуются заместительная инсулинотерапия. Ниже приведены критерии диагностики сахарного диабета или нарушенной толерантности к глюкозе.

Критерии диагностики сахарного диабета

Новые критерии(ВОЗ 1999)	Старые критерии(ВОЗ 1985)
Симптомы диабета * плюс уровень глюкозы в капиллярной крови натощак взятой пробе ≥ 200 мг/дл ($11,1$ ммоль/л) или Уровень глюкозы в капиллярной крови натощак ≥ 110 мг/дл ($6,1$ ммоль/л) или Уровень глюкозы в плазме через 2 часа после введения глюкозы перорально при тестировании толерантности к глюкозе ≥ 200 мг/дл (≥ 11 ммоль/л)	Симптомы диабета*плюс уровень глюкозы в капиллярной крови натощак взятой пробе ≥ 200 мг/дл ($11,1$ ммоль/л) или Уровень глюкозы в капиллярной крови натощак ≥ 120 мг/дл ($6,7$ ммоль/л) или Уровень глюкозы в плазме через 2 часа после введения глюкозы перорально при тестировании толерантности к глюкозе ≥ 200 мг/дл (≥ 11 ммоль/л)

*К симптомам диабета относятся полиурия, полидипсия, необъяснимая потеря веса при глюкозурии и кетонурии.

Критерии диагностики нарушенной толерантности к глюкозе

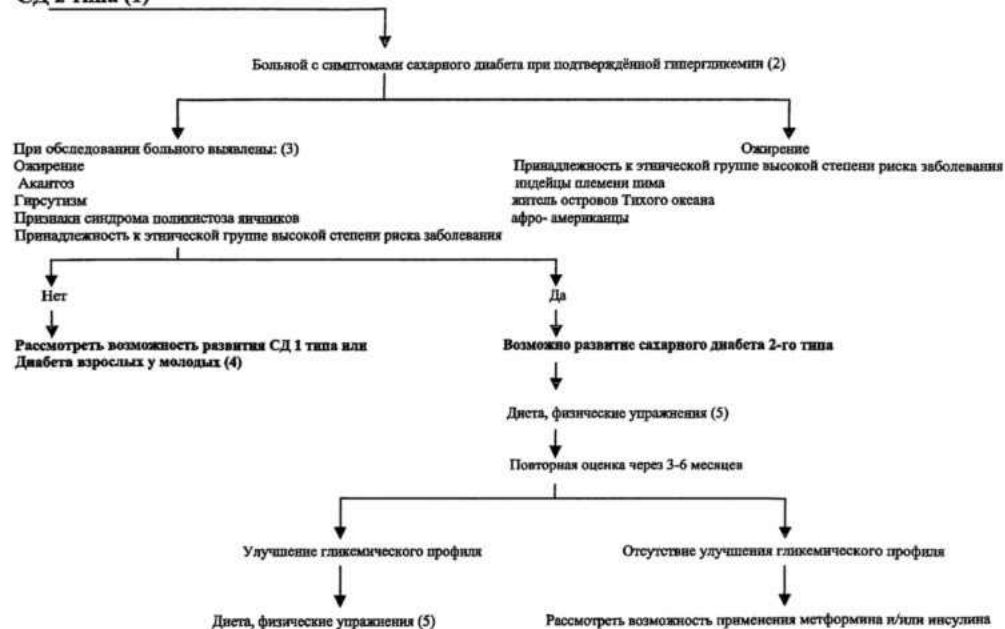
Новые критерии (ВОЗ 1999)	Старые критерии (ВОЗ 1985)
Уровень глюкозы в капиллярной крови натощак < 110 мг/дл (<6,1 ммоль/л) или Уровень глюкозы в плазме через 2 часа после введения глюкозы перорально при тестировании толерантности к глюкозе < 200 мг/дл (< 11,1 ммоль/л), но \geq 140 мг/дл (\geq 7,8 ммоль/л)	Уровень глюкозы в капиллярной крови натощак < 120 мг/дл (< 6,7 ммоль/л) или Уровень глюкозы в плазме через 2 часа после введения глюкозы перорально при тестировании толерантности к глюкозе < 200 мг/дл (< 11 ммоль/л), но \geq 140 мг/дл (\geq 7,8 ммоль/л)

Новые критерии диагностики определены Американской Ассоциацией Борьбы с Диабетом в 1997 году и приняты ВОЗ в 1999 году.

