

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

В. А. Прилуцкая, А. В. Солнцева

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2011

УДК 616-053.31-008.6 (075.8)
ББК 57.33 я73
П76

Рекомендовано Научно-методическим советом университета
в качестве учебно-методического пособия 27.10.2010 г., протокол № 2

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. Ю. А. Устинович; канд. мед. наук, доц.
А. П. Шепелькевич

Прилуцкая, В. А.
П76 Современные аспекты неонатальной эндокринологии : учеб.-метод. пособие /
В. А. Прилуцкая, А. В. Солнцева. – Минск : БГМУ, 2011. – 64 с.
ISBN 978-985-528-367-7.

Отражены современные представления об этиологии заболеваний эндокринной системы с манифестацией клинических проявлений в неонатальном периоде, клинической характеристикой, лабораторной диагностикой, лечением и скринингом эндокринопатий у новорожденных детей. Особое внимание уделено вопросам скрининга на врожденный гипотиреоз, врожденную гиперплазию коры надпочечников, срокам его проведения, интерпретации получаемых результатов.

Предназначено для студентов 6-го курса педиатрического и лечебного факультетов, клинических ординаторов.

УДК 616-053.31-008.6 (075.8)
ББК 57.33 я73

Учебное издание

Прилуцкая Вероника Анатольевна
Солнцева Анжелика Викторовна

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 28.10.10. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 3,72. Уч.-изд. л. 3,36. Тираж 80 экз. Заказ 252.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, г. Минск.

ISBN 978-985-528-367-7

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2011

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ — адренотропный гормон
ВГ — врожденный гипотиреоз
ГСД — гестационный сахарный диабет
НСД — неонатальный сахарный диабет
ПТГ — паратиреоидный гормон
СД — сахарный диабет
Т3 — трийодтиронин
Т4 — тироксин
Т4 св. — свободный тироксин
ТГ — транзитный гипотиреоз
ТТГ — тиреотропный гормон
ЩЖ — щитовидная железа
3 β -HSD (3 β -ГСД) — 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа
11 β -HSD (3 β -ГСД) — 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа
17-ОНП — 17-гидроксипрогестерон

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Становление эндокринной системы в антенатальном и раннем неонатальном периодах является сложным и многофакторным процессом, на который, помимо эндогенных, оказывают влияние и экзогенные факторы: состояние здоровья матери во время беременности и родов, гестационный возраст, степень морфофункциональной зрелости, масса тела ребенка при рождении и наличие перинатальных болезней.

В период беременности эндокринная система женщины претерпевает значительные изменения, обеспечивающие нормальное развитие плода. Этапность становления эндокринной системы плода и новорожденного является отражением филогенеза в кратком по длительности перинатальном онтогенезе. Только в случае физиологического течения беременности и родов эти процессы происходят согласованно. Патологические условия внутриутробной среды влияют на резервные возможности эндокринной системы плода и ребенка и при кратковременном воздействии активируют ее, а при длительном — угнетают.

В период беременности появляется дополнительная железа внутренней секреции — плацента, берущая на себя ряд функций, связанных с синтезом гормональных веществ, которые обеспечивают нормальное течение беременности и родов. Основными гормонами плаценты являются хорионический гонадотропин и плацентарный лактоген, которые влияют на выработку рилизинг-факторов гипоталамусом и гонадотропинов гипофизом в организме матери, обеспечивая оптимальную для соответствующего срока гестации секрецию гормонов яичников. Хорионический гонадотро-

пин выявляется на 8–9-е сут овуляции. Он стимулирует биосинтез стероидных гормонов (эстриола, эстрадиола, прогестерона, тестостерона) в плаценте, коре надпочечников плода и участвует в развитии гонад. Уровень плацентарного лактогена отражает функциональное состояние плаценты. Он оказывает лютеотропное, лактогенное и соматотропное действие, влияет на белковый, жировой, углеводный обмены, определяющие рост и развитие плода. Гипергормональный фон, создаваемый эндокринной системой матери, необходим плоду для адекватного развития.

Снижение функциональной активности отдельных эндокринных желез может привести к неблагоприятному исходу беременности. Нарушение функции эндокринных желез у беременной относится к факторам высокого риска развития пре- и перинатальной патологии — эмбрио- и фетопатий. Вместе с тем от деятельности собственных эндокринных желез плода зависит правильность дифференцировки и роста его тканей в антенатальном периоде. При недостаточной гормональной активности какой-либо эндокринной железы матери возникают гипертрофия и гиперплазия аналогичного эндокринного органа плода, сопровождающиеся компенсаторным повышением его функции.

Ведущая роль в центральной регуляции деятельности эндокринной системы принадлежит гипоталамусу. Он занимает центральное место в нейроэндокринной системе, поскольку обеспечивает оптимальный режим деятельности эндокринных желез и гомеостаз. В возрасте 7–11 нед. гестации происходит закладка гипоталамических ядер, а к 32-й нед. завершается их формирование.

Гипофиз начинает функционировать с 9–10-й нед. гестации. Выделяют аденогипофиз (железистый гипофиз) и нейрогипофиз (нервный гипофиз). К первому относят переднюю, среднюю (промежуточную) и туберальную (бутровую) доли. В состав нейрогипофиза включают заднюю долю, воронку и срединное возвышение, расположенное между аденогипофизом и гипоталамусом — частью промежуточного мозга. Учитывая сроки появления секреции (10–12 нед.), к 20-й нед. орган структурно дифференцирован и функционально активен, он участвует в приспособительных реакциях. О функциональной активности гипофиза судят по содержанию в нем гормонов и секреции их в кровь.

В возрасте 12–16 нед. гестации в нейрогипофизе формируется гипоталамо-гипофизарный путь. Секреторная активность гипоталамо-гипофизарной системы плода в антенатальном периоде носит волнообразный характер. Пики функциональной активности приходятся на 20–25, 32–34 и 38–40-ю нед. Первое повышение секреции объясняется адекватной реакцией плода на различные раздражители в связи с формированием прямых коротких связей между гипоталамусом и гипофизом. Второй пик возникает при установлении контактов клеток с нейроглией, которая

обеспечивает трофику клеток. В этот период повышается функциональная активность всех периферических эндокринных желез, что объясняется формированием прямых и обратных связей между железами и гипоталамусом. Третий пик нейросекреции связан с приспособлением системы плода к внеутробному существованию и со стимулирующим действием родового акта.

Адаптация новорожденных к внеутробному существованию нарушается при неблагоприятном течении беременности у матери. При этом гипоталамо-гипофизарная система плода на кратковременное стрессорное воздействие отвечает активизацией функционального состояния, а на длительное воздействие — угнетением. Хроническая гипоксия плода, врожденная инфекция и другие неблагоприятные факторы резко снижают адаптационные возможности эндокринной системы плода во время родов, что, вероятно, является одной из причин развития дистресса.

ГОРМОНАЛЬНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАННЕЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ

Эндокринная система играет важную роль в процессе адаптации новорожденного к условиям постнатальной жизни. Рождению ребенка сопутствует переход на легочное дыхание, активация механизмов, обеспечивающих защиту от гипотермии, гипогликемии и гипокальциемии. Надпочечники выполняют адаптационную функцию уже с первых минут жизни ребенка. Несколько позже для поддержания энергетического баланса и ионного равновесия необходимо включение механизмов, обеспечиваемых эндокринным аппаратом поджелудочной железы, щитовидной и паращитовидными железами.

Кора надпочечников. При рождении происходит значительное повышение уровня кортизола в крови ребенка (так называемый кортизоловый всплеск). Это обусловлено увеличением секреции данного гормона надпочечниками, снижением его превращения в неактивную форму — кортизон. Перед родами вследствие эстрогенной стимуляции повышается активность плацентарной 11β -HSD. Это ведет к ускорению плацентарного превращения кортизола в кортизон и уменьшению поступления кортизола в организм плода, что, в свою очередь, по механизму обратной связи приводит к стимуляции кортикотропин-рилизинг-гормона плода, повышению уровня АКТГ и стимуляции надпочечников. Дополнительным фактором служит стимуляция гипофизарно-надпочечниковой системы плода плацентарным кортикотропин-рилизинг-гормоном.

Кортизол активизирует синтез сурфактанта в легочной ткани, увеличивает реабсорбцию жидкости в легких, стимулирует активность фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы в мозговом слое надпочечников, ответственной за превращение норадреналина в адреналин, повышает активность йодотирониновой дейодиназы в печени, что ведет к ускорению пре-

вращения Т4 в Т3, потенцирует заращение боталлова протока, способствует созреванию ряда ферментативных систем в стенке тонкой кишки и печени.

Катехоламины. Роды — стимул для значительного усиления секреции катехоламинов в организме ребенка. У доношенного новорожденного концентрация норадреналина, адреналина и дофамина в пуповинной крови в 5–7 раз выше, чем у взрослых, у недоношенного данный показатель еще больше. Вследствие этого возможно повышение АД, усиление инотропных эффектов в сердце, повышение активности термогенеза в бурой жировой ткани, увеличение содержания свободных жирных кислот, активация адаптационных механизмов в легких (реабсорбция легочной жидкости и высвобождение сурфактанта).

Термогенез в жировой ткани новорожденного. Бурая жировая ткань — основной субстрат термогенеза новорожденного. Наиболее значительные ее отложения окружают почки и надпочечники, в меньших количествах она представлена вокруг кровеносных сосудов средостения и шеи. Количество бурой жировой ткани максимально к моменту рождения. Она постепенно расходуется на протяжении первых недель жизни. Термогенез в бурой жировой ткани стимулирует норадреналин посредством активации β -адренергических рецепторов. Этот процесс опосредован влиянием тиреоидных гормонов. Клетки бурой жировой ткани богаты митохондриями, в которых экспрессируется уникальный белок — термогенин, регулирующий окисление и фосфорилирование аденозиндифосфорной кислоты, снижающий синтез АТФ и усиливающий термогенез. Термогенин — Т3-зависимый фактор, а бурая жировая ткань содержит 5'-моно-йодотиронин дейодиназу, с помощью которой происходит локальный синтез Т3 и Т4.

Быстрая активация термогенеза в бурой жировой ткани необходима для выживания новорожденного. Высвобождение катехоламинов служит основным стимулом для активации термогенеза в раннем неонатальном периоде. Полное созревание системы катехоламинзависимого клеточного дыхания в бурой жировой ткани происходит незадолго до родов и требует наличия тиреоидных гормонов.

Гомеостаз кальция. Новорожденный вынужден быстро совершить переход от внутриутробных условий существования (с высоким содержанием кальция, поступающего из кровотока матери и регулируемого ПТГ-подобным белком и кальцитонином) к постнатальным условиям жизни, когда после перерезания пуповины уровень кальция в его крови падает до минимума к концу первых суток (концентрация кальция регулируется ПТГ и витамином Д). В течение первых нескольких дней жизни уровень ПТГ относительно низок, он почти не зависит от гипокальциемии.

Концентрация кальцитонина в первые дни жизни значительно выше, чем в последующем периоде. Относительно слабая реакция выработки

ПТГ в ответ на гипокальциемию и высокий уровень кальцитонина приводят к развитию транзиторной гипокальциемии в течение 2–3 дней. Постепенное подавление секреции кальцитонина и стимуляция ПТГ приводят к повышению уровня кальция.

Гомеостаз кальция в периоде новорожденности также зависит от низкой скорости клубочковой фильтрации, наблюдаемой в течение нескольких дней. Кроме того, реакция почек на ПТГ в первые дни жизни снижена. Эти факторы ограничивают экскрецию фосфатов и способствуют развитию гиперфосфатемии. У недоношенных новорожденных дисбаланс между высоким уровнем кальцитонина и сниженным уровнем ПТГ более значителен, поэтому степень гипокальциемии и ее продолжительность выражены сильнее. Больше предрасположены к гипокальциемии дети, рожденные в асфиксии.

Гомеостаз глюкозы. Одним из важных генетических и метаболических проявлений перехода от фетального к неонатальному периоду развития ребенка является ряд адаптаций, направленных на обеспечение тканей организма адекватными источниками энергии. Одна из наиболее значимых функций — поддержание неонатального гомеостаза глюкозы на безопасном для ЦНС уровне. Необходимым условием при этом является активация четырех метаболических путей: гликогенолиза, глюконеогенеза, липолиза и кетогенеза, находящихся под контролем эндокринной системы. Дефект в одном из них изменяет адаптационные процессы и нарушает гомеостаз глюкозы у новорожденного.

Резкое прекращение поступления глюкозы через плаценту приводит к гипогликемии у ребенка. Низкая концентрация глюкозы и усиленная секреция катехоламинов стимулируют выработку глюкагона, количество которого в плазме достигает пикового значения в течение 2 ч после родов. Концентрация инсулина при рождении низкая. Параллельно с развитием гипогликемии отмечают дальнейшее снижение его содержания в крови. Соотношение уровня глюкагона и инсулина способствует стабилизации гликемии в пределах 2,8–4,0 ммоль/л в течение первых 12–24 ч жизни. Высокие концентрации глюкагона и катехоламинов приводят к истощению запасов гликогена в печени, поэтому для поддержания содержания глюкозы в крови спустя 12–18 ч после рождения необходимо включение печеночного глюконеогенеза. У недоношенных отмечают повышенную склонность к развитию гипогликемии вследствие малых запасов гликогена в печени и недостаточной зрелости глюконеогенеза. У здоровых доношенных новорожденных гомеостаз глюкозы устанавливается в течение первых 5–7 дней жизни, недоношенным для этого может потребоваться 1–2 нед.

Адаптационные изменения других эндокринных систем. Прерывание плацентарной циркуляции во время родов приводит к сниже-

нию концентрации эстрогенов, прогестерона, хореонического гонадотропина человека и плацентарного лактогена в крови новорожденного. Параллельно с уменьшением содержания эстрогенов исчезает стимуляция секреции пролактина. Его концентрация снижается в течение нескольких недель постнатальной жизни. В раннем неонатальном периоде отмечают также уменьшение уровней соматотропных гормонов, что обусловлено прекращением воздействия плацентарного лактогена.

У новорожденных мальчиков наблюдается транзиторное падение количества тестостерона после прекращения стимулирующего эффекта хореонического гонадотропина человека. В ответ на активацию секреции лютеинизирующего рилизинг-гормона концентрация тестикулярного андрогена вновь возрастает под влиянием гонадотропных гормонов. У девочек усиление гипоталамической секреции лютеинизирующего рилизинг-гормона приводит к повышению количества фолликулостимулирующего гормона и транзиторному увеличению концентрации эстрогенов.

ВРОЖДЕННЫЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Морфофункциональные особенности ЩЖ у плодов и новорожденных. ЩЖ появляется на 3–4-й нед. внутриутробного развития как выпячивание вентральной стенки глотки между I и II парами жаберных карманов у основания языка. ЩЖ плода с 10–12-й нед. способна захватывать йод, синтезировать йодтиронины и накапливать коллоид. Необходимый для синтеза гормонов ЩЖ йод поступает от матери и частично образуется в плаценте в результате дейодирования T4. До 50 % тироксина в крови новорожденного может быть материнского происхождения. Постепенно функциональная активность ЩЖ нарастает, и к 36-й нед. гестации концентрация тироксина и трийодтиронина в крови плода достигает уровня взрослых. В первые минуты после родов концентрация ТТГ повышается, что связано с переходом к новым условиям окружающей среды. Максимальный уровень ТТГ отмечают на 30-й мин жизни, он достигает 70 мЕд/л. Это приводит к активации секреции T4 и T3. Параллельно в печени повышается активность дейодиназ, что также ведет к увеличению концентрации T3.

Тиреоидные гормоны обладают широким спектром действия: стимулируют кишечную резорбцию углеводов, способствуют глюконеогенезу, регулируют синтез гликогена и гликогенолиз, содействуют распаду жиров. Важнейшими эффектами тиреоидных гормонов являются: анаболический (один из факторов контроля линейного роста, инициируемых через гормон роста), дифференцирующий (через синтез специфических белков и ферментов в пре- и постнатальных периодах происходит созревание нервной, сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем),

прессорный катехоламиновый. В эмбриональном периоде тиреоидные гормоны оказывают исключительное влияние на формирование основных структур мозга, отвечающих за моторные функции и интеллектуальные возможности человека, способствуют созреванию улитки слухового анализатора. Рецепторы к ТЗ в клетках головного мозга появляются с 8-й нед. внутриутробного развития, т. е. до начала функционирования собственной гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Тиреоидные гормоны стимулируют пролиферацию и миграцию нейробластов, рост аксонов и дендритов, дифференцировку и миелинизацию олигодендроцитов, формирование синапсов; активируют экспрессию гена, кодирующего белок миелин, а также содействуют накоплению липидов и гликопротеидов в нервной ткани. Таким образом, материнский тироксин (в клетках головного мозга плода единственный путь получения ТЗ — внутриклеточное дейодирование Т4) способствует развитию ЦНС плода и особенно миграции нейронов в кору головного мозга в I триместре беременности.

Врожденный гипотиреоз

Врожденный гипотиреоз (шифр по МКБ: ВГ с диффузным зобом — E03.0, ВГ без зоба — E03.1) — достаточно гетерогенная по этиологии группа состояний, обусловленных морфофункциональной незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы, ЩЖ или их анатомическим повреждением во внутриутробном периоде, одно из наиболее часто встречающихся заболеваний ЩЖ у детей. Частота ВГ составляет 1 : 4500. У девочек ВГ выявляется в 2–2,5 раза чаще, чем у мальчиков.

В основе заболевания лежит недостаточность тиреоидных гормонов, которая приводит к задержке развития всех органов и систем. В первую очередь страдает ЦНС. Установлена прямая связь между возрастом, в котором начато лечение, и индексом интеллектуального развития ребенка в дальнейшем. Оптимальным сроком начала гормонозаместительной терапии считается время до двухнедельного возраста ребенка.

Этиология и патогенез. В основе нарушений закладки и развития ЩЖ могут лежать дефекты генов PAX8, TTF1 и TTF2, которые кодируют транскрипционные факторы, экспрессируемые на ранних этапах эмбрионального развития ЩЖ. К гипоплазии (аплазии) ЩЖ также могут вести дефекты гена TSHR, кодирующего рецептор ТТГ. К наследственным нарушениям биосинтеза тиреоидных гормонов относят дефекты генов, кодирующих натриево-йодидный симпортер, тиреопероксидазу, белок пендрин и тиреоидоксидазу-2. Частота встречаемости центрального ВГ не превышает 1 : 50 000. Причиной данного заболевания могут быть некоторые формы врожденного гипопитуитаризма. К изолированным наследственным вариантам вторичного ВГ относят дефекты гена TSHB (β -субъединица ТТГ) и TRHR (рецептор тиреолиберина). В табл. 1 приведены данные об известных в настоящее время мутациях, приводящих к ВГ.

