

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Кафедра педиатрии

С. К. Лозовик, Ж. П. Кравчук, А. И. Зарянкина

ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Учебно-методическое пособие
для студентов 4–6 курсов медицинских университетов,
врачей-стажеров, клинических ординаторов

Гомель 2007

УДК 616.43-053.2

ББК 54.15

Л 72

Авторы:

С. К. Лозовик, Ж. П. Кравчук, А. И. Зарянкина

Рецензенты:

кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии, Гомельского государственного медицинского университета **А. А. Козловский**;
главный педиатр управления здравоохранения Гомельского облисполкома
В. И. Кривицкий

Лозовик, С. К.

Л 72 Эндокринные заболевания у детей раннего возраста: учеб.-метод. пособие для студентов 4–6 курсов медицинских университетов, врачей-стажеров, клинических ординаторов / С. К. Лозовик, Ж. П. Кравчук, А. И. Зарянкина. — Гомель: УО «Гомельский государственный медицинский университет», 2007. — 28 с.

ISBN 978-985-506-074-2

В учебно-методическом пособии представлены анатомо-физиологические особенности щитовидной железы и надпочечников; причины развития, клинические проявления, подходы к диагностике и лечению врожденного гипотиреоза и врожденной дисфункции коры надпочечников.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом УО «Гомельский государственный медицинский университет» 29 июня 2007 г., протокол № 5.

УДК 616.43-053.2

ББК 54.15

ISBN 978-985-506-074-2

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2007

ВВЕДЕНИЕ

Эндокринная система является одной из важнейших регулирующих систем организма. На рост и развитие плода существенное влияние оказывают гормоны материнского организма, а после рождения ребенок продолжает получать гормоны с молоком матери. Но уже в период эмбрионального развития начинают функционировать некоторые эндокринные железы ребенка (кора надпочечников, щитовидная железа, гипофиз). Активность желез эндокринной системы, влияние гормонов на рост и развитие ребёнка в разные возрастные периоды неравномерны. Щитовидная железа усиленно функционирует в первые 2–2,5 года жизни. Действие передней доли гипофиза становится особенно заметно у детей 6–7 лет. В препубертатном периоде вновь возрастает функциональная активность щитовидной железы и гипофиза, основное влияние на рост и развитие организма оказывают гормоны половых желез.

Неблагоприятное течение беременности, экологическое неблагополучие снижают резервные возможности эндокринной системы ребенка и способствуют росту эндокринных заболеваний. Педиатрам, врачам-специалистам, работающим с детьми, необходимо знать эндокринную патологию для своевременной диагностики и адекватного лечения. Ведь при эндокринных заболеваниях только рано начатая заместительная терапия гормональными препаратами позволит сохранить качество жизни наших пациентов.

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа развивается на 3-й неделе эмбриогенеза. Дифференцировка ее ткани начинается с 9–10-й недели, на 14-й неделе в фолликулах железы обнаруживается коллоид (к моменту появления коллоида щитовидная железа способна поглощать йод). К 4-му месяцу внутриутробной жизни щитовидная железа сформирована структурно и функционально активна.

Щитовидная железа новорожденного имеет подковообразную форму, дольчатое строение, консистенция ее мягкая, поверхность гладкая. У детей раннего возраста размеры фолликулов относительно небольшие. С течением времени количество коллоида в них нарастает, увеличивается дольчатость железы.

Щитовидная железа продуцирует гормоны: трийодтиронин (T_3), тироксин (T_4), тиреокальцитонин. Выделение тироксина и трийодтиронина стимулирует тиреотропный гормон передней доли гипофиза (ТТГ). Тироксин и трийодтиронин оказывают многогранное действие на процессы обмена веществ. Уровень тиреоидных гормонов у здоровых новорожденных выше, чем у детей более старшего возраста. Усиленное функционирование щитовидной железы начинается с 5–6 месяцев, ведущая роль ее сохраняется до 2–2,5 лет и вновь возрастает в препубертатном периоде.

Этапы синтеза гормонов

Выделяют 5 основных этапов синтеза тиреоидных гормонов (на каждом из которых возможен метаболический блок):

1 этап — накопление йода (йодная помпа)

Йод в виде органических и неорганических соединений поступает в желудочно-кишечный тракт с пищей и питьевой водой. Йод всасывается в кишечнике в форме йодидов, которые с током крови достигают щитовидной железы, где происходит их концентрация.

2 этап — йодид + пероксидаза → атомарный йод

Для синтеза тиреоидных гормонов йодид должен быть окислен до активной формы при помощи фермента йодпероксидазы (пероксидазы) и перекиси водорода.

3 этап — атомарный йод + тирозин → монойодтирозин (МИТ) или дийодтирозин (ДИТ)

Активированный йодид (атомарный йод) способен йодировать молекулу тирозина с образованием МИТ или ДИТ. Процесс образования МИТ и ДИТ происходит на боковых цепях молекулы тиреоглобулина.

4 этап — процесс конденсации

МИТ+ДИТ



трийодтиронин (T_3)

ДИТ+ДИТ



тироксин (T_4)

В заключительной стадии гормоносинтеза МИТ и ДИТ под влиянием окислительных ферментов конденсируются с образованием биологически активных тиреоидных гормонов. Образовавшиеся таким образом на молекуле тиреоглобулина T_3 и T_4 перемещаются в просвет фолликула, где и накапливаются.

5 этап — отщепление протеазами от тиреоглобулина и перенос в кровь активных T_3 и T_4

В процессе гидролиза тиреоглобулина наряду с T_3 и T_4 происходит высвобождение МИТ и ДИТ, которые подвергаются дейодированию под действием йодтирозиндейодазы. Высвободившийся йодид вновь используется щитовидной железой в биосинтезе тиреоидных гормонов.

Каждый этап синтеза гормонов контролируется наличием и достаточной активностью соответствующих ферментов. Мутации генов, ответственных за образование этих ферментов, неминуемо приводят к дисфункции щитовидной железы вследствие недостаточного или аномального гормонопоэза. Отличительной особенностью таких вариантов гипотиреоза является увеличение щитовидной железы как результат ответной реакции органа на гиперстимуляцию его тиротропином, поскольку механизм обратной связи сохранен.

Нарушения функции щитовидной железы у детей проявляются в виде эндемического зоба, диффузного токсического зоба, злокачественных опухолей, гипотиреоза.

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — заболевание, обусловленное абсолютным или относительным дефицитом тиреоидных гормонов. Его популяционная частота составляет 1:3000–4000. ВГ является самой частой из предотвратимых причин умственной отсталости. Частота врожденного гипотиреоза повышена при моногенных и хромосомных заболеваниях. Единственный способ предотвратить умственную отсталость — рано начатое лечение.

