

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
"ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ
НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ"**

И. М. ЛЫСЕНКО

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕ- ВАНИЙ У ДЕТЕЙ

МОНОГРАФИЯ

Библиотека ВГМУ



**Витебск
Издательство УО «ВГМУ»**

2014

УДК 616.43-053.2

УДК 616.053.2+616.43

ББК 57.334.15

Л 88

Рецензенты:

Заведующий кафедрой педиатрии №2 УО «ГрГМУ»,

д.м.н., профессор Парамонова Н.С.

заведующий курсом детской хирургии УО "ВГМУ",

доцент А. П. Шмаков

Монография утверждена на научно-техническом совете ВГМУ,
протокол №5 от 27.05.2014г.

Лысенко И. М.

Л 88 Особенности течения эндокринных заболеваний у детей. Монография / И. М. Лысенко.- Витебск, ВГМУ, 2014-228с.

Монография предназначена для врачей общей практики, педиатров, эндокринологов. В работе освещены наиболее часто встречающиеся в педиатрии эндокринные заболевания: этиология, патогенез, клиника, лечение, реабилитация, диспансеризация. Сведения, изложенные в монографии будут полезны врачам других специальностей.

ISBN 978-985-466-294-7

381437

УДК 616.053.2+616.43

ББК 57.334.15Л 88

Библиотека
Учреждение образования
"Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет"

АБОНЕМ
НАУЧНОЙ ЛИТ
БИБЛИОТЕК

© Лысенко И. М., 2014
© УО "Витебский государственный медицинский университет", 2014

ISBN 978-985-466-294-7

СОДЕРЖАНИЕ

Сахарный диабет у детей.....	4
Коматозные состояния при сахарном диабете	46
Гиперкетонемическая кома.....	46
Гиперосмолярная кома.....	60
Гипогликемия и гипогликемическая кома.....	62
Диабетическая ангиопатия.....	71
Инсулинонезависимый сахарный диабет.....	75
Несахарный диабет.....	77
Центральный НСД.....	81
Нефрогенный НСД.....	82
Синдром гиперосмолярности.....	83
Заболевания щитовидной железы.....	84
Эндемический и спорадический зоб	84
Диффузный токсический зоб.....	89
Тиреоидит.....	105
Гипотиреоз.....	118
Опухоли щитовидной железы.....	134
Заболевания паращитовидных желез.....	139
Гиперпаратиреоз и гипопаратиреоз.....	139
Болезни поджелудочной железы.....	153
Синдром Швахмана - Даймонда	155
Врожденная липазная недостаточность.....	155
Панкреатит.....	156
Поражение поджелудочной железы при синдроме мальабсорбции.....	164
Пищевая аллергия и поджелудочная железа.....	167
Гипоталамо-гипофизарная недостаточность.....	167
Гипогонадизм.....	177
Ожирение.....	192
Приложение.....	200

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ДЕТЕЙ

Этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение сахарного диабета у детей

Сахарный диабет - одно из наиболее распространённых заболеваний характеризуется: гипергликемией, как после приёма пищи, так и натощак; глюкозурией, - обусловлено абсолютной или относительной недостаточностью инсулина в организме, приводит к нарушению обмена веществ, поражению сосудов, нейропатии и патологическим изменениям в различных органах и тканях. Отличается длительным (пожизненным) течением, приводящим к ранней инвалидности и сокращению длительности жизни больного.

Ранняя диагностика и своевременное лечение сахарного диабета во многом определяют характер его течения, первичную и вторичную профилактику диабетической ангиопатии и других изменений, способствуют сохранению трудоспособности. В условиях всё возрастающей роли участкового врача и работы его по принципу семейного врача необходимы глубокие знания им вопросов диабетологии, в первую очередь своевременной диагностики сахарного диабета, его осложнений, овладение методикой лечения и активной профилактики заболевания.

В настоящее время принята классификация сахарного диабета, разработанная Всемирной организацией здравоохранения.

КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ДРУГИХ НАРУШЕНИЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

А. Клинические классы

Сахарный диабет

Инсулинозависимый тип – тип 1

Инсулинонезависимый тип – тип 2

а) у лиц с нормальной массой тела;

б) у лиц с ожирением.

Другие типы, включая сахарный диабет, сопутствующий определенным состояниям или синдромам, таким как: 1) заболевания поджелудочной железы, 2) болезни гормональной этиологии, 3) состояния, вызванные лекарственными средствами или химическими веществами, 4) изменения рецепторов инсулина, 5) определенные генетические синдромы, 6) смешанные состояния.

Нарушения толерантности к глюкозе:

а) у лиц с нормальной массой тела;

б) у лиц с ожирением;

в) нарушенная толерантность к глюкозе, связанная с другими определенными состояниями и синдромами.

Диабет беременных.

Б. Достоверные классы риска (лица с нормальной толерантностью к глюкозе, но со значительно увеличенным риском развития диабета)

Предшествовавшие нарушения толерантности к глюкозе

Потенциальные нарушения толерантности к глюкозе

Инсулинозависимый сахарный диабет – (ИЗСД, сахарный диабет типа I) - это заболевание, которое вызывается разрушением β -клеток островков поджелудочной железы. Как правило, ИЗСД впервые диагностируется у детей, подростков и молодых людей (старое название ювенильный диабет), но может начинаться в любом возрасте. Современное название болезни - ИЗСД - говорит о том, что больше испытывают пожизненную потребность в инсулине.

Этиология и патология ИЗСД (Схема 1 приложения)

1. Генетическая предрасположенность - обусловлена несколькими генами, которые относящимися, в том числе, к области HLA на коротком плече 6-й хромосомы.

2. Главное звено патогенеза ИЗСД - разрушение β -клеток. Этот процесс чаще имеет аутоиммунную природу и обусловлен врожденным отсутствием или потерей толерантности к аутоантигенам β -клеток, (аутоиммунная реакция может быть спонтанной и индуцированной, после запуска ее активируются как клеточное так и гуморальное звено иммунитета).инсулита (воспаления островков поджелудочной железы) проявляется, в первую очередь, моноклеарной инфильтрацией островков и подтверждает участие клеточного звена иммунитета в патогенезе ИЗСД.

Начальное, медленное разрушение β -клеток не сопровождается нарушениями углеводного обмена. Эта фаза болезни называется латентным ИЗСД или доклиническим периодом ИЗСД. При поражении 80-95% β -клеток наступает абсолютный дефицит инсулина, развиваются метаболические нарушения и развивается клинический период болезни.

3. Вирусные инфекции (β -тропные) могут индуцировать аутоиммунную реакцию против β -клеток у детей с генетической предрасположенностью (например, вирус Коксаки В, паротита, краснухи, ветряной оспы, кори и т. д.).

4. Токсические вещества также могут избирательно поражать β -клетки и индуцировать аутоиммунную реакцию (например, соединения нитрозомочевины и другие нитро-, амниносодержащие вещества; лекарственные средства. в т.ч., противоопухолевые препараты, некоторые гипотензивные средства и др.).

Клиника

1. Доклинический период болезни ИЗСД

Аутоиммунная реакция против β -клеток у большинства больных начинается за несколько лет до клинического проявления ИЗСД. Этот период условно делится на две стадии: раннюю и позднюю.

На ранней стадии нарушение толерантности к глюкозе и другие метаболические сдвиги отсутствуют. Но выявить раннюю стадию доклинического периода ИЗСД можно путем анализа аутоантител к антигенам β -клеток.

На поздней стадии, когда погибает более 50% β -клеток, нарушение толерантности к глюкозе может быть обнаружено по снижению секреции С-пептида или инсулина в ответ на внутривенное введение глюкозы.

Понимание событий доклинического периода ИЗСД – необходимое условие для разработки подходов к первичной профилактике болезни, т. к. ни один из известных методов терапии не позволяет добиться полного излечения пациентов.

Цель первичной профилактики ИЗСД - предупредить развитие аутоиммунной реакции против β -клеток или замедлить/блокировать уже начавшуюся реакцию.

2. Первые клинические проявления ИЗСД

1. Классические симптомы

- *Поллиурия*. В результате гипергликемии происходит усиленная экскреция глюкозы, что вызывает резкое увеличение диуреза. Для детей младшего возраста характерно недержание мочи.

- *Полидипсия*. Потеря воды сопровождается постоянной жаждой.

- *Потеря массы* (патогномоничный признак для ИЗСД). Причиной является экскреция глюкозы (потери калорий) и полиурия. При ИЗСД наблюдается избыточный вес. Для детей характерна потеря веса к моменту клинического проявления ИЗСД.

- *Сухость слизистых и кожи* - связана с потерей воды и особенно часто бывает у детей.

- *Полифагия* - постоянное чувство голода (нарушена утилизация глюкозы и имеется сдвиг электролитного обмена)

- *Утомляемость и слабость* - также обусловлены нарушением утилизации глюкозы и сдвигами электролитного обмена.

- *Частые инфекции* - для детей особенно характерны кожные инфекции (например, кандидоз промежности у девочек)

В 20% случаев первыми проявлениями ИЗСД у детей оказываются ДКА (диабетический кетоацидоз) или кетоацидотическая кома. Более 80% больных обращаются к врачу не позже чем через 3 недели после появления симптомов заболевания.

Основные этапы диагностики сахарного диабета

Доклинический этап. Заключается в выявлении лиц с факторами риска развития сахарного диабета, исследовании у них уровня глюкозы в крови и моче и проведении, при нормальных показателях, теста толерантности к глюкозе или пируватдегидрогеназного теста. Исследование содержания в крови глюкозы, а также упрощённый тест толерантности к глюкозе производятся всем больным, находящимся на лечении в стационаре или посетившим врача поликлиники (амбулатории) по поводу других заболеваний. У всех стационарных больных определяется, кроме того, содержание глюкозы в суточной порции мочи.

При наличии симптомов ИЗСД лабораторное исследование необходимо для подтверждения клинического диагноза. В отсутствии симптомов - лабораторная диагностика позволяет заподозрить ИЗСД или установить точный диагноз (гипергликемия натощак и кетоновые тела в моче). Поэтому лабораторная диагностика имеет особое значение в доклиническом периоде болезни.

Клинический этап включает сбор анамнеза, объективное и дополнительное (лабораторное, инструментальное) исследования.

Анамнез. В процессе детального опроса по всем органам и системам выясняется наличие таких проявлений сахарного диабета, как сухость во рту, жажда, частое и обильное мочеиспускание, уменьшение массы тела (особенно при сахарном диабете I типа), у лиц молодого возраста слабость, зуд кожи и слизистых оболочек наружных половых органов. Однако при лёгких формах сахарного диабета на фоне адекватно проводимой терапии отдельные жалобы могут отсутствовать или быть слабо выраженными. При длительном течении заболевания больные могут предъявлять жалобы на боль в ногах, парестезии, ползание мурашек, онемение, судороги мышц конечностей, снижение зрения, боль в области сердца, что свидетельствует о вовлечении в процесс различных органов и систем, в первую очередь органов кровообращения и нервной системы.

Жалобы на нарушения функции органов пищеварения больные сахарным диабетом предъявляют часто. При этом выясняется характер аппетита, состояние дёсен, наличие их кровоточивости. Некоторые больные жалуются на вздутые животы, тошноту, жидкий стул, боль в животе, преимущественно в правом подреберье.

Нарушения функции мочевых органов проявляются учащением мочеиспускания, недержанием мочи, зудом в области наружных половых органов, болью в пояснице.

Поражение опорно-двигательного аппарата у больных сахарным диабетом проявляется болью в мышцах, особенно голени. и в суставах. нередко с ограничением их подвижности.

Изменение функции центральной нервной системы сопровождается повышением раздражительности, снижением памяти, головной болью, наличием парестезии и судорог.

Следует попытаться установить факторы, спровоцировавшие развитие заболевания, а также последовательность появления симптомов сахарного диабета. При этом на конкретном примере изучаются особенности диагностики диабета, уточняется как именно был установлен диагноз: во время профосмотра, обследования в стационаре, поликлинике. Определяется стадия заболевания, оцениваются результаты лабораторных исследований.

Далее выясняется последовательность развития симптомов, длительность заболевания, причина и частота обострения (декомпенсации), частота стационарного лечения, его влияние на течение сахарного диабета причина настоящей госпитализации, выявляется склонность к гипогликемии, кетоацидозу, инсулино- и сульфаниламидорезистентности. Оценивается эффективность предшествующего лечения, колебания гликемии и гликозурии в течение заболевания. Анализируются результаты последних анализов крови и мочи на глюкозу. Уточняется время появления признаков поражения различных органов и систем.

При выяснении анамнеза жизни уточняется масса тела больного при рождении, масса тела родившихся других детей в семье, акушерский анамнез матери. Обращается внимание на характер питания, оценивается наследственный анамнез, составляется и анализируется родословная. Выясняется наличие сопутствующих заболеваний, осложненных, перенесённых вирусных инфекций, особенно у детей и лиц молодого возраста.

Объективное исследование. Обращается внимание на общее состояние больного, положение в постели, состояние кожи и подкожной жировой клетчатки. У больных с избыточной массой тела уточняется степень и характер ожирения. Наиболее частыми проявлениями поражения кожи у больных сахарным диабетом (диабетическая дерматопатия) являются сухость, атрофические шелушащиеся пятна, ксантоматозные высыпания, липоидный некроблёз, пиодермия, эпидермофития, кандидомикоз, инсулиновая липодистрофия.

Затем исследуются сердце и сосуды, определяются пульсация на лучевой артерии, сосудах нижних конечностей, границы абсолютной и относительной сердечной тупости, частота и ритм сокращений сердца. Поражение органов кровообращения у больных сахарным диабетом является разнообразным и ведущим, поэтому исследование должно проводиться самым тщательным образом.

Поражение органов пищеварения при сахарном диабете наблюдается практически у каждого больного. При исследовании обращается внимание на наличие запаха ацетона изо рта, состояние слизистой оболочки полости рта, дёсен, зубов, языка, зева. Затем тщательно исследуются

ся область живота. При этом можно выявить болезненность в надчревной или правой подреберной области, по ходу толстой кишки, увеличение печени (диабетическая гепатопатия).

Обязательно пальпируются почки, проверяется симптом Пастернацкого.

Во время исследования органов движения и опоры обращается внимание на состояние мышц, степень их развития, наличие участков атрофии, состояние суставов.

Дополнительные исследования. При подготовке к госпитализации больному сахарным диабетом в течение недели в амбулаторных (поликлинических) условиях проводятся общее исследование крови, мочи, электрокардиография и флюорография, консультации окулиста и невропатолога.

На второй – третий день пребывания в стационаре определяется гликемический и гликозурический профиль. Гликемический профиль – показатели определения содержания глюкозы в крови каждые 3 – 4 часа на фоне обычного режима, питания и лечения в дневное, вечернее, а при необходимости и в ночное время. Гликозурический профиль – показатели исследования уровня глюкозы в трех порциях мочи: 8.00 – 14.00; 14.00 – 19.00; 19.00 – 8.00. Эти исследования проводят для определения состояния компенсации сахарного диабета и оценки эффективности проводимого лечения. Повторять их следует 2 раза в неделю.

В течение первой недели пребывания больного в стационаре детально исследуется функция сердца и сосудов: электрокардиография с велоэргометрической нагрузкой, реовазография нижних конечностей, кожная термометрия, капилляроскопия ногтевого ложа, биомикроскопия конъюнктивы, определение (по показаниям) активности трансаминазы (аланиновой и аспарагиновой), содержания билирубина, белковых фракций, холестерина, липопротеидов, триглицеридов плазмы крови. В исключительных случаях показаны биопсия и сканирование печени.

Для определения функции почек исследуется содержание креатинина, мочевины, остаточного азота крови, состояние клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и плазмотока; проводится радиоизотопная ренография, а также исследования осадка мочи по методу Нечипоренко.

Диагноз сахарного диабета устанавливается на основании жалоб, данных анамнеза (особенно течения и лечения заболевания), объективного и дополнительного исследования. Первостепенное значение имеет раннее выявление диабета, в котором главную роль играет лабораторная диагностика – исследование содержания глюкозы в моче и крови. Однако наибольшую диагностическую ценность имеет тест толерантности к глюкозе.

При оценке результатов следует помнить следующее:

- 1) концентрация глюкозы в плазме всегда превышает концентрацию глюкозы в венозной крови на 10-15% (для пересчета на глюкозу плазмы надо показатель венозной крови умножить на 1,15)
- 2) концентрация глюкозы в капиллярной крови натощак примерно равна концентрации глюкозы в венозной крови
- 3) концентрация глюкозы в капиллярной крови после приема пищи превышает концентрацию глюкозы в венозной крови на 1-1,1 ммоль/л.