Дефекты генов, приводящие к ВГ

Состояние	Частота встречаемости	Наследование	Дефект гена	Зоб	Т4	ТТГ	Захват йода
Дисгенезия ЩЖ	1 : 4000	АРН*, АДН**	PAX8, TTF1, TTF2	–	↓	↑	↓
Дефицит ТТГ	Редко	АРН	TSHB	–	↓	↓	↓
Гипопитуитаризм	1 : 10 000–15 000	АРН, АДН(?)	Pit-1, PROP-1	–	↓	↓N	↓
ТТГ-резистентность	Редко	АРН	TSHR	–	↓	↑	N
Дефект транспорта йода	Редко	АРН	NIS(?)	+	↓	↑	↓
Дефект органификации йода	1 : 40 000	АРН	TRO	+	↓	↑	↑
Синдром Пендреда	1 : 50 000	АРН	PDS	+	N↓	↑	↑
Дефект синтеза тиреоглобулина	1 : 40 000	АРН, АДН	TG	+	↓	↑	↑
Дефект дейодиназы	Редко	АРН	?	+	↓	↑	↑
Резистентность к тиреоидным гормонам	Редко	АРН, АДН	TRβ	+	↑	↑N	↑

* АРН — аутосомно-рецессивное наследование, ** АДН — аутосомно-доминантное наследование.

Несмотря на то, что уже известно несколько генов, дефекты которых приводят к различным вариантам ВГ, наследственный характер заболевания удастся подтвердить не более чем в 10 % случаев.

В основе любой формы ВГ лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов. Гипотирозинемия приводит к развитию дисметаболических нарушений, снижению скорости протекания окислительных процессов, активности ферментативных систем, повышению трансмембранной клеточной проницаемости, накоплению в тканях недоокисленных продуктов обмена. Дефицит тиреоидных гормонов грубо нарушает процессы роста, дифференцировки всех тканей и систем организма.

Классификация. ВГ может быть первичным (дефект ЩЖ), вторичным (недостаточность секреции ТТГ гипофизом) и третичным (гипоталамическая недостаточность) (табл. 2).

Таблица 2

Формы ВГ у детей, причины и распространенность некоторых его форм

Этиология	Примечание	Частота
1. Первичный ВГ		95 %
<i>Дисгенезия ЩЖ</i>	Как правило, спорадическое состояние: – аплазия; – гипоплазия; – эктопия	85–90 % всех случаев первичного ВГ

<i>Врожденные нарушения гормона-генеза в ЩЖ</i>	Заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования: – нарушение органификации йода (часто); – снижение чувствительности к ТТГ (редко); – нарушение транспорта йодидов (редко); – нарушение синтеза или транспорта тиреоглобулина (редко); – нарушение дейодирования тирозинов (редко)	1 : 30 000, 10–15 % всех случаев первичного ВГ
2. Вторичный и третичный ВГ		5 %
<i>Гипопитуитаризм</i>	Дефицит ТТГ в сочетании с дефицитом других тропных гормонов гипофиза	1 : 110 000
<i>Изолированный дефицит ТТГ</i>	Генетически обусловленный дефект синтеза ТТГ	Не установлена
3. Периферическая резистентность к гормонам ЩЖ		Не установлена
4. Транзиторный гипотиреоз		Не установлена
<i>Прием матерью антигипотиреозных средств</i>	Гипотиреоз проходит через 1–2 нед. после рождения по мере выведения из организма тионамидов	—
<i>Дефицит йода у матери</i>	Если в неонатальном периоде ребенок продолжает недополучать йод с пищей, гипотиреоз сохраняется и может привести к необратимым нарушениям физического и психического развития	—
<i>Избыток йода</i>	Прием в пре- и постнатальном периоде (передозировка йодсодержащих препаратов при лечении беременной, амниография с йодсодержащими контрастными веществами, использование йодсодержащих антисептиков)	—
<i>Материнские антитела</i>	При аутоиммунном тиреоидите у матери антитела, блокирующие рецепторы ТТГ, проникают через плаценту	—

Первичный ВГ обусловлен нарушениями закладки и эмбрионального развития ЩЖ (эктопия, гипоплазия или аплазия) или дефектами биосинтеза тиреоидных гормонов (рис. 1).

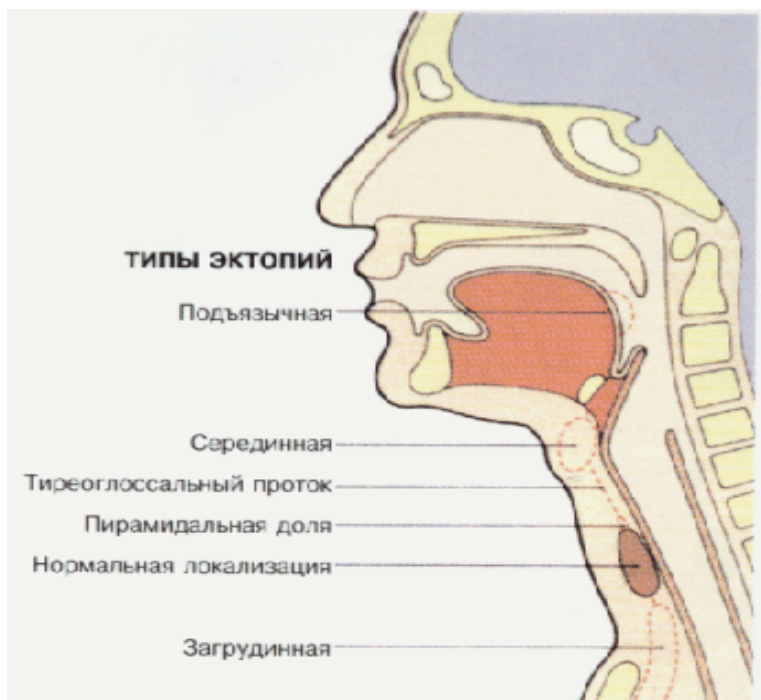


Рис. 1. Локализация ЩЖ в норме и при ее эктопии

Клиническая картина. Клинические симптомы ВГ в периоде новорожденности неспецифичны (особенно у детей, получающих грудное молоко, содержащее тиреоидные гормоны), они возникают постепенно. Возможно вялое, неэффективное сосание, плохая прибавка массы тела, мышечная гипотония, пониженная устойчивость к гипотермии, пролонгированная транзиторная желтуха, сухость и бледность кожи, отечность, склонность к запорам, брадикардия (табл. 3).

Таблица 3

Клинический скрининг ВГ (Э. П. Касаткина, Д. Е. Шилин, 1999)

Признак	Оценка (баллы)
Пупочная грыжа	2
Отечность, типичное лицо	2
Позднее отхождение мекония (> 20 ч), запоры	2
Женский пол	1
Бледность, гипотермия кожных покровов	1
Макроглоссия	1
Мышечная гипотония	1
Пролонгированная желтуха (> 3 сут)	1
Грубая сухая кожа, шелушение кожи	1
Открытый малый родничок (шире 5 мм)	1
Перенесенная беременность (> 40 нед.)	1
Большая масса тела при рождении (> 3500 г)	1

Примечание. При сумме баллов более 5 следует предполагать наличие ВГ и принимать такое значение одним из критериев отбора для гормональной верификации заболевания.

ВГ у новорожденных в 40–80 % случаев сопровождается патологией сердца, известной под названием «микседематозное сердце». Изменения обусловлены интерстициальным отеком и внутриклеточной гипокалиемией, развитием дистрофии миокарда. Симптомокомплекс включает: брадикардию, глухость сердечных тонов, расширение границ относительной сердечной тупости и возможный выпот в перикард. При сопутствующей гипонатриемии значительно снижается мышечный тонус, развивается летаргическое состояние, задержка жидкости. Основной причиной симптоматики является повышенная секреция антидиуретического гормона, которая нормализуется после терапии левотироксином.

Диагностика. При первичном ВГ диагностика основана на выявлении сниженного содержания Т4 (или его свободной фракции) при повышенной концентрации ТТГ. В случае центрального ВГ определяют пониженное содержание Т4 при нормальном или сниженном ТТГ (табл. 4). В качестве дополнительных методов обследования могут быть использованы:

- УЗИ ЩЖ или радиоизотопное сканирование с технецием (метод позволяет выявить дистопически расположенную ткань ЩЖ);
- ЭКГ (определяются синусовая брадикардия, низкий вольтаж, особенно в стандартных отведениях, удлинение интервалов PR и QT, низкоамплитудный зубец T);
- ЭхоКГ (часто дилатация полостей, снижение сократимости миокарда, реже выпот в полость перикарда и асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки);
- биохимический анализ крови (гипербилирубинемия, гиперхолестеринемия);
- общий анализ крови (к концу неонатального периода анемия, иногда ускорение СОЭ).

Таблица 4

Уровни тиреоидных гормонов и ТТГ в крови у новорожденных и детей раннего возраста (S. A. Kaplan, 1982)

Возраст	ТТГ, мЕД/л	Т3, нмоль/л	Т4, нмоль/л	Т4 св., пмоль/л
0–1 день (пуповинная кровь недоношенных)	0,8–5,2	0,2–0,77	25,7–83,7	6,4–20,6
0–1 день (пуповинная кровь родившихся в срок)	1,0–17,4	0,2–1,15	95,2–167,3	1,6–28,3
1–3 дня	1,0–17,4	0,5–3,32	151,9–290,9	28,3–68,2
1–2 нед.	1,7–9,1	3,84	126,1–213,6	20,6–48,9
2 нед. – 4 мес.	1,7–9,1	1,8–3,7	90,1–193,0	11,6–28,3
4–12 мес.	0,8–8,2	1,7–4,3	100,4–213,5	9,0–24,5
1–5 лет	0,8–8,2	1,6–4,1	94,0–193,0	10,3–29,6

Дифференциальный диагноз проводят со всеми болезнями, сопровождающимися энцефалопатией, гидроцефалией, пролонгированной желтухой, врожденным стридором, болезнью Гиршунга, анемией, а в более старшем возрасте — задержками роста, макроглоссией, олигофренией. Важно отметить, что ВГ никогда не проявляется одним симптомом, клинические признаки заболевания нарастают с возрастом тем быстрее, чем тяжелее тиреоидная недостаточность.

Лечение. При ВГ назначают заместительную терапию гормонами ЩЖ пожизненно. Препаратом выбора считают левотироксин натрия (выпускается в различных дозировках: 25 мкг, 50 мкг и 100 мкг в одной таблетке). Левотироксин совершенно идентичен естественному гормону человека — тироксину, что является главным его преимуществом перед другими синтетическими препаратами. Кроме того, после приема левотироксина в крови создается его депо, которое расходуется по мере необходимости путем дейодирования тироксина и превращения его в трийодтиронин, что позволяет избежать высоких, пиковых уровней трийодтиронина в крови. Всю суточную дозу необходимо давать утром за 30 мин до завтрака с небольшим количеством жидкости. Новорожденным препарат традиционно принято назначать во время утреннего кормления в растолченном виде.

Начальная доза левотироксина составляет 12,5–25–50 мкг/сут или 8–10–12 мкг/кг/сут. Можно рассчитывать дозировку тиреоидных гормонов исходя из площади поверхности тела. Новорожденным рекомендуется назначать левотироксин в дозе 150–200 мкг/м² поверхности тела, а детям старше года — 100–150 мкг/м². Ориентировочные дозы препарата, рекомендуемые детям для лечения ВГ, указаны в табл. 5. В случаях тяжелых форм заболевания лечение следует начинать с минимальной дозы (не более 25 мкг/сут), увеличивая ее каждые 7–10 дней, доводя до оптимальной. При контроле адекватности дозы ориентируются на состояние ребенка (отсутствие симптомов гипо- и гипертиреоза), уровни Т4 св., ТТГ в сыворотке крови.

Таблица 5

Заместительная гормонотерапия левотироксином натрия (И. И. Дедов, 2006 г.)

Возраст	Доза	
	мкг/сут	мкг/кг/сут
0–3 мес.	15–50	10–15 (доношенные) 8–10 (недоношенные)
3–6 мес.	25–50	8–10
6–12 мес.	50–75	6–8
1–3 года	75–100	4–6
3–10 лет	100–150	3–4
10–15 лет	100–150	2–4
16–18 лет	100–200	2–3

Левотироксин обладает анаболическим эффектом и способен вызвать формирование вторичной симметричной гипертрофии миокарда через усиление синтеза протеинов. В большинстве случаев к концу первого полугодия жизни происходит регресс гипертрофии, что указывает на доброкачественность и преходящий характер данного процесса.

В комплекс лечебных мероприятий следует включать симптоматическое лечение (противоанемическая, антирахитическая терапия, витаминотерапия), ЛФК, массаж, терапию ноотропными средствами, направленными на стабилизацию ЦНС (церебролизин, ноотропил и др.). Кардиологическая терапия проводится в соответствии с выявленными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, выпот в полость перикарда и др.).

Прогноз. Прогноз ВГ в отношении нейропсихического развития зависит от множества факторов, определяющим из которых, по мнению большинства исследователей, является срок начала заместительной терапии. Установлено, что чем она раньше начата (не позднее 2–4-недельного возраста), тем благоприятнее прогноз. Программа наблюдения за пациентами с ВГ приведена в табл. 6.

Таблица 6

Программа ведения детей с ВГ

Обследование	Параметры	Сроки
Клиническое обследование	Рост, скорость роста, психомоторное развитие	Каждые 1–3 мес. в течение первого года жизни, далее каждые 6–12 мес.
Лабораторное обследование	ТТГ, Т4 или Т4 св. Необходимо поддерживать уровень Т4 в сыворотке в пределах 130–150 нмоль/л, не допуская гипертиреоза, уровень ТТГ должен иметь средние значения диагностического набора	Через 1–4 нед. после начала лечения, каждые 1–3 мес. в течение первого года жизни, каждые 3–6 мес. в течение 2-го и 3-го года
Рентгенологическая оценка	Костный возраст	Ежегодно
Пробы на психическое развитие и интеллект	Показатели таблиц, анкеты	Первая — в 1–1,5 года, вторая — в 5 лет, при необходимости раньше

Скрининг. Во многих странах ведущую роль в диагностике ВГ отводят неонатальному скринингу, правильная организация которого позволяет добиться практически полной выявляемости заболевания. К причинам массового введения скрининга на ВГ относятся:

- высокая частота встречаемости заболевания (в европейских странах 1 : 3000 – 1 : 4000 новорожденных);
- предотвращение грубой задержки умственного развития в случае лечения, начатого в первые дни жизни;

- появление клинических признаков заболевания после 3 мес. жизни;
- высокая чувствительность метода;
- дешевое, простое, очень эффективное лечение;
- высокая экономическая эффективность (стоимость скрининга и лечения ребенка инвалида в поздно диагностируемых случаях соотносится как 1 : 4).

В большинстве стран для скрининга на ВГ определяют уровень ТТГ в сухом пятне крови иммунофлюоресцентным методом с использованием реактивов DELFIA Neonatal hTSH на оборудовании фирмы Wallak (Финляндия). В некоторых странах определяют уровень Т4.

В Республике Беларусь скрининг новорожденных проводят с 1990 г. (табл. 7). За это время распространенность ВГ составила 1 : 6000 новорожденных. Благодаря скринингу практически исчезли случаи кретинизма, обусловленные поздней диагностикой заболевания. При исследовании ТТГ на 3–5-й день жизни у доношенного ребенка за норму приняты значения, не превышающие 15 мЕд/мл. При уровне ТТГ 15–50 мЕд/мл проводят повторное тестирование, с учетом результатов которого решают вопрос о назначении заместительной терапии. При концентрации ТТГ более 50 мЕд/л лечение назначают еще до получения повторных результатов исследования. При скрининге на ВГ по ТТГ не удается выявить случаи центрального гипотиреоза, периферической резистентности к гормонам ЩЖ.

Таблица 7

Особенности неонатального скрининга на ВГ в различных странах

Страна	Год начала скрининга	Частота ВГ	Скрининг-метод
Канада	1974	1 : 3937	ТТГ
Великобритания	1978	1 : 4700	Т4
США	1978	1 : 4088	Т4
Италия	1979	1 : 2500	ТТГ
Германия	1979	1 : 4000	ТТГ
Франция	1979	1 : 4051	ТТГ
Финляндия	1980	1 : 2637	ТТГ
Хорватия	1985	1 : 4200	ТТГ
Чехословакия	1985	1 : 5974	ТТГ
Швеция	1985	1 : 2800	ТТГ
Куба	1986	1 : 4460	ТТГ
Тайвань	1988	1 : 5788	ТТГ
Саудовская Аравия	1990	1 : 1400	ТТГ
Беларусь	1990	1 : 6000	ТТГ
Оман	1991	1 : 2200	ТТГ
Турция	1991	1 : 2736	ТТГ
Россия	1992	1 : 4150	ТТГ

Наиболее частыми причинами ошибок при скрининге на ВГ являются:

- неправильные сроки забора крови (раньше 3-го дня);
- неполная пропитка пятен на бланках;

- технические ошибки при измерении результатов;
- информационные ошибки на различных этапах: лаборатория – поликлиника, поликлиника – родители;
- игнорирование родителями полученных результатов, неявка в поликлинику для повторной сдачи крови.

В табл. 8 отражены возможные ложноотрицательные и ложноположительные результаты различных скрининг-методов.

Таблица 8

Ошибки различных скрининг-методов

Результат	Определение Т4	Определение ТТГ
Ложноположительные	У недоношенных детей, ошибка метода	Ошибка метода
Ложноотрицательные	Эктопия щитовидной железы, ошибка метода	Гипопитуитаризм, ошибка метода

Транзиторный гипотиреоз

Наиболее распространенная причина транзиторного снижения функции ЩЖ — недостаточная функциональная зрелость гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, что чаще наблюдают при недоношенности, родовой травме и гипоксии. К ТГ может привести проникновение через плацентарный барьер избыточного количества тиреоидных гормонов (тиреотоксикоз у матери), антител или лекарственных средств (препараты йода, тиреостатики, амиодарон, бромиды), оказывающих блокирующее действие на ЩЖ плода.

В группу риска по развитию ТГ входят следующие новорожденные:

- недоношенные;
- с низким весом при рождении, внутриутробной гипотрофией;
- с внутриутробными вирусно-бактериальными инфекциями;
- с родовой травмой;
- от матерей, получавших во время беременности тиреостатические препараты;
- от матерей с эндемическим зобом, не получавших во время беременности йодную профилактику;
- от матерей с заболеваниями ЩЖ (аутоиммунный тиреодит, гипотиреоз).

При выявлении ТГ по результатам неонатального скрининга концентрация ТТГ, как правило, составляет 15–50 мЕд/мл и при повторном тестировании заметно снижается.