Этиология

1. Связанный с тиреоидной патологией (первичный гипотиреоз):
 - дефекты развития (тиреоидный дисгенез);
 - тиреоидный агенез (атиреоз);
 - гипоплазия щитовидной железы;
 - эктопия щитовидной железы.
2. Врожденные нарушения биосинтеза тиреоидных гормонов, связанные с экстратиреоидными аномалиями.
3. Гипоталамо-гипофизарные нарушения (третичный-вторичный гипотиреоз):
 - нарушение тиреоидной чувствительности к ТТГ;

- периферическая резистентность к тиреоидным гормонам;
- генерализованная тканевая резистентность;
- экстрагипофизарная резистентность;
- изолированная гипофизарная резистентность.

В большинстве случаев ВГ является первичным, обусловленным внутриутробным нарушением развития щитовидной железы: эктопия наблюдается в 40–60% случаев, аплазия — в 20–30%.

Нарушение синтеза тиреоидных гормонов является этиологическим фактором в 10–25% случаев.

Причиной вторичного-третичного гипотиреоза могут быть родовая травма, менингоэнцефалит, опухолевый процесс и т.д. Симптом гипотиреоза при этих заболеваниях (вторичном и третичном гипотиреозе) часто сочетается с нарушениями роста и поражением центральной нервной системы и не является самостоятельным заболеванием.

Абсолютный дефицит тиреоидных гормонов наблюдается при агенезии щитовидной железы. Отсутствие гормонопоза отмечается также и при нечувствительности интактной щитовидной железы к тиреотропному гормону (ТТГ) или недостаточной продукции последнего.

Относительный дефицит тиреоидных гормонов может возникать при нарушениях рецепции, а также в случае синтеза аномальных йодпротеинов.

Дефицит тиреоидных гормонов обуславливает выраженные изменения метаболизма белков, жиров и углеводов, что приводит к нарушениям дифференцировки мозга (необратимые изменения мозга, если лечение начато после 4–6 недельного возраста) и интеллекта. Снижение синтеза белка, образования энергии, накопление в тканях муцина способствуют замедлению роста и дифференцировки скелета, снижению функции гладких и скелетных мышц, кроветворной системы, эндокринных желез, гуморального и клеточного звеньев иммунитета.

Клиника

Клинически как абсолютный, так и относительный дефицит гормонов щитовидной железы проявляется однотипно, но с различной степенью тяжести — от легких малосимптомных форм до развернутой картины микседемы, умственной отсталости. Наиболее типичными клиническими признаками врожденной гипофункции являются: задержка физического, психомоторного развития и темпов оссификации. При этом размеры железы могут варьировать от аплазии до зоба больших размеров.

Заболевание может быть заподозрено по анамнезу:

- наличие заболеваний щитовидной железы у матери;
- вялое шевеление плода во время беременности;
- склонность к перенашиванию (срок гестации 41–42 нед.);

по характерным клиническим симптомам в периоде новорожденности — ранние признаки:

- большая масса тела при рождении (3800–4200г и более);
- позднее отпадение пуповины;
- позднее отхождение мекония;
- затажная желтуха новорожденных;
- вялые, много спят, отсутствует интерес к окружающим;
- мышечная гипотония;
- мало кричат, тембр голоса грубый;
- снижение аппетита, вялость при сосании;
- большой живот, пупочная грыжа;
- метеоризм, запоры;
- большой язык (макроглоссия), рот полуоткрыт;
- нарушение носового дыхания, кратковременные приступы удушья;
- кожные покровы холодные (особенно конечности), мраморные, сухие;
- характерен отек наружных половых органов и конечностей;
- анемия, эозинофилия, гиперхолестеринемия;
- брадикардия, может быть шум в сердце и глухость сердечных тонов.

Поздние признаки:

- отставание физического и психического развития;
- позднее закрытие родничков;
- позднее прорезывание зубов и их смена;
- снижение слуха;
- мышечная гипотония;
- кожа сухая, шершавая, мало потеет;
- волосы жесткие, ломкие, низкий рост волос;
- брадикардия, снижение систолического и пульсового давления;
- вторичные половые признаки отсутствуют или запаздывают;
- задержка появления точек окостенения.

Развернутая картина заболевания проявляется лишь через несколько месяцев, что затрудняет раннюю диагностику. При клиническом обследовании детей в возрасте 4–6 недель признаки ВГ выявляются лишь у 10%.

У детей старше 2–3 месяцев (при отсутствии адекватной терапии) отмечаются следующие клинические проявления: кожа сухая с элементами шелушения, дистрофические изменения волос и ногтей, стридор и грубый голос (вследствие слизистого отека гортани и голосовых связок), узкие глазные щели и приоткрытый рот, задержка физического и психомоторного развития.

Патогномоничным признаком ВГ является резко выраженная задержка оссификации: большие размеры родничков, зачастую открыты черепные швы, недоразвитие тазобедренных суставов. В дальнейшем — позднее закрытие швов и большого родничка, запаздывание сроков прорезывания молочных и постоянных зубов. Дефицит гормонов приводит к неравномерности роста костей, что проявляется относительным укорочением ко-

нечностей и шеи при крупном черепе с широким переносом. Выражены мышечная гипотония, диастаз прямых мышц передней брюшной стенки и увеличение размеров живота, часто — пупочные грыжи. Рост детей задержан с первых месяцев жизни, масса тела по отношению к росту избыточна за счет слизистого отека. С возрастом степень задержки роста и созревания скелета становится более выраженной. Пубертация поздняя, при отсутствии лечения может самостоятельно не наступать.

Сердечно-сосудистая система реагирует на дефицит тиреоидных гормонов брадикардией, дистрофическими изменениями в миокарде. У больных с ВГ имеются характерные **ЭКГ-признаки**:

- брадикардия;
- снижение вольтажа;
- блокады (внутрипредсердная, атриовентрикулярная, внутрижелудочковая);
- удлинение электрической систолы;
- нарушение обменных процессов в миокарде.

Наиболее чувствительна к дефициту тиреоидных гормонов центральная нервная система (ЦНС). С первых дней жизни появляется вялость, сонливость, снижение аппетита, вялое сосание, замедленная реакция на внешние раздражители. Отчетливо выражена гипорефлексия, в связи с которой удлинение времени ахиллова рефлекса считают достаточно значимым диагностическим критерием. Вегетативные нарушения сводятся к уже описанным ранее брадикардии и дыхательным расстройствам, а также проявляются хроническими запорами, метеоризмом, нарушением терморегуляции.