I. Гипергликемия - главный биохимический признак ИЗСД.

При уровне глюкозы натощак (время после приема пищи >8 часов по критериям ВОЗ (1985 г.)- более 7,8 ммоль/л (в двух разных пробах) - сахарный диабет не вызывает сомнений.

По данным Международного комитета экспертов при американской диабетической ассоциации (1998 г) этот показатель равен ≥ 7 ммоль/л.

Уровень глюкозы в случайной пробе плазмы $\geq 11,1$ ммоль/л в сочетании с классическими признаками: полиурия, полидипсия, необъяснимая потеря веса - также указывают на диабет.

Стандартный двухчасовой ПТТГ для диагноза не нужен. Тест проводится при характерной клинической картине и уровне глюкозы плазмы натощак 6,6-7,7 ммоль/л. Диагноз диабета устанавливается при концентрации глюкозы в плазме капиллярной крови $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 часа после приема глюкозы (для детей 1,75 г/кг, но не более 75 г; за 3 дня до теста ребенок должен получать 150-200 г углеводов в сутки, вода не ограничивается).

II. Глюкозурия. В норме концентрация глюкозы в моче $\leq 0,83$ ммоль/л и не определяется обычными методами. Это не совсем объективный тест, т. к. уровень глюкозы в моче не всегда соответствует уровню глюкозы крови (почечный порог для глюкозы у разных больных разный), глюкозурия может наблюдаться и при болезнях почек, беременности, синдроме Фанкони и т. д.

III. Кетонурия. Диагноз ИЗСД может быть заподозрен при выявлении кетоновых тел в моче и без клинических проявлений заболевания.

При сочетании клиники и кетонурии кетоновые тела определяются для выявления и оценки тяжести ДКА (следует помнить, что кетонурия наблюдается при гипогликемии голодания).

IV. Определение уровня С-пептида в сыворотке или моче позволяет достаточно точно оценить функциональное состояние β -клеток и отличить ИЗСД от ИНСД.

В норме базальный уровень С-пептида натощак = 0,1-1,22 нмоль/л; после стимуляции глюкогоном - возрастает до 3,0 нмоль/л.

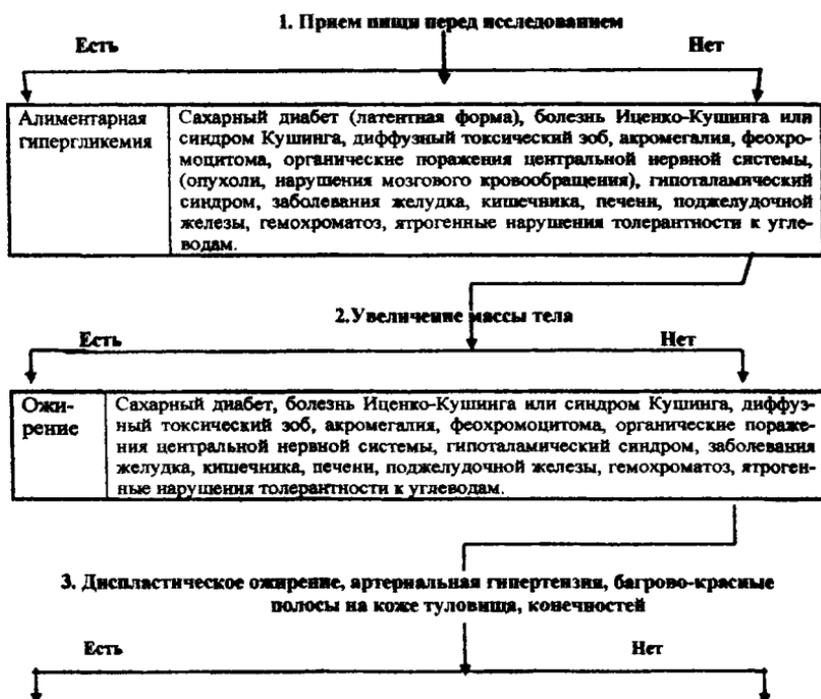
При ИЗСД - С-пептид не определяется, после стимуляции не повышается.

При ИНСД - С-пептид нормальный или повышен.

С-пептид в суточной моче: у здоровых - ≥ 10 нмоль, при ИЗСД - < 3 нмоль (чаще $0,7$ нмоль), с ИНСД с относительным дефицитом инсулина - < 10 нмоль.

V. Определение аутоантител к антигенам β -клеток. Аутоантитела к островковым клеткам, к инсулину и глутаматдекарбоксилазе есть в сыворотке у 80-95% больных с впервые выявленным диабетом и у 60-87% лиц в доклиническом периоде болезни. Наличие аутоантител к островковым клеткам дает основание начать лечение в доклиническом периоде. Последние не выявляются при полной гибели β -клеток, при ИЗСД, обусловленном вирусной инфекцией или токсическими веществами (отсутствует аутоиммунное звено патогенеза). Антитела к инсулину могут появляться у многих больных после начала инсулинотерапии (особенно при использовании инсулина животных).

Алгоритм диагностики основных причин нарушения толерантности к глюкозе (по П.Н.Бондар и Б.А.Зелинскому)



Болезнь Иценко-Кушинга или синдром Кушинга	Сахарный диабет, диффузный токсический зоб, акромегалия, феохромоцитомы, органические поражения центральной нервной системы, гипоталамический синдром, заболевания желудка, кишечника, печени, поджелудочной железы, гемохроматоз, ятрогенные нарушения толерантности к углеводам.
--	--

4. Акромегалиондные черты лица, увеличение кистей, стоп

Есть

Нет

Акромегалия <i>Дополнительные исследования:</i> рентгенография черепа, определение уровня соматотропина в плазме крови	Сахарный диабет, диффузный токсический зоб, феохромоцитомы, органические поражения центральной нервной системы, гипоталамический синдром, заболевания желудка, кишечника, печени, поджелудочной железы, гемохроматоз, ятрогенные нарушения толерантности к углеводам.
---	---

5. Зоб, тахикардия, исхудание

Есть

Нет

Диффузный токсический зоб <i>Дополнительные исследования:</i> определение уровня в крови T_4 , T_3 , поглощение ^{131}I щитовидной железой	Сахарный диабет, феохромоцитомы, органические поражения центральной нервной системы, гипоталамический синдром, заболевания желудка, кишечника, печени, поджелудочной железы, гемохроматоз, ятрогенные нарушения толерантности к углеводам.
---	--

6. Симптоадреналовые кризы с выраженной артериальной гипертензией при нормальном или повышенном артериальном давлении в период между кризами

Есть

Нет

Феохромоцитомы, гипоталамический синдром	Сахарный диабет, органические поражения центральной нервной системы, заболевания желудка, кишечника, печени, поджелудочной железы, гемохроматоз, ятрогенные нарушения толерантности к углеводам.
--	--

7. Клинические признаки поражения ЦНС

Есть

Нет

Органические поражения ЦНС <i>Доп. исследование:</i> консультация невропатолога	Сахарный диабет, заболевания желудка, кишечника, печени, поджелудочной железы, гемохроматоз, ятрогенные нарушения толерантности к углеводам.
--	--

8. Клинико – лабораторные признаки хронического энтероколита, демпинг-синдрома, хронических заболеваний печени

Есть

Нет

Заболевания желудка, кишок, печени, поджелудочной железы
Дополнительные исследования – в зависимости от характера патологии

Сахарный диабет, гемохроматоз, ятрогенные нарушения толерантности к углеводам.

9. Землянисто – серый цвет кожи, увеличение печени (цирроз)

Есть

Нет

Гемохроматоз
Дополнительные исследования: определение содержания железа в сыворотке крови

Сахарный диабет, ятрогенные нарушения толерантности к углеводам

10. Длительный приём глюкокортикоидов

Есть

Нет

Ятрогенные нарушения толерантности к углеводам
Дополнительное исследование: повторное проведение пробы на толерантность к глюкозе

Сахарный диабет

Алгоритм диагностики основных причин гипергликемии

1. Сведения в анамнезе о дополнительном приёме глюкокортикоидов

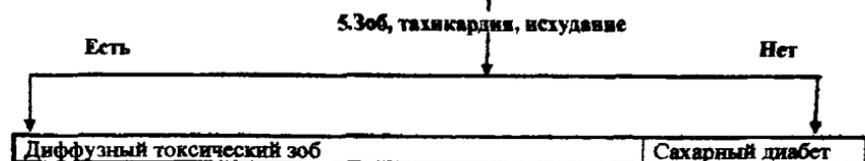
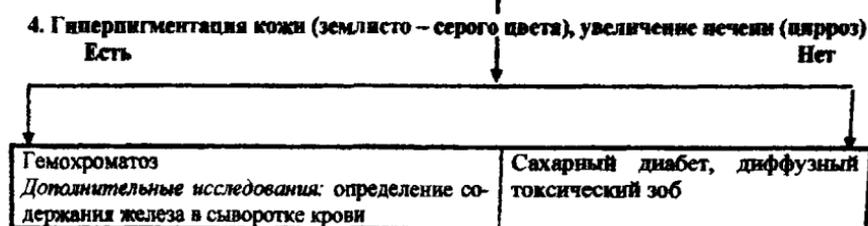
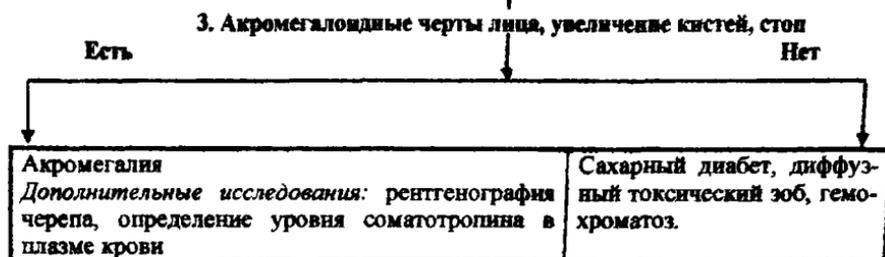
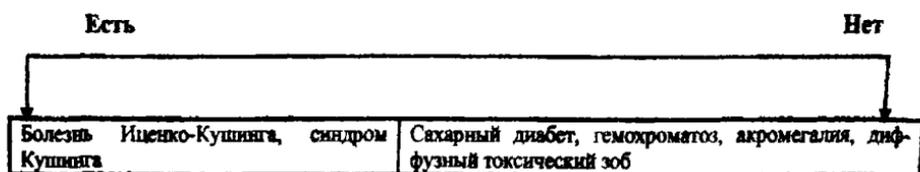
Есть

Нет

Стероидный (ятрогенный) диабет

Сахарный диабет, болезнь Иценко-Кушинга, гемохроматоз, акромегалия, диффузный токсический зоб

2. Диспластическое ожирение, артериальная гипертензия, багрово – красные полосы на коже



Алгоритм диагностики основных причин глюкозурии
Содержание глюкозы в крови

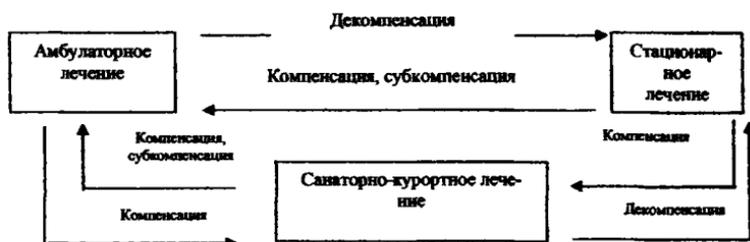
Нормальное	Повышенное
Почечный диабет, глюкозурия беременных, приём фруктозы, галактозы, пентозы, шпичи перед исследованием. <i>Дополнительные указания:</i> для уточнения причины необходим анализ данных анамнеза, исследование функции почек и толерантности большого к глюкозе. При нарушении толерантности следует провести дифференциальную диагностику, используя соответствующий алгоритм.	Сахарный диабет, болезнь Иценко-Кушинга, синдром Кушинга, диффузный токсический зоб, акромегалия, феохромоцитоз, стероидный (адрогенный) диабет, органические поражения центральной нервной системы, сахарный диабет беременных, гемохроматоз, хронический панкреатит. <i>Дополнительные указания:</i> провести дифференциальную диагностику, используя "Алгоритм диагностики основных причин гипергликемии".

Лечение больных сахарным диабетом

Лечение больных сахарным диабетом является сложной задачей, требующей помимо достаточной подготовки врача активного участия в лечении и самого больного. Особенностью лечения при сахарном диабете является его индивидуализация, которая определяется не только уровнем глюкозы в крови и в моче, состоянием компенсации или декомпенсации обменных процессов, но также наличием и выраженностью диабетической ангиопатии, патологии других органов и систем, величиной энерготрат, профессией больного и многими другими факторами (Схемы 2,3).

Состояние больных сахарным диабетом должно постоянно контролироваться врачом. Однако отсутствие эндокринологов в большинстве сельских районных больниц, отдаленность районных больниц не позволяют больным получать своевременную консультацию. В силу этого знание диабетологии является крайне необходимым для участковых терапевтов и педиатров. Не менее необходима соответствующая подготовка по диабетологии больных, знание ими особенностей диеты, взаимозаменяемости продуктов, влияние физической нагрузки на углеводный обмен, взаимозаменяемости различных препаратов инсулина, времени действия сахаропонижающих препаратов и других вопросов, касающихся течения и лечения сахарного диабета. Учитывая особенности клинического течения и лечения сахарного диабета у детей, весьма важно уметь определить тактику индивидуального лечения детей и подростков, страдающих сахарным диабетом, проводить профилактику его осложнений.

Основные этапы лечения сахарного диабета



Подходы к оценке компенсации сахарного диабета

Согласно современным рекомендациям, уровень препрандиальной (натощак или перед приемом пищи) гликемии у больных сахарным диабетом должен находиться в пределах 4,4-6,7 ммоль/л (80-120 мг%). В идеале доза экзогенного инсулина должна быть изменена при гликемии ниже 4,4 ммоль/л и выше 6,7 ммоль/л. Однако в детском возрасте существует высокий риск развития гипогликемических реакций, в большинстве случаев препятствующих оптимальной компенсации углеводного обмена. Близкие к норме показатели гликемии в детском возрасте в большинстве случаев достижимы только в начале заболевания, особенно в период ремиссии. При стабильном течении заболевания возможно поддержание углеводного обмена на достаточно близком к нормогликемии уровне, однако такие больные занимают лишь небольшую часть среди детей и подростков с сахарным диабетом.

Что касается постпрандиальной гликемии (через 2 часа после приема пищи), то она должна поддерживаться, согласно последним рекомендациям, на уровне 5,0-11,0 ммоль/л. Применение новых ультракоротких аналогов человеческих инсулинов позволяет удерживать у многих больных этот показатель на уровне 7-9 ммоль/л.

В отношении уровня гликированного гемоглобина мнение достаточно единодушно - концентрация его должна быть насколько возможно приближена к норме, с тем, чтобы риск тяжелых гипогликемии был сведен к абсолютному минимуму. Уровень HbA_{1c} ниже 7,6 %, а HbA₁ ниже 9 % следует расценивать как показатель хорошей компенсации углеводного обмена.

В табл.1 представлены показатели углеводного обмена при различной степени компенсации сахарного диабета.

Таблица 1. Оценка степени компенсации углеводного обмена (целевые показатели гликемического контроля) у детей (ISPAD, 2000)

Степень компенсации	Идеальная (у здоровых)	Оптимальная	Субоптимальная	Высокий риск осложнений
Клиническая оценка				
Гипергликемия	Отсутствует	Нет симптомов	Полиурия, полидипсия, энурез, избыток массы тела, плохое питание, повышение глюкозы	Ухудшение зрения, судороги, замедление роста, задержка пубертата, кожные или урогенитальные инфекции, сосудистые осложнения

Степень компенсации	Идеальная (у здоровых)	Оптимальная	Субоптимальная	Высокий риск осложнений
Гипогликемия	Отсутствует	Легкие с-мы, нет тяжелых	Эпизоды тяжелой гипогликемии (бессознательное состояние, м.б. судороги)	
Биохимическая оценка *				
СК натощак	3,6-6,1	4,0-7,0**	>8,0	>9,0
СК постпрандиальный	4,4-7,0	5,0-11,0	11,1-14,0	> 14,0
СК ночью***	3,6-6,0	Не < 3,6	<3,6 или > 9,0	< 3,0 или >11
HbA1c	<6,0	<7,6	7,6-9,0	>9,0

311434

* Представленные целевые параметры, выведенные на основании исследования определенных популяций, должны быть скорректированы с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. Для разных групп пациентов должны быть разные целевые параметры, например, для маленьких детей, для больных с асимптоматическими или частыми тяжелыми гипогликемиями.