Диагностика. На этапе первичного скрининга практически невозможно дифференцировать ВГ с ТГ, хотя необходимо иметь в виду, что ТГ сопровождается относительно менее высокими уровнями ТТГ (15–50,0 мЕд/л), чем ВГ (как правило, больше 50,0 мЕд/л). Разграничение этих состояний необходимо проводить на втором этапе скрининга (в поликлинических услови-

ях) при повторном определении уровня ТТГ и Т4 св. в сыворотке крови ребенка (рис. 2).

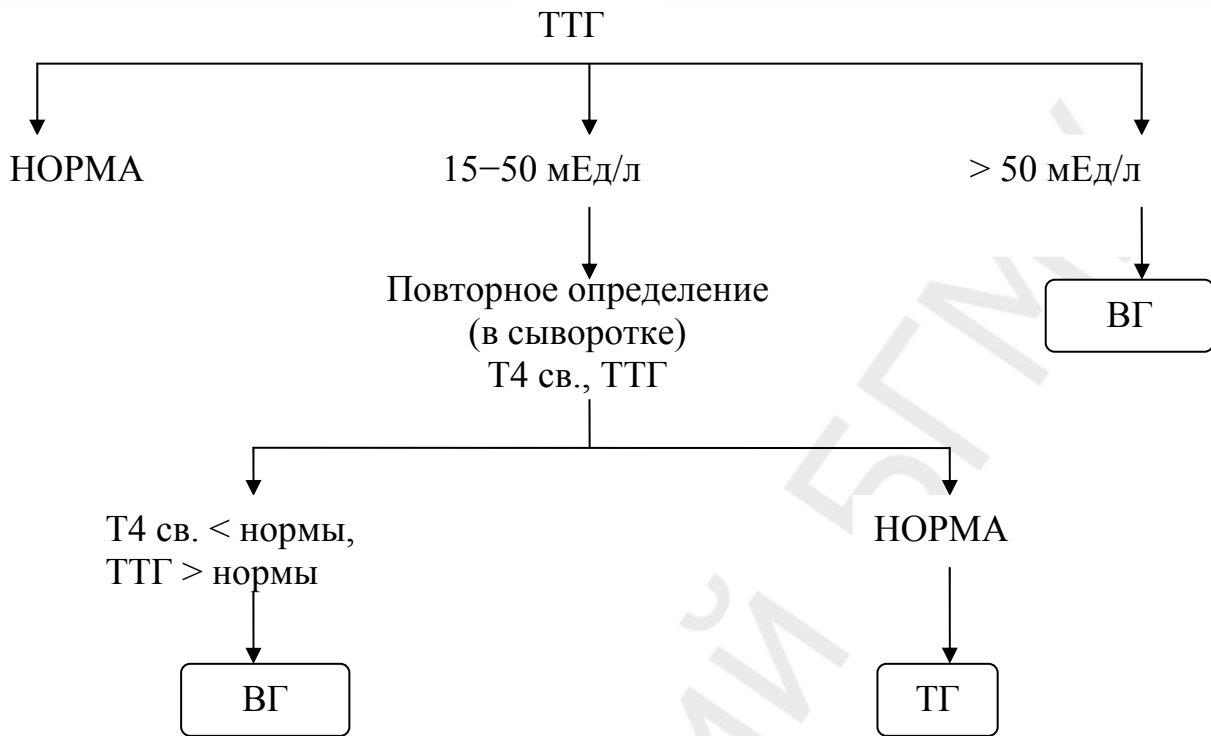


Рис. 2. Дифференциальная диагностика ВГ с ТГ

Лечение. Транзиторная гипотироксинемия, как правило, проходит самостоятельно при исчезновении причины, ее вызвавшей. В отдельных случаях показано назначение тиреоидных препаратов (левотироксин) коротким курсом (обычно 3–4 нед.) в возрастных дозировках (для недоношенных — 8–10 мкг/кг/сут, для доношенных — 10–15 мкг/кг/сут).

Врожденный тиреотоксикоз

Этиология и патогенез. Наиболее частая причина патологии — диффузный токсический зоб матери. Патогенез заболевания обусловлен проникновением через плаценту LATS-тиреоидстимулирующего иммуноглобулина G с последующим усилением функции ЩЖ плода. Тиреоидные гормоны влияют на сердечно-сосудистую систему, повышая уровень метаболизма, потребление кислорода и соответственно сердечный выброс, увеличивают чувствительность миокарда к катехоламинам. В этом случае заболевание носит транзиторный характер.

Реже причина заболевания — активирующая мутация гена TSHR, кодирующего рецептор ТТГ.

Клиническая картина. Заболевание можно выявить внутриутробно. На УЗИ определяют усиленную двигательную активность плода, увеличение ЩЖ.

В том случае, если мать принимала тиреостатики, симптомы возникают только после рождения. У ребенка выявляют низкую относительно

срока гестации массу тела при нормальной или большой длине, повышенную нервную возбудимость, гиперреакцию на свет и звук, тремор, нистагм. Возможен экзофтальм, отечность век. Наиболее характерными симптомами являются: тахикардия (тахикардии), артериальная гипертензия, расширение границ относительной сердечной тупости, акцентированные тоны и признаки застойной сердечной недостаточности. Возможно развитие тиреотоксического криза, острой сердечной и надпочечниковой недостаточностей, которые могут стать причиной летального исхода.

Диагностика. Диагноз подтверждают определением повышенных концентраций Т3 и Т4 в крови при низких уровнях ТТГ. При аутоиммунном врожденном гипертиреозе определяют повышенный титр антител к рецептору ТТГ. При тиреотоксикозе, обусловленном активирующей мутацией гена TSHR, антитела отсутствуют. Диагноз может быть подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании.

На ЭКГ регистрируются неспецифические изменения: синусовая тахикардия, остроконечный зубец Р, высокий вольтаж, ускорение атриовентрикулярной проводимости, нарушения процессов реполяризации миокарда. При ЭхоКГ-исследовании каких-либо специфических структурных изменений не выявляется, обращает на себя внимание гиперкинетическое состояние сердца. При развитии сердечной недостаточности первым симптомом является нарушение диастолической функции левого желудочка, в последующем — расширение полостей сердца.

Лечение. Тиреотоксикоз новорожденных лечится эндокринологом и кардиологом. Назначают седативные препараты, β -адреноблокаторы (пропранолол — по 0,25–0,75 мг/кг каждые 8 ч), препараты йода (раствор Люголя) — по 1 капле 3 раза в сут и 0,5%-ный раствор калия йодида — по 5 мл 3 раза в сут в течение 7–10 дней. Назначают препараты, подавляющие функцию ЩЖ: тиамазол — по 0,5–1 мг/кг/сут или пропилтиоурацил — по 5–10 мг/кг/сут за 3 приема. При положительном эффекте через 24–36 ч дозу постепенно снижают и продолжают лечение до достижения эутиреоидного состояния. При развитии сердечной недостаточности назначают дигоксин (доза насыщения — 0,03–0,04 мг/кг внутривенно в течение 24–36 ч) или при наличии центрального венозного доступа титруют допамин. Как правило, уже спустя 7–10 дней лечение препаратами йода может быть прекращено, а дозы пропранолола и тиреостатиков уменьшены. Симптомы тиреотоксикоза исчезают полностью к 6–12-й нед. жизни. При тиреотоксикозе вследствие мутации гена TSHR лечение тиреостатиками проводят длительно.

ВРОЖДЕННЫЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Морфофункциональные особенности паращитовидных желез у плода и новорожденного. Паращитовидные железы развиваются из дорсальных концов 3–4 жаберных бороздок и располагаются поверхностно в капсуле ЩЖ. Активность паращитовидных желез у плода обнаруживается на 12–13-й нед. гестации, однако поступление ионов кальция через плаценту подавляет их функции. Паращитовидные железы секретируют ПТГ, который повышает уровень кальция в крови и понижает реабсорбцию фосфора. Кальцитонин, продуцируемый перифолликулярными клетками ЩЖ, вызывает гипокальциемию (антагонист ПТГ) и гипофосфатемию (синергист ПТГ), уменьшает всасывание ПТГ из кишечника и усиливает его выделение почками.

Врожденный гипопаратиреоз

Врожденный гипопаратиреоз может быть проявлением аномалии Ди Джорджи наряду с гипоплазией или аплазией паращитовидных желез, иммунодефицитом вследствие недоразвития или аплазии тимуса и врожденного порока сердца. Причиной возникновения синдрома считают повреждение одного или нескольких генов, ответственных за закладку соответствующих глоточных карманов.

Изолированный врожденный гипопаратиреоз встречается реже. Причинами его возникновения являются: дефекты гена PTH, кодирующего ПТГ; активирующие мутации в гене CASR, кодирующем кальцийсенсорный рецептор.

Транзиторный гипопаратиреоз

Заболевание встречается у новорожденных, перенесших асфиксию, родовую травму или обменное переливание крови, а также при гиперпаратиреозе матери, оно связано с кровоизлиянием в паращитовидные железы.

Клиническая картина. У новорожденных отмечают тремор пальцев рук и ног, подбородка, поверхностное дыхание, апноэ, цианоз. Возможна потеря сознания.

Диагностика. Гипокальциемия, гиперфосфатемия и низкие концентрации ПТГ подтверждают диагноз заболевания.

Лечение. В остром периоде необходимо нормализовать концентрацию кальция в крови путем внутривенного введения препаратов кальция: 0,3 мл/кг 10%-ного раствора кальция глюконата в течение 5–10 мин, затем поддерживающая доза — 0,2 мл/кг/сут. Впоследствии основу терапии составляют активные формы витамина Д: альфа-кальцидол, кальцитриол (по 25–50 мг/кг/сут), иногда в сочетании с назначением кальция внутрь (по 20 мг/кг/сут). Коррекцию программы лечения осуществляют по уровню ио-

низированного кальция в крови, а также по его экскреции с мочой (при гиперкальциурии следует уменьшить дозу аналогов витамина Д или кальция).

Врожденный гиперпаратиреоз

Заболевание встречается редко. Его причина — инактивирующие дефекты гена CASR, который кодирует кальцийсенсорный рецептор.

Транзиторный гиперпаратиреоз

Заболевание наблюдается у новорожденных, матери которых перенесли тяжелую гестационную гипокальциемию.

Клиническая картина. Клиническая симптоматика гиперкальциемии у новорожденных скудная. Отмечают плохую прибавку массы тела, запоры, при отсутствии лечения развивается анурия.

Диагностика. Диагноз считают подтвержденным при выявлении персистирующих гиперкальциемии, гипофосфатемии, при повышении уровня ПТГ.

Лечение. Терапия направлена на снижение уровня кальция в крови. Ограничивают алиментарное поступление кальция, проводят внутривенную инфузию изотонических растворов в сочетании с диуретиками. При врожденном гиперпаратиреозе, обусловленном дефектом гена CASR, показана тотальная паратиреоидэктомия.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Неонатальный сахарный диабет — группа редких метаболических заболеваний, сопровождающихся постнатальной панкреатической β-клеточной дисфункцией, для которых характерно сочетание гипергликемии и гипоинсулинемии. Частота встречаемости составляет 1 : 300 000 – 1 : 400 000.

Этиология и патогенез. Выделяют 2 клинические формы, которые различают по продолжительности инсулинотерапии после манифестации: транзиторный НСД (50–60 % случаев) и перманентный НСД (45 % случаев).

Транзиторный НСД связывают с дефектом созревания β-клеток. При этом концентрация инсулина в крови может быть нормальной, дефектна реакция инсулярного аппарата на гипергликемию. Большинство случаев заболевания носят спорадический характер, однако у части пациентов выявляют отцовскую изодисомию по хромосоме 6 или частичную дупликацию длинного плеча хромосомы 6. Эти данные, а также отмеченные различия между характером метилирования отцовской и материнской ДНК в этой области генома позволяют предполагать, что транзиторный НСД связан с нарушением импринтинга одного или нескольких генов на хромосоме 6q24.

Таким образом, этиология транзиторного НСД включает:

1. Аномалии участка хромосомы 6q:
 - отцовские дубликации;
 - отцовская изодисомия;

- дефект ДНК-метилования.
- 2. ABCC8 (SUR1) и KCNJ11 (Kir6.2) мутации.

Перманентный НСД возникает реже, чем транзиторный. Среди наследственных факторов, приводящих к развитию перманентного НСД, описаны дефекты следующих генов: IPF-1 (кодирует фактор инсулинового промотора 1), GC (глюкокиназа), FQXP3 (скурфин), EIF2AK3 (панкреатическая киназа эукариотического фактора инициации трансляции 2) и KCNJ11 (субъединица экспрессируемого на поверхности β -клетки АТФ-зависимого калиевого канала). Среди синдромов с неуточненной генетической этиологией наблюдаются семейные случаи сочетания перманентного НСД с тетрадой Фалло, с гипоплазией мозжечка, случаи перманентного НСД в сочетании с митохондриальными нарушениями. Описано развитие аутоиммунного перманентного НСД у ребенка от матери, перенесшей энтеровирусную инфекцию в конце I триместра беременности.

Таким образом, этиология перманентного НСД включает:

1. Гетерозиготную активацию мутаций в KCNJ11 и ABCC8 генах (SUR1 и Kir6.2 субъединицах панкреатического K_{atf} -канала).
2. IPFX-синдром.
3. Митохондриальные заболевания.
4. Выраженную гипоплазию (агенезию) поджелудочной железы, связанную с IPF-1(PDX1) мутацией.
5. Гомозиготные мутации глюкокиназы — нечувствительность к глюкозе.
6. Синдром Уолкотта–Раллсона (Wolcott–Rallison), связанный:
 - с эпифизарной дисплазией;
 - гипотиреозом, врожденной глаукомой, фиброзом печени, патологией почек и мутацией GLIS3;
 - энтеровирусной инфекцией;
 - гипоплазией мозжечка и мутацией RTF1A.

Клиническая картина. Если СД не входит в состав какого-либо синдрома, в период манифестации заболевания клинически транзиторный и перманентный НСД трудно различимы.

При транзиторном НСД обычно происходит внутриутробное замедление физического развития, дети имеют низкую массу тела для своего гестационного возраста (ниже 3 перцентилей). Гипергликемия, глюкозурия и в некоторых случаях обезвоживание возникают после рождения. Иногда отмечают метаболический ацидоз и очень редко кетонурию и кетонемию. Степень гипергликемии различна. Коматозные состояния не характерны, что объясняют особенностью обменных процессов новорожденных, а также антикетогенным эффектом чрезмерной гипергликемии и тяжелой дегидратации. Инсулиноterapia необходима всем пациентам для

стабилизации состояния, прекращения обезвоживания, снижения гликемии, увеличения массы тела.

У большинства детей развитие ремиссии происходит в первые 6–12 мес. жизни, когда возникают гипогликемии с постепенным снижением потребности в инсулине и наступает спонтанное выздоровление. При этом реакция инсулина на стимуляторы его секреции приходит в норму. У части больных наблюдают персистирующее нарушение толерантности к глюкозе. В дальнейшем возможен возврат заболевания, чаще в подростковом возрасте или во взрослом состоянии. Рецидивирует болезнь обычно неаутоиммунным типом диабета. Неясно, связано это с дефицитом инсулина или с инсулинорезистентностью.

При перманентном НСД несколько реже отмечают внутриутробную задержку роста. Помимо этого, у части больных заболевание входит в состав синдромальных нарушений. Так, дефекты гена FOXR3 приводят к развитию синдрома X-сцепленной иммунодисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX-синдром). При данном синдроме, возникающем у мальчиков, кроме СД выявляют экзему, тяжелую хроническую диарею с атрофией реснитчатого эпителия, гемолитическую анемию, тромбоцитопению и аутоиммунный тиреоидит. Многие больные умирают на первом году жизни от тяжелого сепсиса. Дефекты гена EIF2AK3 лежат в основе развития синдрома Уолкотта–Раллсона (Wolcott–Rallison) — аутосомно-рецессивного заболевания, протекающего с СД, спондилоэпифизарной дисплазией, гепатомегалией, умственной отсталостью и почечной недостаточностью.

Дифференциальный диагноз проводят с транзиторной гипергликемией и глюкозурией вследствие инфузионной терапии растворами глюкозы. Гипергликемия может развиваться при поражении ЦНС (базальный менингит, энцефалит), внутриутробных инфекциях. Глюкозурия при нормальном содержании глюкозы в сыворотке крови чаще свидетельствует о почечном диабете, в том числе и транзитном. Также требуется дифференциальная диагностика с кишечными инфекциями, синдромом мальабсорбции, хирургической патологией органов брюшной полости.

Лечение. При транзитном НСД лечебные мероприятия аналогичны таковым при гипергликемии.

В случае перманентного НСД чаще всего основа лечения — инсулинотерапия, которая позволяет добиться удовлетворительной прибавки массы тела и роста у детей с задержкой внутриутробного развития. При НСД необходимы высококалорийное питание и инсулинотерапия. Режим инсулинотерапии подбирают индивидуально с учетом тяжести гипергликемии и чувствительности к инсулину. Используют препараты пролонгированного и короткого действия, системы непрерывной подкожной инфузии инсулина (инсулиновые помпы). Применение последних позволяет

добиться равномерного распределения малых доз инсулина в течение суток. На первом этапе лечения используют инсулин короткого действия (актрапид НМ, инсулин С) в дозе 0,05–0,1 ЕД/кг/ч. В зависимости от тяжести состояния препарат вводят внутривенно микроструйно на минимальном количестве 0,9%-ного физиологического раствора (0,05–0,1 мл) или подкожно каждые 1–4 ч. Суточную дозу подбирают, добиваясь целевого уровня глюкозы крови в диапазоне от 3,5 до 10–12 ммоль/л. Суточная доза инсулина обычно составляет 0,5–1,4 ЕД/кг. В последующие сутки жизни после начала инсулинотерапии переходят на подкожные инъекции инсулина средней продолжительности действия (хумулин N, монотард НМ, протафан НМ) в суточной дозе 1,0–1,5 ЕД/кг в 2–4 инъекциях. При экзикозе инфузионную терапию проводят 5%-ным раствором глюкозы.

При аутоиммунном перманентном НСД вследствие дефектов гена FOXR3 применяют цитостатики и проводят пересадку костного мозга. При перманентном НСД, вызванном мутациями гена KCNJ11, вместо инсулина можно использовать препараты сульфонилмочевины.

ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ

Состояние обусловлено неадекватной секрецией инсулина β -клетками поджелудочной железы новорожденного.

Классификация. Гиперинсулинизм может иметь транзиторный и персистирующий характер. Транзиторный гиперинсулинизм встречается у детей, рожденных матерями с некомпенсированным СД. Причина гиперинсулинизма — компенсаторная гиперплазия β -клеток поджелудочной железы плода, которая возникает вследствие гипергликемии у матери. Гиперинсулинизм лежит в основе транзиторной гипогликемии, отмечаемой у новорожденных с резус-конфликтом. Отдельную группу представляют собой новорожденные с синдромом Беквита–Видемана (прил. 1). Гиперинсулинемическая гипогликемия при этом заболевании продолжается до 2 нед. жизни, а в ряде случаев и более.