В организме снижены окислительные процессы, нарушены белковый, жировой, углеводный, водно-электролитный и витаминный обмены. Расстроены не только анаболические, но и катаболические процессы. Дети с ВГ склонны к гипогликемии и уплощению гликемических кривых. Синтез, обмен и особенно выделение холестерина с желчью понижены (повышение содержания холестерина в крови нередко предшествует появлению клинических симптомов!). Изменение картины крови прежде всего проявляется анемией. Неспецифичность ранних клинических проявлений у детей первых месяцев жизни, а также возможность лёгких и стёртых форм ВГ требуют обязательного использования лабораторных методов диагностики.

Диагностика, дифференциальная диагностика

Единственный метод ранней диагностики ВГ — **скрининг новорожденных**.

В Республике Беларусь существует программа по неонатальной диагностике ВГ. При ВГ выявляются все характерные признаки заболевания, при котором необходимо и оправдано обязательное проведение скрининга:

1. ВГ довольно распространенное заболевание. В Беларуси встречается с частотой 1:4000 новорожденных;

2. задержку умственного развития можно предотвратить только при ранней диагностике заболевания (в течение первых дней жизни);

3. в неонатальном периоде клиника неспецифична, специфические симптомы развиваются позднее;

4. существуют скрининговые тесты, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью;

5. терапия заболевания сравнительно проста, недорога и высокоэффективна;

6. существует возможность эффективной пренатальной диагностики.

Систематический неонатальный скрининг позволил выявить ряд транзиторных дисфункций щитовидной железы и особенностей ее регуляции в неонатальном периоде.

Концентрацию ТТГ и T_4 определяют из элюата цельной крови, наносимой на фильтровальную бумагу на 1–6-й день жизни ребенка. Часто рекомендуют 3–7 день из-за высокого уровня ложноположительных результатов и повторение исследования через несколько недель.

Низкий уровень T_4 является точным индикатором недостаточности тиреоидных гормонов в крови. Определение только T_4 позволяет диагностировать первичный гипотиреоз, недостаточность T_4 -связывающих глобулинов и гипертироксинемию. Можно не диагностировать компенсированный первичный гипотиреоз с (суб)нормальным уровнем T_4 и значительно повышенным уровнем ТТГ (часто встречается при эктопии щитовидной железы — одной из самых частых форм ВГ). Определение только ТТГ указывает на наличие манифестного или компенсированного первичного гипотиреоза, являющегося причиной потенциального повреждения головного мозга при ВГ. Можно не диагностировать наличие вторичного и третичного гипотиреоза; первичный гипотиреоз с отсроченным повышением уровня ТТГ; аномалии T_4 -связывающего глобулина и гипертироксинемию.

Таким образом, первичный скрининг предусматривает определение уровня ТТГ и T_4 , как метод выбора ранней диагностики гипотиреоза.

Транзиторные неонатальные нарушения функции щитовидной железы, выявляемые при проведении скрининга исчезают в течение нескольких дней или недель, спонтанно или после кратковременной терапии, в основном выявляются у недоношенных:

- транзиторный первичный гипотиреоз;
- транзиторная гипертироксинемия;
- транзиторная гипотироксинемия;
- синдром низкого T_3 .

Транзиторная гипотироксинемия выявляется у 50% детей, родившихся до 30 недели гестации. Снижение T_4 на фоне нормального или пониженного ТТГ расценивается как проявление транзиторного гипоталамического гипотиреоза и заместительной терапии не требует.

Транзиторный гипотиреоз и гипертироксинемия развивается в районах эндемичных по зобу. Дисбаланс тиреоидных гормонов в критические периоды для формирования головного мозга может быть причиной ментальных нарушений, длительно сохраняющаяся дисфункция щитовидной железы может привести к развитию гипотиреоза. Риск развернутого гипотиреоза повышается с увеличением степени недоношенности ребенка. Транзиторное повышение уровня ТТГ при нормальной концентрации T_4 встречается в регионах с умеренной йодной недостаточностью.

Схема последовательности скрининга на наличие врожденного гипотиреоза

2–6 день жизни

Образец крови (в виде пятна) в течение суток направляется (по почте) в г. Минск, РНПЦ «Мать и дитя», клинико-диагностическое лабораторное отделение (генетика).

ТТГ пятна крови (мЕД/мл сыворотки):

- ТТГ 20 – 50 мЕД/мл → повторное контрольное исследование;
- ТТГ > 50 мЕД/мл → повторное контрольное исследование;
- ТТГ > 100 мЕД/мл + $T_4 < 64$ нмоль/л → безотлагательное проведение терапии L – тироксином + исследования по следующей схеме:

- анамнез;
- клинические данные;
- костный возраст;
- УЗИ щитовидной железы;
- сцинтиграфия щитовидной железы;
- ТТГ – T_4 – T_3 – Tg;
- йодурия? (мать – новорожденный).

Скрининговое исследование должно быть проведено в течение первых 14 дней для решения вопроса о необходимости заместительной терапии и последующего углубленного обследования.

Гипотиреоз как синдром встречается при различных моногенных и хромосомных заболеваниях (таблица 1).

Синдром Хоффмана

Синдром Хоффмана (синдром Кохер-Дебре-Семилайна) — гипотиреоз с мышечной гипертрофией. Гипотиреоз тяжелый или средней тяжести, обусловлен гипоплазией щитовидной железы. У больных отмечается увеличение мышечной массы без нарастания мышечной силы. Гистологические и электромиографические исследования не выявляют патологии мышечных волокон. У ряда больных найдено повышение активности креатинфосфокиназы, которое нормализуется на фоне терапии тиреоидными гормонами одновременно с уменьшением мышечной гипертрофии.

Таблица 1 — Классификация моногенных и хромосомных заболеваний, протекающих с синдромом гипотиреоза

Заболевание	Тип наследования
<p>1. Моногенные синдромы</p> <p>а) гипотиреоз без зоба</p> <ul style="list-style-type: none"> • дисгенезия щитовидной железы • синдром Хоффмана • нечувствительность к ТТГ • изолированная недостаточность ТТГ • гипофизарный нанизм • синдром Йохансон-Близзара <p>б) гипотиреоз с зобом</p> <ul style="list-style-type: none"> • дефект транспорта йода; • дефект органификации и синдром Пендреда; • дефект комплексования и синдром Холандера; • дефект дейодинации; • образование аномальных йодпротеинов; • снижение активности протеазы щитовидной железы 	<ul style="list-style-type: none"> •спорадически, АР, АД • АР • АР • АР • спорадически, АР, Хр • АР • АР • АР • АД • АР или Хр
<p>2. Хромосомные синдромы</p> <ul style="list-style-type: none"> • болезнь Дауна • синдром Шерешевского-Тернера 	

Примечание. АД — аутосомно-доминантный тип наследования; АР — аутосомно-рецессивный тип наследования; Хр — х-сцепленный рецессивный тип наследования.