** Если уровень гликемии натощак < 4 ммоль/л, возможна предшествующая ночная гипогликемия.

***Предлагаемые параметры основаны на результатах клинических исследований, но еще нет четко доказанных клинических рекомендаций.

Как показывает опыт, у детей первых лет жизни, у больных с асимптоматическими или тяжелыми гипогликемиями в анамнезе показатели гликемии должны быть на 1-2 ммоль/л выше. У больных с синдромом нарушенной контррегуляции временно уровень препрандиальной и ночной гликемии следует стараться удерживать в рамках 7-10 ммоль/л. В каждой конкретной ситуации вопрос о допустимых пределах уровня препрандиальной гликемии должен решаться индивидуально. Во избежание наиболее опасных гипогликемии в ночное время у большинства больных рекомендуется, чтобы средний уровень гликемии во время сна был от 5.6 до 7.6 ммоль/л.

С расширением школ по обучению и внедрением средств самоконтроля процент детей с нормальным уровнем гликированного гемоглобина стал повышаться. Однако параллельно этому участились случаи течения заболевания с частым возникновением длительных постгипогликемических гипергликемий (синдром нарушенной контррегуляции). При этом у детей имеют место не только явные, но и скрытые (асимптоматические) гипогликемии, протекающие незаметно для ребенка и родителей. Поэтому критерии компенсации углеводного обмена в детском возрасте должны быть индивидуализированными для каждого пациента. Наличие гипогликемии у ребенка, особенно асимптоматических, а также синдрома нарушенной контррегуляции являются

АБОНЕМЕНТ
 НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
 БИБЛИОТЕКА ВГМУ

важными факторами в изменении целевых уровней показателей углеводного обмена. Кроме того, для больного необходимо ставить достижимые цели, чтобы предотвратить пессимистический настрой и неуверенность в своих возможностях в достижении компенсации сахарного диабета. *Чрезвычайно важным фактором является динамика в изменении показателей компенсации. Например, снижение уровня HbA1c с 12 до 10% уже имеет существенное клиническое значение и должно быть оценено врачом положительно, несмотря на то, что показатель хорошей компенсации диабета (ниже 9%) еще не достигнуто.*

Основные требования к терапии инсулинозависимого диабета у детей (по Э. П. Касаткиной)

Диетотерапия:

1. Соответствие энергетической ценности и состава суточного рациона физиологическим потребностям организма, полное исключение рафинированных углеводов.

2. Чёткое соблюдение времени приёма пищи и дозирования углеводов в течение суток.

3. Ежедневный контроль за питанием, подсчёт сахарной ценности каждого приёма пищи.

Режим физических нагрузок:

1. Дозированность, т. е. чёткое распределение физических нагрузок по времени суток (часы посталиментарной гипергликемии) и интенсивности.

2. Положительная эмоциональная окраска режима физических нагрузок.

Характеристика инсулинов, применяемых в детской практике

Современные препараты инсулина разделяют на группы в зависимости от происхождения - животные и человеческие. На протяжении 60 лет для лечения СД применяли говяжий и свиной инсулины, которые по составу отличаются от человеческого на 3 и 1 аминокислоты соответственно. Иммуногенность максимальная у говяжьих инсулинов, минимальная - у человеческих. Терапия инсулином животного происхождения (говяжьим или свиным) - это длительная иммунизация организма ребенка, которая вызывает образование высоких титров антител (IgG). Образующийся комплекс антиген-антитело является мощным патогенетическим фактором в развитии сосудистых осложнений - микро-и макроангиопатий, а также инсулинорезистентности. Кроме того, животные инсулины часто вызывают липодистрофические изменения подкожно-жировой клетчатки. При переходе на человеческие инсулины больные избавились от осложнений, наблюдавшихся при те-

рапии инсулинами животного происхождения: отмечалось исчезновение анафилактических, местных и общих аллергических реакций, липодистрофий, происходило снижение IgE, нормализация иммунного ответа, соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров, снижалась потребность в инсулине и частота поздних сосудистых осложнений.

Препараты инсулина получают путем кислотно-этаноловой реакции из поджелудочных желез животных. Наиболее близок по строению инсулин, вырабатываемый из ПЖ свиньи.

Активность инсулина определяют биологическим путем (способность снижать содержание сахара у здоровых кроликов массой 2 кг до 2,5 ммоль/л). Под одной единицей инсулина подразумевают активность 0,04082 мг кристаллического инсулина.

Все препараты - стерильные растворы и суспензии в специальных инсулиновых флаконах по 5 и 10 мл. 1 мл содержит 40 ЕД. Следовательно, в одном флаконе содержится 200 или 400 ЕД препарата. На флаконе пишется номер серии и срок годности.

Хранят в темном прохладном месте (холодильник) от 1 до 10°C.

ВНИМАНИЕ! Внутривенно вводится только инсулин короткого действия. Пролонгированный инсулин внутривенно вводить нельзя.

Нельзя смешивать в одном шприце инсулины короткого и пролонгированного действия (изменяется концентрация солей цинка и изменяется срок действия инсулина).

Нельзя вводить охлажденный инсулин (приводит к липодистрофиям).

По способу и степени очистки инсулины делятся на 3 группы:

Кристаллизованные, но не хроматографированные

Кристаллизованные и фильтрованные гелями - однопиковые и монопиковые инсулины

Кристаллизованные и очищенные посредством молекулярного сита и ионообменной хроматографии - монокомпонентные инсулины с исключительными радионуклеохимическими свойствами.

Промышленное производство человеческих инсулинов в настоящее время во всем мире осуществляется двумя способами:

1) путем ферментативной обработки свиного инсулина - полусинтетический инсулин;

2) с помощью генно-инженерной технологии - биосинтетический инсулин.

При получении полусинтетического инсулина производится замена аминокислоты аланина в 30 позиции В-цепи свиного инсулина на треонин, находящийся в этом положении в человеческом инсулине. В полусинтетическом инсулине присутствуют в небольшом количестве примеси соматостатина, глюкагона, панкреатических полипептидов.

Биосинтетический инсулин не имеет этих примесей и обладает меньшей иммуногенностью. При его производстве в клетку пекарских дрожжей или *E.coli* генно-инженерным способом вводится рекомбинантная ДНК, содержащая ген человеческого инсулина. В результате дрожжи либо бактерии начинают синтезировать человеческий инсулин. Человеческие генно-инженерные инсулины являются лучшими инсулинами, которые должны иметь преимущество при выборе препарата для лечения. Назначение человеческого генно-инженерного инсулина - это не только оптимальный вариант лечения сахарного диабета, но и ключевой фактор профилактики поздних сосудистых осложнений.

Последние 10-15 лет, без сомнения, явились новым этапом в терапии СД 1 типа у детей и подростков. Это связано в первую очередь:

- с переходом на человеческие инсулины;
- с организацией школ самоконтроля для больных и их родителей;
- с внедрением доступных средств самоконтроля в домашних условиях.

В России у детей и подростков в последние годы рекомендованы к применению только человеческие генно-инженерные инсулины.

На упаковке лекарственных препаратов обязательно имеется информация о способе производства человеческого инсулина. В России инсулин, произведенный с помощью генно-инженерной технологии, поставляется компаниями Novo Nordisk (Дания), Eli Lilly (США) и Aventis (Германия).

В последние годы большое внимание уделяется созданию аналогов инсулина со структурой молекулы, позволяющей сохранить основные эффекты инсулина и избежать некоторых характерных недостатков инсулина.

Современные генно-инженерные инсулины и их аналоги различаются по длительности действия:

- инсулины ультракороткого действия;
- инсулины короткого действия («короткий» инсулин);
- инсулины средней продолжительности действия («продленный» инсулин);
- инсулины длительного действия;
- смешанные инсулины.

1. Инсулины короткого действия

Простой инсулин вырабатывается из ПЖ крупного рогатого скота, это - бесцветная, прозрачная жидкость - рН - 3-3,5. Характерно быстрое непродолжительное действие. Начало действия регистрируется через 15-20 минут, максимальное действие через 2-4 часа, общая продолжительность действия до 6 часов. Введение болезненно из-за низкого рН.

Детям вводят подкожно. При кетоацидозе, кетоацидотической коме можно вводить внутривенно. Рег ос не применяют из-за быстрого разрушения протеазами в ЖКТ.

В сутки вводят 2-3 инъекции за 20-30 минут до еды. Назначают в начале заболевания при подборе дозы, при кетоацидозе, коме, перед оперативным вмешательством. Доза подбирается индивидуально по гликемическому и глюкозурическому профилю.

Суинсулин - инсулин из ПЖ свиньи - рН - 7-7,5. Начало эффекта через 15-20 минут, максимальный - через 2 часа, продолжительность 6 часов.

Вводят подкожно внутривенно. Показан при липоатрофиях, при аллергии к инсулину (вырабатывающегося из ПЖ крупного рогатого скота) и инсулинорезистентности.

Моноинсулин (монопиковый) - действие как у суинсулина. Выпускается фирмой "Novo" (Дания)

Актрапид - механизм действия как у суинсулина

Актрапид МС (монокомпонентный)

Актрапид НМ - биосинтетический монокомпонентный препарат. Имеет нейтральную реакцию, вводится за 15 минут до еды, начало действия - через 30 минут, максимальное - 2-5 часов, продолжительность - 8 часов.

Пути введения: подкожно, внутримышечно, внутривенно. Выпускается во флаконах по 10 мл, в 1 мл 40 ЕД.

Актрапид НМ (Penfil) - инсулин для шприца Novopen - баллоны по 1,5 мл (в 1 мл 100 ЕД). Упаковка - 5 баллонов. Температура хранения 2-8°C - не замораживается, не хранят в холодильнике.

Фирма "Eli Lilly" (США)

Регулярный инсулин R. I. Iletin 1 (смесь: бычий + свиной) и R. I. Iletin II (бычий или свиной). Нейтральные растворы.

Начало действия через 30 минут, максимум действия 2-4 часа, продолжительность 6-8 часов. Выпускается во флаконах по 10 мл. В 1 мл - 40, 100, 500 ЕД.

Humulin R - человеческий регулярный инсулин. Получен по технологии рекомбинированной ДНК. Сроки и способы введения как у регулярного инсулина.

2. Инсулины средней длительности действия

Суспензия цинк инсулина аморфного (ИЦСА) - мелкие кристаллы инсулина в ацетатном буфере, рН 7,1-7,3. Начало действия через 1-1,5 часа, максимум действия 5-8 часов, длительность - до 10-12 часов. Вводят только подкожно. Кратность - 1-2 раза в сутки (перед употреблением встряхнуть!).

Показан при большой дневной гликемии и глюкозурии. Выпускается во флаконах по 5 мл (в 1 мл 40 ЕД).

Семилонг - монопиковый препарат, механизм действия как у ИЦСА.

Суспензия цинк инсулина (ИЦС). Содержит 30% ИЦСА и 70% ИЦС. рН 7,1-7,4. Начало действия через 1-1,5 часа, усиление действия через 5-7 часов максимальное действие через 12-16 часов, длительность - 24 часа. Действие днем обусловлено ИЦСА, вечером и ночью ИЦС. Вводят подкожно. Сочетается с ИЦСА и ИЦСК.

Суспензия инсулина Лонг (Long) - препарат монопиковый. Начало действия через 2-4 часа, максимум через 8-10 часов, длительность 24 часа. По механизму действия близок к ИЦС.

Инсулин Б (Германия). рН 3-4. Действие продлевается за счет присутствия 0,2 мг био 2-метил 4-аминохинолил 6-карбамид гидрохлорида. Начало действия через 1-2 часа, максимум 3-7 часов, длительность 10-18 часов.

Вводят подкожно, при соприкосновении со спиртом и щелочными растворами активность снижается. Флакон содержит 10 мл (1 мл 40 ЕД).

Фирма "Novo" (Дания)

Семиленте - по механизму действия близок к ИЦСА и семилонгу.

Семиленте МС - препарат ПЖ свиньи, нейтральный аморфный, монокомпонентный инсулин, рН 7,0. Начало действия через 45-60 минут, максимум - 3-4 часа, длительность - 9-14 часов.

Ленте - по механизму действия близок к ИЦС. Вводится подкожно 1-2 раза в сутки.

Ленте МС - монокомпонентный инсулин, длительность и механизм действия как у ленте.

Монотард МС - нейтральная суспензия аморфного (30%) и кристаллического (70%) свиного монокомпонентного инсулина. Начало действия - через 2,5 часа, максимум - 8-18 часов, длительность 22 часа.

Вводят 2 раза в сутки, изолированно или в сочетании с актрапидом МС.

Рапитард МС - нейтральная суспензия изофазного монокомпонентного инсулина. Начало - через 30-60 минут, максимум 2-8 часов, длительность - 14-18 часов, кратность введения 2 раза в сутки.

Протофан МС - нейтральная суспензия кристаллического бычьего монокомпонентного инсулина. Начало действия через 1,5 часа, максимум - 4-12 часов, длительность - 24 часа. Вводят 1-2 раза в сутки изолированно или в сочетании с актропидом МС.

Монотард НМ - нейтральная суспензия аморфного (30%) и кристаллического (70%) человеческого монокомпонентного инсулина. Вводят подкожно за 30-45 минут до еды, начало действия через 2,5 часа, максимум - 8-18 часов, длительность 22 часа, кратность введения 2 раза в сутки. Можно смешивать с актрапидом НМ, вводить немедленно.

Протафан НМ - нейтральная суспензия человеческого изофазного монокомпонентного инсулина. Вводится подкожно за 30 минут до еды. Начало действия через 1,5 часа, максимум - 4-12 часов, длительность - 24 часа.

Фирма "Eli Lilly" (США)

Нейтральный протамин Хагедорна (NPH I. Letin 1)

Очищенный свиной или бычий инсулин во флаконах по 100 ЕД в 1 мл.

Нейтральный протамин Хагедорна (NPH I. Letin 2)

Смешанный свиной + бычий инсулин. Выпускается во флаконах по 40 и 100 ЕД в 1 мл. начало действия через 1-2 часа, максимум через 6-12 часов, длительность 18-26 часов. Вводится подкожно.

3. Инсулины длительного действия

Суспензия цинк инсулина кристаллического (ИЦСК)

Взвесь крупных кристаллов инсулина в ацетатном буфере, pH 7,1-7,5. Начало действия через 8-10 часов, максимум через 12-18 часов, длительность 36 часов. Вводится подкожно, сочетается с ИЦСА.

Суспензия инсулина ультралонг (U long) - монопиковый инсулин. Начало действия через 6-8 часов, максимум - 16-20 часов, длительность - 30-36 часов.

Фирма "Novo" (Дания)

Инсулин ультраленте по механизму действия похож на ИЦСК. Сочетается с семиленте и актропидом.

Инсулин ультраленте МС - монокомпонентный инсулин с механизмом действия как у ультраленте.

Инсулин ультратард НМ - нейтральная суспензия кристаллического человеческого монокомпонентного инсулина. Начало действия через 4 часа, максимум - 8-24 часа, длительность - 28 часов. Вводится подкожно, 1 раз в день, вечером можно смешивать с актрапидом НМ.

Фирма "Eli Lilly" (США)

Инсулин ультраленте по механизму действия соответствует ИЦСК. Выпускается во флаконах по 10 мл, в 1 мл содержится 40, 100 ЕД.

Фармакокинетические характеристики наиболее часто применяемых инсулинов представлены в таблице 2.

Таблица 2. Фармакокинетическая характеристика различных видов инсулина

Вид инсулина	Производитель	Начало действия	Пик действия	Время действия
Инсулины ультракороткого действия				
Хумалог	Эли Лилли	15 мин.	1ч.	3,5-4 ч.
НовоРапид	Ново Нордиск	10-20 мин.	1-3 ч.	3-5 ч.

Вид инсулина	Производитель	Начало действия	Пик действия	Время действия
Инсулины короткого действия				
Хумулин регуляр	Эли Лялли	0,5-1ч.	1-3 ч.	6-8 ч.
Актрапид НМ	Ново Нордиск	0,5-1ч.	1-3 ч.	6-8 ч.
Инсуман рапид	Авентис	0,5ч.	1-4 ч.	7-9 ч.
Инсулины средней продолжительности действия				
Хумулин НПХ	Эли Лялли	1-2ч.	4-12ч.	17-22ч.
	Ново Нордиск	1-2ч.	4-12ч.	До 24 ч.
Протафан НМ	Авентис	1 ч.	3-4 ч.	11-20ч.
Инсулины длительного действия				
Лантус	Авентис	1ч.	Нет	24ч.