Этиология. В основе персистирующей гиперинсулинемической гипогликемии новорожденных лежат врожденные нарушения регуляции секреции инсулина, при которых его высвобождение β -клетками происходит бесконтрольно, независимо от уровня гликемии. Выделяют фокальную форму, при которой клональному перерождению и гиперплазии подвержена только часть инсулярного аппарата. При данном варианте в патологически измененных клетках выявляют соматическую мутацию — делецию 11p15. Существуют еще четыре диффузные формы персистирующей гиперинсулинемической гипогликемии новорожденных, две из которых имеют аутосомно-рецессивный тип наследования (дефекты генов SUR1 и KCNJ11, кодирующих субъединицы экспрессируемого на поверхности β -клетки АТФ-зависимого калиевого канала), и две — аутосомно-доминантный тип насле-

дования (дефекты генов *GLUD1* и *GK*, кодирующих ферменты глутаматдегидрогеназы и глюкокиназы). Принятый ранее для описания персистирующей гиперинсулинемической гипогликемии новорожденных термин «незидиобластоз» в настоящее время не применяют, т. к. оказалось, что типичная для последнего картина диффузной пролиферации островковых клеток в виде гроздьев неспецифична, она может возникать в норме.

Встречаемость персистирующей гиперинсулинемической гипогликемии новорожденных в общей популяции составляет около 1 : 40 000 – 1 : 50 000.

Патогенез. Особенность патогенеза любой формы гиперинсулинизма — отсутствие компенсаторной активации глюконеогенеза или кетогенеза, что имеет место при других вариантах гипогликемии, протекающих на фоне низкого уровня инсулина. Низкий уровень кетоновых тел (в норме клетки мозга используют их при снижении уровня глюкозы в качестве альтернативного энергетического субстрата) — один из ключевых факторов, определяющих тяжесть клинических проявлений гипогликемии при гиперинсулинизме.

Клиническая картина. Вне зависимости от причины заболевания для детей с врожденным гиперинсулинизмом характерны высокие весоростовые показатели (проявление пренатального избытка инсулина, выполняющего функцию фактора роста). Однако этот признак не абсолютен, у части детей с гиперинсулинизмом (особенно недоношенных) макросомии может и не быть.

При синдроме Беквита–Видеманна помимо макросомии отмечают макроглоссию, дефекты передней брюшной стенки, характерные бороздки на мочке уха, сосудистые невусы на лице, опухоли, пороки развития почек.

Гипогликемия может не иметь специфической симптоматики у новорожденных, а проявляться приступами цианоза, апноэ, одышки, отказом от еды, гипотермией, эпизодами мышечной гипотонии, миоклоническими подергиваниями и сонливостью. В тяжелых случаях возможны судороги.

Четкие биохимические критерии гипогликемии у новорожденных отсутствуют. Нижней границей нормы концентрации глюкозы в крови считают 2,2 ммоль/л (40 мг/дл), повторное снижение гликемии менее 2,6 ммоль/л требует динамического наблюдения и исключения гиперинсулинизма. Определенное диагностическое значение имеет высокая потребность в глюкозе. При гиперинсулинизме для поддержания гликемии выше 2,6 ммоль/л необходимо введение глюкозы со скоростью более 6–8 мг/кг/мин.

Диагноз. Для подтверждения диагноза в момент гипогликемии необходимо определить концентрацию С-пептида и инсулина (при гиперинсулинизме содержание повышено или в пределах нормальных значений). В определенных ситуациях возможно проведение подтверждающей моле-

кулярно-генетической диагностики, направленной на выявление дефектов в генах SUR1, Kir6.2, GLUD1 и GK.

Дифференциальный диагноз. Частота встречаемости гипогликемии (уровень глюкозы менее 2,6 ммоль/л) у новорожденных детей с различной патологией представлена в табл. 9.

Таблица 9

Частота гипогликемий у новорожденных при различной патологии (Graham J. Reynolds, 2000)

Группы детей	n	Средний уровень глюкозы, ммоль/л	Медиана, ммоль/л	Диапазон колебаний, ммоль/л	Количество детей с уровнем глюкозы < 2,6 ммоль/л
Перенесшие асфиксию	76	3,07 (0,51)	2,90	1,7–4,4	9 (11,8 %)
Дети с сепсисом	15	3,13 (0,47)	3,1	2,5–4,2	1 (6,6 %)
Дети с родовой травмой	4	2,82 (0,5)	2,85	2,3–3,9	0
Дети с полицитемическим синдромом	2	3,0	3,0	2,9–3,1	0
Рожденные от матерей с СД	15	2,88 (0,41)	2,8	1,7–3,5	3 (20 %)

Лечение. Новорожденным постоянно внутривенно вводят раствор глюкозы в целях поддержания гликемии в пределах 2,6–3,5 ммоль/л. Иногда при персистирующей гиперинсулинемической гипогликемии новорожденных скорость введения глюкозы превышает 20 мг/кг/мин.

Препаратом выбора при лечении новорожденных считают diazoxid, один из эффектов которого — активация АТФ-зависимых калиевых каналов. Препарат назначают внутрь в дозе 10–20 мг/кг/сут в 3 приема. Вследствии того, что на фоне лечения diazoxidом возможна задержка жидкости, препарат применяют совместно с гидрохлоротиазидом в дозе 7–10 мкг/кг/сут. При недостаточной эффективности лечения назначают аналог соматостатина — октреотид, который вводят внутривенно капельно или подкожно в дозе 5–20 мкг/кг/сут. Чувствительность детей с персистирующей гиперинсулинемической гипогликемией новорожденных к медикаментозной терапии варьируется от очень хорошей чувствительности, обеспечивающей высокую клиническую эффективность, до полной резистентности к лекарственным средствам. При неэффективности лекарственной терапии показано раннее проведение операции — субтотальной резекции поджелудочной железы.

ВРОЖДЕННЫЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Морфофункциональные особенности надпочечников у плода и новорожденного. Надпочечники у плода формируются на 40-е сут внутриутробного развития, на 8–9-й нед. гестации в клетках фетальных надпочечников появляются гранулы секрета. Кора надпочечников плода определяет адаптацию новорожденного в первые сутки жизни, а в последующем — ответ организма ребенка на вакцинацию, инфекции, оперативные вмешательства. Кора надпочечников имеет три зоны, которые продуцируют различные стероидные гормоны с разными регуляторными механизмами (рис. 3, табл. 10). Наружная (клубочковая) зона секретирует минералокортикоиды под контролем ренин-ангиотензиновой системы, средняя (пучковая) — кортизол под контролем АКТГ, внутренняя (сетчатая) — предшественников андрогенов, дегидроэпиандростерон и его сульфатированное производное. Мозговой слой надпочечников имеет эктодермальное происхождение, он синтезирует и секретирует катехоламины, в основном адреналин (80 %).



Рис. 3. Строение надпочечников

Таблица 10

Функциональное разделение коры надпочечников на зоны

Зона	Основная секреция	Механизм контроля
Клубочковая	Альдостерон (минералокортикоид)	Ренин-ангиотензин
Пучковая	Кортизол (глюкокортикоид)	АКТГ
Сетчатая	Дегидроэпиандростерон (предшественник андрогенов)	АКТГ(?)

После родов по количеству кортизол преобладает над кортизоном. Снижается содержание дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона сульфата вследствие инволюции фетальной коры надпочечников. Сек-

реция кортизола составляет 10–30 мг/сут (7,5 мг/м²) и подчиняется циркадианному ритму с максимальной концентрацией гормона в крови между 6 и 8 ч и минимальной — между 18 и 20 ч (вечерний уровень кортизола в плазме крови в 2 и более раз ниже, чем утренний). Формирование ритма происходит в период новорожденности и зависит от режима сна и бодрствования. Суточная секреция альдостерона при нормальном солевом режиме составляет 50–250 мкг, она имеет слабовыраженный циркадианный ритм, синхронизированный с ритмом кортизола. Однако более значимым фактором, влияющим на скорость секреции альдостерона, является положение тела в пространстве: в ортостатическом положении его уровень в плазме в 1,5–2 раза выше, чем в горизонтальном.

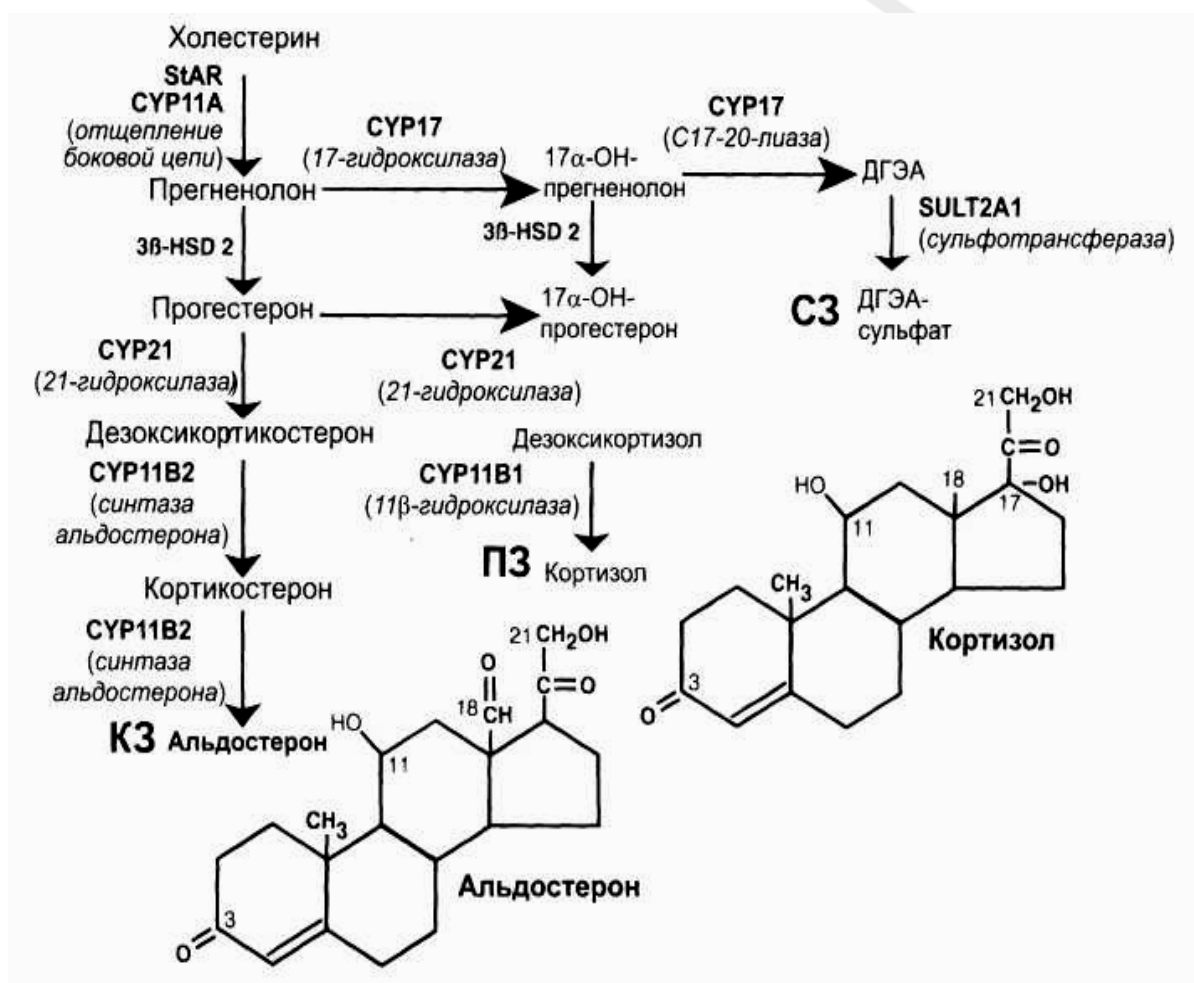


Рис. 4. Пути стероидогенеза в коре надпочечников: ПЗ — пучковая зона, КЗ — клубочковая зона, СЗ — сетчатая зона

Единственным субстратом для биосинтеза стероидных гормонов надпочечников является холестерин (рис. 4). Он синтезируется в незначительном количестве в коре надпочечников из ацетилкоэнзима А. Преимущественно холестерин поступает из крови через специальные рецепторы плазматической мембраны, которые связывают липопротеины низкой и высокой плотности. Связанный с липопротеинами холестерин попадает в

клетку, эстерифицируется и хранится в цитоплазматических вакуолях. При стимуляции АКТГ усиливается превращение эфиров холестерина в свободный холестерин, который может вступать в процесс стероидогенеза.

Основным условием биосинтеза стероидов является транспортировка холестерина от внешней к внутренней мембране митохондрий, где происходит отщепление его боковой цепи. Данный процесс осуществляется стероидогенным белком быстрой регуляции (StAR), синтез которого стимулируется в течение нескольких минут после воздействия АКТГ.

В синтезе кортикостероидных гормонов принимают участие несколько ферментативных систем. Три первоначальных энзимных процесса являются общими для надпочечников и гонад и реализуются за счет ферментов 20,22-холестерол-десмолазы, 17-гидроксилазы, 17,20-лиазы и 3 β -HSD. Три ферментные системы необходимы для конечного этапа биосинтеза кортизола и альдостерона (21-гидроксилаза, 11 β -гидроксилаза, альдостерон-синтетаза), они имеются только в надпочечниках. Два энзима (5 α -редуктаза и ароматаза) действуют в гонадах и периферических тканях, превращая тестостерон в активную форму (дигидротестостерон) и синтезируя эстрогены.

Большинство ферментов являются членами цитохром P450-зависимой группы оксидаз, которые, согласно принятой номенклатуре, обозначаются «CYP» с последующим порядковым номером углевода в структуре стероида, где происходит данная ферментативная реакция.

Первичная надпочечниковая недостаточность

Этиология. Первичный гипокортицизм с сочетанным дефицитом глюкокортикоидов и минералокортикоидов может быть обусловлен следующими причинами:

- кровоизлиянием в надпочечники (при родовой травме, асфиксии, геморрагической болезни, острых инфекционных болезнях);
- наследственными дефектами биосинтеза глюкокортикоидов (врожденная дисфункция коры надпочечников);
- врожденной гипоплазией надпочечников.

Выделяют также следующие изолированные формы:

- изолированный дефицит глюкокортикоидов (АКТГ-резистентность);
- изолированный дефицит минералокортикоидов.

Клиническая картина. При острой надпочечниковой недостаточности у новорожденных возникают проявления циркуляторной недостаточности и гипогликемии. Возможна адинамия, мышечная гипотония, угнетение рефлексов, бледность, анорексия, снижение артериального давления, брадикардия, олигурия. При прогрессировании состояния высок риск коллапса, проявляющегося нарушениями микроциркуляции, акроцианозом, мраморностью кожных покровов. Пульс становится нитевид-

ным, тоны сердца глухими. Затем присоединяются рвота, частый жидкий стул, приводящие к эксикозу, анурии, коме. Иногда наблюдают гиперпигментацию кожи в области сосков (мошонки у мальчиков).

Острый гипокортицизм на фоне инфекционного заболевания сопровождается повышением температуры, резким цианозом, одышкой, судорогами, иногда петехиальной сыпью на коже. Течение заболевания часто молниеносное. Возможен летальный исход в первые часы заболевания.

Диагностика. При лабораторном исследовании выявляют гиперкалиемию, гипонатриемию, гипохлоремию, гипогликемию (менее 2,2 ммоль/л), метаболический ацидоз, резкий лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, эозинофилию. При исследовании гормонального профиля возможно выявление высокой концентрации АКТГ в плазме крови, низкого уровня кортизола. Определение концентрации кортизола у новорожденных — сложная задача, которую следует решать в специализированной лаборатории. Надпочечники новорожденного продолжают секретировать избыточное количество промежуточных продуктов биосинтеза стероидов, которые при использовании низкоспецифических методов детекции могут значительно зависеть показатели кортизола.

При ЭКГ выявляют признаки гиперкалиемии (высокий острый зубец Т, укорочение интервала ST, увеличение интервала PR, сердечную блокаду).

Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)

Врожденная дисфункция коры надпочечников (шифр по МКБ — E25.0) — группа моногенных аутосомно-рецессивных заболеваний, связанных с уменьшением или отсутствием активности ферментов, принимающих участие в биосинтезе кортизола корой надпочечников. В патогенезе данных состояний происходит уменьшение синтеза кортизола, что ведет к гиперпродукции АКТГ, развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению продуктов, предшествующих дефектному этапу биосинтеза стероидов.

В настоящее время принято выделять шесть клинических вариантов адреногенитального синдрома:

- липоидная гиперплазия надпочечников (дефект белка StAR или дефицит P450scc);
- дефицит 3 β -HSD (3 β -гидроксистероиддегидрогеназа);
- дефицит P450c17 (17 α -гидроксилаза или 17,20-лиаза);
- дефицит P450c21 (стероидная 21-гидроксилаза);
- дефицит P450c11 (стероидная 11 β -гидроксилаза);
- дефицит P450-оксиредуктазы.

Липоидная гиперплазия надпочечников

Этиология. В основе большинства случаев липоидной гиперплазии надпочечников лежат дефекты гена STAR, кодирующего белок StAR. Реже заболевание вызывают дефекты гена CYP11A1, кодирующего P450_{sc} (стероидная 20,22-десмолаза). Оба белка необходимы для осуществления первого этапа биосинтеза стероидных гормонов — превращения холестерина в прегненолон. При липоидной гиперплазии надпочечников происходит полное нарушение синтеза всех классов стероидов как в надпочечниках, так и в гонадах.

Патогенез. Вследствие нарушения синтеза тестостерона в яичках уже на ранних этапах эмбриогенеза у плодов с мужским генотипом не происходит маскулинизации наружных гениталий, однако наблюдается регресс дериватов женских внутренних половых органов (ложный мужской гермафродитизм). У девочек формирование наружных и внутренних гениталий не нарушено. Гипофункция яичников может дать о себе знать лишь на фоне стимуляции тропными гормонами в пубертатном периоде.

Клиническая картина. Заболевание манифестирует симптомами дегидратационного криза на 1–2-й нед. жизни. Возникает срыгивание, рвота, анорексия, потеря массы тела, пигментация кожи. Возможны дыхательные расстройства. В биохимическом анализе крови определяют гиперкалиемию, гипонатриемию, гипохлоремию, метаболический ацидоз, гипогликемию и увеличение концентрации мочевины. Повышена экскреция натрия с мочой.

Диагностика. Основание для постановки диагноза — сочетание клинической картины надпочечниковой недостаточности, ложного мужского гермафродитизма (у новорожденных с мужским генотипом) и выраженного снижения секреции всех стероидных гормонов. Количество глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенов в крови и моче обычно не поддается определению. Наружные половые органы (независимо от генотипа) сформированы полностью по женскому типу. Достоверный метод диагностики — молекулярно-генетические исследования, выявляющие мутации в генах STAR или CYP11A1.