Синдром Йохансон-Близзара

Синдром Йохансон-Близзара — гипотиреоз, аплазия крыльев носа, отсутствие постоянных зубов, глухота, нарушение всасывания в кишечнике, атрезия ануса. Гипотиреоз обусловлен гипоплазией щитовидной железы. Морфологическое исследование ткани железы выявляет крупные фолликулы, заполненные коллоидом. Уменьшена продукция всех панкреатических ферментов — амилазы, липазы, трипсина. Лечение тиреоидными препаратами, а также заместительная терапия панкреатином малоэффективны.

Синдром Пендреда

Синдром Пендреда — гипотиреоз, зоб, глухота. В основе гипотиреоза лежит дефект пероксидазы, т.о. способность железы захватывать йод сохранена и даже компенсаторно повышена, но она не способна удерживать его, т.к. йод не включается в молекулу тиреоглобулина. Глухота обусловлена дефектом развития улитки — атрофией кортиева органа. Тяжесть поражения колеблется от лёгкой тугоухости до полной двусторонней глухоты.

Синдром Холандера

Синдром Холандера — субклинический гипотиреоз (дефект связывания МИТ и ДИТ в Т₃, ДИТ и ДИТ в Т₄), зоб, глухота. Захват и органификация йода железой сохранены или даже ускорены, но дальнейший синтез гормонов в молекуле тиреоглобулина не происходит. В железистой ткани накапливается МИТ и ДИТ. Уровни Т₃ и Т₄ незначительно снижены, уровень ТТГ повышен.

Лечение

Лечение гипотиреоза должно быть комплексным.

Режим по возрасту с достаточным пребыванием на свежем воздухе.

Полноценное питание, богатое витаминами и микроэлементами, с ограничением жиров и общей калорийности пищи.

Основа лечения — заместительная терапия тиреоидными гормонами пожизненно. В настоящее время препаратом выбора для детей является L-тироксин (левотироксин натрий)

Левотироксин натрий — 50, 100 мкг в 1 таблетке.

Фармакологическое действие

Препарат гормонов щитовидной железы. Синтетический левовращающий изомер тироксина. В малых дозах обладает анаболическим действием. В средних дозах стимулирует рост и развитие, повышает потребность тканей в кислороде, стимулирует метаболизм белков, жиров и углеводов, стимулирует деятельность сердечно-сосудистой системы и ЦНС. В больших дозах угнетает выработку тиреотропный-релизинг гормон гипоталамуса и ТТГ гипофиза.

Показания:

- первичный и вторичный гипотиреоз;
- смешанный зоб;
- комплексное лечение токсического зоба и аутоиммунных тиреоидитов, эутиреоидной гиперплазии щитовидной железы;
- профилактика рецидивов после оперативного лечения узловых и злокачественных новообразований щитовидной железы;
- кретинизм.

Особые указания

У детей применение слишком высоких начальных доз может привести к нарушениям функции почек. У детей с судорожными припадками возможно их учащение.

Суточные дозы тироксина (таблица 2).

Тироксин принимают натощак 1 раз в день за 30–40 минут до завтрака, запивая водой. У детей грудного возраста можно делить суточную дозу на 2 приема (давать между кормлениями, так как смешивание тироксина с белками пищи снижает его биодоступность на 10%). Дети требуют для

компенсации тиреоидной недостаточности больших доз гормонов (на первом году 6–8 до 10 мкг/кг/сут.; затем потребность снижается до 2–3 мкг/кг/сут. у детей старше 12 лет). Доза должна быть оптимальной, подбирается индивидуально эндокринологом.

Таблица 2 — Лечение гипотиреоза у детей

Возраст	Доза тироксина	
	доношенные дети, мкг	преждевременно родившиеся, мкг
1–6 мес.	25–50	10
7–12 мес.	50–75	8
1–5 лет	75–100	75–100
6–12 лет	100–150	100–150
Старше 12 лет	150 и >	150 и >

Средства, влияющие на тканевой обмен (глутаминовая кислота, церебролизин); центральную нервную систему (энцефабол, аминалон, пирацетам).

Витаминотерапия (ретинол, пиридоксин, цианокобаламин, аскорбиновая кислота и др.).

Глюкокортикоиды (гидрокортизон) парентерально при гипотиреоидной коме, оперативных вмешательствах.

По показаниям сердечные средства, небольшие дозы диуретиков, антианемические препараты.

ЛФК, массаж, водные процедуры.

Лечение больных с ВГ осуществляется совместно с психоневрологом. Большое значение имеет педагогическое воспитание в семье.

Результаты лечения во многом зависят от срока заболевания, степени гипофункции щитовидной железы, возраста больного к началу лечения и адекватности заместительной терапии.

Диспансерное наблюдение

Группа здоровья — пятая (инвалид детства). Диспансерное наблюдение пожизненно эндокринологом. При подборе дозы тиреоидных гормонов эндокринолог осматривает 1 раз в 7–10 дней, определение ТТГ, FT₄ 1 раз в месяц. В последующем осмотры до 1 года — 1 раз в месяц, при стойком эутиреозе до 3 лет 1 раз в 3 месяца, затем 2 раза в год. Уровень ТТГ, FT₄ до 6 лет определяют 1 раз в 6 месяцев, после 6 лет 1 раз в год. Общий анализ крови 1 раз в 6 месяцев, при анемии — по мере необходимости. ЭКГ — 2 раза в год. «Костный возраст» ребенка, функциональные пробы — по необходимости.

Критерии оценки эффективности динамического наблюдения: полное устранение клинических симптомов заболевания, нормализация ТТГ и уровня тиреоидных гормонов; соответствующее возрасту физическое, психическое и половое развитие.

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Надпочечники располагаются в забрюшинной клетчатке над верхними полюсами почек. Закладываются на 22–25-й день эмбрионального периода. Масса и размеры надпочечников зависят от возраста. У 2-месячного плода масса надпочечников равна массе почки, у новорождённого их величина составляет 1/3 размера почки. После рождения (на 4-м месяце) масса надпочечников уменьшается наполовину; после года она начинает вновь постепенно увеличиваться.