Инсулин Лантус является первым и пока единственным беспиковым аналогом человеческого инсулина 24-часового действия.

Быстродействующие инсулиновые аналоги

Особое место в лечении сахарного диабета в детском и подростковом возрасте занимают инсулины ультракороткого действия - Хумалог и НовоРапид.

Проблемы лечения диабета инсулинами короткого действия

С развитием методов радиоиммунного определения уровня инсулина в плазме крови, в 1960-е гг. было установлено, что нормальная секреция инсулина главным образом регулировалась параллельно изменениям уровня глюкозы крови. После приема пищи уровень инсулина в плазме увеличивается в три - пять раз, достигая максимума через 30-60 минут, и возвращается к препрандиальному уровню в пределах двух-трех часов.

Однако независимо от того, вводился ли экзогенный инсулин шприцом, шприц-ручкой или инсулиновой помпой, профиль инсулина в плазме значительно отличался от нормальной физиологической секреции. Медленное всасывание простого инсулина требовало, чтобы инъекция инсулина была сделана за 30-45 минут до приема пищи для предотвращения постпрандиальной гипергликемии. Требуемая задержка во времени была неудобна, и практически немного пациентов фактически выдерживали необходимое время. Кроме того, уровни инсулина в плазме вообще не достигали максимума к 60-120 минутам после приема пищи и оставались повышенными до 6 часов. Пытаясь ограничить постпрандиальную гипергликемию, нередко увеличивали дозу короткого инсулина, что приводило к гипогликемическим реакциям перед следующим приемом пищи. Теперь это признается всеми, что *гипогликемия является ограничивающим фактором в стремлении достичь оптимального контроля углеводного обмена у больных, получающих инсулин,*

Другой проблемой в достижении компенсации сахарного диабета является *вариабильность ежедневных профилей действия инсулина*. Инсулины короткого действия имеют 20-30% различия в пиковых концентрациях, а пролонгированные - вдвое большие различия. Ряд факторов влияет на вариабельность фармакокинетических характеристик введенных под кожу инсулинов. Из них самое, пожалуй, большое значение имеет локализация участков инъекции. Самое быстрое начало и минимальная продолжительность действия инсулина наблюдается при введении его в подкожную клетчатку передней брюшной стенки, затем по убывающей следуют руки (плечевая область), ягодицы и бедра.

Таким образом, несовершенство фармакокинетических свойств человеческих инсулинов, вводимых подкожно, стимулирует активный поиск новых фармакологических форм современных инсулинов.

Теоретические предпосылки для получения аналогов, структура и фармакокинетическая характеристика быстродействующих аналогов инсулина.

В прошлом десятилетии начато новое направление в совершенствовании возможностей инсулинотерапии - получение «аналогов инсулина» с новыми фармакокинетическими характеристиками путем замены аминокислот в определенных положениях. К настоящему времени получены два препарата - лизпро и аспарт (коммерческие названия - Хумалог и НовоРапид), которые имеют более высокую скорость всасывания и более короткую продолжительность действия, чем обычный человеческий инсулин короткого действия.

Простой человеческий инсулин (инсулин короткого действия) существует главным образом в виде комплекса из шести молекул инсулина (гексамеров) благодаря процессам самоассоциации. Меньшая часть его существует в виде одиночных (мономеров) или удвоенных (димеров) молекул. При внутривенном введении простой человеческий инсулин быстро диссоциирует до мономера. Однако после подкожного введения процесс диссоциации молекул из гексамеров происходит намного медленнее. Поскольку инсулин из подкожного депо в кровь может всасываться только в виде мономера, эта медленная диссоциация задерживает поступление инсулина в кровь. Начало действия подкожно введенного простого человеческого инсулина составляет приблизительно 15-30 минут после введения, пик действия отмечается приблизительно через 120 минут, а продолжительность действия в клинически используемых дозах составляет 6-8 часов. Эти данные касаются подкожного введения инсулина в область живота, которое является привилегированным участком введения, поскольку всасывание из области живота является наиболее быстрым.

Стремление достичь максимально близкого к физиологичному профилю действия постпрандиального инсулина в организме человека побудило к поиску новых аналогов инсулина, с отличными от традиционных инсулинов фармакокинетическими свойствами. Теоретическими предпосылками для получения аналогов с заменой аминокислот явились результаты изучения структурной основы самоассоциации молекул человеческого инсулина. Два из полученных аналогов, лизпро и аспарт, нашли широкое применение в клинической практике.

Первым аналогом человеческого инсулина явился полученный фирмой Eli Lilly с помощью ДНК-рекомбинантной технологии инсулин лизпро, коммерческое название - Хумалог, а затем фирмой Novo Nordisk - инсулин аспарт, коммерческое наименование - НовоРапид. Структура новых инсулинов идентична человеческому инсулину за исключением взаимозамененных позиций лизина и пролина в положениях 28 и 29 (Хумалог) либо замены аспарагиновой кислоты в 28 положении в В-цепи молекулы инсулина на пролин (НовоРапид).

Это снизило способность к самоассоциации молекул инсулина после введения его в подкожно-жировую клетчатку. В результате инсулин сохраняется там в виде мономеров или димеров. Благодаря этому всасывание лизпро и аспарта происходит намного быстрее, чем простого инсулина. Это изменение положения аминокислот не изменило биологической активности А-цепи, но уменьшило процессы самоассоциации молекул инсулина и увеличило скорость всасывания препарата из подкожных делю. При подкожном введении Хумалог и НовоРапид имеют более быстрое начало и пик действия, параллельные уровню посталиментарной гипергликемии (рис. 1) и меньшую продолжительность. Это дает возможность вводить эти препараты непосредственно перед приемом пищи, избегая при желании частых перекусов.

Рис. 1. Сравнение секреции инсулина у здорового человека с концентрацией в крови инсулинов короткого и ультракороткого действия



Особенностью быстродействующих инсулиновых аналогов является быстрое снижение их концентрации в крови, что требует в некоторых случаях изменения дозы традиционных пролонгированных инсулинов или увеличения количества их инъекций.

Преимущества быстродействующих инсулиновых аналогов.

Быстродействующие инсулины всасываются со скоростью вдвое большей, чем простой человеческий инсулин. Пиковые уровни инсулинов приблизительно вдвое выше по сравнению с простым человеческим инсулином и приходятся на 52 и 109 минуту соответственно. Продолжительность действия составляет 3 -4 часа. Важно, что не имеется существенных различий в общей сахароснижающей способности между этими двумя инсулинами. Другим клинически полезным отличием их от простого инсулина является меньшее влияние на скорость всасывания анатомической локализации инъекций. Кроме того, время пика и общая продолжительность действия не зависят от дозы инсулина, как это наблюдается при введении простого человеческого инсулина.

Еще одним важным свойством ультракоротких инсулиновых аналогов явилось снижение частоты ночных гипогликемии. Одной из частых причин гипогликемии в ночное время является шлейф действия короткого инсулина, введенного перед ужином. При замене обычного короткого инсулина быстродействующим аналогом за счет его более короткого действия возникающая в ранние ночные часы небольшая гипергликемия предотвращает развитие гипогликемии, обусловленной пиком действия пролонгированного ночного инсулина. Результаты клинических исследований показали, что перевод на быстродействующие аналоги человеческого инсулина снижает риск развития ночных гипогликемии.

Проведены большие клинические испытания, в которых сравнивали инсулины лизпро и аспарт с простым человеческим инсулином.

В ряде исследований доказано достоверно менее выраженная степень постпрандиальной гипергликемии и снижение такого показателя компенсации углеводного обмена, как гликированный HbA1c, у больных, получающих быстродействующие инсулины. Однако при индивидуальном анализе уровень гликированного гемоглобина снижается не у всех больных, несмотря на улучшение показателей гликемии. Этому могут быть два объяснения. Во-первых, частота легких гипогликемий у больных, получающих быстродействующие инсулины, ниже, чем у получающих простой инсулин, когда они используются в дозах, достаточных, чтобы получить сопоставимые уровни постпрандиальной гликемии. Также было доказано, что при использовании аналогов уменьшается частота тяжелых гипогликемий. Во-вторых, стремление к достижению нормогликемии использование более коротких аналогов простого инсулина проявило в максимальной степени фармакокинетические особенности используемых пролонгированных инсулинов, в связи с чем они не

способны создать устойчивую базисную концентрацию инсулина в крови. Являющиеся результатом этого эпизоды повышения препрандиальной гликемии также в состоянии создавать более высокие показатели уровня гликированного гемоглобина, чем это можно было бы ожидать, исходя из более низкого уровня постпрандиальной гликемии. При оптимизации инсулинотерапии, заключающейся в дополнительном введении третьей инъекций прологированного инсулина перед обедом или ужином, наблюдается более заметное снижение гликированного гемоглобина у больных, получающих быстродействующие аналоги инсулина.

У большинства пациентов доза инсулина короткого действия при переходе с простого человеческого инсулина на лизпро либо аспарт сопоставима, хотя в некоторых случаях требуется незначительная ее коррекция. В зависимости от уровня препрандиальной гликемии быстродействующий аналог инсулина вводится либо непосредственно перед едой, либо не более чем за 15 минут до еды. При низких показателях гликемии, гипогликемии, а также у маленьких детей, которые много времени тратят на прием пищи, аналог вводится после еды.

Таким образом, *преимущества использования быстродействующих инсулинов:*

1. Улучшают состояние углеводного обмена:

снижение уровня постпрандиальной гликемии
снижение уровня гликированного гемоглобина (в основном при одновременной оптимизации базальной инсулинотерапии).

2. Улучшают качество жизни больных:

удобство применения (непосредственно перед едой)
возможность применения после еды (при изменяющемся аппетите)
уменьшение риска гипогликемии, в том числе и в ночное время
гибкость режима питания

При решении вопроса о целесообразности перевода ребенка на инсулины ультракороткого действия можно использовать ответы на следующие вопросы:

1. Имеется ли у ребенка постпрандиальная гипергликемия?

2. Наблюдаются ли у ребенка ночные гипогликемии?

3. Считают ли ребенок или его родители введение обычного короткого инсулина за 30 мин. до еды неудобным (возможно, вызывающим стресс)?

4. Хочет ли ребенок уменьшить свою зависимость от дополнительных приемов пищи (перекусов)?

5. Существуют ли у ребенка проблемы питания в виде непостоянного в одних те же приемы пищи аппетита или непрогнозируемого приема пищи?

6. Существует ли у ребенка потребность в дополнительных больших перекусах, например, поздно вечером? Рассмотреть возможность назначения инсулинов ультракороткого действия.

Изучалась возможность использования аналогов инсулина ультракороткого действия в инсулиновых помпах. В отличие от подкожного введения, при внутривенных вливаниях не отмечено никакого преимущества мономерных аналогов по сравнению с простым человеческим инсулином короткого действия. При подкожном введении в настоящее время в помпах используется инсулин только ультракороткого действия который хорошо с ней совместим, имеет меньшую частоту кристаллизации, чем буферный человеческий инсулин.

Пролонгированные инсулиновые аналоги

По мере совершенствования инсулинотерапии, приближении показателей углеводного обмена к целевым уровням, а также при внедрении в клиническую практику ультракоротких аналогов стало очевидным, что имеющиеся в распоряжении клиницистов препараты продленного действия типа NPH или ультраленте не в состоянии обеспечить достаточно ровную, стабильную базальную инсулинемию в организме больного диабетом. Недостатками этих препаратов являются наличие выраженных пиков после инъекции, длительность действия менее 24 часов и чрезвычайная вариабельность абсорбции, достигающая 25-50%. Инсулины NPH и ультраленте действуют слишком коротко и не позволяют добиться необходимого уровня базального инсулина в течение суток, а увеличение концентрации их во время сна может привести к ночной гипогликемии. Последний факт имеет особое значение для детей и подростков, которые более склонны к развитию эпизодов гипогликемии. Для улучшения контроля гликемии была предложена оптимизированная схема базальной инсулинотерапии, которая заключалась в увеличении количества инъекции инсулина NPH до 3-4 в сутки. Однако и такой подход не дал достаточного эффекта. В идеале препарат базального инсулина должен обеспечивать ровную и стабильную концентрацию гормона, наблюдаемую у пациентов без сахарного диабета.

Структура и фармакокинетика инсулина Лантус

Недавно был разработан новый длительно действующий аналог инсулина, который производят с помощью рекомбинантного ДНК метода с использованием *Escherichia coli* - инсулин гларгин (коммерческое наименование Лантус, фирма Авентис). Инсулин гларгин зарегистрирован FDA в апреле 2000 г., а Европейским агентством по экспертизе лекарственных средств - в июне 2000 г.

Инсулин гларгин отличается от человеческого инсулина тремя аминокислотными остатками: наличие глицина вместо аспарагина в положении A21, и двух остатков аргинина, присоединенных к карбоксильному концу В цепи в положениях В31 и В32. Эти изменения структуры

привели к смещению изоэлектрической точки молекулы в сторону более нейтральных значений (с pH от 5,4 до 7,0), благодаря чему инсулин лучше растворяется в кислом содержимом флакона, но становится нерастворимым при нейтральном pH в подкожной клетчатке. Образование микропреципитатов в месте инъекции замедляет поступление инсулина гларгин в кровоток. Добавление небольших количеств цинка (30 мкг/мл) приводит к дополнительной стабилизации молекулы и позволяет еще больше замедлить ее всасывание. Замена глицина на аспарагин в положении A21 сделала более стабильной гексамерную структуру инсулина.

Благодаря этим изменениям инсулин гларгин медленно всасывается из подкожной клетчатки, дает длительный эффект и обеспечивает практически постоянную базальную концентрацию инсулина (рис. 3).

На основании рандомизированного двойного слепого исследования с 24-часовым зугликемическим клемпом получены данные о фармакокинетике инсулина гларгин в сравнении с инсулинами NPH, ультрапенте и лизпро (последний в виде непрерывной подкожной инфузии). Действие инсулина начиналось в следующем порядке (по мере нарастания): подкожная инфузия инсулина лизпро - $0,5 \pm 0,1$ ч., NPH - $0,8 \pm 0,2$ ч., ультрапенте - $1,0 \pm 0,2$ ч., гларгин - $1,5 \pm 0,3$ ч. Затем концентрация инсулина NPH и ультрапенте достигала пика через $5,5 \pm 0,5$ ч. и $10,1 \pm 1,0$ ч. соответственно, а затем постепенно снижалась. При инфузии инсулина лизпро и после введения гларгина концентрация инсулина в плазме достигала плато через 3-4 ч. и оставалась на сопоставимом уровне в течение 24 ч. Средняя длительность действия инсулинов в нарастающем порядке была следующей: NPH - $13,2 \pm 2,8$, ультрапенте - $19,0 \pm 5,8$ ч., гларгин - $20,5 \pm 3,7$ ч., лизпро - $23,5 \pm 0$ ч. Полностью действие инсулинов прекращалось: NPH - через 14 ± 3 ч., ультрапенте - 20 ± 6 ч., гларгин - 22 ± 4 ч., инфузия лизпро - 24 ± 0 ч. Таким образом, фармакокинетика инсулина гларгин в большей степени напоминала фармакокинетiku инсулина лизпро при его непрерывной подкожной инфузии.

Смешанные инсулины.

В состав смешанных инсулинов входит инсулин средней продолжительности и короткого действия в различных соотношениях. Смешанные инсулины более удобны, поскольку их применение позволяет уменьшить количество инъекций, проводимых с помощью шприц-ручек. Однако в детской практике они не нашли широкого применения в связи с необходимостью у многих больных достаточно часто изменять дозу короткого инсулина в зависимости от показателей гликемии. Тем не менее, при стабильном течении сахарного диабета с помощью смешанного инсулина возможно достижение хорошей компенсации. Выбор вида смешанного инсулина проводится после подбора дозы инсулина короткого и пролонгированного действия, в зависимости от их соотношения. Нередко это соотношение различно в утреннюю и вечернюю инъекции,

что требует применения различных вариантов смеси. При применении смешанных инсулинов возможно введение короткого инсулина перед обедом, если это требуется по показателям гликемического профиля, а также дополнительные инъекции короткого инсулина при случайных гипергликемиях. Наиболее успешно лечение смешанными инсулинами - в первые годы заболевания, при сохраненной остаточной инсулиновой секреции собственных β -клеток.

Ни в коем случае нельзя вводить инсулин лантус в одном шприце с другими инсулинами либо готовить его смеси с инсулинами короткого действия, так как при смешивании значительно изменяется его фармакодинамика.

Применявшиеся ранее инсулины длительного действия - Ультра-ленте и Ультратард в настоящее время не используются из-за их крайне низкого всасывания и большого накопления в жировых депо.

Форма выпуска.