Лечение. Показана заместительная терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами (см. ниже). Детей с мужским генотипом целесообразно адаптировать к женскому паспортному полу (с удалением гонад). В пубертатном периоде пациентам обоих полов показана заместительная терапия эстрогенами.

Дефицит 3 β -HSD

Этиология. В основе заболевания лежит дефект гена HSD3B2, кодирующего фермент 3 β -HSD II типа. Фермент необходим для превращения Δ^5 -стероидов прегненолона, 17-гидроксиpregненолона, дегидроэпиан-

дростерона в соответствующие им Δ^4 -стероиды (прогестерон, 17-ОНП и андростеростендион). В коре надпочечников и гонадах экспрессирован HSD3B2.

Патогенез. Недостаточность 3β -HSD приводит к нарушению синтеза всех классов стероидов в надпочечниках и гонадах. Секретируемый в избытке дегидроэпиандростерон обладает слабой андрогенной активностью. Кроме того, в периферических тканях возможен его частичный переход в андростендион и тестостерон. Несмотря на это, суммарного количества андрогенов недостаточно для адекватной маскулинизации наружных гениталий у плода с мужским генотипом, но избыточно для плода женского пола, что приводит к внутриутробной вирилизации у девочек.

Клиническая картина. Типичное проявление заболевания — тяжелая надпочечниковая недостаточность, манифестирующая на 1–4-й нед. жизни. Наружные половые органы у новорожденных, как правило, сформированы по смешанному типу. У мальчиков недоразвит фаллос, выявляют гипоспадию II или III степени, частичное сращение лабиоскротальных складок, уrogenитальный синус и слепо заканчивающееся влагалище. Яички обычно пальпируются в мошонке. Дериваты мюллеровых протоков отсутствуют. У девочек отмечают вирилизацию наружных гениталий, выраженность которой соответствует III и более степени по Прадеру (прил. 2).

Диагностика. Недостаточность 3β -HSD устанавливают на основании повышения концентрации сывороточных Δ^5 -стероидов (прегненолон, 17-гидроксипрегненолон, дегидроэпиандростерон) и нарушения соотношения Δ^5 -стероидов и Δ^4 -стероидов. Диагноз подтверждают при выявлении мутаций в гене HSD3B2.

Лечение. В большинстве случаев показана сочетанная заместительная терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами. Дети с мужским генотипом в зависимости от степени маскулинизации наружных половых органов могут быть адаптированы как к мужскому, так и женскому паспортному полу. Новорожденным с женским генотипом проводят феминизирующую пластику наружных половых органов.

Дефицит P450C17

Этиология. Причина заболевания — дефекты гена CYP17. Кодированный данным геном фермент p450c17 активизирует 17α -гидроксилирование прегненолона и прогестерона соответственно до 17-гидроксипрегненолона и 17-ОНП, а также последующее превращение этих стероидов в дегидроэпиандростерон и андростендион посредством расщепления C17,20-углеродного мостика. Эти ферментативные реакции необходимы для биосинтеза стероидов как в надпочечниках, так и гонадах.

Патогенез. Результат дефицита 17α -гидроксилазы — нарушение синтеза кортизола, приводящее к гиперпродукции АКТГ и активации синтеза

предшественников альдостерона. Избыточная секреция дезоксикортикостерона вызывает задержку натрия и подавление ренин-ангиотензиновой системы (основного регулятора функции клубочковой зоны коры надпочечников). Явных симптомов надпочечниковой недостаточности при дефиците данного фермента обычно не возникает, что обусловлено избытком кортикостерона, обладающего глюкокортикоидной активностью. Снижение активности 17- или 20-лиазы ведет также к нарушению синтеза половых стероидов в надпочечниках и гонадах. В результате этого у детей с мужским генотипом выявляют недоразвитие наружных гениталий разной степени выраженности (часто почти феминное строение) — ложный мужской гермафродитизм. У новорожденных с женским генотипом формирование внутренних и наружных половых органов не нарушено, гиподисфункция яичников проявляется только в пубертатном периоде.

Клиническая картина. Наружные половые органы у детей с мужским генотипом при рождении или построены по женскому типу, или имеют минимальную степень маскулинизации. Яички расположены в полости малого таза либо в области пахового кольца и не пальпируются. Может быть слепо заканчивающееся влагалище. Дериваты мюллеровых протоков отсутствуют. У новорожденных с женским генотипом внутренние и наружные половые органы при рождении не изменены.

Диагностика. Заболевание можно заподозрить при выявлении ложного мужского гермафродитизма в сочетании с синдромом избытка минералокортикоидов. При лабораторном исследовании выявляют гипокалиемию, снижение содержания половых стероидов в сыворотке крови, низкую активность ренина в плазме, повышение концентрации гонадотропинов и количества кортикостерона и дезоксикортикостерона. Для детей раннего возраста артериальная гипертензия не обязательный признак. Диагноз подтверждают выявлением мутаций в гене CYP17.

Лечение. Показана заместительная терапия глюкокортикоидами, направленная на возмещение дефицита кортизола и подавление АКГГ-зависимого синтеза дезоксикортикостерона. Детей с мужским генотипом адаптируют к женскому паспортному полу. Яички удаляют. В пубертатном возрасте проводят заместительную терапию эстрогенами.

Дефицит P450C21

Более 90 % всех случаев адреногенитального синдрома составляет дефицит p450c21. Популяционная частота классического варианта данного заболевания колеблется от 1 : 10 000 до 1 : 15 000, достигая в отдельных генетических изолятах 1 : 280 (эскимосы Юпик) и 1 : 2000 (остров Реюнион в Индийском океане).

Этиология. В основе заболевания лежит мутация гена CYP21, кодирующего p450c21 (21-гидроксилазу). За 21-гидроксилирование прогесте-

рона и 17-ОНП соответственно в дезоксикортикостерон и 11-дезоксикортизол отвечает р450с21.

Патогенез. При дефиците СYP21 нарушен синтез глюкокортикоидов и минералокортикоидов в коре надпочечников. Дефицит кортизола приводит к АКТГ-опосредованному повышению активности интактных этапов биосинтеза стероидов и избыточной продукции субстанций, для синтеза которых не нужно 21-гидроксилирование преимущественно 17-ОНП. Последний играет роль субстрата для синтеза андростендиона и тестостерона. Избыточная секреция андрогенов надпочечниками плода с женским генотипом ведет к вирилизации наружных гениталий, степень которой колеблется от умеренно выраженной клиторомегалии (I стадия по Прадеру) до полного сращения больших половых губ и формирования пенильной уретры (V стадия по Прадеру). Внутренние половые органы у девочек при этом не изменены. У мальчиков внутриутробный избыток надпочечниковых андрогенов не оказывает заметного влияния на формирование гениталий.

В синтезе как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов участвует СYP21, однако у части пациентов (30–50 %) заболевание не связано с явной надпочечниковой недостаточностью. Поэтому клинически выделяют две основные формы дефицита СYP21: сопровождающуюся электролитными нарушениями (сольтеряющая) и простую вирильную.

Клиническая картина. При рождении у девочек с недостаточностью СYP21 отмечают различную степень вирилизации наружных гениталий (I–V стадия по Прадеру). У мальчиков наружные половые органы не изменены (прил. 2). В последующем избыток надпочечниковых андрогенов как у мальчиков, так и у девочек приводит к развитию синдрома ложного преждевременного полового развития.

При форме заболевания, сопровождающейся электролитными нарушениями, помимо указанных выше симптомов, возможна также надпочечниковая недостаточность. Как правило, со 2-й нед. жизни отмечают снижение массы тела, срыгивания, рвоту, анорексию, пигментацию кожи. В последующем состояние ребенка становится хуже, возможна гиповолемия, сосудистый коллапс и шок. Без лечения больные умирают. На фоне электролитного криза в биохимическом анализе крови выявляют гиперкалиемию, гипонатриемию, гипохлоремию, метаболический ацидоз, гипогликемию и повышение концентрации мочевины.

Диагностика. Диагноз устанавливают при выявлении повышенного уровня патогенетического маркера заболевания — 17-ОНП в крови. Также типично повышение активности ренина в плазме. Подтверждающий метод исследования — выявление мутаций в гене СYP21. Выявление конкретных мутантных аллелей подтверждает диагноз, помогает дифференцировать форму заболевания и свидетельствует о необходимости начала тера-

пии. Эффективность аллель-специфической полимеразной цепной реакции составляет 90 %. В остальных случаях требуется секвестрирование гена, что является длительным и дорогостоящим процессом. Идеальным методом уточняющей диагностики является анализ стероидного спектра путем высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Количественная оценка 17-ОНП в сочетании с кортизолом и андростендионом позволяет четко дифференцировать ферментативный дефект.

Лечение. При дефиците СYP21 необходима заместительная терапия глюкокортикоидами, направленная на возмещение дефицита кортизола и подавление АКТГ-зависимого синтеза предшественников надпочечниковых андрогенов. Лечение минералокортикоидами необходимо проводить при форме дефицита СYP21, сопровождающейся электролитными нарушениями, а также у больных с простой вирильной формой при выявлении высокой активности ренина в плазме. Девочкам проводят феминизирующую пластику наружных гениталий.

Скрининг. В большинстве стран мира неонатальный скрининг направлен на выявление дефицита 21-гидроксилазы. Скрининг основан на определении содержания 17-ОНП в пятне крови, полученном на 3–4-е сут жизни (у недоношенных на 7–10-е сут). Цель скрининга — установление диагноза в самом раннем возрасте, что позволяет начать заместительную гормональную терапию до возникновения симптомов надпочечниковой недостаточности. Скрининг — единственно возможный метод доклинической диагностики вирильной формы заболевания у мальчиков.

Содержание 17-ОНП определяют флюороиммунометрическим методом с помощью стандартного набора (DELFIА Neonatal 17-ОНP, Walac, Финляндия).

1-й этап — родильный дом. В родильном доме у доношенного новорожденного на 3–4-е сут после рождения (у недоношенного на 7–10-е сут) берут образцы капиллярной крови из пятки, наносят на фильтровальную бумагу и отсылают в специализированную лабораторию. Эту процедуру выполняют одновременно для скрининга на ВГ, галактоземию, муковисцидоз и фенилкетонурию по рекомендованным стандартам. Обязательное условие — тщательная пропитка кровью пятна на фильтровальной бумаге.

В сопроводительных документах, отсылаемых в лабораторию, помимо стандартной информации необходимо указать массу тела новорожденного, при недоношенности — срок гестации.

2-й этап — лаборатория. В лаборатории выполняют исследование концентрации 17-ОНП, проводят выборку положительных результатов, а также повторное тестирование в случае сомнительных данных. Для детей, рожденных на различных сроках гестации, используют отдельные норма-

тивные стандарты содержания 17-ОНП (табл. 11). Это обусловлено тем, что его концентрация у недоношенных (срок гестации 33–36 нед., масса тела менее 2000 г) и маловесных детей значительно выше, чем у доношенных (срок гестации более 37 нед., масса тела более 2000 г.) и имеющих нормальную массу тела. Отсутствие нормативной шкалы значений 17-ОНП может приводить к большому числу ложноположительных результатов. В лабораториях, осуществляющих скрининг, необходим постоянный контроль качества проведения гормонального исследования. Через 5–6 дней лабораторная обработка результатов должна быть закончена. Информацию о положительном результате исследования необходимо немедленно направить в поликлинику по месту жительства ребенка или в стационар, где он находится.

Таблица 11

Содержание 17-ОНП у доношенных и недоношенных детей, нмоль/л

Уровень 17-ОНП, нмоль/л		Интерпретация
у доношенных	у недоношенных	
Менее 30	Менее 60	Ребенок здоров
30–90	60–100	Результат сомнительный, необходимо повторное определение 17-ОНП в контрольном пятне. При получении аналогичных данных следует отправить информацию по месту нахождения ребенка (стационар, поликлиника) и повторно взять и исследовать его образец крови на фильтровальной бумаге. Если у недоношенных содержание 17-ОНП выше, чем в первом образце, — результат положительный, ребенка должен обследовать эндокринолог, если содержание 17-ОНП ниже, чем в первом образце, — диагноз не подтвержден
Более 90	Более 100	Результат положительный, следует направить информацию по месту жительства ребенка

У детей со сроком гестации 23–32 нед. результат следует считать положительным при содержании 17-ОНП выше 150 нмоль/л. В этом случае следует направить информацию в стационар, где находится ребенок, и провести тестирование повторно взятого образца крови на фильтровальной бумаге. Если концентрация 17-ОНП по-прежнему выше 150 нмоль/л, следует передать в стационар информацию о положительном результате исследования. При снижении содержания 17-ОНП считают, что диагноз не подтвержден.

Помимо недоношенности, ложноположительные результаты возможны при тяжелом общем соматическом состоянии, высокой билирубинемии, на фоне внутривенной трансфузии. Ложноотрицательные результаты бывают при лечении ребенка (или его матери) дексаметазоном.

3-й этап — поликлиника или стационар по месту жительства.

В случае положительного результата исследования ребенка немедленно вызывают для осмотра эндокринологом или подготовленными специалистами-неонатологами в стационаре. Желательно начать обследование не позднее 2 нед. жизни (для доношенных). Проводят анализ крови из вены, устанавливая содержание калия, натрия, 17-ОНП в сыворотке крови ребенка. При наличии клинических симптомов заболевания (вирилизация наружных гениталий у девочки, повторная рвота, снижение массы тела, обезвоживание у детей обоего пола) лечение назначают немедленно, не дожидаясь результатов анализов.

При отсутствии клинических симптомов лечение не начинают до получения результатов анализа. Если концентрация 17-ОНП в сыворотке крови соответствует нормативным значениям (нормативам данной лаборатории) и показатели электролитов не изменены, диагноз снимают. При положительных результатах 17-ОНП диагноз подтверждают и начинают лечение глюкокортикоидами (гидрокортизон). Если одновременно повышено содержание калия (снижена концентрация натрия), дополнительно назначают минералокортикоиды (флудрокортизон).

Учитывая значительный процент ложноположительных результатов (особенно у недоношенных детей), при отсутствии клинических симптомов, прежде чем начать лечение, нужно определить содержание 17-ОНП в сыворотке крови дважды (повторно через 1–2 нед.)

В сомнительных случаях следует направить ребенка в республиканский специализированный центр для проведения уточняющей диагностики.

Дефицит P450C11

Этиология. Причина заболевания — дефекты гена CYP11B1, кодирующего фермент p450c11. Для 11 β -гидроксилирования дезоксикортикостерона в кортикостерон и 11-дезоксикортизола в кортизол необходим p450c11.

Патогенез. При дефиците p450c11 нарушен синтез кортизола, что приводит к стимуляции секреции АКТГ и избыточной продукции предшественников данного этапа биосинтеза стероидов. Избыток дезоксикортикостерона, обладающего минералокортикоидной активностью, ведет к задержке натрия, повышению артериального давления и подавлению активности ренин-ангиотензиновой системы. Кроме этого, при недостаточности p450c11 происходит накопление предшественников андрогенов, что может стать причиной ложного женского гермафродитизма и преждевременного полового развития надпочечникового генеза.

Клиническая картина. В случае недостаточности p450c11 у девочек при рождении выявляют вирилизацию наружных гениталий, степень которой может быть столь значительной (IV–V стадия по Прадеру), что новорожденных ошибочно регистрируют и воспитывают как мальчиков (прил. 2).

У детей с мужским генотипом формирование наружных гениталий не нарушено. У большинства больных также возникает повышение АД. Несмотря на то, что для данного варианта адреногенитального синдрома характерен избыток минералокортикоидов, иногда у детей раннего возраста обнаруживают синдром потери соли.

Диагностика. Диагноз ставят при выявлении высокой концентрации 11-дезоксикортизола и дезоксикортикостерона в крови и подтверждают на молекулярном уровне при исследовании гена CYP11B1. Активность ренина в плазме снижена.

Лечение. При дефиците CYP11B1 назначают заместительную терапию глюкокортикоидами, направленную на возмещение дефицита кортизола и подавление АКТГ-зависимого синтеза дезоксикортикостерона и предшественников надпочечниковых андрогенов. Так же, как и при дефиците p450c21, девочкам выполняют феминизирующую пластику наружных гениталий.

Дефицит P450-оксиредуктазы

Этиология и патогенез. Причина заболевания — дефекты гена POR, кодирующего фермент p450-оксидоредуктазу, который представляет собой флавопротеин, снабжающий молекулами кислорода все микросомальные ферменты семейства цитохрома p450, включая p450c21 и p450c17.

При дефиците p450-оксидоредуктазы возникают проявления сочетанного дефицита p450c21 и p450c17.

Клиническая картина. При недостаточности p450-оксидоредуктазы у девочек возможна умеренная вирилизация наружных гениталий (как правило, не превышающая III стадию по Прадеру). Постнатально она не прогрессирует (прил. 2). У мальчиков формирование наружных гениталий либо не нарушено, либо характеризуется умеренно выраженным ложным мужским гермафродитизмом с преобладанием мужского строения. У части пациентов отмечают проявления сочетанного дефицита глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

Диагностика. Диагноз подтверждают при выявлении повышенной концентрации 17-ОНП, 17-гидроксипрегненолона, прогестерона, прегненолона, дезоксикортикостерона и кортикостерона и верифицируют на молекулярном уровне при исследовании гена POR.

Лечение. При дефиците p450-оксидоредуктазы некоторым больным показана заместительная терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами (см. ниже). Потребность в лечении устанавливают индивидуально, исходя из клинических проявлений, концентрации АКТГ и активности ренина в плазме крови. При необходимости проводят корригирующую пластику наружных гениталий.

ВРОЖДЕННАЯ ГИПОПЛАЗИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Этиология. Наиболее часто встречается наследственная форма, связанная с X-хромосомой и обусловленная дефектами гена NR0B1, кодирующего фактор транскрипции DAX1.

Патогенез. Фактор DAX1 необходим для закладки коры надпочечника и яичка, он участвует в регуляции гипоталамо-гонадотропной функции.

Клиническая картина. При дефекте фактора DAX1 у мальчиков возникает надпочечниковая недостаточность, клинически не отличимая от адреногенитального синдрома вследствие дефицита р450с21 (форма, связанная с электролитными нарушениями). Иногда у пациентов с врожденной гипоплазией надпочечников выявляют крипторхизм. В пубертатном возрасте возможно присоединение симптомов гипогонадизма.

Диагностика. Диагноз можно поставить в случае выявления типичных биохимических изменений (гиперкалиемия, гипонатриемия), повышенной концентрации АКТГ и активности ренина в плазме крови при пониженном уровне кортизола и нормальном уровне 17-ОНП. Для подтверждения диагноза на молекулярном уровне проводят исследование гена NR0B1.