В надпочечниках различают **2 слоя**, или вещества: **корковое** (75–80%) и **мозговое** (20–25%).

Гистологически в коре надпочечников различают **3 зоны**: **клубочковую**, вырабатывающую **минералокортикоиды** (преимущественно **альдостерон**), **пучковую** — **глюкокортикоиды** (**кортизол**), **сетчатую** — **андрогены**.

Формирование коры надпочечников продолжается до 10–12 лет.

Мозговое вещество продуцирует **катехоламины**: **адреналин** (80–90%), **норадреналин** (10–20%), **допамин** (1–2%).

На функцию коркового вещества большое влияние оказывают многочисленные внешнесредовые факторы (температура, физические и психические нагрузки), в ответ на которые развивается «общий адаптационный синдром». Глюкокортикоиды вместе с катехоламинами поддерживают нормальное артериальное давление крови. Альдостерон участвует в поддержании водно-солевого гомеостаза. Андрогены коры надпочечников активно выделяются в кровь, особенно у девочек в периоде полового созревания. При гиперфункции сетчатой зоны надпочечников основные симптомы адреногенитального синдрома связаны с усилением секреции в кровь андрогенов.

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Врожденная дисфункция коры надпочечников («врожденная вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников», «врожденный адреногенитальный синдром») — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов, принимающих участие в биосинтезе стероидных гормонов в коре надпочечников (рисунок 1). Наиболее правильно называть заболевание врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), так как этот термин отражает его патогенетическую сущность.

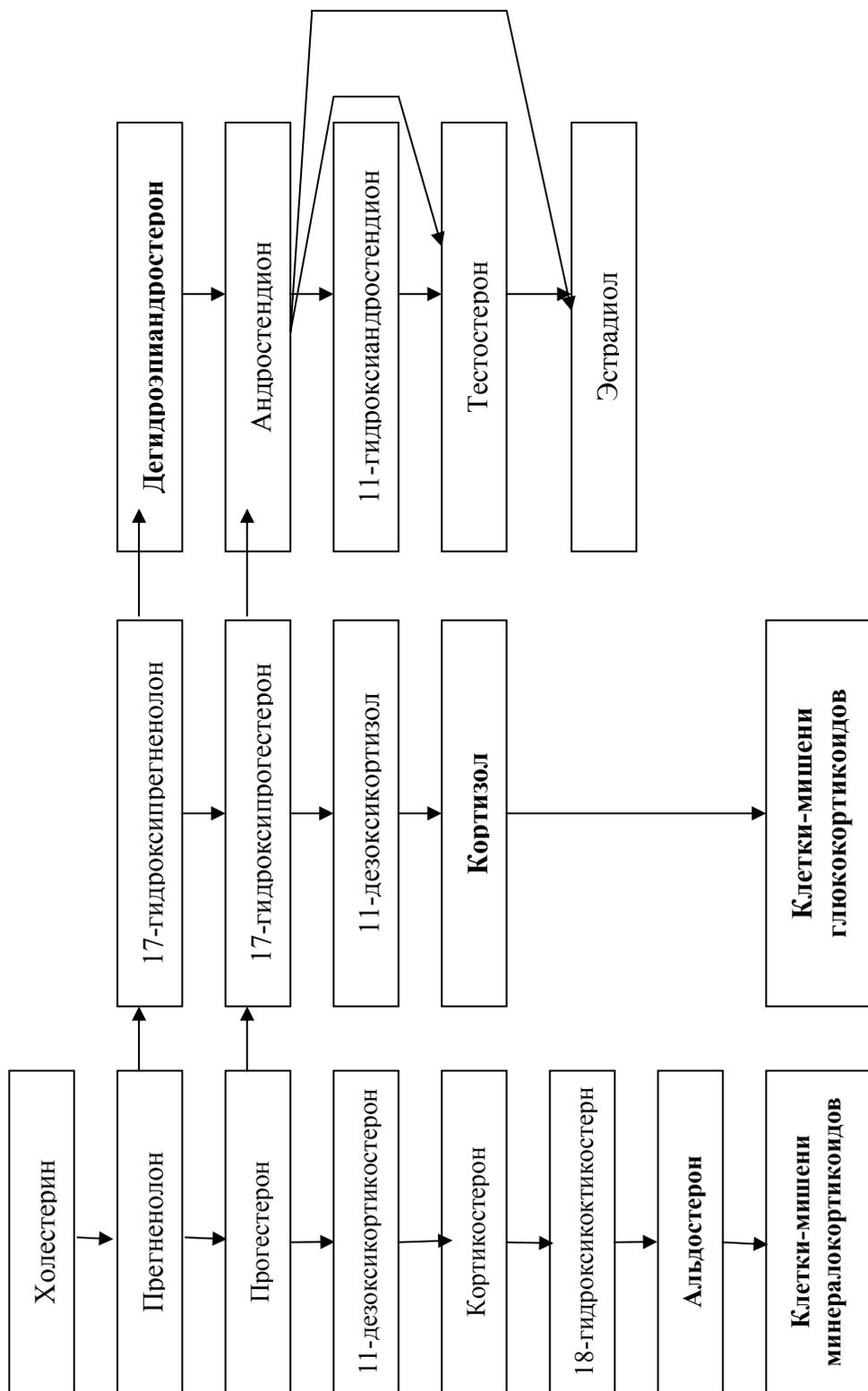


Рисунок 1 — Стероидогенез в коре надпочечников

Патогенез

В результате генетических нарушений возможно развитие дефицита одного из ферментов (21-гидроксилазы, 3 α -дегидрогеназы, 11 β -гидроксилазы, 17 α -гидроксилазы, 18-гидроксилазы, десмолазы), принимающих участие в биосинтезе стероидных гормонов в коре надпочечников.

В 95% случаев заболевание обусловлено дефицитом 21-гидроксилазы — энзима, участвующего в синтезе глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

Дефицит 21-гидроксилазы нарушает превращение прогестерона в альдостерон и 17 α -гидроксипрогестерона — в кортизол. Низкое содержание кортикостероидов по принципу обратной связи приводит к усиленной секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом. В результате стимуляции АКТГ происходит гиперплазия коры надпочечников, в основном за счет сетчатой зоны, и начинают усиленно вырабатываться те гормоны, синтез которых не нарушен — андрогены. Избыточная секреция андрогенов приводит к вирилизации (лат. *virilis* — мужской, свойственный мужчине) и неправильному формированию половых органов у девочек (гипертрофия клитора, недоразвитие влагалища и матки). У мальчиков наблюдается преждевременное половое созревание.