(8) – Важно научить родителей больного ребёнка распознавать такие симптомы, как усиленные жажда и потребление жидкости (полидипсия), повышенное выделение мочи (полиурия), потерю веса или наличие дрожжевой вагинальной инфекции у девочек, и принять соответствующие меры прежде, чем у больного разовьётся кетоацидоз. Больных следует научить регулярно проверять мочу и, при обнаружении глюкозурии, сообщать врачу для принятия соответствующих мер.

Для заметок

СД 2 типа (1)



СД 2 типа

(1) – Американской Ассоциацией Борьбы с Диабетом рекомендовано называть инсулино-независимый сахарный диабет сахарным диабетом 2-го типа. Характерным признаком этого заболевания является инсулино-резистентность при относительной, но прогрессирующей инсулино-недостаточности. Заболеваемость определяет сильная генетическая предрасположенность, а также принадлежность к определенным этническим группам, таким как индейцы племени пима, жители островов Тихого океана и афро-американцы, при этом ожирение является фактором, усугубляющим положение. Большинство больных сахарным диабетом 2-го типа являются тучными людьми.

(2) - Сахарный диабет диагностируется при наличии таких типичных симптомов, как полиурия, полидипсия, потеря веса при уровне сахара в наугад взятой пробе крови 200 мг/дл и выше (11,1 ммоль/л и выше). Диагноз также устанавливается, если уровень глюкозы в плазме крови натощак 126 мг/дл и выше (7,0 ммоль/л и выше) или в капиллярной крови выше 110 мг/дл (6,1 ммоль/л и выше). И наконец сахарный диабет диагностируется, если уровень глюкозы в плазме и капиллярной крови составляет 200 мг/дл и выше (11,1 ммоль/л и выше) через два часа после перорального введения глюкозы при тестировании толерантности к глюкозе. Снижение гликемии натощак выставляется, если уровень глюкозы в капиллярной крови натощак составляет ≥ 100 мг/дл ($\geq 5,6$ ммоль/л), но < 110 мг/дл ($< 6,1$ ммоль/л), а через два часа при тестировании толерантности < 140 мг/дл ($< 7,8$ ммоль/л). Нарушение толерантности к глюкозе выставляется, если уровень глюкозы в капиллярной крови натощак остаётся < 110 мг/дл ($< 6,1$ ммоль/л), а через два часа при тестировании толерантности < 200 мг/дл (11,1 ммоль/л), но > 140 мг/дл ($> 7,8$ ммоль/л). Вышеуказанные нарушения являются предшественниками развития сахарного диабета 2-го типа.

(3) – Ожирение наблюдается у 60% детей, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Акантоз, гирсутизм и признаки синдрома поликистоза яичников часто сопутствуют инсулино-резистентности, а значит и гиперинсулинемии, которая у предрасположенных к заболеванию людей может приводить к развитию диабета при деструкции бета-клеток поджелудочной железы. Повышенное кровяное давление также имеет связь с

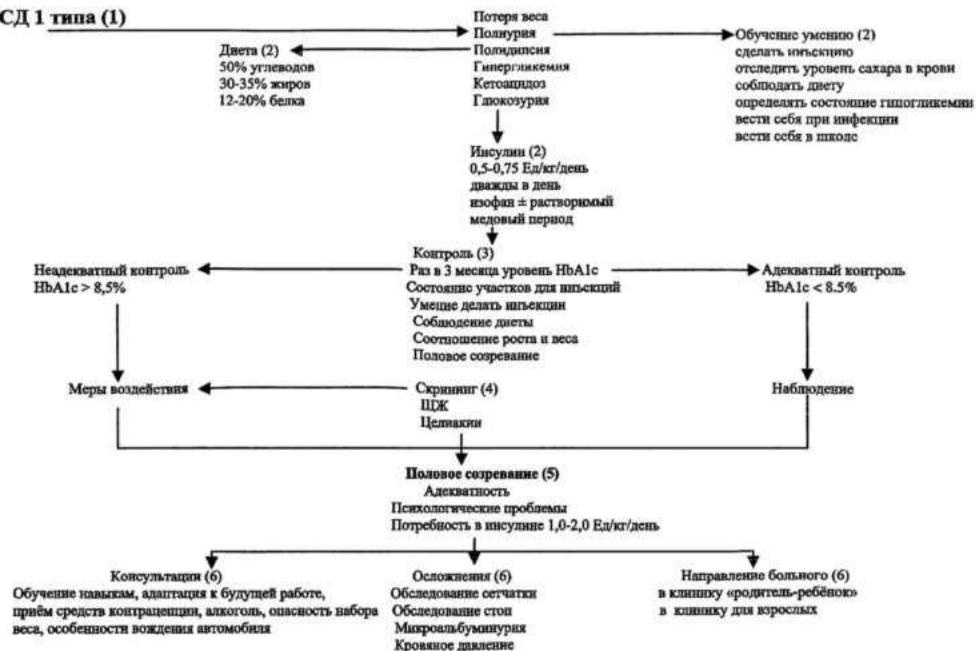
сахарным диабетом, вероятно отражая инсулинорезистентность при ожирении. Высокая степень предрасположенности отдельных этнических групп к заболеванию уже отмечалась выше.