Лечение. При врожденной гипоплазии надпочечников показана комбинированная заместительная терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами (см. ниже).

ИЗОЛИРОВАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Этиология. В основе заболевания лежит нарушение функции рецептора к АКТГ, что может быть обусловлено дефектами как минимум двух генов: MC2R и MRAP.

Патогенез. При АКТГ-резистентности в коре надпочечников происходит нарушение синтеза и секреции глюкокортикоидов. При этом биосинтез альдостерона, который регулирует ренин-ангиотензиновая система, не нарушен.

Клиническая картина. Основное проявление заболевания (особенно у новорожденных) — гипогликемия. Отмечают также мышечную гипотонию, адинамию, отказ от еды, судороги. Характерна выраженная гиперпигментация кожных покровов и слизистых.

Диагностика. Для результатов лабораторных исследований характерна гипогликемия при отсутствии электролитных нарушений. Содержание кортизола снижено, а концентрация АКТГ очень высока. Активность ренина в плазме и концентрация альдостерона не изменены. Для подтверждения диагноза на молекулярном уровне исследуют гены MC2R и MRAP.

Лечение. При изолированной недостаточности глюкокортикоидов проводят заместительную терапию (см. ниже).

ИЗОЛИРОВАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ

Этиология и патогенез. Изолированная недостаточность минералокортикоидов — редкое наследственное заболевание, в основе которого лежит дефект гена CYP11B2, кодирующего фермент р450aldo (альдостеронсинтазу). Данный фермент активирует заключительный этап биосинтеза минералокортикоидов в коре надпочечников — превращение кортикостерона в альдостерон. Экспрессию р450aldo регулирует ренин-ангиотензиновая система независимо от АКТГ.

Клиническая картина. У новорожденных на первый план выходят симптомы потери соли. Возможны срыгивания, отсутствие прибавки массы тела, снижение артериального давления, мраморность кожи, коллапс. Гиперпигментации нет. У девочек вирилизация наружных гениталий отсутствует.

Диагностика. При лабораторных исследованиях выявляют гиперкалиемию, гипонатриемию, метаболический ацидоз. Содержание кортизола и АКТГ в норме. Активность ренина в плазме крови повышена, концентрация альдостерона снижена. Диагноз подтверждают на молекулярном уровне при исследовании гена CYP11B2.

Лечение. При изолированной недостаточности минералокортикоидов проводят заместительную терапию (см. ниже).

ВТОРИЧНАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ДЕФИЦИТ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА)

Недостаточность АКТГ — редкая причина врожденной надпочечниковой недостаточности. Вторичный гипокортицизм сочетается с врожденным гипопитуитаризмом либо встречается как изолированное состояние. Для последнего случая описаны две наследственные формы АКТГ-недостаточности, которые обусловлены дефектами генов TBX19 и POMC. Независимо от причины, нарушение функции надпочечников характеризуется изолированной недостаточностью глюкокортикоидов.

Клиническая картина. Основное проявление заболевания (особенно у новорожденных) — гипогликемия. Отмечают также мышечную гипотонию, адинамию, отказ от еды, судороги. Гиперпигментация отсутствует.

Диагностика. Лабораторные исследования выявляют гипогликемию при отсутствии электролитных изменений. Концентрация кортизола и АКТГ снижена. Диагноз можно подтвердить на молекулярном уровне при исследовании генов TBX19 и POMC.

Лечение. При изолированной недостаточности глюкокортикоидов проводят заместительную терапию (см. ниже).

ПРИНЦИПЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

При проведении заместительной терапии дозу глюкокортикоидов подбирают с учетом физиологического уровня секреции кортизола. В норме количество секретируемого кортизола составляет 8–12 мг/м²/сут (взаимосвязь между массой тела и его поверхностью представлена в табл. 12).

Таблица 12

Взаимосвязь между массой тела ребенка и его поверхностью

Масса тела, кг	Площадь поверхности, м ²	Масса тела, кг	Площадь поверхности, м ²
0,5	0,075	2,9	0,195
0,7	0,085	3,1	0,205
0,9	0,095	3,3	0,215
1,1	0,105	3,5	0,225
1,3	0,115	3,7	0,235
1,5	0,125	3,9	0,245
1,7	0,135	4,1	0,255
1,9	0,145	4,3	0,265
2,1	0,155	4,5	0,275
2,3	0,165	4,7	0,285
2,5	0,175	4,9	0,295
2,7	0,185	5,0	0,300

Цель заместительной терапии при врожденной гиперплазии коры надпочечников в детском возрасте заключается не в имитации физиологической секреции, а в следующем:

- восстановлении дефицита кортикостероидов (секреция которых снижена в результате ферментативного дефекта) с подавлением повышенной секреции кортикотропин-рилизинг гормона и АКТГ;
- предупреждении вирилизации;
- оптимизации роста детей;
- обеспечении нормального полового созревания и потенциальной фертильности.

В периоде новорожденности и раннем детском возрасте препаратом выбора является гидрокортизон (табл. 13) — глюкокортикоид, который *in vivo* быстро превращается в активный кортизол. Обычно доза глюкокортикоида при перерасчете на гидрокортизон составляет 10–12 мг/м²/сут (что при массе тела 3 кг соответствует дозе 2,0–2,4 мг/сут). При других вариантах гипокортицизма доза гидрокортизона — 8–10 мг/м²/сут. Детям раннего возраста назначают таблетированные препараты гидрокортизона. Его дозу распределяют поровну на 3 приема, интервалы между которыми составляют около 8 ч. На фоне стресса (интеркуррентные заболевания, подготовка к хирургическому вмешательству и др.) дозу глюкокортикоидов увеличивают в 2–3 раза.

Препараты гормонов коры надпочечников

Препарат	Преимущественный эффект	Показание	Способ введения, кратность	Суточная доза
Гидрокортизона гемисукцинат (solu-cortef)	ГК + МК	Острая недостаточность надпочечников	В/в капельно, в/м каждые 2–6 ч	10–15 мг/м ²
Суспензия гидрокортизона	ГК + МК	То же	В/м каждые 2–6 ч	10–15 мг/м ²
Преднизолон	ГК	То же	В/в капельно, в/м каждые 2–6 ч	2,5–7 мг/кг
Гидрокортизон таблетированный (Cortef)	ГК + МК	Поддерживающая терапия	Внутрь каждые 6–8 ч	15–40 мг/м ²
Кортизона ацетат	ГК + МК	То же	Внутрь каждые 6–8 ч	25–50 мг/м ²
Преднизолон таблетированный	ГК + МК	То же	Внутрь каждые 6–8 ч	4–10 мг/м ²
9-Фторкортизон (cortinef)	МК	Восполнение дефицита минералокортикоидов	Внутрь каждые 12–24 ч	180–300 мкг/м ²

Примечание. ГК — выраженная глюкокортикоидная активность; МК — слабая минералокортикоидная активность; гк — слабая глюкокортикоидная активность; МК — выраженная минералокортикоидная активность; в/в — внутривенно; в/м — внутримышечно.

Адекватная заместительная терапия гидрокортизоном нормализует уровни 17-ОНП и андрогенов у новорожденных и детей раннего возраста в течение нескольких недель с момента начала приема препарата.

До недавнего времени в педиатрической практике для заместительной глюкокортикоидной терапии активно применялся кортизона ацетат. Данный стероид приобретает биологическую активность только после превращения в активный кортизол под действием печеночного фермента 11 β -HSD типа 1. В некоторых случаях данный механизм имеет функциональный или частичный дефект, особенно в первые месяцы постнатальной жизни ребенка, или большую изменчивость, что снижает фармакологический эффект использования препарата, в связи с чем необходим обоснованный подход к применению кортизона ацетата.

Длительное применение высоких доз глюкокортикоидов у новорожденных и детей раннего возраста может быть причиной развития ятрогенного синдрома Иценко–Кушинга, для которого характерно снижение скорости роста ребенка, развитие ожирения, артериальной гипертензии, появление пигментированных стрий и остеопении/остеопороза.

При любой форме синдрома электролитных нарушений показана терапия минералокортикоидами. Препаратом выбора с момента установле-

ния диагноза в периоде новорожденности является 9 α -флуорокортизол (флудрокортизона ацетат) для приема внутрь. Обычно суточная доза препарата у новорожденных и детей первого года жизни составляет 0,1–0,3 мг (до 0,4 мг) в зависимости от уровня электролитов. Многие специалисты рекомендуют дополнительно давать ребенку грудного возраста раствор поваренной соли (1–3 г/сут или 0,3 г/кг массы тела; по $\frac{1}{5}$ ч. л. соли, растворенной в смеси). У старших детей потребность в минералокортикоидах несколько ниже, она составляет 0,05–0,15 мг/сут (на 2 приема). Дозу минералокортикоидов подбирают по активности ренина в плазме и уровню артериального давления.

Компенсация синдрома электролитных нарушений возможна за счет внутривенной инфузии солевых растворов и минералокортикоидного действия самого гидрокортизона (20 мг гидрокортизона при его внутривенном введении приблизительно эквивалентно 0,1 мг 9 α -флуорокортизола). Как правило, спустя короткое время после начала лечения возможно назначение минералокортикоидов для приема внутрь.

СИНДРОМ НОВОРОЖДЕННОГО ОТ МАТЕРИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Сахарный диабет матери и изменения в организме плода

СД предрасполагает к высокой материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Согласно обобщенным данным, частота СД среди беременных составляет 3–4 %. В то же время только в одном случае из пяти СД отмечался у женщины до наступления беременности. У остальных пациенток снижение толерантности к глюкозе связано с перестройкой эндокринной системы во время беременности. Эти случаи обозначают термином «гестационный сахарный диабет» (ГСД). При этом скрытая форма ГСД встречается в 3 раза чаще, чем манифестная, поэтому во время беременности СД не всегда диагностируется.

Факторами риска развития ГСД являются: нарушение толерантности к глюкозе в течение предшествующей беременности, роды крупным плодом (более 4000 г) в анамнезе, мертворождение в анамнезе, неизвестная причина смерти новорожденного в анамнезе, указание на врожденные пороки развития плода, недоношенность в анамнезе, многоводие, хроническая гипертензия у матери, повторные инфекции мочевыводящих путей во время беременности, ожирение матери, отягощенный семейный анамнез по СД.

Изменения метаболизма в организме беременной женщины обусловлены следующими причинами: потреблением глюкозы плодом в качестве основного источника его питания, ускорением распада жиров со склонностью к кетоацидозу, инсулинорезистентностью вследствие повышения в крови потенциально диабетогенных (контринсулярных) гормонов

(плацентарного лактогена, кортизола). Прогестерон и эстрогены вызывают гиперплазию β -клеток поджелудочной железы и повышают секрецию глюкозы, что приводит к росту утилизации глюкозы, отложению гликогена в периферических тканях и снижению продукции глюкозы печенью. Следствием этого могут быть периоды гипогликемии, наблюдаемые на ранних сроках беременности.

Наиболее выраженные нарушения обмена веществ у матери и плода наблюдаются при инсулинзависимом типе СД. У 80 % женщин с некомпенсированным СД беременность протекает с осложнениями, тяжесть которых зависит от степени компенсации заболевания.

Наиболее частыми осложнениями беременности при СД являются: предрасположенность к инфекциям; самопроизвольный выкидыш; метаболический ацидоз (в том числе с развитием диабетической комы); многоводие, связанное с полиурией плода и реакцией амниотической оболочки на высокое содержание сахара в водах; поздний гестоз.

У детей от матерей с СД в 3–4,5 раза чаще регистрируются врожденные пороки развития головного мозга, внутренних органов и конечностей. Существенно повышается риск мертворождения и отмечается высокая частота травматизации при естественных родах из-за рождения крупных плодов. В неонатальном периоде выявляются нарушения функций многих органов, обусловленные ферментативной незрелостью. Так как реактивная гиперинсулинемия плода блокирует активирующее влияние кортизола на созревание ферментов, участвующих в синтезе фосфолипидов в клетках альвеолярного эпителия, отмечается снижение продукции сурфактанта и увеличение частоты развития синдрома дыхательных расстройств (примерно в 6 раз чаще, чем у детей такого же гестационного возраста).

Классификация

Согласно МКБ–10, выделяют:

- P70.0 Синдром новорожденного от матери с гестационным диабетом;
- P70.1 Синдром новорожденного от матери, страдающей сахарным диабетом.

В зависимости от гестационного возраста, с которого началось повреждающее действие метаболических факторов на организм плода при СД, и характера клинических проявлений при рождении традиционно принято выделять два типа диабетического поражения: эмбриопатию и фетопатию.

Диабетическая эмбриопатия (эмбриофетопатия) — клинико-лабораторный симптомокомплекс, развивающийся у детей от матерей, страдающих СД, и включающий, кроме характерного внешнего вида больного, особенностей ранней неонатальной адаптации, пороки развития.

Диабетическая фетопатия — клинико-лабораторный симптомокомплекс, развивающийся у детей от матерей с СД и не сопровождающийся пороками развития.

Диабетическая эмбриопатия

Этиология и патогенез. Диабетическая эмбриопатия развивается при наличии у матери декомпенсированного или субкомпенсированного диабета с тяжелыми сосудистыми осложнениями или тяжелой соматической патологией, при лечении беременной пероральными противодиабетическими препаратами (тератогенный эффект) или при наличии у женщины ГСД, потребовавшего инсулинотерапии в 1-м триместре.

В патогенезе состояния значительную роль играет недостаточное образование гликогена при гипоинсулинемии у матери и возникающая у плода тяжелая гипогликемия, приводящая к нарушению первых фаз дифференцировки зародыша, усилению повреждающего действия гипоксии из-за повышения внеклеточной концентрации глутамата, вызывающего цитотоксический эффект и гибель нейронов.

Клиническая картина. Эмбриопатия проявляется множественными или изолированными пороками развития костно-мышечной системы, сердца и сосудов, головного мозга, почек, задержкой внутриутробного развития. Наиболее частые клинические проявления следующие: синдром каудальной регрессии (гипоплазия крестца, копчика, бедер, поясничных позвонков), пороки развития мозга (микро- или гидроцефалия, анэнцефалия), почек (аплазия почек, удвоение мочеточников), пороки сердца (транспозиция магистральных сосудов, дефекты перегородок), обратное расположение органов (*situs inversus viscerum*). Встречаются дефекты губы и мягкого неба, микрофтальмия, гидронефроз, колобомы, атрезии кишечника.

Диабетическая фетопатия

Этиология и патогенез. При декомпенсации СД у матери в фетальный период или при наличии у нее латентного диабета у плода формируется диабетическая фетопатия — особый случай неонатальной гипогликемии, развивающейся из-за компенсаторного гиперинсулинизма ребенка. Она встречается у большинства новорожденных, матери которых больны диабетом.

Клиническая картина. В настоящее время выделяют две клинические формы: гипертрофическую (у $\frac{2}{3}$ детей) и гипопластическую (у $\frac{1}{3}$).

Новорожденные, страдающие *гипертрофической формой* фетопатии, имеют большую массу тела при рождении. Масса плаценты и пуповины увеличена. Характерны большие размеры туловища из-за внутриутробного гиперкортицизма, лунообразное лицо, багрово-синюшные кожные покровы, гипертрихоз, отеки на ногах и пояснице. Отмечаются увеличенные размеры сердца, печени, надпочечников, но их функциональная активность снижена. У некоторых детей развивается сердечная

недостаточность по лево- или правожелудочковому типу, гипербилирубинемия, сосудистая недостаточность как проявления функциональной незрелости соответствующих органов.

В первые часы жизни у детей с диабетической фетопатией отмечаются неврологические нарушения, снижение мышечного тонуса, угнетение сосательного и других физиологических рефлексов, что отражает задержку морфофункционального созревания ЦНС. Через некоторое время синдром угнетения ЦНС сменяется синдромом гипервозбудимости. Типичные проявления в ранний неонатальный период следующие: тахипноэ, одышка, приступы апноэ, гипогликемия. Причиной тахипноэ является синдром дыхательных расстройств, полицитемия, кардиопатия и метаболические расстройства.

Причина макросомии плода — гиперинсулинизм, возникающий из-за избыточного поступления от матери через плаценту глюкозы. У плода развивается избыточный подкожно-жировой слой с накоплением жира и гликогена, ускоряется синтез белков. Кроме того, отмечается гиперпродукция соматотропина плодом и стимуляция его гипофизарно-надпочечниковой системы с развитием гиперкортицизма.

Новорожденные с *гипопластической* формой фетопатии характеризуются задержкой внутриутробного развития, небольшой массой и длиной тела при рождении, малыми размерами плаценты и тяжелыми симптомами внутриутробной и интранатальной асфиксии.

Через 1–2 ч после рождения у ребенка отмечается содержание глюкозы в крови ниже 2,2 ммоль/л (в первые трое суток жизни уровень глюкозы менее 1,39–1,67 ммоль/л, а в последующие сутки он составляет 1,94–2,22 ммоль/л). Первыми клиническими проявлениями гипогликемии могут быть судороги, глазная симптоматика (снижение тонуса глазных мышц, «плавающие» глазные яблоки, нистагм), бледность, потливость, тахипноэ, тахикардия, дрожание, срыгивания, быстро сменяющиеся вялостью, апатией, мышечной гипотонией, приступами апноэ, гипотермией.

Дети с диабетической фетопатией значительно теряют первоначальную массу и медленно ее восстанавливают, у них имеется склонность к развитию гипокальциемии, гипوماгнемии, полицитемии, тромбозу почечных сосудов и развитию инфекционных заболеваний. Проявления фетопатии обратимы у новорожденных, не имеющих врожденных пороков. К 2–3 мес. жизни обычно патологические симптомы исчезают.

Диагностика. При диагностике учитывают данные анамнеза, клинические проявления (макросомия, развитие гипогликемии в первые 2 ч после рождения, нарушения ранней неонатальной адаптации, пороки развития) (прил. 3). В качестве дополнительных методов обследования могут быть использованы:

- общий анализ крови (полицитемия);

- биохимический анализ крови (гипогликемия, гипербилирубинемия, возможны гипокальцемию и гипомагниемия);
- КОС крови (метаболический ацидоз);
- определение инсулина;
- УЗИ органов брюшной полости (метод позволяет выявить увеличение размеров внутренних органов и пороки развития);
- ЭКГ и ЭхоКГ (возможны врожденные пороки сердца и кардиопатия);
- рентгенологическое исследование (грудной клетки при синдроме дыхательных расстройств, скелета).

У новорожденного целесообразно исследовать уровень глюкозы в крови через 30–60 мин после рождения, затем в течение первых 3 сут каждые 3–4 ч, далее до 6-го дня 1 раз в сут перед кормлением.

Дифференциальный диагноз проводят с галактоземией, гликогенозами, надпочечниковой недостаточностью, гипо- и гипертиреозом, вторичными гипогликемиями (при гипоксии, ацидозе, гипотермии, перинатальном поражении ЦНС, сепсисе, недоношенности и др.).