Человеческие инсулины выпускаются в двух основных формах - флаконах и картриджах. Картриджи представляют собой стеклянные контейнеры небольшой емкости (3,0 мл), специально предназначенные для использования в инъекционных шприц-ручках, которые позволяют объединить несколько этапов инъекций и довести введение инсулина до автоматизма. Современные шприц-ручки гарантируют точность дозы и безопасность проведения инъекции, удобны в применении, позволяют больному быстро сделать инъекцию в любых условиях и одновременно являются надежным футляром для хранения инсулинового картриджа. Концентрация инсулина в картридже стандартная - 100 МЕ/мл. Он может использоваться и для инъекции одноразовым инсулиновым шприцем, предназначенным для данной концентрации.

Концентрация инсулина во флаконах, применяемых в России, может быть 40 или (реже) 100 ед. Вводится флаконный инсулин одноразовым инсулиновым шприцем, на котором всегда имеется маркировка концентрации инсулина. Необходимо строго следить, чтобы концентрация инсулина во флаконе (или в картридже) соответствовала концентрации инсулина, указанной на шприце. При несоблюдении этого возникают достаточно опасные для здоровья ситуации. Если в шприц для 40 МЕ/мл набрать инсулин с концентрацией 100 МЕ/мл, то доза в 2,5 раза превысит дозу, отмеченную на делениях шприца, и, наоборот, если в шприц для инсулина 100 МЕ/мл набрать инсулин концентрации 40 МЕ/мл, вводимая доза будет меньше в 2,5 раза. Таким образом, в первом случае возникает передозировка инсулина с развитием гипогликемии, а во втором случае возникает «непонятная» декомпенсация сахарного диабета. Переход на единую концентрацию инсулина 100 МЕ/мл, рекомендованный Международной федерацией диабета, позволит избежать таких ошибок.

Следует подчеркнуть, что *фармакокинетика различных видов инсулина (за исключением инсулиновых аналогов) подвержена большим индивидуальным различиям*. Более того, даже у одного и того же больного она может существенно меняться.

Факторы, влияющие на скорость всасывания и время действия инсулина:

- доза инсулина
- место инъекции
- наличие липодистрофий или «липом»
- внутримышечное введение инсулина
- влияние высоких и низких температур
- мышечная работа и массаж.

Продолжительность действия как простого, так и продленного инсулина зависит от его дозы. При незначительном изменении дозы практического значения это не имеет. Однако при повышении дозы с 0,1 до 0,2 ед/кг массы тела удваивается не только его активность, но и продолжительность действия. Этим, вероятно, объясняется отсутствие необходимости в утренней инъекции продленного инсулина у некоторых подростков с высокой дозой короткого инсулина перед завтраком.

Следует учитывать, что вследствие анатомических различий капилляров наиболее быстро инсулин всасывается из подкожной клетчатки живота, поэтому именно сюда рекомендуется делать инъекции короткого инсулина. Далее следует в порядке снижения скорости всасывания область плеча, ягодицы и бедра. Из клетчатки спины инсулин всасывается настолько медленно, что от инъекции в эту область в последние годы отказались.

Применение плохо очищенных препаратов инсулина в прошлые десятилетия вызывали грубейшие структурные изменения в подкожной клетчатке с замещением ее соединительной тканью и в результате резким нарушением всасывания. После перехода на более качественные инсулины и атравматичные иглы проблема липодистрофий была практически решена, однако в местах инъекций нередко образуется разрастание жировой ткани в виде так называемых липом, всасывание инсулина из которых нарушено. Дети особенно склонны к образованию таких липом, а уменьшение болевой чувствительности в местах их образования является причиной настойчивого введения ребенком инсулина в эту область.

У детей в силу слабой выраженности жировой клетчатки при вертикальном введении иглы возможно попадание инсулина в мышечную ткань, скорость всасывания из которой значительно быстрее. Обычно это не имеет каких-либо серьезных последствий, хотя могут возникать, казалось бы, беспричинные гипогликемии.

При изменении температуры кожи в месте инъекции также наблюдается изменение всасывания из-за меняющейся скорости кровотока.

Значительное усиление всасывания с возможным развитием скрытых или явных гипогликемии наблюдается после горячей ванны, а замедление всасывания с соответствующим повышением уровня гликемии - при употреблении инсулина непосредственно из холодильника.

Мышечная нагрузка, а также массаж места инъекции ускоряют всасывание инсулина: короткого - в первые полчаса после введения, пролонгированного - через 3 часа. Смена мест инъекций перед занятием спортом на локализации с якобы не задействованными группами мышц не дает заметного эффекта, поскольку при физической нагрузке обычно принимают участие большинство мышц. Кроме того, ведущее значение в снижении гликемии имеет непосредственно сама физическая нагрузка.

Доза инсулина. Как показывает клинический опыт, потребность в инсулине после панкреатэктомии у взрослых больных составляет около 40 ед (3), то есть 0,6-0,8 ед на кг массы тела. При СД 1 типа потребность в инсулине выше по следующим причинам:

1) наличие антител к инсулину, которые определяются нередко уже до манифестации заболевания и обусловлены, таким образом, не только качеством вводимого инсулина, но и аутоиммунным характером самого заболевания;

2) сохранный секреторный контринсулярных гормонов (в первую очередь глюкагона) поджелудочной железой;

3) нарушение всасывания прологированного инсулина из подкожно-жировых депо.

В детском возрасте потребность в инсулине нередко выше, чем у взрослых, что обусловлено большей остротой аутоиммунных процессов, а также активным ростом ребенка и высоким уровнем контринсулярных гормонов в период полового созревания. Доза инсулина изменяется в зависимости от возраста и длительности заболевания.

У детей и подростков выделяют несколько периодов, связанных с изменением потребности в инсулине, которое накладывается на колебание потребности изо дня в день.

В первые 1-2 г. заболевания потребность в инсулине в среднем составляет 0,5-0,6 ед/кг массы тела. В 40-50% в первые месяцы наблюдается частичная ремиссия заболевания, когда после достижения компенсации углеводного обмена потребность в инсулине снижается до минимальной - 0,1-0,2 ед/кг массы, а у некоторых детей даже при полной отмене инсулина при соблюдении диеты удается поддерживать нормогликемию.

Вероятность ремиссии тем выше, чем раньше установлен диагноз диабета и начата инсулинотерапия, лучше качество вводимого инсулина и чем лучше достигнута компенсация углеводного обмена.

Дискутируется вопрос о целесообразности продления инсулинотерапии в период клинико-лабораторной ремиссии. Часто родители стре-

мятся отказаться от инсулинотерапии, иногда стараясь искусственно затян timer возвращение к инсулину ценой резкого ограничения углеводов в пище. Такая тактика абсолютно недопустима, поскольку несбалансированное питание замедляет физическое развитие ребенка, приводит к нарушению жирового обмена, развитию жирового гепатоза, кетоацидоза, увеличению потребности в инсулине, ухудшению течения заболевания. Но даже в случае хорошей компенсации углеводного обмена на фоне разумной, сбалансированной диеты целесообразно назначение небольших доз инсулина с целью сохранения остаточной инсулиновой секреции на более длительный срок. Ремиссия может продолжаться до 3-6 мес., редко до 1-2 лет.

Через 5 лет от начала диабета у большинства больных β -клетки полностью прекращают функционировать. При этом потребность в инсулине обычно повышается до 1 ед/кг массы. В период полового созревания она повышается еще больше, достигая у многих подростков 1,5, иногда 2 ед/кг. В последующем доза инсулина снижается в среднем до 1 ед/кг. В период декомпенсации сахарного диабета потребность в инсулине может достигать 2-2,5, иногда 3 ед/кг с последующим снижением дозы, в отдельных случаях вплоть до исходной.

Соотношение пролонгированного и короткого инсулина сдвигается от преобладания пролонгированного инсулина у детей первых лет жизни к преобладанию короткого инсулина у подростков (табл. 3).

Следует подчеркнуть, что это - лишь общие закономерности, у каждого ребенка потребность в инсулине и соотношение инсулинов различной длительности имеет свои индивидуальные особенности.

Таблица 3. Суточная доза и соотношение короткого и пролонгированного инсулина у детей в зависимости от возраста (Ziegler R. с соавт., 1997)

Возраст больных	Сут. доза инс. ед/кг	Короткий/продленный инсулин
Дети 1-х лет жизни	0,1-1,3	1:12-1:4
Школьники	0,2-1,2	1:6-1:3
Подростки	0,5-2,0	1:1-1:2
Интенсифицированная инсулинотерапия		2:1-3:1

Как и у взрослых, на 1 ХЕ (хлебная единица) в утренние часы требуется несколько больше инсулина, чем в обед и в ужин.

Особенности лечения сахарного диабета у детей младшего возраста

Традиционно течение сахарного диабета у детей первых лет жизни считается наиболее тяжелым. Это связано как с эндогенными факторами

(острота иммунологических процессов, быстрое исчезновение остаточной инсулиновой секреции, незрелость центральной нервной системы и т.д.), так и с психологическими особенностями маленького ребенка (страх перед уколом, невозможность оценить свое состояние, трудности соблюдения диетического режима питания и пр.).

При подборе дозы инсулина у маленьких детей необходимо помнить, что *короткий инсулин снижает сахар крови у них быстрее и сильнее, чем у более старших детей* и взрослых. Часто при введении 1 ед короткого инсулина гликемия снижается на 10 и более ммоль/л. С этим связана тактика изменения соотношения инсулинов короткого и пролонгированного действия в сторону значительного преобладания инсулина пролонгированного действия в терапии детей первых лет жизни. Однако у большинства детей при этом все равно не удается достичь приемлемой степени компенсации углеводного обмена.

Введение новых шприц-ручек с шагом в 0,5 ед.

NovoPen 3 Demi для инсулинов фирмы Novo Nordisk и одноразовых шприцев на 30 ед, позволяющих также дозировать инсулин по 0,5 ед, привело к улучшению течения заболевания у большинства пациентов первых лет жизни.

Особенности питания маленьких детей также необходимо учитывать при выборе схем терапии и видов инсулиновых препаратов. При частом питании небольшими порциями неплохой эффект даст применение пролонгированного или смешанных видов инсулина. Однако при этом существует большая психологическая проблема у многих детей, заключающаяся в значительном изменении, непостоянстве аппетита. Особенно опасен отказ от еды после того, как уже введен инсулин. Попытка накормить ребенка сладостями во избежании гипогликемии нередко приводит к тому, что в дальнейшем ребенок пытается манипулировать родителями с помощью отказа от еды. Инсулины ультракороткого действия благодаря своему быстрому всасыванию могут вводиться после еды, при этом, как показали наши исследования, по своему сахароснижающему эффекту они приближаются к действию традиционных коротких инсулинов, вводимых за 20-30 мин. до еды. ***Употребление инсулина Хумалог или НовоРапид после еды позволяет менять его дозу в зависимости от аппетита ребенка, что значительно улучшает показатели углеводного обмена.***

Режим введения Хумалога после приема пищи у маленьких детей позволяет изменять дозу инсулина в зависимости от количества потребленных углеводов, что улучшает показатели углеводного обмена.

Перевод на инсулин Ново-Рапид с простого инсулина у маленьких детей, по нашим данным, также приводило к снижению среднего уровня HbA1c.

Современные технические средства (создание тонких атравматич-ных игл, автоматического устройства для введения иглы НовоПен 3 ПенМэйт и безболезненных автоматов для прокалывания пальцев) позволяют свести до минимума психогенные реакции, связанные с необходимостью делать инъекции инсулина и исследовать сахар крови.

Следует подчеркнуть, что добиваться необходимости вести новый образ жизни у маленьких детей необходимо через игру. Концепция опасности развития осложнений в детском возрасте не должна использоваться. Значение развития заболевания в будущем детьми не оценивается, а страх перед возможными осложнениями приносит больше вреда, чем пользы.

Особенности лечения сахарного диабета у подростков

В период полового созревания происходит ухудшение течения сахарного диабета у большинства больных. Подростки имеют наиболее высокий уровень гликированного гемоглобина. Причины этого - как эндогенные, связанные с выбросом контринсулярных гормонов, в первую очередь СТГ и половых гормонов, так и экзогенные, обусловленные психосоциальным становлением личности.

Пубертатный период характеризуется снижением чувствительности периферических тканей к инсулину. У здоровых лиц в период полового созревания для поддержания нормального гомеостаза глюкозы происходит усиление секреции инсулина. Соответственно повышается потребность в экзогенном инсулине у подростков с сахарным диабетом. При отсутствии остаточной инсулиновой секреции и незначительной физической активности потребность в инсулине нередко возрастает до 1,5-1,7 ед/кг массы, является физиологичной и необходимой для нормального роста и развития. Такая повышенная потребность в инсулине, также как и относительная инсулинорезистентность, является преходящей и с возрастом снижается.

Растущее стремление к самостоятельности и независимости, нередко протест против лечения и попытка игнорирования заболевания, расширение режима жизни (дискотеки, дополнительные занятия по подготовке в ВУЗы), экзаменационные стрессы - вот далеко не полный перечень экзогенных причин ухудшения компенсации сахарного диабета у подростков.

Таким образом, *подростковый возраст является фактором риска развития специфических осложнений и требует наиболее строгой коррекции углеводного обмена. В подростковом возрасте наиболее показана интенсивная инсулинотерапия и замена обычного короткого инсулина его ультракороткими аналогами.*

Доказано, что при введении Хумалого до приема пищи уровень постпрандиальной гликемии (через 2 часа после завтрака) был достоверно ниже, чем при введении инсулина короткого действия. При введении

хумалога после приема пищи уровень постпрандиальной гликемии был такой же, как при введении инсулина короткого действия до еды. Поэтому при лечении подростков следует отдать предпочтение введению ультракороткого инсулина до приема пищи, хотя введение его после приема пищи при необходимости также возможно, так как не ухудшает показатели гликемии по сравнению с обычным инсулином короткого действия.

Результаты исследования эффективности инсулина НовоРапид также продемонстрировали снижение HbA1c через 3 месяца после перехода на этот инсулин с простого инсулина у подростков.

Переход на ультракороткий аналог инсулина позволяет расширить режим компенсации углеводного обмена в нестандартных ситуациях. Например, перед сном после посещения дискотеки или длительной прогулки обычно появляется потребность в дополнительном ужине. При этом инъекция инсулина короткого действия потребовала бы дополнительного перекуса через три часа во время ночного сна подростка. Введение ультракороткого инсулина с его фармакокинетическим профилем позволяет избежать риска гипогликемии во сне. Кроме того, употребление этих аналогов делает необязательными дневные перекусы, неудобные для многих подростков, и уменьшает риск развития гипогликемии при занятиях спортом.

Корректная беседа в спокойной, снимающей напряжение атмосфере, профессиональная помощь диabetологов и психологов, совместный отдых подростков с сахарным диабетом в специализированных санаториях или туризм и даже совместное пребывание в диabetологическом стационаре позволяют им преодолеть чувство тревоги, апатии, повышают жизненный тонус и мотивацию поддерживать компенсацию.

Избыток веса. Проблема лишнего веса характерна для некоторых девочек периода полового созревания как с сахарным диабетом, так и без него. Причина этого - в конституциональной предрасположенности, передании и нарушении обменных процессов по типу юношеского дислипидемии, усиливающихся на фоне липогенетического эффекта эстрогенов. При сахарном диабете склонность к ожирению поддерживается ятрогенным влиянием гиперинсулинизма, индуцирующем полифагию. Избыток веса и вторичная гиперхолестеринемия означают повышенный риск развития сосудистых осложнений.

Для борьбы с избытком веса совершенно недопустимой тактикой является практикуемое многими пациентками поддержание декомпенсации углеводного обмена путем введения заниженной дозы инсулина, при котором снижение веса происходит благодаря большой потере углеводов через почки. Однако увеличение дозы инсулина у них приводит к чрезмерной прибавке в весе, если не снижать калораж питания, вследствие уменьшения суточной глюкозурии. Поэтому при склонности к

ожирению необходимо снижать калораж питания, в то время как доза инсулина должна быть достаточной для компенсации углеводного обмена. Для уменьшения процессов всасывания в кишечнике у отдельных больных мы назначали с хорошим эффектом препараты, содержащие грубые волокна, типа акарбозы, подбирая индивидуально переносимую дозу. При наличии симптомов юношеского диспитуитаризма проводится соответствующее лечение.

Инсулинорезистентность при сахарном диабете 1 типа у подростков.

Инсулинорезистентность определяют как состояние резистентности клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина, которое у больных сахарным диабетом, получающих инсулин, выражается в высокой потребности в инсулине.