Как только будет определена генетическая основа заболевания, сахарный диабет 2-го типа можно будет классифицировать по наличию генетического дефекта, а не по широко принятой клинической категории, как это принято сейчас.

(4) – При отсутствии характерных для сахарного диабета 2-го типа признаков заболевания следует рассмотреть возможность развития у ребёнка сахарного диабета 1-го типа или диабета взрослых у молодых. Более детально эти заболевания рассматриваются в соответствующих разделах – «Диабет взрослых у молодых» и «Предиабет».

(5) – Детей и подростков с сахарным диабетом 2-го типа лечить трудно. Для начала необходимо рекомендовать диету и выполнение физических упражнений тем, кто страдает ожирением. Для лечения взрослых рекомендуется приём таких пероральных гипогликемических препаратов, как метформин, или препаратов, усиливающих периферическую утилизацию глюкозы, таких как троглитазон, до добавления инсулинотерапии, если таковая показана. Однако в США оба указанных препарата не разрешены для лечения детей. Поэтому проведение такой терапии должно быть под контролем опытных специалистов по диабету и желательно в рамках научных клинических исследований.

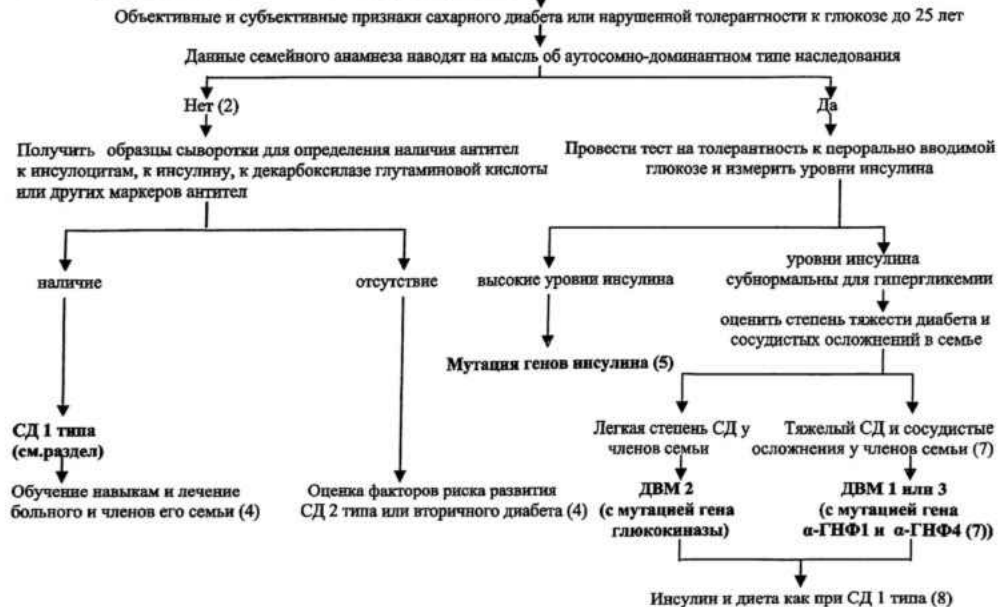
СД 1 типа (1)



СД 1 типа

- (1) – Диагноз устанавливается сразу. См. раздел «Гипергликемия».
- (2) – Лечение следует начинать как можно раньше. Диета/инсулинотерапия/обучение навыкам. Интенсивное лечение может повысить риск гипогликемии у детей младше 10 лет.
- (3) – Установленная DCCT пороговая величина HbA1c 8,5%. Внимание! При проведении тестов необходимо опираться на диапазон нормальных значений, принятых в данном регионе. Измерения следует проводить каждые 3-4 месяца.
- (4) – Ежегодный скрининг. Уровни T₄, ТТГ и эндомизиальных антител рекомендуется отслеживать с раннего детства. Рост и вес следует контролировать регулярно.
- (5) – Период полового созревания: физиологические изменения, повышенная инсулино-резистентность (1,5-2,0 Ед/кг/день), плохая скорость роста у девочек. Набор веса способствует позднему половому созреванию. Физиологические проблемы у подростков: несоблюдение диеты, лабильный диабет.