Лечение таких пациентов включает несколько этапов. Оно направлено на коррекцию гипогликемии, других метаболических расстройств, нормализацию микроциркуляции и трофических процессов в ЦНС.

Одно их условий — создание комфортного режима (температурная поддержка). Новорожденные от матерей с СД наблюдаются как недоношенные дети из-за их функциональной незрелости (независимо от массы тела). Они помещаются под источник лучистого тепла и затем в кувез с дозированной подачей кислорода и температурой 33–34 °С на 1–2 сут.

Если позволяет состояние новорожденного, то первое прикладывание к груди проводят в родильном зале. Далее каждые 2–2,5 ч без ночного перерыва ребенка кормят сцеженным молоком или прикладывают к груди. Если сосательный рефлекс снижен или отсутствует, то через зонд вводят 5%-ный раствор глюкозы из расчета 8–10 мг/кг/мин (9,6–12 мл/кг/ч) или сцеженное грудное молоко.

Медикаментозное лечение. Парентеральное введение растворов глюкозы традиционно обсуждают при уровне гликемии 2,2 ммоль/л и ниже. При гликемии крови 2,6 ммоль/л, но наличии клинических симптомов гипогликемии также показано парентеральное введение препаратов глюкозы. Если уровень гликемии ниже 2,2 ммоль/л, то вводят 10%-ный раствор глюкозы по следующей схеме: 0,2 г/кг/мин (со скоростью 2 мл в течение 1 мин) внутривенно струйно, а затем 6–8 мг/кг/мин (3,6–4,8 мл/кг/ч) внутривенно капельно. Максимальный объем инфузионного раствора глюкозы — 80 мл/кг/сут. Для внутривенных инфузий новорожденным массой тела более 1000 г используют 10%-ный раствор глюкозы, массой тела ме-

нее 1000 г — 5%-ный раствор глюкозы. Концентрацию глюкозы в крови поддерживают в интервале 4,4–8,9 ммоль/л.

Ряд исследователей приводят другую схему коррекции гипогликемии. При гипогликемии менее 1,65 ммоль/л начинают лечение с внутривенного введения 20%-ного раствора глюкозы по 2–4 мл/кг (0,4–0,8 г/кг) со скоростью 1 мл/мин с последующим переходом на постоянную инфузию 10%-ного раствора глюкозы из расчета 80 мл/кг/сут со скоростью 2,4–4,8 мл/кг/ч (6–8 мг/кг/мин). Данный способ коррекции гипогликемии опасен развитием гипергликемии, что требует обязательного мониторингования.

Если на фоне введения глюкозы (скорость введения 12–16 мг/кг/мин) гипогликемия не ликвидирована в течение 6 ч, то целесообразно назначение препаратов, способствующих повышению уровня глюкозы в крови, т. е. антагонистов инсулина. Кроме метаболического антагониста инсулина — глюкозы, необходимо вводить гормональные антагонисты. Препаратом выбора является глюкагон (0,1 мг/кг внутримышечно, внутривенно, подкожно или титрование со скоростью 0,2 мг/кг/мин). 1 флакон содержит 1 мг глюкагона. Кратность введения определяется уровнем гликемии, повторное введение препарата возможно через 20 мин. При его отсутствии или при сочетанном выявлении симптомов гипокортицизма назначают гидрокортизон в дозе 5–10 мг/кг/сут за два приема или преднизолон — 2–3 мг/кг/сут до стабилизации состояния.

Хирургическое лечение проводят по показаниям пациентам с пороками развития.

Прогноз. Летальность среди новорожденных с диабетической эмбриофетопатией в 2–5 раз превышает смертельные исходы детей, родившихся у здоровых женщин. У $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$ пациентов в дальнейшем выявляются неврологические нарушения (из них у 3 % — ДЦП, эпилепсия, судорожный синдром). У половины детей имеются функциональные отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы, у трети — нарушения углеводного обмена (вероятность инсулинзависимого СД у детей в последующем составляет 2 %).

Профилактика. Своевременное и адекватное лечение беременных резко уменьшает частоту осложнений и увеличивает вероятность рождения здорового ребенка до 97–98 %. За 6–12 мес. до наступления беременности необходимо компенсировать инсулинзависимый СД подбором корректной дозы инсулина и диетой. В течение всей беременности важен контроль уровней гликемии. Особое значение это имеет в первом триметре беременности (профилактика пороков развития) и после 26–28-й нед. (предотвращение макросомии и гипогликемии у новорожденного). Отмена пероральных противодиабетических препаратов при СД 2-го типа и применение биосинтетических препаратов инсулина также снижают частоту пороков развития.

ТЕСТЫ

Укажите один правильный ответ.

1. Зачаток ЩЖ возникает во внутриутробном периоде в возрасте:
 - а) 1–2 нед.;
 - б) 3–4 нед.;
 - в) 5–6 нед.;
 - г) 7–8 нед.
2. Фетальная кора надпочечников подвергается физиологической регенерации:
 - а) на 3-м мес. внутриутробной жизни;
 - б) на 6-м мес. внутриутробной жизни;
 - в) у новорожденного.
3. Антидиуретическим гормоном называется:
 - а) вазопрессин;
 - б) альдостерон;
 - в) ПТГ.
4. При гипогликемии новорожденных наблюдаются:
 - а) тремор рук и подбородка, снижение мышечного тонуса, судороги;
 - б) вялость, сухая кожа и сухие слизистые, дыхание типа Чейна–Стокса, запах ацетона изо рта;
 - в) тремор рук и подбородка, запах ацетона изо рта, сухая кожа и сухие слизистые.
5. Все новорожденные, родившиеся с массой более 4000 г, нуждаются в динамическом наблюдении за уровнем в сыворотке крови:
 - а) глюкозы;
 - б) калия;
 - в) натрия;
 - д) кальция.
6. Показанием к направлению на цитогенетическое исследование является:
 - а) высокий рост;
 - б) врожденный порок сердца;
 - в) гепатомегалия;
 - г) гипогенитализм.
7. Миелинизация проводниковой нервной системы у новорожденных зависит от морфофункциональной зрелости:
 - а) гипофиза;
 - б) надпочечников;
 - в) вилочковой железы;
 - г) ЩЖ.

8. Психомоторное развитие при гипотиреозе:
- замедляется;
 - не изменяется;
 - ускоряется.
9. При первичном гипотиреозе уровень ТТГ в крови:
- повышен;
 - не изменен;
 - снижен.
10. При гипотиреозе новорожденных процессы конъюгации билирубина:
- замедляются;
 - не изменяются;
 - ускоряются.
11. Клинические симптомы, позволяющие заподозрить гипотиреоз при рождении, следующие:
- сухость кожи, мышечная гипотония, склонность к запорам;
 - макроглоссия, низкий голос, брадикардия;
 - затянувшаяся желтуха;
 - специфических симптомов при рождении не существует.
12. Исследование содержания тиреоидных гормонов и ТТГ у новорожденных для выявления ВГ следует проводить не ранее одного из указанных сроков:
- 5 ч жизни;
 - 2-х сут жизни;
 - 3–5-го дня жизни;
 - 7–10-го дня жизни;
 - 3–4-й нед.
13. Оптимальный срок начала заместительной терапии при ВГ:
- до 14 дней жизни;
 - до 1 мес. жизни;
 - до 2 мес. жизни;
 - до 3 мес. жизни.
14. Начальная доза тироксина для доношенного новорожденного с гипотиреозом составляет:
- 3–7 мкг/кг/сут;
 - 10–15 мкг/кг/сут;
 - 40–50 мкг/кг/сут;
 - 50–100 мкг/кг/сут;
 - 100–125 мкг/кг/сут.
15. Заместительная терапия тироксином при скрининге в роддоме на ВГ назначается при уровне ТТГ:

- а) до 20 мкЕД/мл;
- б) 20–50 мкЕД/мл;
- в) более 50–100 мкЕД/мл.

16. Характерные изменения биохимических показателей крови при гипопаратиреозе следующие:

- а) гиперкальциемия;
- б) гипокальциемия;
- в) гипофосфатемия;
- г) высокий уровень ПТГ.

17. Основным звеном диабетической фетопатии новорожденного является:

- а) гипергликемия;
- б) гиперплазия β -клеток поджелудочной железы клеток плода;
- в) гипоплазия β -клеток поджелудочной железы клеток плода;
- г) усиление образования гликогена у плода;
- д) избыточное образование и отложение жира у плода.

18. При диабетической фетопатии содержание глюкозы в крови ребенка через 2 ч после рождения:

- а) снижено;
- б) соответствует норме;
- в) повышено.

19. Судорожный синдром у новорожденных от матерей с СД наиболее часто вызывают:

- а) асфиксия и родовая травма;
- б) пороки развития ЦНС;
- в) гипогликемия и гипокальциемия;
- г) гипербилирубинемия.

20. Все формы поражения надпочечников имеют следующий общий клинический симптом:

- а) мышечный гипертонус;
- б) мышечную гипотонию;
- в) эритродермию;
- г) участки депигментации на коже.

21. Уровень калия в сыворотке крови при надпочечниковой недостаточности:

- а) уменьшается;
- б) не изменяется;
- в) повышается.

22. При синдроме Уотерхауса–Фридериксена в надпочечниках обнаруживают:

- а) туберкулез;

- б) кровоизлияние в кору надпочечников;
- в) гиперплазию пучковой зоны коры надпочечников;
- г) атрофию коры надпочечников.

23. При инфузионной терапии острой недостаточности коры надпочечников используются все перечисленные растворы, кроме следующего:

- а) 0,9%-ный раствор натрия хлорида;
- б) 10%-ный раствор глюкозы;
- в) свежемороженая плазма;
- г) 7,5%-ный раствор калия хлорида.

24. Патоморфологическим признаком адреногенитального синдрома является:

- а) гипоплазия коры надпочечников;
- б) гиперплазия коры надпочечников;
- в) аденоматоз надпочечников;
- г) кровоизлияние в надпочечники.

25. Врожденная гиперплазия коры надпочечников:

- а) чаще встречается у мальчиков;
- б) чаще встречается у девочек;
- в) встречается с одинаковой частотой у мальчиков и у девочек;
- г) сольтерная форма адреногенитального синдрома встречается только у девочек.

26. У детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников отмечается:

- а) опережение костного возраста по отношению к паспортному;
- б) отставание костного возраста по отношению к паспортному;
- в) неравномерная оссификация;
- г) эпифизарный дистенез.

27. Для диагностики врожденной гиперплазии коры надпочечников необходимым является определение следующих гормонов:

- а) лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны;
- б) 17-оксипрогестерон в крови и 17-кетостероиды в моче;
- в) инсулин, С-пептид;
- г) ТТГ и тироксин.

28. Фенокопией криза при сольтерной форме адреногенитального синдрома является:

- а) кишечная инфекция;
- б) пилоростеноз;
- в) токсикоз неясной этиологии;
- г) все перечисленные варианты.

29. Решающее значение при дифференциальной диагностике между пилоростенозом и адреногенитальным синдромом имеет:

- а) характер рвоты;
- б) степень дистрофии;
- в) степень эксикоза;
- г) КОС.

30. При сольтеряющей форме врожденной гиперплазии коры надпочечников выявляется:

- а) повышение уровня кортизола, гипергликемия;
- б) гиперкалиемия, гипонатриемия, снижение уровня кортизола;
- в) ускоренное развитие ядер окостенения, гиперхлоремия, гипернатриемия.

31. В биохимическом анализе крови при сольтеряющей форме врожденной гиперплазии коры надпочечников характерны:

- а) гипонатриемия и гиперкалиемия;
- б) гипернатриемия и гипокалиемия;
- в) гипонатриемия и гиперхлоремия;
- г) гиперхлоремия и снижение щелочных резервов крови.

32. Длительность курса гормональной терапии при адреногенитальном синдроме следующая:

- а) срок продолжительности криза;
- б) 2 мес.;
- в) 6 мес.;
- г) пожизненно.

Укажите все правильные ответы.

33. Для ВГ у детей раннего возраста характерны:

- а) экзофтальм, тахикардия, повышенная возбудимость;
- б) грубый голос, брадикардия, адинамия;
- в) низкая масса тела при рождении, повышенный аппетит, диспепсия;
- г) большая масса тела при рождении, запоры, вялое сосание.

34. На неонатальный транзиторный тиреотоксикоз указывают следующие симптомы:

- а) жажда;
- б) повышение нервной возбудимости;
- в) брадикардия;
- г) тахикардия;
- д) тремор;
- е) сухость кожных покровов;
- ж) влажность, гиперемия кожных покровов.

35. Для новорожденных с диабетической фетопатией характерны:

- а) задержка внутриутробного развития;
- б) большая масса тела при рождении;
- в) признаки эксикоза;

- г) отечный синдром;
- д) признаки переносимости;
- е) признаки морфофункциональной незрелости.

36. При подозрении на кровоизлияние в надпочечник новорожденному необходимо провести обследование, включающее:

- а) определение содержания кортизола;
- б) определение концентрации ионов калия и натрия;
- в) УЗИ надпочечников;
- г) рентгенологическое исследование брюшной полости;
- д) определение содержания мочевины и креатинина;
- е) определение гематокритного числа в динамике;
- ж) определение экскреции 17-кетостероидов.

37. Лабораторными показателями, подтверждающими первичную хроническую надпочечниковую недостаточность, являются:

- а) низкий уровень кортизола крови;
- б) низкий уровень АКТГ в плазме крови;
- в) высокий уровень АКТГ в плазме крови;
- г) низкий уровень альдостерона;
- д) высокий уровень альдостерона.

38. Симптомы дефицита минералокортикоидов следующие:

- а) срыгивания;
- б) рвота;
- в) плохая прибавка в массе;
- г) ожирение;
- д) артериальная гипотония;
- е) артериальная гипертензия.

39. Лекарственные препараты, используемые для терапии хронической первичной надпочечниковой недостаточности, следующие:

- а) преднизолон;
- б) гидрокортизон;
- в) хлодитан;
- г) кортинеф;
- д) инсулин.

ОТВЕТЫ

1 — б; 2 — в; 3 — а; 4 — а; 5 — а; 6 — г; 7 — г; 8 — а; 9 — а; 10 — а;
 11 — г; 12 — в; 13 — а; 14 — б; 15 — в; 16 — б; 17 — б; 18 — а; 19 — в;
 20 — б; 21 — в; 22 — б; 23 — г; 24 — б; 25 — в; 26 — а; 27 — б; 28 — г;
 29 — г; 30 — б; 31 — а; 32 — г; 33 — б, г; 34 — б, г, д; 35 — б, г, е; 36 — а,
 в, ж; 37 — а, в, г; 38 — а, б, в, д; 39 — а, б, г.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

Девочка К., 25 дней, от 1-й беременности, срочных родов, протекавших без особенностей. При рождении масса 3000 г, рост 51 см. В роддоме было выявлено неправильное строение наружных гениталий (гипертрофия клитора и больших половых губ), гиперпигментация наружных гениталий. С 3-й нед. жизни состояние ребенка ухудшилось: кожные покровы бледные с сероватым оттенком, тургор тканей снижен, наблюдается мышечная гипотония, гипорефлексия. Ребенок сосет вяло. Появилась рвота фонтаном. Дыхание поверхностное, ослабленное. Тоны сердца приглушены. Живот при пальпации мягкий, печень +2 см. Стул жидкий обычной окраски.

Общий анализ крови: эритроциты $5,0 \cdot 10^{12}/л$, Hb 115 г/л, лейкоциты $9,5 \cdot 10^9/л$, эозинофилы 2 %, п/ядерные нейтрофилы 2 %, с/ядерные нейтрофилы 38 %, лимфоциты 50 %, моноциты 8 %.

Биохимический анализ крови: общий белок 55 г/л, холестерин 4,7 ммоль/л, глюкоза 4,4 ммоль/л, натрий 128,0 ммоль/л, калий 6,5 ммоль/л.

Кортизол: 85 нмоль/л (норма 180–600 нмоль/л).

Кариотип: 46 XX.

Вопросы:

1. Каков ваш предположительный диагноз?
2. По какому типу наследуется данное заболевание?
3. Какая причина нарушения внутриутробного формирования наружных половых органов у девочки?
4. Чем обусловлена тяжесть состояния ребенка на 3-й нед. после рождения?
5. Какие клинические проявления данной патологии будут отмечаться при несвоевременной диагностике?
6. Какими гормональными препаратами проводится заместительная терапия?
7. При каких заболеваниях может отмечаться рвота фонтаном? Проведите дифференциальный диагноз.
8. Как осуществляется диспансерное наблюдение детей с данной патологией?

Задача 2

Света К., 10 мес., от 2-й беременности, 2-х срочных родов. При рождении масса тела 3980 г, рост 52 см. У матери выявлено эутиреоидное увеличение ЩЖ II степени, во время беременности лечение тиреоидными гормонами не получала. Первая беременность окончилась рождением здорового ребенка. В период новорожденности у девочки отмечалась длительная желтуха, медленная эпителизация пупочной ранки; девочка сосала вяло. Из родильного дома выписана на 12-е сут. На первом году жизни

была склонность к запорам, плохая прибавка в весе, снижение двигательной активности, вялое сосание. Голову начала держать с 5 мес., сидит с 9 мес., не ходит.

При поступлении в стационар состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, сухие, тургор снижен, мышечная гипотония. Волосы редкие, сухие, ногти ломкие. Большой родничок открыт. Аускультативно дыхание проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены. Живот увеличен в размерах («лягушачий» в положении лежа на спине), отмечается расхождение его прямых мышц. Печень и селезенка не увеличены. Стул 1 раз в 3–4 дня.

Общий анализ крови: эритроциты $3,8 \cdot 10^{12}/л$, Hb 91 г/л, ЦП 0,85, лейкоциты $9,0 \cdot 10^9/л$, эозинофилы 1 %, п/ядерные нейтрофилы 3 %, с/ядерные нейтрофилы 30 %, лимфоциты 57 %, моноциты 8 %, СОЭ 7 мм/ч.

Общий анализ мочи: цвет желтый, прозрачность хорошая, удельный вес 1015, реакция кислая, белка нет, сахара нет, ацетон отрицателен.

Биохимический анализ крови: глюкоза 3,2 ммоль/л, остаточный азот 12,0 ммоль/л, натрий 132,0 ммоль/л, калий 5 ммоль/л, общий белок 60,2 г/л, холестерин 8,4 ммоль/л, билирубин общий 7,5 мкмоль/л.