Инсулинорезистентность в мягкой форме нередко наблюдается у больных СД 1 типа. При этом временная Инсулинорезистентность может иметь место при декомпенсации сахарного диабета, кетоацидозе, инфекционных заболеваниях, а также после перенесенной гипогликемии. Достаточно продолжительная (на протяжении нескольких лет) Инсулинорезистентность наблюдается в основном у больных пубертатного возраста и выражается в повышении потребности в инсулине более 1 ед/кг массы, достигающей в отдельных случаях 1,5 и даже 2 ед/кг. Одна из основных причин повышения потребности в инсулине при этом - увеличение секреции контринсулярных гормонов в период полового созревания, и в первую очередь - СТГ. Это является отражением физиологической инсулинорезистентности периода полового созревания, выражающейся в повышении уровня ИРИ и С-пептида в крови у здоровых подростков.

При СД 2 типа Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия развивается в результате дефекта в периферическом действии инсулина, снижающего метаболический эффект циркулирующего инсулина и обычно сочетается с избыточной массой тела. Причины инсулинорезистентности при СД 2 типа гетерогенны. Она может быть следствием мутации гена рецептора к инсулину, мутации гена гексокиназы 2 типа, гена СИР-1 и гена регуляторной субъединицы 1 типа протенифосфатазы.

У лиц пожилого возраста распространенность СД 2 типа достаточно высока, особенно у женщин, и достигает в семьях с отягощенной по 2 типу СД наследственностью 20% и более. Причем гиперинсулинемия может возникать задолго до клинической манифестации диабета 2 типа. Теоретически у одного больного возможно сочетание двух типов СД, однако у больных СД 1 типа диагноз СД 2 типа никогда не диагностируется в связи с проводимой инсулинотерапией.

Учитывая вышеизложенное, нами успешно предпринята попытка лечения инсулинорезистентности у подростков с СД 1 типа параллельным инсулину назначением Сиофора[®] (метформина).

Основанием для назначения служило наличие у больного потребности в инсулине более 1 ед/кг массы тела и/или избыточной массы тела. Сиофор[®] назначался в дозе 500 мг 2 раза в сутки (после завтрака и ужина) при сохранении прежней дозы инсулина. Результат считался положительным, если в течение 5-7 дней наблюдалось выраженное снижение уровня гликемии и дозы инсулина. Длительность назначения препарата составляла от 2-3 нед. до 3 мес. В отдельных случаях курсы лечения повторялись.

Анализ позволяет сделать заключение, что у подростков с ожирением, но не имеющих инсулинорезистентности (доза инсулина меньше 1,1 ед/кг массы тела) назначение Сиофора* существенно не влияет на потребность в инсулине и состояние углеводного обмена. В то же время даже при отсутствии ожирения при высокой инсулинорезистентности (1,4-1,8 ед/кг массы) можно ждать эффекта от назначения этого препарата.

Следует отметить, что у подростков с ожирением без инсулинорезистентности и отсутствием явного клинического эффекта назначение Сиофора* вызывало снижение аппетита с постепенным снижением массы тела. При этом необходимое соблюдение субкалорийной диеты давалось значительно легче, так что подростки в течение 1-3 мес. продолжали прием препарата до нормализации веса.

Полученные результаты имеют как теоретическое, так и практическое значение. Как известно, бигуаниды (к которым относится метформин) сами по себе не оказывают биологического сахароснижающего эффекта в отсутствие инсулина. Антигипергликемическое действие метформина обусловлено несколькими механизмами, из которых важнейшими являются: а) торможение глюконеогенеза в печени путем ингибирования окисления липидов; б) повышение утилизации глюкозы на периферии через активирование пострецепторных механизмов действия инсулина, в частности, тирозинкиназы и фосфотирозин-фосфатазы. Именно этим влиянием объясняется снижение инсулинорезистентности под влиянием метформина у больных СД 2 типа.

Полученный эффект от применения метформина у них может быть косвенным доказательством участия периферических нарушений чувствительности к инсулину в патогенезе развития инсулинорезистентности при СД 1 типа за счет генетической предрасположенности к развитию СД 2 типа. С другой стороны, в свое время было установлено, что у практически здоровых лиц, без ожирения, инсулинорезистентность встречается более чем в 25% случаев, причем степень выраженности ее сопоставима с инсулинорезистентностью, наблюдаемой у больных СД 2 типа.

Данные имеют несомненное практическое значение. Назначение Сиофора® позволяет снижать потребность в инсулине и улучшать компенсацию углеводного обмена у ряда подростков с дозой инсулина, превышающей 1,1 ед/кг массы тела.

Особое значение такая тактика имеет у больных, имеющих избыточную массу тела в сочетании с инсулинорезистентностью. В отличие от СД 2 типа, для СД 1 типа ожирение не характерно. Однако у ряда больных в период полового созревания появляется избыточная масса тела, также как это происходит у их здоровых сверстников. Как правило, появление ожирения ухудшает компенсацию углеводного обмена, поскольку больные пытаются регулировать вес не снижением калоража питания, а с помощью увеличения глюкозурии за счет снижения дозы инсулина, а нередко и нарушений в диете. Назначение Сиофора позволяет достаточно «безболезненно» для пациентов решать одновременно проблему лишнего веса и компенсации сахарного диабета.

Следует помнить о возможности развития лактацидоза при применении бигуанидов. Однако по механизму действия метформин имеет преимущество перед другими бигуанидами. Он накапливается преимущественно в тонком кишечнике и слонных железах, а не в мышцах, которые являются основным местом образования лактата. Поэтому при применении метформина лактацидоз встречается редко. Чаще всего лактацидоз развивается при несоблюдении противопоказаний к его применению. Для его развития также имеет значение неоправданно малое употребление углеводов. Очевидно, что у больных СД 1 типа при появлении кетоацидоза, присоединении интеркуррентных заболеваний, оперативных вмешательствах, травмах, ожогах метформин должен быть отменен. Без сомнения, его нельзя назначать при употреблении подростком алкоголя.

Полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности курсового назначения Сиофора (метформина) у подростков с СД 1 типа и высокой потребностью в инсулине, превышающей 1,1 ед/кг массы тела, особенно в сочетании с ожирением. Оценка эффективности назначения препарата проводится на основании изменения потребности в инсулине и показателей углеводного обмена в первые 3-5 дней его применения.

Инсулинотерапия:

1. Суточная доза инсулина (у больного без кетоацидоза) не более 1 ЕД/кг в сутки (на первом году заболевания в среднем 0,5 ЕД/кг в сутки, в последующие годы – 0,7 ЕД/кг в сутки), у больного с массой тела выше 60 кг – 40 ЕД.

2. Соотношение дневной и ночной доз инсулина 2:1.

3. Обязательное комбинирование препаратов инсулина длительного действия с 2 – 3 инъекциями (перед приёмами основного количества пищи) инсулина короткого действия.

Особенности лечения и осложнения сахарного диабета у детей
Особенности лечения при сахарном диабете:

1. Полная нормализация нарушений обмена веществ.

2. Обязательность инсулинотерапии. Оптимальная доза инсулина – 1 ЕД/кг массы тела ребёнка, а в период ремиссии – 0,5 ЕД/кг.

3. Физиологичность диеты, рассчитанной на должную массу тела ребёнка и предусматривающей умеренное ограничение жира и легко усвояемых углеводов.

4. Физическая нагрузка: утренняя гимнастика, уроки физкультуры, умеренный физический труд.

Амбулаторное лечение допустимо, если гипергликемия не сопровождается дегидратацией и рвотой. Но это касается только взрослых больных. Все дети и подростки с ИЗСД должны быть немедленно госпитализированы, даже если нет клинических признаков заболевания.

Инсулинотерапия у больных с впервые выявленным ИЗСД:

1. Если диагноз установлен инсулинотерапия начинается немедленно, так как задержка ее и назначение недостаточных доз инсулина приводит к ухудшению состояния, и наоборот, своевременно назначенные и хорошо подобранные дозы позволяют добиться временной ремиссии, стабилизировать течение болезни и отсрочить развитие осложнений.

С. Бринк предлагается режим многократных сочетанных инъекций

1. Схема ударной инсулинотерапии: 4 раза в сутки (перед каждым приемом пищи и перед сном) вводят инсулин короткого действия и инсулин средней длительности действия (NPH или ленте). Доля инсулина средней длительности действия должна составлять 25-33% от общей суточной дозы инсулина.

Преимущества метода:

Быстро нормализуют уровень глюкозы в крови и наступает ремиссия. У детей и подростков этот режим не вызывает побочных эффектов, так как вводятся небольшие дозы инсулина удается облегчить и предупредить приступы гипогликемии

Инсулин средней длительности обеспечивает базальный уровень гормона, а инсулин короткого действия позволяет имитировать физиологическое усиление секреции гормона после еды. Такой режим дисциплинирует больного и помогает привыкнуть к неизбежности пожизненного лечения инсулином.

Другой вариант режима многократных инъекций:

Инсулин короткого действия вводят 3 раза в сутки (перед приемом пищи), а средней длительности - перед сном. Эта схема легче корректируется при изменении физической активности и режима питания.

Общая суточная доза инсулина: 0,6-1,0 ед/кг

Соотношение инсулина короткого и среднего действия - 25% и 75%.

Распределение количеств инсулина короткого действия: 40% - перед завтраком, 30% перед обедом и 30% перед ужином.

Дозу инсулина средней длительности действия корректируют через день по результатам уровня глюкозы крови натощак.

Если уровень глюкозы меньше 3,3 ммоль/л - суточную дозу уменьшают на 2 ед.

Если уровень глюкозы больше 5,0 ммоль/л - суточную дозу увеличивают на 2 ед.

Дозы инсулина короткого действия назначают по результатам уровня глюкозы крови через 1 час после еды 1 раз в 2 суток.

Если уровень глюкозы меньше 3,3 ммоль/л - суточную дозу уменьшают на 2 ед.

Если уровень глюкозы больше 7,8 ммоль/л - суточную дозу увеличивают на 2 ед.

1. Общие сведения

Временная ремиссия (медовый месяц) наблюдается у 75-90% больных через 1-3 месяца после клинического проявления болезни и начала инсулинотерапии. Признаки ремиссии:

- Улучшение самочувствия
- Частичное восстановление секреции эндогенного инсулина (можно определить по появлению в сыворотке и моче С-пептида)
- Снижение потребности в инсулине (у большинства больных до 0,1-0,3 ед/кг/сут, иногда потребность вообще исчезает)

2. Причины ремиссии:

Торможение аутоиммунной реакции против β -клеток, обусловленное гибелью в конце доклинического периода ИЗСД 80-95% β -клеток, приводящей к подавлению клеточного звена иммунитета

Инсулинотерапия снижает секреторную активность оставшихся β -клеток и на их поверхности появляется меньше антигенов, распознаваемых иммунной системой

Гибель большей части β -клеток стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников ткани поджелудочной железы. При замедлении аутоиммунной реакции вновь образующиеся β -клетки погибают не сразу, то есть численность β -клеток увеличивается, что приводит к временной нормализации обмена глюкозы.

3. Продолжительность ремиссии колеблется от нескольких недель до нескольких месяцев. Длительность ремиссии обратно пропорцио-

нальна тяжести течения ИЗСД до его клинического проявления и прямо пропорциональна интенсивности инсулинотерапии на ранних сроках после его клинического проявления.

Инсулинотерапия в период ремиссии

Отменять совсем инсулин на период ремиссии нельзя, хотя потребность в нем уменьшается и передозировка может вызвать гипогликемию. Следовательно, надо изменить схему введения инсулина.

Можно снизить дозы инсулина, использовать преимущественно препараты средней длительности действия или вводить инсулин 2 раза или всего 1 раз в сутки.

Рекомендации по введению инсулина

1. Нельзя смешивать разные препараты инсулина в одном шприце.
2. Инсулин короткого действия вводят за 30 минут до еды, сверхкороткого - непосредственно перед едой или даже после еды.
3. Скорость всасывания инсулина зависит от места инъекции (наиболее быстро всасывается инсулин при введении под кожу живота, медленнее - под кожу плеча, бедра, ягодицы. Для ускорения всасывания можно массировать и согреть место инъекции).
4. Не следует без необходимости менять привычные места инъекций, с другой стороны, для предотвращения постинъекционной липодистрофии можно чередовать точки введения в пределах одного места.
5. Для лечения больных с вновь выявленным ИЗСД желательно использовать рекомбинантный человеческий инсулин и его полусинтетические производные (например, лизпроинсулин).

Детям и подросткам с момента выявления ИЗСД и впредь следует назначать только человеческий инсулин. Если он недоступен, используют только высоко очищенный свиной инсулин

6. Инъекции инсулина у детей

Лучше использовать шприц-ручку, так как дозы меньше, чем у взрослых

Шприц-ручка необходима ребенку, получающего более 3 инъекций инсулина в сутки

Взрослые несут полную ответственность за лечение детей.

Выбор дозы инсулина по С. Бринку

Для большинства детей и подростков сразу после клинического проявления болезни доза инсулина составляет 1,0 ед/кг/сут. 1/2 общей суточной дозы вводится в утренние и дневные часы, 1/2 - вечером.

Через несколько лет после клинического проявления ИЗСД потребность в инсулине у большинства детей и подростков снижается до 0,6-0,8 ед/кг/сут. Если используется не менее 2-х инъекций в сутки, то 2/3 общей суточной дозы вводят за 30 минут до завтрака (инсулин короткого действия + инсулин средней длительности действия в соотношении доз 1 ед инсулина короткого действия на каждые 3-4 ед инсулина

средней длительности действия). Оставшуюся 1/3 суточной дозы вводят за 30 минут до ужина (1 ед инсулина короткого действия на 1-2 ед инсулина средней длительности действия).

Во время пубертатного ускорения роста потребность в инсулине может увеличиваться до 1,0-1,5 ед/кг/сут, а в последующие годы снижаться.

Коррекция схемы инсулинотерапии

При получении больным инсулина только средней длительности действия и наличии у него гипергликемии после завтрака и ужина - добавляется инсулин короткого действия.

При получении больным инсулина короткого действия и средней длительности действия и наличии у него гипергликемии после завтрака и ужина - увеличивается доза инсулина короткого действия

При лечении больного схемой с многократным введением инсулина, когда эффект от введения утром инсулина средней длительности действия продолжается и после ужина, инъекцию такого инсулина целесообразно проводить перед сном, соединив инъекции вводимые перед ужином и сном (особенно у таких больных, у которых в период максимального эффекта от действия инсулина средней длительности с 2:00 до 4:00 развивается гипогликемия)

Соотношение доз инсулина короткой и средней длительности действия может изменяться в зависимости от физической активности больного, вида и количества потребляемых углеводов

Осложнения инсулинотерапии

Гипогликемия

Синдром Сомоджи. Обусловлен хронической передозировкой инсулина. Вызывает стимуляцию секреции контринсулярных гормонов, рикошетную гипергликемию (особенно по ночам и утром) длительно сохраняющуюся, могущую вызвать кетонурию и ДКА.

Аллергия к инсулину

Постинъекционные липодистрофии:

Липоатрофия - отсутствие жира в подкожной клетчатке в месте инъекции (причина: кислый pH препаратов инсулина и местные иммунные реакции на сам инсулин или другие компоненты препаратов, например, фенол).

Липогипертрофии - обусловлены усилением липогенеза.

Липодистрофии нарушают всасывание инсулина.

Осложнения сахарного диабета:

1. Синдром Мориака: декомпенсация течения диабета с раннего детства; задержка роста и полового созревания, избыточные отложения подкожной жировой клетчатки на груди, животе, бёдрах, лунообразное лицо, гепатомегалия.

2. Синдром Нобекура: отставание в росте и половом развитии, уменьшение массы тела, жировая инфильтрация печени.

Тактика лечения больных сахарным диабетом при плановых хирургических вмешательствах

Предоперационный период:

1. Отмена пероральных сахаропонижающих препаратов и назначение инсулина.
2. Компенсация сахарного диабета.
3. Санация очагов инфекции.
4. Коррекция водно-электролитного обмена.
5. Профилактика недостаточности кровообращения (по показаниям).

Операционный период:

1. Введение перед операцией половины суточной дозы инсулина для инъекций.
2. Инфузия 5 % раствора глюкозы для восполнения затрат энергии и профилактики кетоацидоза.
3. Постоянный контроль за уровнем гликемии.
4. Введение суинсулина каждые 2 – 3 часа под контролем уровня гликемии.

Послеоперационный период:

1. Дробное введение суинсулина в первые 2 – 4 дня в зависимости от уровня гликемии.
2. Назначение после заживления операционной раны обычного режима (диета, пероральные сахаропонижающие препараты) или инсулина.