Гиперпродукция андрогенов начинается в различные моменты внутриутробного периода, оказывая на плод вирилизирующее и анаболическое действие. Аномалии развития половых органов, возникающие во внутриутробном периоде, затрудняют определение пола у детей.

А. Prader определяет 5 степеней вирилизации наружных гениталий у девочек в зависимости от момента андрогенизации:

I степень — небольшая гипертрофия клитора без его вирилизации с нормальным входом во влагалище хорошим развитием малых и больших половых губ;

II степень — намечаются признаки вирилизации клитора (головка, каверзные тела), большие половые губы увеличены, малые недоразвиты, вход во влагалище сужен;

III степень — формируется крупный клитор с головкой и крайней плотью, напоминающий половой член мальчика, большие половые губы мошонкообразные, имеется общее отверстие уретры и влагалища — урогенитальный синус, который открывается у корня клитора по типу мошоночной гипоспадии;

IV степень — клитор пенисообразный, с пениальной уретрой на нижней поверхности или под головкой, большие половые губы не отличаются от мошонки, они сращены по средней линии, складчатые, пигментированные;

V степень — пенисообразный клитор ничем не отличается от полового члена мальчика соответствующего возраста с отверстием уретры на конце головки, а в старшем возрасте определяется предстательная железа, гонады в толще мошонкообразных больших половых губ никогда не определяются.

Клиника

В клинической практике выделяют 3 формы ВДКН:

1. простая вирильная;
2. сольтеряющая;
3. гипертоническая (встречается редко, в 100% некурабельная).

Распространенность классических форм (ВДКН) составляет 1 случай на 14500 новорожденных.

ВДКН возможна у детей обоего пола, но у девочек она наблюдается несколько чаще в виду более легкой диагностики гетеросексуального развития. Три основные клинические формы заболевания имеют четкую симптоматику, проявляющуюся с первых недель жизни.

1. Простая вирильная форма ВДКН протекает у мальчиков в виде преждевременного полового созревания, а у девочек в виде ложного женского гермафродитизма. Строение внутренних половых органов сохраняется нормальным, но отмечаются гипертрофия клитора, складчатые мошонкоподобные половые губы, уrogenитальный синус. С 2–3 лет отмечается усиленный рост (костный возраст от 3 до 10 лет опережает паспортный), появляется рост волос на теле и лице, отмечается огрубение голоса. Нередко появляется гиперпигментация кожи и слизистых оболочек. К 11–12 годам закрываются зоны роста и больные остаются низкорослыми. Развитие вторичных женских половых признаков в пубертатном периоде не отмечается (молочные железы не развиваются, не появляется менструация). При частичном дефиците ферментов развиваются стертые формы заболевания, которые выявляются в пубертатном периоде еще позже. В таких случаях в детстве единственный симптом — гипертрофия клитора. Менархе приходит своевременно, молочные железы развиты слабо, телосложение интерсексуальное. В пубертатном периоде появляются гирсутизм и гипертрихоз, угри. В дальнейшем развиваются нарушения менструального цикла (опсо-, олиго-менорея), бесплодие.

У мальчиков отмечается раннее физическое развитие и преждевременное половое созревание. Особенности развития костного скелета те же, что и у девочек. Анаболическое влияние андрогенов на мышечную ткань вызывает ее усиленное развитие, что еще больше подчеркивает атлетическое телосложение: широкие мощные плечи, узкие бедра, мускулистые ягодицы, развитые грудные мышцы и мускулатура конечностей. Характерна гиперпигментация кожи мошонки с рождения, яички, как правило, соответствуют возрасту, с 2–3 лет наблюдается увеличение полового члена, затем появляются эрекции. Гиперпигментация в области наружных половых органов, на кожных складках, ареолах сосков, вокруг анального отверстия, в местах трения одежды, на рубцах связана с избыточным выделением АКТГ и меланоцитстимулирующего гормона. С 5–6 лет на коже

лица и спины появляются «юношеские угри». Характерно раннее половое оволосение — с 2–5 лет на лобке, через 1–3 года — в подмышечных впадинах. Ближе к пубертатному возрасту появляются гипертрихоз и гирсутизм — избыточное оволосение на конечностях и лице (усики, борода и бакенбарды). Нередко больные в 12–13 лет вынуждены бриться. К этому времени лобковое оволосение принимает вид ромба (по мужскому типу). Грубый голос, обусловленный гипертрофией голосовых связок, отмечается с 4–6 лет, но иногда и с первых лет жизни.

Без лечения больные остаются низкорослыми, с гипертрофией мышц, грубым голосом, гипертрихозом и гирсутизмом. Стертые формы не поддаются диагностике.

2. Сольтеряющая форма ВДКН у новорожденных обусловлена нарушением синтеза не только глюкокортикоидов, но и минералокортикоидов. На первый план выступают клинические проявления нарушений обмена электролитов — усиленное выведение натрия и хлоридов и гиперкалиемия. Часто с первых дней жизни, реже на 4–5-й неделе, у ребенка возникает повторная рвота, иногда фонтаном, не всегда связанная с приемом пищи. У некоторых детей заболевание проявляется только остановкой в приросте массы тела или повторными срыгиваниями. К рвоте может присоединяться жидкий стул, что приводит к обезвоживанию и быстрому похуданию ребенка; он обычно отказывается от груди.

Эксикоз стремительно нарастает. Кожа приобретает землистый оттенок, становится сухой. Западает большой родничок, тускнеет взгляд. Цианоз кожи вокруг рта, глаз, сухость губ и слизистых оболочек. Мышечная гипотония иногда сменяется судорогами. Без лечения наступает коллапс и при явлениях расстройства сердечного ритма больные обычно умирают. Основной причиной смерти служит нарушение водно-солевого баланса, чаще — гиперкалиемия.

Для всех больных с сольтеряющим синдромом характерна повышенная потребность в соли.

В 75% случаев синдром «потери соли» сочетается с вирилизацией. У девочек вирилизация наружных гениталий, как и при вирильной форме, пигментация мошонкообразных половых губ сильнее. У новорожденных мальчиков половой член увеличен меньше, чем при вирильной форме, преобладает гиперпигментация мошонки и кожи вокруг ануса.

3. Гипертоническая форма ВДКН встречается значительно реже. Кроме вирилизации имеются дефекты сердечно-сосудистой системы, обусловленные длительной артериальной гипертензией. Эту форму нередко диагностируют поздно, уже при вторичных сосудистых изменениях (в почках, сердце, на глазном дне). В моче — альбуминурия, лейкоцитурия, гематурия, цилиндрурия. Артериальное давление колеблется от 120/70 до

230/170 мм рт. ст. У некоторых больных даже в раннем возрасте развиваются гипертонические кризы с кровоизлияниями в мозг, иногда с последующим гемипарезом.