Диабет взрослых у молодых



Диабет взрослых у молодых

(1) – Диабет взрослых у молодых (ДВМ) является генетическим и клинически гетерогенным подтипом СД 2 типа, характеризующимся ранним развитием в возрасте от 9 до 25 лет, аутосомально-доминантным типом наследования и первичным дефектом в секреции инсулина. На сегодняшний день идентифицировано 3 гена этого диабета. В основе ДВМ 1 лежит мутация в гене гепатоцит нуклеарного альфа-фактора-4 (α -ГНФ4), расположенного на длинном плече хромосомы 20. Причиной развития ДВМ 2 является мутация гена α -ГНФ1, расположенного на длинном плече хромосомы 12. Основным критерием диагноза ДВМ является СД 2 типа по меньшей мере в трёх поколениях семьи при аутосомально-доминантном типе наследования и выявление заболевания до 25 лет по меньшей мере у одного из членов семьи.

(2) – По определению отсутствие в семейном анамнезе данных, наводящих на мысль об аутосомно-доминантном типе наследования делает диагноз ДВМ практически несостоятельным. В этих условиях развившийся у относительно молодого человека диабет вероятнее всего является диабетом 1-го типа и поэтому необходимо выявление наличия маркеров аутоиммунной реакции. Более лёгкий, медленно развивающийся тип диабета 1-го типа легко спутать с диабетом 2-го типа, т.е. с ИНЗСД.

(3) – При отсутствии маркеров аутоиммунной реакции и данных в семейном анамнезе у молодого человека должны быть выявлены такие общие факторы риска развития СД 2 типа, как ожирение, принадлежность к этнической группе с особой предрасположенностью к заболеванию или факторы, ответственные за развитие вторичного диабета. Изучите алгоритмы разделов «СД 2 типа» и «Предиабет».

(4) – См. соответствующие алгоритмы для диабета 1-го и 2-го типов.

(5) – Неоправданно высокие уровни инсулина при степени диабета от лёгкой до умеренной должны наводить на мысль о мутации гена инсулина. У больных с мутациями в гене инсулина может быть аутосомно-доминантный

тип наследования заболевания. При таком подозрении при хроматографическом методе, или например, молекулярной диагностике, инсулин плазмы следует изучить на наличие структурных дефектов.

(6) – Мутации в гене глюкокиназы, ответственного за развитие ДВМ 2, в связи с ослаблением реакции бета-клеток на глюкозу становятся причиной лёгкой, хронической гипергликемии. В результате получается относительно лёгкая форма диабета при лёгкой гипергликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе.

(7) – У больных с мутациями в α -ГНФ4 или α -ГНФ1 наблюдаются более серьёзные нарушения метаболизма углеводов, начиная с нарушенной толерантностью к глюкозе и заканчивая сильным диабетом с прогрессированием от лёгкой формы к тяжёлой. Около одной трети таким больным требуется введение инсулина, у них развиваются сосудистые осложнения. Исследования показывают, что более тяжёлые формы нарушения секреции инсулина наблюдаются чаще у больных с ДВМ 1 и 3, чем у больных с ДВМ 2. У больных с ДВМ 2 и генными дефектами глюкокиназы реакция инсулина на вводимую внутривенно глюкозу может быть и нормальной при сохранении концентраций глюкозы в крови $> 6,1$ ммоль/л. В противоположность этому у больных с ДВМ 1 и 3 с более тяжёлым нарушением секреции инсулина вливанием глюкозы этого нарушения исправить нельзя.

(8) – Важно различать формы ДВМ в связи с тем, что при ДВМ 2 вероятность сосудистых осложнений меньше, а потому важно выбрать соответствующую инсулинотерапию при лечении больных с ДВМ 1 и 3. В будущем молекулярный анализ известных мутаций генов на хромосомах 20, 7 и 12 станет рутинной клинической процедурой в диагностике и лечении диабета. Кроме того, в настоящее время идентифицируются новые генные дефекты, лежащие в основе диабета взрослых у молодых.