Влияние некоторых лекарственных средств на гипогликемизирующее действие производных сульфонилмочевины

Средства, усиливающие гипогликемизирующее действие: производные салициловой кислоты, индометацин, бутадиион, антикоагулянты непрямого действия, производные пиразолона, левомицетин, тетрациклины, сульфаниламидные препараты, нейролептики (галоперидол, аминазин), -адреноблокаторы, барбитураты, антигистаминные препараты, ингибиторы МАО, соединения магния.

Средства, ослабляющие гипогликемизирующее действие: глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, диуретические средства (кроме антагонистов альдостерона, спиронолактона, или альдоктона, верошпирона и др.), никотиновая кислота (особенно большие дозы), противозачаточные средства.

Алгоритм лечения при инсулинозависимом сахарном диабете



Коматозные состояния при сахарном диабете (гиперкетонемическая, гиперосмолярная, гипогликемическая кома)

Даже при постоянном диспансерном наблюдении больных сахарным диабетом, широком использовании в лечении инсулина, сахаропонижающих средств, возможны случаи декомпенсации заболевания, его лабильного течения с развитием коматозных состояний, требующих проведения неотложных лечебных мероприятий. Своевременная диагностика прекоматозного состояния и комы (гиперкетонемической, гиперосмолярной, гипогликемической) определяет тактику и объем лечебных мероприятий и, в конечном итоге, исход заболеваний. Данный раздел диабетологии должен быть глубоко изучен и освоен врачами всех специальностей, они обязаны обладать навыками диагностики и лечения коматозных состояний.

Диабетический кетоацидоз и кетоациidotическая кома (схема 5)

Диабетический кетоацидоз (ДКА)- это тяжелая метаболическая декомпенсация сахарного диабета. Он занимает первое место по распространенности среди острых осложнений при эндокринных заболеваниях. У детей с сахарным диабетом ДКА и кома являются самой частой причиной смерти. По данным Э. П. Касаткиной, смертность от диабетической комы составляет 7-19% и в значительной степени определяется уровнем специализированной помощи.

ДКА развивается вследствие выраженной абсолютной или относительной недостаточности инсулина.

При манифестации сахарного диабета ДКА развивается в 80%, когда по тем или иным причинам задерживается диагностика заболевания, либо при уже имеющемся диагнозе откладывается назначение инсулина. Особенно быстро ДКА развивается у маленьких детей.

Причины развития ДКА у больных, получающих инсулин:

- Неправильное лечение (назначение недостаточных доз инсулина).
- Нарушение режима инсулинотерапии (пропуск инъекций, использование просроченных инсулинов, введение инсулина активностью 40 ед шприцами, предназначенными для инсулина активностью 100 ед., пользование неисправными шприц-ручками, отсутствие самоконтроля).

- Грубые нарушения в питании, у девочек пубертатного возраста иногда сознательные, с целью снижения веса за счет декомпенсации сахарного диабета.

- Резкое возрастание потребности в инсулине, которое может развиваться по ряду причин.

Причины повышения потребности в инсулине, ведущие к ДКА:

- инфекционные заболевания, и в первую очередь вирусные и детские инфекции, сепсис, менингит, пневмонии, пиелонефрит, синуситы, острые пищевые токсикоинфекции и пр.;

- травмы и хирургические вмешательства;

- стрессы, влияние их особенно выражено у подростков;

- сопутствующие эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, гиперкортицизм, феохромоцитомы, акромегалия);

- применение некоторых лекарственных препаратов и в первую очередь, глюкокортикоидов.

- длительная хроническая декомпенсация сахарного диабета является одной из причин инсулинорезистентности.

Во всех этих случаях повышение потребности в инсулине обусловлено влиянием контринсулярных гормонов и резистентностью периферических тканей к инсулину.

В некоторых случаях явную причину развития ДКА установить не удастся. Наиболее часто это относится к детям с лабильным течением заболевания.

Патогенез ДКА.

ДКА является угрозой для жизни даже при правильном распознавании и лечении и требует понимания сложных патофизиологических нарушений, связанных не только с инсулиновой недостаточностью, но и с сопутствующими нарушениями водно-электролитного и жирового обмена, а также щелочно-кислотного равновесия в организме.

Дефицит инсулина приводит к нарушению утилизации глюкозы инсулинзависимыми тканями и соответственно этому к гипергликемии. Внутриклеточный энергетический «голод» является причиной усиленной секреции всех контринсулярных гормонов, в результате чего усиливаются процессы гликогенолиза (распада гликогена до глюкозы), протеолиза с глюконеогенезом (синтезом глюкозы из аминокислот, образующихся при распаде белка) и липолиза, приводящего к нарастанию уровня свободных жирных кислот и глицерина. Глицерин еще больше стимулирует глюконеогенез. Все это приводит к резкому нарастанию гипергликемии.

Выраженная гипергликемия вызывает повышение осмолярности крови, внутриклеточную дегидратацию и усиление осмотического диуреза. В результате развивается тяжелая внеклеточная дегидратация, которая может привести к гиповолемическому шоку, а также выраженные электролитные нарушения.

Образующиеся вследствие липолиза в большом количестве свободные жирные кислоты в печени превращаются в кетоновые тела, в результате чего развивается кетонемия и кетонурия. Последняя сопровождается экскрецией электролитов (катионов), это еще больше усиливает электролитные нарушения с развитием ацидоза. На нейтрализацию кетоновых тел в крови расходуется большое количество щелочных резервов, что превышает буферную способность тканей и приводит к развитию тяжелого метаболического ацидоза.

Все стадии ДКА от раннего повышения сахара крови и генерации кетоновых тел до кетонемии, ацидемии к возможному кетоацидозу могут быть ступенькой в процессе, ведущему к развитию комы и летальному исходу, если не принимаются меры к устранению этих нарушений. Пациенты с сахарным диабетом, не проводящие контроль углеводного обмена, могут развить ДКА и диабетическую кому, когда уровень бикарбонатов в сыворотке снижается до 10 ммоль/л. Дегидратация и гиповолемия приводят к снижению мозгового, почечного и периферического кровотока. Это приводит к нарастанию гипоксии в ЦНС и периферических тканях и развитию олиго- и анурии. Гипоксия периферических тканей вызывает активацию в них анаэробного гликолиза и нарастание уровня лактата, что усиливает тяжесть метаболических нарушений (лактацидоз).

Таким образом, тяжесть состояния при ДКА обусловлена:

- резкой дегидратацией организма,
- декомпенсированным метаболическим ацидозом,
- выраженным дефицитом электролитов,
- гипоксией,
- в большинстве случаев - гиперосмолярностью,
- нередко сопутствующими интеркуррентными заболеваниями.

Клиническая картина и лабораторные данные.

ДКА в большинстве случаев развивается постепенно, в течение нескольких дней. Более быстрое развитие наблюдается у детей младшего возраста, при тяжелых интеркуррентных заболеваниях, пищевой токсикоинфекции.

На первых этапах развития ДКА наблюдаются обычные симптомы декомпенсации сахарного диабета: полиурия, полидипсия, нередко полифагия, снижение веса, слабость. Из-за изменения осмолярности сред глаза могут наблюдаться нарушения зрения. В дальнейшем происходит нарастание слабости, резкое снижение аппетита, появляется тошнота, рвота, головная боль, сонливость, запах ацетона в выдыхаемом воздухе. Постепенно полиурия сменяется олигоанурией, появляется одышка, вначале при физической нагрузке, а затем и в покое. При объективном обследовании наблюдается картина выраженного эксикоза: резко сниженный тургор тканей, запавшие, мягкие глазные яблоки, сухость кож-

ных покровов и слизистых, западение родничка у маленьких детей. Мышечный тонус, сухожильные рефлексы и температура тела снижены. Лихорадка всегда является признаком сопутствующего инфекционного заболевания. Резко снижено артериальное давление - при шоковом состоянии вплоть до нуля. Тахикардия, пульс слабого наполнения и напряжения, чаще ритмичный. Печень в большинстве случаев значительно увеличена, болезненна при пальпации.

Нередко рвота усиливается, становится неукротимой, в 50% случаев наблюдаются боли в животе. Боли в животе, рвота и лейкоцитоз, появляющийся при ДКА, могут имитировать различные хирургические заболевания (симптомы «острого живота»). Считается, что эта симптоматика обусловлена кетонемией, оказывающей раздражающее действие на слизистую кишечника, а также дегидратацией брюшины и выраженными электролитными нарушениями, кровоизлияниями и ишемией в органах брюшной полости. При псевдоперитоните могут наблюдаться симптомы раздражения брюшины и отсутствие кишечных шумов. Развивающаяся гипокалиемия может вызвать кишечную непроходимость либо острое расширение желудка, что также приводит к тяжелой рвоте с возможной аспирацией содержимого желудка. Рвотные массы при ДКА нередко имеют коричневую окраску, что может быть ошибочно расценено как рвота «кофейной гущей». Ошибочный диагноз и недопустимое в данных ситуациях оперативное вмешательство могут привести к летальным исходам. С другой стороны, именно интраабдоминальный процесс может явиться одной из причин развития ДКА. Тщательно собранный анамнез с выяснением хронологии развития клинических проявлений может оказать существенную помощь в установлении ведущего патологического процесса. При этом следует помнить, что лихорадка не характерна для ДКА.

С дальнейшим утяжелением состояния, когда рН крови падает ниже 7,2, появляется дыхание Куссмауля - редкое, глубокое, шумное дыхание, являющееся респираторной компенсацией метаболического ацидоза.

В результате дегидратации могут возникать судороги в мышцах живота, голеней. В случае отсутствия оказания своевременной помощи прогрессивно нарастают неврологические нарушения: усиливаются вялость, апатия, сонливость, которые сменяются сопорозным состоянием. Сопор или предкомагозное состояние - резкая оглушенность, из которой больной может быть выведен только с помощью сильных, повторных раздражителей. Конечной стадией угнетения ЦНС является кома - состояние, при котором больного невозможно разбудить, полностью отсутствуют реакции на внешние и внутренние раздражители. В дальнейшем наблюдается падение АД, хаотичное движение глазных яблок. Отсутствие или слабая реакция зрачков на свет свидетельствуют о разившихся струк-

турных изменениях в стволе головного мозга и о низком шансе благоприятного исхода.

К развитию комы при ДКА приводит ряд биохимических нарушений и патофизиологических процессов:

- резкое обезвоживание клеток головного мозга,
- гиперосмолярность вследствие гипергликемии,
- ацидоз,
- повышенное содержание азотистых шлаков вследствие распада белка и нарушения выделительной функции почек,
- тяжелая гипоксия мозга из-за снижения мозгового кровотока, повышения уровня гликированного гемоглобина, снижения содержания 2, 3-дифосфоглицерата в эритроцитах,
- недостаточность механизмов внутриклеточного энергетического обеспечения,
- гипокалиемия,
- диссеминированное внутрисосудистое свертывание,
- общая интоксикация.

Наиболее частой причиной смертельных исходов является отек головного мозга.

При неблагоприятных исходах ДКА у детей выявляются следующие осложнения:

- отек или набухание головного мозга (100% - как при впервые выявленном, так и при длительно текущем СД),
- ДВС-синдром (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови) (82% и 48% соответственно),
- присоединение интеркуррентной инфекции (65% и 88%),
- сердечно-сосудистая недостаточность с развитием отека легких, гидроторакса, гидроперикарда, асцита (35% и 39%), острая почечная недостаточность (12% и 13%).

Эти осложнения требуют своевременной диагностики и дифференцированной неотложной терапии.

Прогностически неблагоприятными факторами для детей, находящихся в коматозном состоянии, являются:

- маленький возраст ребенка,
- сопутствующее инфекционное заболевание,
- тяжелое течение СД до развития комы,
- частые коматозные состояния в анамнезе, продолжительность декомпенсации,
- развившееся терминальное состояние при поступлении,
- тяжелое расстройство сознания,

- чрезмерная гипергликемия,
- развившаяся в ходе лечения гипогликемия.

Гиперосмолярность вследствие выраженной гипергликемии значительно ухудшает прогноз для жизни. Такая гипергликемия (более 600 мг%) развивается при резком снижении объема экстрацеллюлярной жидкости, которое вызывает падение почечного кровотока и может приводить к значительному снижению функции почек.

Диагноз диабетического кетоацидоза основывается на анамнестических данных (жажда, полиурия), исследовании уровня гликемии, глюкозурии, содержания ацетона в моче. Однако следует помнить о возможности ложно-отрицательных результатов исследования ацетонурии при применении таких препаратов, как аспирин, аскорбиновая кислота, а также употреблении просроченных диагностических полосок. Основные лабораторные показатели при развитии ДКА представлены в таблице 4.

Таблица 4. Лабораторные показатели, характерные для ДКА

Показатель	В норме	При ДКА	Комментарий
Гликемия	3,3-5,5 ммоль/л	↑	Обычно выше 16,6.
Калий	3,3-5,5 ммоль/л	Норма или ↑	При внутриклеточном дефиците калия уровень его в плазме исходно нормальный или даже повышенный вследствие ацидоза. С началом регидратации и инсулинотерапии развивается гипокалиемию.
Амилаза	<120Ед/л	↑	Уровень липазы остается в пределах нормы.
Лейкоциты	4-9х10 ⁹ /л	↑	Даже при отсутствии инфекции (стрессорный лейкоцитоз).
Газовый анализ:			Метаболический ацидоз с частичной респираторной компенсацией.
pH	7,36-7,42	↓	Снижается до 6,8.
pCO ₂	36-44 мм рт.ст.	↓	Снижается до 15 мм рт.ст. При сопутствующей дыхательной недостаточности pCO ₂ - менее 25 мм рт.ст, при этом развивается выраженная церебральная вазоконстрикция, возможно развитие отека мозга.
Фосфат	0,84-1,45 ммоль/л	Норма или ↑	Динамика уровня фосфатемии соответствует динамике калиемии. Фосфат - посредник внутриклеточного энергетического обмена, образование АТФ осуществляется в основном за счет метаболизма глюкозы.

Показатель	В норме	При ДКА	Комментарий
Лактит	< 1,8 ммоль		Лактатацидоз вызывается гиперперфузией, а также активным синтезом лактата печенью в условиях снижения рН менее 7,0.
КФК, АСТ		↑	Как признак протеолиза.

Лечение.

Лечение ДКА включает 6 важнейших пунктов, значение каждого из которых необходимо обсудить (схема 2).

Основные принципы лечения ДКА

1. Введение жидкости для регидратации
2. Введение инсулина для прекращения катаболических процессов (кетоацидоза) и снижения гипергликемии.
3. Восстановление электролитных нарушений.
4. Борьба с ацидозом с помощью бикарбонатов.
5. Общие мероприятия.
6. Лечение состояний, вызвавших ДКА.

Дети и подростки с ДКА должны получать лечение в центрах, имеющих опыт по выведению из этого состояния и где существуют возможности оценки и мониторинга клинических симптомов, неврологического статуса и лабораторных показателей.

Необходимым условием успешного лечения ДКА является ведение протокола, в котором регистрируется динамика всех клинических и лабораторных показателей и проводимые лечебные мероприятия. Ежечасно регистрируются пульс, частота дыхания, АД, неврологический статус, ЭКГ-мониторинг. В протокол наблюдения заносятся результаты всех измерений глюкозы в крови или плазме, кетоновых тел, электролитов, кальция, фосфата, креатинина в сыворотке, рН и газов артериальной крови, глюкозы и кетоновых тел в моче. Фиксируют объем вводимой жидкости, вид инфузионного раствора, способ и продолжительность инфузии, регистрируются потери жидкости (диурез) и доза инсулина. В начале лечения лабораторные показатели определяют каждые 1-3 часа. По мере улучшения состояния больного это можно делать реже.

Кроме этого, для диагностики заболеваний, способствовавших развитию ДКА, по показаниям у больного исследуются общ.ан.крови, гликированный гемоглобин, общ.ан.мочи и посев мочи на стерильность, посев крови на стерильность, мазок из зева, рентгенограмма грудной клетки и пр.

Клиническая оценка степени дегидратации у ребенка затруднена, особенно у детей первых лет жизни. В табл. 5 представлена примерная оценка степени дегидратации по клиническим признакам.

Таблица 5. Оценка степени дегидратации по клиническим признакам

Степень дегидратации	Клинические симптомы
3%	Выражены минимально
5%	Сухость слизистых, снижение тургора тканей
10%	Запавшие глазные яблоки, пятно на коже после надавливания исчезает через 3 сек. и >
>10%	Шок, слабость пульсации периферических сосудов

Следует иметь в виду, что степень дегидратации часто недооценивается. Тем не менее, дети с дегидратацией менее 5%, находящиеся клинически в удовлетворительном состоянии, обычно хорошо поддаются оральной регидратации и подкожному введению инсулина

При шоке со слабой периферической пульсацией или при коме проводят неотложные мероприятия:

- Оксигенация при помощи маски.