Тяжесть гипертонии зависит не столько от возраста ребенка, сколько от выраженности дефекта биосинтеза гормонов коры надпочечников, т.е. количества выделяемых 11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола.

Диагностика, дифференциальная диагностика

Схема пренатальной диагностики ВГКН, обусловленной недостаточностью 21-гидроксилазы



Примечание. АЦ — амниоцентез; ИВХ — исследование ворсин хориона; HLA — гены главного комплекса гистосовместимости; CYP21B — ген, кодирующий 21-гидроксилазу; C4A и C4B — гены 4 компонента комплемента

Разработка метода определения 17-гидроксипрогестерона в капле крови из пятки, нанесенной на фильтровальную бумагу, позволила проводить массовые обследования новорожденных для выявления недостаточности 21-гидроксилазы (США, Япония).

ВДКН следует дифференцировать со всеми видами преждевременного полового развития: церебрально-гипофизарного овариального или тестикулярного генеза. Быстрые темпы вирилизации более характерны для опухолей коры надпочечников; постепенное развитие — для ВДКН. У мальчиков может быть преждевременное половое развитие при опухолях яичка. У девочек при опухоли яичника преждевременное половое развитие наблюдается редко.

Синдром «потери соли» дифференцируют с кишечными инфекциями, пилороспазмом, пилоростенозом (таблица 3).

Схема диагностического поиска

1. Характерная клиника (вирилизация, потеря соли, повышение артериального давления).
2. В сыворотке крови: повышение уровня кортикотропина, тестостерона, 17-ОН-прогестерона, снижение уровня кортизола.
3. При сольтеряющей форме: повышение уровня калия, снижение уровня натрия в биохимическом анализе крови.
4. Определение кариотипа, полового хроматина.
5. Консультация гинеколога, УЗИ органов малого таза.
6. Рентгенография левой кисти в прямой проекции (определение «костного возраста»).
7. УЗИ, при необходимости КТ надпочечников (двусторонняя гиперплазия надпочечников с сохранением их треугольной формы).

Лечение

Единственным эффективным методом лечения является *постоянная пожизненная* терапия глюкокортикоидными препаратами, которые блокируют синтез кортикотропина и в последующем способствуют снижению секреции андрогенов и, соответственно, снижают степень вирилизации.

Простая вирильная форма

Преднизолон — до 3 лет — 7,5–10,0 мг/сут;
3–6 лет — 10–15 мг/сут;
старше — 15–20 мг/сут.

Кортизол 15–20 мг/м² поверхности тела в сутки.

Эффективная терапевтическая доза назначается до нормализации клиники и лабораторных показателей (уровень тестостерона, кортикотропина, прегнандиола), затем доза снижается до минимальной, позволяющей поддерживать клинико-лабораторную ремиссию.

У девочек старше 14 лет — циклическая терапия эстрогенами и прогестинами; хирургические пластические операции (клиторотомия, формирование влагалища).

Таблица 3 — Дифференциальная диагностика синдрома рвоты у детей грудного возраста

Симптомы	Пилоростеноз	ГЭР (пилороспазм)	Псевдопилоростеноз (ВДКН)
Природа заболевания	Генетически обусловленный порок развития циркулярного мышечного слоя и нервных ганглиев привратника	А. Гипертонус парасимпатической нервной системы (атония сфинктеров, повышение тонуса и перистальтики желудка и кишечника, гиперсекреция). Б. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	Врожденные нарушения обмена веществ при сольтеряющей форме адреногенитального синдрома
Начало заболевания	Чаще с 3–4 недели жизни	С первых дней жизни	Чаще с 3–4 недели жизни
Характер рвоты	Обильная рвота «фонтаном, дугой» пищей с кислым запахом без примеси желчи. При декомпенсации с темными прожилками крови	Срыгивание и рвота после кормления, усиливающиеся в горизонтальном положении, возможны буро-коричневые прожилки. Поперхивание и кашель во время сна	Упорная обильная рвота «фонтаном, дугой» пищей, иногда с примесью желчи
Живот при осмотре	Вздут в эпигастрии, видна перистальтика в виде «песочных часов»	Обычной формы	Обычной формы
Осмотр Наружных половых органов	Развитие соответственно возрасту	Развитие соответственно возрасту	Неправильное строение наружных половых органов у девочек и увеличение полового члена у мальчиков
Стул	Ложный запор	Нормальный	Поносы
Диурез	Олигоурия. Моча концентрированная, оставляет на пеленке или памперсе темно-желтые пятна	Нормальный	Полиурия
Кислотно-основное состояние	Метаболический алкалоз	Норма	Метаболический ацидоз
Водно-солевой обмен	Гипохлоремия, гипокалиемия, гипомagneмия	Норма	Гипонатриемия, относительная гиперкалиемия
Ультразвуковое исследование	Сужение пилорического канала, утолщение циркулярного мышечного слоя, отсутствие эвакуа-	Пилорический отдел желудка без патологии	Пилорический отдел желудка без патологии. Увеличение надпочечников

	ции из желудка		
--	----------------	--	--

Окончание таблицы 3

Симптомы	Пилоростеноз	ГЭР (пилороспазм)	Псевдопилоростеноз (ВДКН)
Фиброгастроэзофагоскопия	Привратник не раскрывается, антрум-гастрит, терминальный, геморрагический эзофагит	Фибринозно-язвенный, геморрагический эзофагит, халазия кардии. При грыже — смещение Z-линии	Без патологии
Рентгенография	Отсутствие хорошей эвакуации бария из желудка. Симптомы «клюва», «усика», «плечиков»	Пищевод расширенный, извитой. ГЭР в положении Тренделенбурга. При грыже — кардиальный отдел пищевода перемещен в грудную полость	Без патологии
Тактика лечения	Операция — пилоромиотомия	Функциональный — консервативно. Грыжа — антирефлюксная операция	Консервативное лечение у эндокринолога

Сольтеряющая форма

Терапия как при острой надпочечниковой недостаточности:

- внутривенно жидкость 40–100 мл/кг (0,9% раствор хлорида натрия; 5% раствор глюкозы);
- внутривенно гидрокортизон 25–150 мг/сут;
- ДОКСА 0,5 мл/кг.

При купировании симптомов острой надпочечниковой недостаточности — постоянная терапия глюкокортикоидами, минералокортикоидами (кортинефф длительно в индивидуальной дозе).