Кетоацидоз (1)

Клиническая история болезни
Полтурия, полидипсия
Потеря веса
Боли в брюшной полости

Клинические признаки
Обезвоживание, сонливость
Дыхание с глубокими вздохами
Запах кетонов

Биохимические признаки
Кетонурия, ацидемия
↑ уровень глюкозы
Уровень электролитов, мочевины

Диабетический кетоацидоз

Шок, сниженный уровень сознания,
Кома (2)

Реанимация
Интубирование, гипервентиляция
Налаживание дыхания
Обеспечить циркулирующий
объём (3)

Обезвоживание (4) > 5%
Клинический ацидоз

Внутривенное введение
Расчитать потребность в жидкости (5)
Скорректировать в течение 24 часов

Наблюдение

Измерять вес дважды в день
Отслеживать изменения в
зубных Т в ЭКГ

Измерять уровень глюкозы в крови каждый час
Проверять пробы мочи

Оценивать состояние неврологической функции каждый час
Определять уровень электролитов через 2 часа после
начала внутривенного введения жидкости

Отсутствие улучшения

Уровень глюкозы в крови < 12 ммоль/л или
Уровень глюкозы падает > 5 ммоль/л час

Ухудшение неврологической функции

При сохранении ацидоза
вводить коллоидный раствор
Рассмотреть возможность сепсиса (грам
отрицательного)

Внутривенное введение
0,45%-ного физиол. раствора +5%-ной декстрозы
Снизить введение инсулина до 0,05 Ед/кг/час
Поддерживать постепенно повышающийся уровень натрия в плазме

Улучшение состояния
Нормальная клиника, пьёт и переносит пищу

Начать подкожное введение инсулина
Прекратить внутривенное введение жидкости
через час

Исключить гипергликемию
Отек мозга? (6)

Маннитол 0,5 г/кг
Сократить на две трети объём внутривенно
вводимой жидкости
Перевести в палату интенсивной терапии, КТ

Кетоацидоз

(1) – Диагноз обычно не вызывает затруднений, но возможны сочетания гипергликемии, ацидоза и кетонов. Сильный метаболический ацидоз при отсутствии гипергликемии (или других явных причин ацидоза, таких как почечная недостаточность) повышает возможность сепсиса (грамотрицательного), лактоацидоза (гликогенеза I-го типа), алкогольного кетоацидоза, опасности передозировки аспирина и других врождённых дефектов обмена веществ (пропионовая или метил-малоновая ацидемия).

(2) – Истинная кома при поступлении больного – явление редкое (менее 10%), но может наблюдаться потеря сознания. Если больной поступает в состоянии комы, следует рассмотреть возможность других причин (диабетический кетоацидоз может быть вторичным). Очень редкое явление отёк мозга, который может происходить на ранней стадии заболевания до внутривенного вливания.

(3) – Важно восстановить циркулирующий объём жидкостей. Для начала можно использовать такие коллоидные растворы, как 4,5%-ный раствор альбумина в качестве одной четверти изотонического физиологического раствора, который должен оставаться в циркулирующем объёме (10 мл/кг 4,5%-ного альбумина до полного восстановления объёма жидкости).

(4) – Степень дегидратации обычно определяют по клиническим признакам, однако может иметь место переоценка. Хорошей корреляцией со степенью обезвоживания у маленьких детей обладает такой показатель как время исчезновения белого пятна при надавливании на ногтевое ложе большого пальца в течение 1-2 секунд с определением времени восстановления цвета. Время исчезновения белого пятна более 3 с указывает на 10%-ное обезвоживание.

(5) – Объём жидкости, который необходимо восстановить, определяется степенью её дефицита (степени дегидратации) и сохранённым объёмом (базальная 24-часовая потребность), сильные потери должны

возмещаться. До сих пор оспаривается время, в течение которого следует возмещать потери (24, 36 или даже 48 часов). Считается, что слишком быстрое введение больших объёмов жидкости может вызвать отёк мозга, поэтому авторы рекомендуют вводить жидкость в течение 24 часов. Для внутривенных вливаний лучше применять изотонический раствор, поскольку введение гипотонических растворов может вызвать снижение концентрации в плазме крови натрия, что связано с риском развития отёка мозга (0,9%-ный физиологический раствор, 0,1 Ед/кг час инсулина и добавлять 20 мл КСІ к каждым 500 мл).

(6) – Отёк мозга как осложнение диабетического кетоацидоза у детей явление исключительное. Патофизиология этого явления до конца не ясна. Наступает обычно между 4 и 12 часами от начала лечения. Клинические проявления разнообразны: от момента поступления постепенное снижение уровня сознания или, что чаще, постепенное общее улучшение состояния при последующем внезапном неврологическом ухудшении. Требуется немедленного распознавания и принятия мер. Препарат выбора – маннитол, который следует давать в течение первых 5-10 минут ухудшения неврологической функции. Необходимы как можно более раннее помещение в палату интенсивной терапии, интубация и гипервентиляция лёгких, поскольку есть сведения, что гипервентиляция в сочетании с маннитолом дают хороший результат.