Вопросы:

1. Каков ваш предположительный диагноз?
2. Оцените результаты проведенных исследований.
3. Какие дополнительные обследования необходимо провести?
4. Какая причина могла привести к развитию данной патологии?
5. Какой прогноз психомоторного развития ребенка?
6. Какие методы ранней диагностики используются при данном заболевании?
7. Каково лечение анемии при данном заболевании?
8. Какой из лабораторных показателей является наиболее информативным у детей с данной патологией?
9. Нуждается ли ребенок в гормональной терапии?
10. Уровень какого гормона используется для оценки адекватности заместительной терапии?
11. У врачей каких специальностей должен находиться ребенок на диспансерном наблюдении?

Задача 3

Девочка Р., 14 дней, от 1-й переносимой беременности, протекавшей без особенностей, 1-х родов. При рождении масса 4030 г, рост 54 см, оценка по шкале Апгар $\frac{5}{8}$ баллов.

Состояние ребенка в первые дни было тяжелым. Отмечались вялость, гипотония мышц. Сосательный рефлекс снижен. Рефлексы спинального автоматизма угнетены. Со 2-х сут появился желтушный оттенок

кожных покровов. Желтуха сохранялась все дни пребывания в роддоме. Наблюдалась отечность нижних конечностей, передней брюшной стенки.

В легких дыхание пуэрильное, частота дыхания 36 в мин. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений 120 ударов в мин. Наблюдалась вздутие живота, задержка отхождения мекония. К груди девочка приложена на 1-е сут жизни. Сосала вяло, плохо прибавляла в массе. Отеки уменьшились к 3-м сут жизни. Сохранялись гипотония мышц и снижение рефлексов, тенденция к брадикардии, осиплость голоса.

Общий анализ крови на 2-й день жизни: эритроциты $5,8 \cdot 10^{12}/л$, Hb 210 г/л, лейкоциты $16,0 \cdot 10^9/л$, эозинофилы 2 %, п/ядерные нейтрофилы 11 %, с/ядерные нейтрофилы 57 %, лимфоциты 24 %, моноциты 6 %.

Биохимический анализ крови на 2-й день жизни: общий белок 57 г/л, глюкоза 4,7 ммоль/л, общий билирубин 245,0 мкмоль/л, непрямой билирубин 216,5 мкмоль, мочевины 5,7 ммоль/л.

Посев крови на стерильность: посев отрицательный.

Анализ крови на гипотиреоз на 4-е сут жизни: уровень ТТГ 74 мкЕД/мл.

Вопросы:

1. Каков ваш предположительный диагноз (основной и сопутствующий) на 14-е сут жизни пациента?
2. Интерпретируйте данные проведенных дополнительных методов исследования.
3. Какое обследование необходимо провести данному ребенку для уточнения диагноза?
4. Каков механизм желтухи у данного пациента?
5. На какую врожденную патологию проводится неонатальный скрининг в Беларуси?
6. По какому типу наследуется заболевание девочки?
7. Какие клинические проявления данной патологии будут отмечаться при несвоевременной диагностике?
8. Какими гормональными препаратами проводится заместительная терапия?
9. Как осуществляется диспансерное наблюдение детей с данной патологией?

Задача 4

Девочка М., 4 дня, от 1-й беременности, срочных родов, протекавших без особенностей. При рождении масса 3210 г, рост 53 см.

Осмотр: было выявлено неправильное строение наружных гениталий (пенисообразный и гипертрофированный клитор, складчатые большие половые губы), гиперпигментация наружных гениталий, белой линии живота. Кожные покровы чистые обычной окраски и влажности. Питание

удовлетворительное. Тургор тканей сохранен. Девочка сосет активно, не срыгивает. Дыхание пуэрильное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, печень не увеличена. Стул ежедневный, кашицеобразный.

Общий анализ крови: эритроциты $5,5 \cdot 10^{12}/л$, Hb 210 г/л, лейкоциты $12,5 \cdot 10^9/л$, эозинофилы 2 %, п/ядерные нейтрофилы 2 %, с/ядерные нейтрофилы 50 %, лимфоциты 38 %, моноциты 8 %.

Биохимический анализ крови: общий белок 55 г/л, холестерин 4,7 ммоль/л, глюкоза 4,4 ммоль/л, натрий 138,0 ммоль/л, калий 4,2 ммоль/л.

Кортизол: 345 нмоль/л (норма 180–600 нмоль/л).

Кариотип: 46 XX.

Вопросы:

1. Каков ваш предположительный диагноз?
2. По какому типу наследуется данное заболевание?
3. Какая причина нарушения внутриутробного формирования наружных половых органов у девочки?
4. Какие клинические проявления данной патологии будут отмечаться при несвоевременной диагностике?
5. Какими гормональными препаратами проводится заместительная терапия?
6. Какие возможные осложнения при неадекватно подобранной заместительной терапии?
7. Как осуществляется диспансерное наблюдение детей с данной патологией?
8. Какая вероятность рождения в этой семье в последующем больного ребенка?

Ответы

1. Диагноз: врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром), сольтеряющая форма.
2. Диагноз: врожденный гипотиреоз.
3. Диагноз: врожденный гипотиреоз. Сопутствующий: энцефалопатия новорожденного, синдром угнетения. Неонатальная желтуха. Крупный к сроку гестации.
4. Диагноз: врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром), вирильная форма.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Врожденный гипотиреоз у детей (ранняя диагностика и лечение) : метод. рек. / Ин-т клинич. эндокринологии ЭНЦ РАМН ; сост. О. Б. Безлепкина [и др.] ; под ред. И. И. Дедова. М., 1999. 21 с.*
2. *Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение) : пособие для врачей / В. А. Петеркова [и др.]. М. : Медицина, 2003. С. 19–44.*
3. *Курек, В. В. Глюкокортикоиды в лечении критических состояний : пособие для врачей / В. В. Курек, А. Е. Кулагин. Минск : ДокторДизайн, 2010. 68 с.*
4. *Детская эндокринология : рук. для врачей / под ред. И. И. Дедова, В. А. Петерковой. М. : Практика, 2006. 589 с.*
5. *Евсюкова, И. И. Профилактика нарушений адаптации и выхаживание новорожденных, родившихся от матерей, больных сахарным диабетом / И. И. Евсюкова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 1994. Т. 39. № 6. С. 13–17.*
6. *Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / под ред. А. Г. Гилман. М. : Практика, 2006. 1648 с.*
7. *Клинический протокол диагностики, лечения и диспансерного наблюдения детского населения с заболеванием первичный врожденный гипотиреоз : утв. приказом М-ва здравоохранения Республики Беларусь 07.08.2009 г. № 781. Минск, 2009. С. 81–85.*
8. *Молекулярная эндокринология : фундаментальные исследования и их отражение в клинике : пер. с англ. / под ред. Б. Д. Вантрауба. М. : Медицина, 2003. 493 с.*
9. *Неонатальный сахарный диабет / А. В. Солнцева [и др.] // Здравоохранение. 2010. № 3. С. 70–73.*
10. *Неонатология : нац. рук. / А. Г. Антонов [и др.] ; под ред. Н. Н. Володина. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с.*
11. *Неонатология : учеб. пособие для студ. вузов / Н. Н. Володин [и др.] ; под ред. Н. Н. Володина, В. Н. Чернышева, Д. Н. Дегтярева. М. : Академия, 2005. 448 с.*
12. *Ферсмольд, Х. Основные положения неонатологии : пер. с нем. / Х. Ферсмольд. Берлин : [б. и.], 1997. 182 с.*
13. *Патологии у новорожденных детей : учеб. пособие / Р. А. Авдеева [и др.]. Ростов н/Д ; Красноярск : Феникс, 2007. 200 с.*
14. *Скородок, Ю. Л. Влияние сроков начала заместительной терапии врожденного гипотиреоза на интеллектуальное развитие детей / Ю. Л. Скородок, В. В. Платонов, Л. Б. Павлова // Вопр. практ. педиатрии. 2009. Т. 4. № 4. С. 92–93.*
15. *Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / С. Д. Арапова [и др.] ; под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М. : Литтера, 2006. 582 с.*
16. *Солнцева, А. В. Врожденная гиперплазия надпочечников у детей : дефицит 21-гидроксилазы : учеб.-метод. пособие / А. В. Солнцева. Минск : БГМУ, 2009. 21 с.*
17. *Физиология эндокринной системы : пер. с англ. / Р. Дж. Очус [и др.] ; под ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. М. : Бином, 2008. 490 с.*
18. *Шабалов, Н. П. Неонатология : учеб. пособие : в 2 т. / Н. П. Шабалов. М. : МЕДпресс-информ, 2004. Т. 1. 607 с. ; Т. 2. 640 с.*
19. *Эндокринология : пер с англ. / под ред. Н. Лавина. М. : Практика, 1999. 1128 с.*
20. *Avery's Neonatology : pathophysiology and management of the newborn / ed. by M. G. MacDonald [et al.]. 6th ed. New-York, 2005. 1286 p.*

21. *Cowett, R. M.* Neonatal glucose metabolism : differential diagnoses, evaluation, and treatment of hypoglycemia / R. M. Cowett, J. L. Loughhead // Neonatal Netw. 2002. Vol. 21. № 4. P. 9–19.
22. *Concensus* statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Pediatric Endocrine and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society / P. E. Cloyton [et al.] // Horm. Res. 2002. Vol. 58. № 4. P. 188–195.
23. *Ranke, M. B.* Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents / M. B. Ranke. Leipzig : Heidelberg, 1996. 448 p.
24. *Sperling, M. A.* Pediatric Endocrinology / M. A. Sperling. New-York : Alan R. Liss, 2002. 796 p.
25. *Эндокринные болезни в Интернете* [Электронный ресурс]. 2009. Режим доступа : <http://www.endocrine.ru>. Дата доступа : 10.07.2010.
26. *Эндокринологический научный центр* [Электронный ресурс]. 2009. Режим доступа : <http://www.endocrincentr.ru>. Дата доступа : 07.11.2009.
27. *Русский медицинский сервер* [Электронный ресурс]. 2009. Режим доступа : <http://www.rusmedserv.com//endocrinology>. Дата доступа : 07.11.2009.
28. *Русский медицинский сервер* [Электронный ресурс]. 2009. Режим доступа : <http://www.rusmedserv.thyronet.ru>. Дата доступа : 07.11.2009.
29. *Thyroid Disease Treatment* [Электронный ресурс]. 2009. Режим доступа : <http://www.clinthyroid.ru>. Дата доступа : 10.07.2010.

Хромосомные болезни с эндокринными нарушениями

Болезнь	Хромосомная аномалия	Эндокринные нарушения
Синдром Дауна	Трисомия по 21-й хромосоме	Первичный гипогонадизм, гипотиреоз или тиреотоксикоз
Синдром Тернера	45 X и другие варианты	Первичный гипогонадизм, гипотиреоз, СД
Синдром Клайн-фельтера	47 XXУ и другие варианты	Первичный гипогонадизм, СД
Трисомия по 13-й хромосоме	Трисомия по 13-й хромосоме	Гипопитуитаризм, вторичный гипогонадизм
Трисомия по 18-й хромосоме	Трисомия по 18-й хромосоме	Гипоплазия ЩЖ или надпочечников (в редких случаях)
Триплоидия	Модалное число хромосом 69	Гипоплазия надпочечников
Синдром Вольфа–Хиршхорна	del(4p)	Первичный гипогонадизм
Делеция короткого плеча 18-й хромосомы	del(18p)	Гипопитуитаризм с голопрозэнцефалией, изолированная голопрозэнцефалия
Синдром WAGR	del(11p13)	Нарушения половой дифференцировки (наружные половые органы промежуточного типа), гонадобластома
Синдром Беквита–Видеманна	Перестройки 11-й хромосомы в районе 11pter-p15.4	Гипогликемия, опухоли надпочечников и других эндокринных желез
Синдром Прадера–Вилли	del (15q11–13) у 50 % больных	Вторичный гипогонадизм, СД, ожирение
Редко встречающиеся трисомии или моносомии у больных с мозаицизмом	—	Задержка роста, первичный гипогонадизм, другие нарушения

Степени вирилизации наружных гениталий у ребенка с гермафродитизмом по шкале Прадер (Prader)

Для каждой степени характерны следующие клинические проявления:

- 1-й — гипертрофия клитора, нормальный вход во влагалище;
- 2-й — гипертрофия клитора, частичное сращение больших половых губ;
- 3-й — сформированная головка клитора, урогенитальный синус;
- 4-й — пенисообразный клитор с фиксацией к промежности. Урогенитальный синус открывается на стволе (иногда регистрируются в мужском паспортном поле с диагнозом гипоспадия, крипторхизм);
- 5-й — пенисообразный клитор, пинеальная уретра, мошонкообразные половые губы (регистрируются в мужском поле с диагнозом двусторонний крипторхизм).

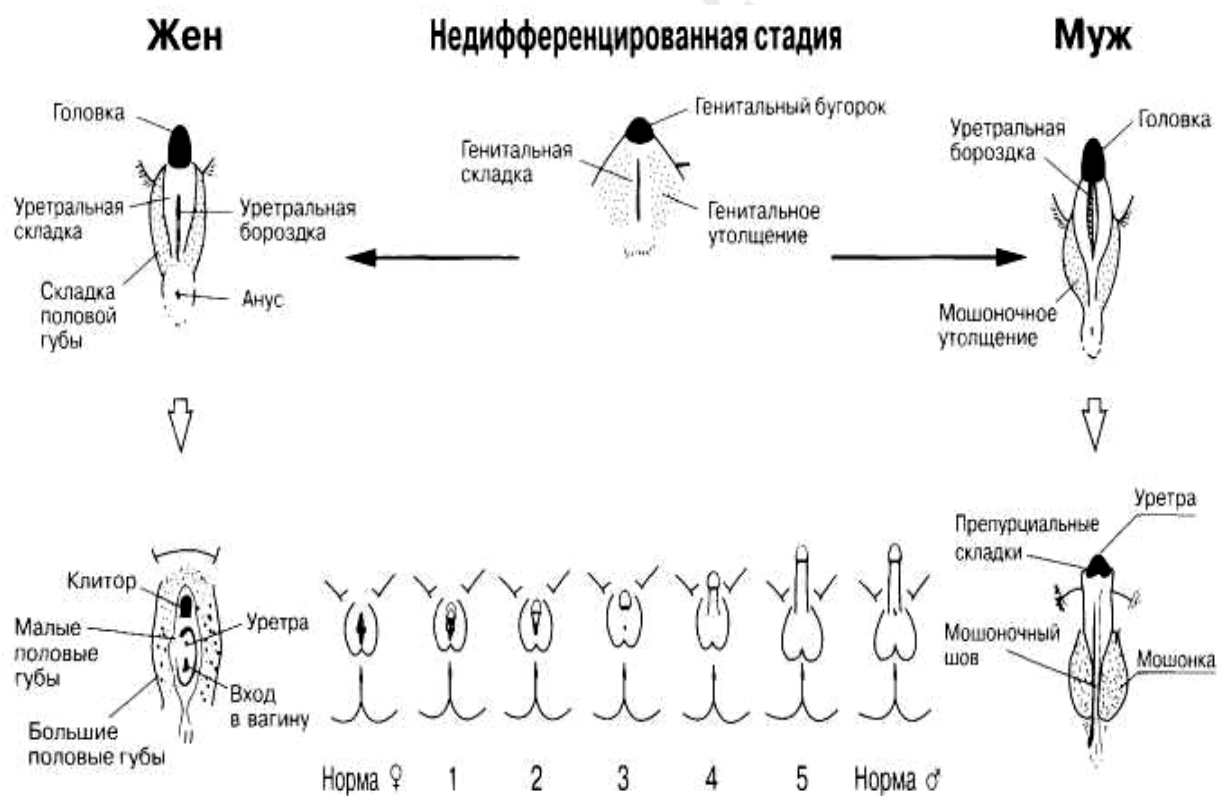


Рис. Шкала вирилизации по Prader

**Клиническая классификация неонатальных гипогликемий
(Cornblath & Schwartz, 1993)**

1. Ранняя неонатальная гипогликемия (первые 6–12 ч жизни).

Группа риска: дети с задержкой внутриутробного развития, от матерей с СД, тяжелой гемолитической болезнью новорожденных или асфиксией.

2. Классическая транзиторная гипогликемия (12–48 ч жизни).

Группа риска: недоношенные, дети с задержкой внутриутробного развития, близнецы, полицитемия.

3. Вторичная гипогликемия (независимо от возраста).

Группа риска: дети, у которых наблюдаются нарушения температурного режима, внезапное прекращение инфузий глюкозы, кровоизлияния в надпочечники, поражения нервной системы, сепсис; дети, матери которых перед родами принимали антидиабетические препараты, глюкокортикоиды, салицилаты.

4. Персистирующая гипогликемия (после 7 сут жизни).

Причины:

а) дефицит гормонов:

- гипопитуитаризм;
- дефицит глюкагона;
- дефицит гормона роста;
- дефицит кортизола;
- сниженная чувствительность к АКТГ;

б) гиперинсулинизм:

- синдром Беквита–Видеманна;
- гиперплазия или аденома клеток островков;
- синдром «дизрегуляции» β -клеток (низидиобластоз);

в) болезни, связанные с нарушением синтеза аминокислот:

- болезнь кленового сиропа;
- метилмалоновая ацидемия;
- пропионовая ацидемия;
- тирозинемия;

г) болезни, связанные с нарушением окисления жирных кислот:

– дефицит дегидрогеназы ацетилкоэнзима А длинно- и короткоцепочечных жирных кислот;

д) болезни, связанные с нарушением образования глюкозы печенью:

- гликогенная болезнь I типа (дефицит глюкозо-6-фосфатазы);
- галактоземия;
- дефицит гликоген-синтетазы;
- дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Функциональные особенности эндокринной системы плода и новорожденного	3
Гормональное обеспечение ранней неонатальной адаптации	5
Врожденные и перинатальные заболевания щитовидной железы	8
Врожденный гипотиреоз	9
Транзиторный гипотиреоз	17
Врожденный тиреотоксикоз	18
Врожденные и перинатальные заболевания паращитовидных желез	20
Врожденный гипопаратиреоз	20
Транзиторный гипопаратиреоз	20
Врожденный гиперпаратиреоз	21
Транзиторный гиперпаратиреоз	21
Неонатальный сахарный диабет	21
Гиперинсулинизм	24
Врожденные и перинатальные болезни надпочечников	27
Первичная надпочечниковая недостаточность	29
Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)	30
Врожденная гипоплазия надпочечников	39
Изолированная недостаточность глюкокортикоидов	39
Изолированная недостаточность минералокортикоидов	40
Вторичная надпочечниковая недостаточность (дефицит адренокортикотропного гормона)	40
Принципы заместительной терапии надпочечниковой недостаточности ..	41
Синдром новорожденного от матери с сахарным диабетом	43
Сахарный диабет матери и изменения в организме плода	43
Классификация	44
Диабетическая эмбриопатия	45
Диабетическая фетопатия	45
Тесты	49
Ситуационные задачи	55
Литература	59
Приложение 1	61
Приложение 2	62
Приложение 3	63