Кортинефф — флудрокортизона ацетат — 100 мкг в 1 таблетке.

Фармакологическое действие

Синтетический аналог гормона коры надпочечников, фторированное производное гидрокортизона. Обладает выраженной минералокортикоидной активностью, равной активности альдостерона. Воздействует на дистальную часть почечных канальцев, усиливая обратное всасывание натрия и воды, а также увеличивая выделение калия и ионов водорода. Влияет также на выделение воды и электролитов толстым кишечником, потовыми и слюнными железами.

Увеличение объема внеклеточной жидкости и задержка натрия в организме приводят к повышению АД. Однако повышение АД при длительном применении Кортинеффа связано с увеличением периферического сопротивления, а не с влиянием препарата на водно-электролитный обмен. Кортинефф в дозах, превышающих терапевтические, может угнетать функцию коры надпочечников и вилочковой железы, тормозить секрецию АКТГ гипофизом, а также может усиливать отложение гликогена в печени,

а при недостаточном количестве белка в пище приводит к отрицательному азотистому балансу.

Кортинефф оказывает в 100 раз более сильное минералокортикоидное действие и в 10–15 раз более сильное противовоспалительное действие, чем гидрокортизон.

Время действия препарата — от 1 до 2 дней.

Показания:

- первичная недостаточность коры надпочечников (врожденная гиперплазия надпочечников, болезнь Аддисона, состояние после полной адреналэктомии);
- вторичная недостаточность коры надпочечников;
- адреногенитальный синдром, сопровождающийся повышенным выделением натрия из организма;
- гиповолемия и артериальная гипотензия различного генеза.

Особые указания

На фоне применения кортинеффа в высоких дозах необходимо периодически определять концентрацию электролитов в плазме крови.

При длительном применении кортинеффа в педиатрической практике необходим тщательный контроль роста и развития детей.

Суточные дозы кортинеффа: детям до 12 месяцев назначают 150–300 мкг/м² поверхности тела; старше 3 лет — 1/3–1/4 начальной дозы. Таблетки следует принимать утром, после еды, запивая большим количеством жидкости.

Гипертоническая форма

Проводится заместительная терапия глюкокортикоидами; гипотензивные препараты в индивидуальной возрастной дозировке.

Раннее начало заместительной гормональной терапии предотвращает вирилизацию, приводит к появлению признаков феминизации у девочек-подростков. Это способствует формированию нормальных психических и психологических стереотипов, поведенческих реакций.

Следует учитывать, что при стрессе, интеркуррентной инфекции доза гормонов должна быть увеличена.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение эндокринологом. При подборе дозы гормональных препаратов осмотр 1 раз в месяц, при необходимости — чаще. В дальнейшем: до 3 лет — 1 раз в 3 месяца, после 3 лет — 1 раз в 6 месяцев. Уролог, гинеколог и другие специалисты — по показаниям. Методы обследования: 17-гидроксипрогестерон, кортизол, АКТГ, тестостерон, калий, натрий крови. ЭКГ. Рентгенограмма кисти («костный возраст»).

Критерии оценки эффективности динамического наблюдения: хорошее самочувствие, соответствующие возрасту физическое и половое раз-

витие. Основные пути оздоровления — санация очагов инфекции, общеоздоровительные мероприятия. Психосоциальная адаптация.

СПИСОК РЕКОМДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Аверин, В. И.* Срыгивания и рвота у детей первого года жизни: учеб.-метод. пособие / В. И. Аверин. — Мн. : БГМУ, 2004. — 26 с.
2. *Балаболкин, М. И.* Эндокринология: учеб. пособие / М. И. Балаболкин, А. В. Мазурин, И. М. Воронцов. — М. : Медицина, 1989. — 416 с.
3. *Беникова, Е. А.* Генетика эндокринных заболеваний / Е. А. Беникова, Т. И. Бужиевская, Е. М. Сильванская. — Киев : «Наукова думка», 1993. — С. 42–57.
4. *Жуковский, М. А.* Детская эндокринология: руководство для врачей / М. А. Жуковский. — М. : Медицина, 1995. — 656 с.
5. *Карлович, Н. В.* Гипотиреоз: современные представления о коррекции и мониторинге / Н. В. Карлович // Мед.новости. — 2004. — № 11. — С.41–47.
6. *Комяк, Я.Ф.* Динамическое наблюдение детского населения Республики Беларусь: учеб.-метод. пособие / Я.Ф. Комяк. — Мн. : МГМИ, 2001. — 119 с.
7. *Мазурин, А. В.* Пропедевтика детских болезней / А. В. Мазурин, И. М. Воронцов. — М. : Медицина, 1985. — 432 с.
8. *Справочник Видаль.* Лекарственные препараты в России: справочник. — М. : АстраФармСервис, 2001. — 1536 с.
9. *Справочник Видаль.* Лекарственные препараты в России: справочник. — М. : АстраФармСервис, 2006. — 1632 с.
10. *Справочник по клинической эндокринологии* / Е. А. Холодова [и др.]; под общ. ред. Е. А. Холодовой. — Мн. : Беларусь, 1998. — 510 с.
11. *Усов, И. Н.* Здоровый ребенок: справочник педиатра / И. Н. Усов. — Мн. : Беларусь, 1994. — 446 с.
12. *Эндокринология* / Н. Лавина; под общ. ред. Н. Лавина/ пер. с англ. — М. : Практика, 1999. — 1128 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Анатомо-физиологические особенности щитовидной железы	4
Врожденный гипотиреоз	5
Этиология	5
Клиника	6
Диагностика, дифференциальная диагностика	8
Лечение	12
Диспансерное наблюдение	13
Анатомо-физиологические особенности надпочечников.....	14
Врожденная дисфункция коры надпочечников	14
Патогенез	16
Клиника	17
Диагностика, дифференциальная диагностика	19
Лечение	20
Диспансерное наблюдение	23
Список рекомендуемой литературы	24

Учебное издание

Лозовик Светлана Константиновна
Кравчук Жанна Павловна
Зарянкина Алла Ивановна

**ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

Учебно-методическое пособие
для студентов 4–6 курсов медицинских университетов,
врачей-стажеров, клинических ординаторов

Редактор *Т. Ф. Рулинская*
Компьютерная верстка *Ж. И. Цырыкова*

Подписано в печать 20. 08. 2007
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура «Таймс»
Усл. печ. л. 1,6 . Уч.-изд. л. 1,8 . Тираж 100 экз. Заказ № 232

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5
ЛИ № 02330/0133072 от 30. 04. 2004