- Введение NaCl 0,9% 10 мл/кг массы тела в теч. 10-30 мин. Это введение следует повторить, если периферическая пульсация остается слабой. Может быть использован 4-5% раствор альбумина либо другие растворы, восполняющие объем циркулирующей крови, однако нет доказательств, что применение их наиболее предпочтительно.

- Введение назогастрального зонда для опорожнения желудка при рвоте и/или нарушении сознания.

При транспортировке ребенка в специализированное отделение продолжают внутривенное капельное введение 0,9% раствора NaCl в дозе 10 мл/кг в час в течение 1 -2 часов (затем 5 мл/кг/час).

При лечении ДКА объем раствора для реанимации обычно не включается в расчет растворов для восполнения дегидратации.

Регидратация.

При инфузионной терапии происходит снижение уровня глюкозы в плазме и снижение уровня осмолярности, вследствие чего вода возвращается во внутриклеточное пространство. В результате этого может еще более уменьшиться объем циркулирующей крови с возможным развитием шока. Поэтому, несмотря на выраженную гиперосмолярность, регидратацию проводят 0,9% раствором NaCl, а не гипотоническим раствором.

Причина развития отека головного мозга во время лечения до конца неясна, однако слишком быстрое снижение внутрисосудистой осмолярности может усиливать этот процесс. Поэтому регидратация у детей с ДКА должна проводиться более медленно и осторожно, чем в других случаях дегидратации.

При подсчете объема необходимой для введения жидкости используется несколько подходов, дающих в итоге близкие результаты.

По рекомендации ISPAD (2000), для расчета объема вводимой жидкости можно использовать два метода.

Метод 1.

Объем вводимой жидкости = Дефицит + поддержание

- Подсчет дефицита жидкости:
% дегидратации (табл.3) x масса тела (в кг) - результат в мл.
- Подсчет объема жидкости, необходимой для поддержания обменных процессов, производится в зависимости от возраста ребенка (табл. 6).

Таблица 6. Подсчет поддерживающего объема вводимых растворов в зависимости от возраста ребенка

Возраст (годы)	Вес (кг)	Объем раствора (мл/кг за 24 часа)
<1	3-9	80
1-5	10-19	70
6-9	20-29	60
10-14	30-50	50
> 15	>50	35

В следующие 1-2 суток вводится объем жидкости, равный дефициту + половина объема восполняющей жидкости.

Метод 2.

Восполнение поддерживающего объема + 10% дефицита производится на протяжении 48 час. у детей во всех ситуациях в зависимости от массы тела:

- а) 6 мл/кг/час - для детей с массой 3-9 кг;
- б) 5 мл/кг/час - для детей с массой 10-19 кг;
- в) 4 мл/кг/час для детей массой > 20 кг (но не более 250 мл/час).

В большинстве случаев этот подсчет покрывает текущие потери жидкости и не требует дополнительной коррекции. Однако в случае, если дегидратация не уменьшается, необходимо дополнительное введение растворов.

Э.П.Касаткина рекомендует следующую схему инфузионной терапии:

В течение 1-го часа вводится 0,9% раствор NaCl из расчета 20 мл/кг фактической массы тела.

При гиповолемическом шоке количество раствора увеличивается до 30 мл/кг.

При гиперосмолярности изотонический раствор может быть заменен на гипотонический 0,45% раствор Na Cl. Эффективную осмолярность рассчитывают по формуле:

Осмолярность (мОсм) = $2 [\text{Na}^+ + \text{K}^+]$ + глюкоза крови (ммоль/л).
Нормальное значение осмолярности составляет 297 ± 2 мОсм/л.

Другими авторами рекомендуется переход на гипотонические растворы при повышении уровня натрия в сыворотке выше 155 ммоль/л.

В следующие 24 часа вводятся растворы в количестве 50-150 мл/кг фактической массы тела. При этом средняя потребность в жидкости у детей составляет:

- в возрасте до года - 1000 мл,
- 1-5 лет- 1500мл,
- 5-10 лет-2000 мл,
- 10-15 лет - 2000-3000 мл в сутки.

При снижении гликемии ниже 14 ммоль/л в состав вводимых растворов подключают 5-10% раствор глюкозы для поддержания осмолярности. При быстром падении осмолярности крови осмолярность в спинномозговой жидкости остается намного выше из-за довольно медленно протекающих обменных процессов между ликвором и кровью. Устремляющаяся в ликвор по градиенту концентрации жидкость может явиться причиной развития отека головного мозга. Введение глюкозы также необходимо для устранения энергетического дефицита в организме, восстановления содержания гликогена в печени, снижения кетогенеза и глюконеогенеза.

Все растворы следует вводить подогретыми до 37° , учитывая развивающуюся при ДКА гипотермию.

Растворы для перорального применения.

При тяжелой дегидратации и ацидозе разрешается прием холодной воды мелкими глотками либо сосание льда. После существенного клинического улучшения и прекращения рвоты разрешаются растворы для приема внутрь: фруктовые соки и растворы для оральной регидратации.

Инсулинотерапия.

В настоящее время лечение большими дозами, применявшееся ранее, не допускается из-за опасности развития гипогликемии, гипокалиемии, гиперпродукции лактата с усилением ацидоза, гипофосфатемии и синдрома осмотических нарушений. Поэтому в последние годы с успехом используется лечение малыми дозами.

Введение инсулина рекомендуется начинать тотчас по установлению диагноза ДКА. Однако, если больной находится в шоковом состоянии, введение инсулина не следует начинать, пока не устранены явления шока и пока не начата регидратационная терапия. Это позволит избежать стремительного перехода K^+ из плазмы внутрь клетки, что может вызвать развитие аритмии. Кроме того в течение первых 60-90 мин. начальной регидратации сахар в крови значительно снижается и без введения инсулина.

Оптимальным является внутривенное постепенное введение маленьких доз инсулина. При ДКА используются только инсулины короткого действия. Наиболее оптимальной концентрацией является 1 ед инсулина на 1 мл изотонического раствора NaCl. 50 мл смеси пропускают струйно через систему для внутривенных инфузий для адсорбции инсулина на стенках системы. При невозможности внутривенного введения инсулин может вводиться внутримышечно, лучше - в прямую мышцу живота. Введение может быть осуществлено инсулиновым шприцем со съёмными иглами, на который надевается игла для внутримышечных инъекций.

Основные принципы инсулинотерапии при ДКА.

Начальная доза инсулина составляет 0,1 ед/кг фактической массы тела ребенка в час, у маленьких детей эта доза может составлять 0,05 ед/кг, а при тяжелой сопутствующей гнойной инфекции - увеличиваться до 0,2 ед/кг в час.

Снижение уровня гликемии в первые часы должно составлять 4-5 ммоль/л в час. Если этого не происходит, дозу инсулина увеличивают на 50%, а при нарастании гликемии - на 50-100%.

При снижении гликемии до 12-15 ммоль/л необходима замена инфузионного раствора на глюкозу (см. выше) для поддержания показателя сахара в крови на уровне 8-12 ммоль/л.

При нарастании гликемии выше 15 ммоль/л дозу инсулина увеличивают на 25%.

Если уровень глюкозы снижается ниже 8 ммоль/л, либо он снижается слишком быстро, необходимо увеличить концентрацию вводимой глюкозы до 10% и выше.

Если уровень гликемии остается ниже 8 ммоль/л, несмотря на введение глюкозы, необходимо уменьшить количество вводимого инсулина.

Не следует прекращать введение инсулина либо снижать его дозу ниже 0,05 ед/кг в час, поскольку для восстановления анаболических процессов и уменьшения кетоза необходимы оба субстрата - глюкоза и инсулин.

При нормализации кислотно-щелочного состояния больного переводят на подкожное введение инсулина каждые 2 часа. При отсутствии кетоза на 2-3 сутки ребенок переводится на 5-6-разовое введение инсулина короткого действия, а затем на обычную комбинированную инсулинотерапию.

Восстановление электролитных нарушений касается в первую очередь восполнения дефицита K^+ . При ДКА запасы этого электролита в организме значительно истощаются. Если до начала инфузионной терапии имеются лабораторные или полученные при исследовании ЭКГ данные о снижении содержания K^+ в крови, введение его можно начинать одновременно с вливанием физиологического раствора. В большинстве случаев восполнение K^+ начинают спустя 2 часа от начала инфузионной терапии -

после завершения реанимационных мероприятий. К этому периоду имеется выраженное снижение его уровня в крови, чему способствуют):

- разбавление крови инфузионной жидкостью,
- усиленное выведение K^+ с мочой при восстановлении функции почек,
- усиленное поступление K^+ в клетки благодаря введению инсулина, повышению рН крови и снижению ее кислотности.

Как правило, на каждый литр раствора NaCl добавляется 40 ммоль KCl (может также быть использован фосфат или ацетат калия).

Борьба с ацидозом.

Несмотря на наличие ацидоза, внутривенное введение бикарбонатов никогда не используются в начале терапии ДКА.

Постепенная нормализация щелочно-кислотного равновесия начинается одновременно с лечением ДКА благодаря регидратации и введению инсулина. Восстановление объема жидкости приводит к восстановлению буферных систем крови, а введение инсулина подавляет кетогенез. В то же время, введение бикарбонатов может значительно ухудшить состояние больного, в первую очередь, вследствие, казалось бы, «парадоксального» нарастания ацидоза ЦНС. Потенциальный вред от введения бикарбонатов:

Усиление ацидоза ЦНС происходит из-за того, что при введении гидрокарбоната натрия заряженный ион гидрокарбоната (HCO_3^-) в меньшей степени проникает через гематоэнцефалический барьер, чем образующиеся в плазме при диссоциации гидрокарбоната молекулы диоксида углерода (CO_2). В результате в ликворе повышается содержание H_2CO_3 , усиливается ацидоз, резко снижается уровень рН, несмотря на снижение ацидоза в плазме.

Гипокалиемия и изменения ионизирующего кальция.

Повышение осмолярности.

Увеличение гипоксии тканей.

Возможность развития метаболического алкалоза, который более опасен, чем ацидоз.

Поэтому бикарбонаты используются только в крайних случаях:

1. При снижении рН крови ниже 7,0, которое грозит подавлением внешнего дыхания (при рН ниже 6,8), оказывает отрицательное инотропное влияние на миокард, снижает чувствительность кровеносных сосудов к катехоламинам, усиливает инсулинорезистентность и продукцию лактата печеночными клетками.

2. Возможность использования бикарбонатов может рассматриваться при нарушенной сократимости миокарда в условиях персистирующего шока. Персистирующий шок обычно развивается при неадекватных реанимационных мероприятиях, неадекватном действии инсулина при септических состояниях.

При этом необходимо проводить постоянный мониторинг за изменением кислотно-основного состояния, при достижении рН уровня 7,0 введение бикарбонатов прекращается.

Обычно вводится 1-2 ммоль/кг бикарбонатов (2,5 мл/кг фактической массы 4% раствора гидрокарбоната натрия) внутривенно капельно, очень медленно - в течение 60 мин. Дополнительно вводится калий из расчета 0,15-0,3 г сухого вещества хлорида калия на 1 кг массы тела на 1 л жидкости однократно [ISGD, Official Bulletin, 1990].

Мониторинг состояния больного.

Содержание глюкозы в капиллярной крови определяется каждый час. Каждые 2-4 часа проводится определение в венозной крови уровня глюкозы, электролитов, мочевины, газовый состав крови.

Натрий и осмолярность. Повышенная из-за гипергликемии осмолярность крови приводит к эффекту «растворения» при определении содержания натрия.

Истинное (корректированное) содержание натрия можно рассчитать по формуле:

$$Na_{\text{корркт}} = Na_{\text{определяемый}} + 2x[(сах.кр.-5,5)/5,5].$$

(Этот расчет обычно применяется, когда выявляется ненормальный уровень натрия).

Уровень натрия обычно повышается при снижении уровня глюкозы. Теоретически уровень натрия должен повышаться на 2 ммоль/л при снижении глюкозы на 5,5 ммоль/л из-за медленного снижения осмолярности (формула расчета осмолярности приведена выше).

Предполагается, что быстрое снижение осмолярности (>3 мОсм/кг/час) является фактором риска развития отека головного мозга. В то же время во многих исследованиях было отмечено, что падение Na^+ в крови является одним из немногих признаков риска отека головного мозга. Если уровень натрия не повышается, а тем более снижается, необходим тщательный подсчет вводимой жидкости и осторожность в отношении развития отека головного мозга.

Если в начале регидратации уровень Na сыворотки >150 ммоль/л, немедленно начинается мощная регидратация, равная медленной нормальной регидратации в течение 48 час.

Калий. Содержание K^+ должно определяться в ходе инфузионной терапии и поддерживаться на нормальном уровне.

Подсчет диуреза. При неадекватном выделении мочи (<1,5 мл/кг/час) необходимо установить причину снижения диуреза (острая почечная недостаточность, продолжающийся шок, обструкция мочевых путей, задержка мочи в мочевом пузыре). При необходимости решается вопрос о введении мочегонных препаратов.

Осложнения терапии ДКА.

Среди осложнений, возникающих при лечении ДКА, наиболее грозным является отек мозга, который в 90% случаев заканчивается летально. С совершенствованием методов терапии ДКА, и в первую очередь, с использованием малых доз инсулина и отказом от лечения бикарбонатами, частота развития отека мозга снижается. Частота его в настоящее время составляет 0,4-1% и во многом определяется качеством медицинской помощи. Чаще развивается при слишком низком падении уровня натрия плазмы, например, при введении гипотонического раствора, а также при быстром падении уровня глюкозы при использовании больших доз инсулина либо позднем начале инфузии растворов глюкозы. Однако отек мозга может развиться и при абсолютно правильно проводимой терапии ДКА, а в отдельных случаях - до ее начала. Среди профилактических мер большое значение имеет своевременная диагностика ДКА, до развития у больного состояния кетоацидотической комы.

Отек мозга обычно развивается в первые 24 часа проводимой терапии, чаще - в первые 4-6 часов, когда общее самочувствие ребенка, казалось бы, улучшается. В течение первых суток лечения ребенок требует наибольшего внимания и особо тщательного контроля всех клинических и лабораторных показателей.

Признаки угрозы развития отека мозга:

- Головная боль, напряжение глазных яблок и урежение пульса;
- Изменение неврологического статуса (беспокойство, раздражительность, усиление сонливости, прогрессирующее помрачение сознания) или специфические неврологические признаки;
- Повышение АД, снижение насыщения крови кислородом.

Диагноз начинающегося отека мозга у больного, находящегося в коматозном состоянии, представляет значительные трудности. Предполагать его развитие следует в случае отсутствия положительной динамики в состоянии больного, несмотря на улучшение показателей гликемического профиля, а также при снижении уровня натрия в крови.

Появление судорог, офтальмоплегии, отека диска зрительного нерва, остановка дыхания являются поздними признаками, свидетельствующими о неблагоприятном прогнозе.

Неотложные мероприятия при возникновении отека мозга:

- Исключать гипогликемию.
- Ввести внутривенно манитол 1 г/кг (или 5 мл/кг 20% раствора) в течение 20 мин.
- Уменьшить регидратацию примерно в 2 раза (снизить в 2 раза скорость введения жидкости).
- Уложить ребенка с приподнятым головным концом кровати, так, чтобы голова и шея были расположены прямо, не затрудняя венозный отток от головы.
- Срочно перевести ребенка в отделение интенсивной терапии.

- Осторожное проведение гипервентиляции легких с помощью аппарата ИВЛ, с незначительным увеличением дыхательного объема и поддержанием числа дыханий на уровне 20 в 1 мин. с последующим медленным, постепенным переходом на нормальный режим.

- Продолжение инфузии манитола 0,25 г/кг в час. либо повторные введения исходной дозы каждые 4-6 часов для профилактики повторных повышений внутричерепного давления.

- После стабилизации состояния - проведение МРТ или КТ головного мозга для установления возможных внутричерепных нарушений (геморрагии, тромбоз, инфаркт).

Некоторые авторы предлагают также вводить глюкокортикоиды - дексаметазон внутривенно, струйно - 0,5 мг/кг, гипертонический раствор NaCl - 10 мл и лазикс 20-40 мг, хотя введение последнего следует признать терапией отчаяния, так как он обычно не помогает при отеке мозга.

Среди других осложнений ДКА и его терапии, встречающихся в детском возрасте, необходимо выделить следующие:

- Гипогликемия и гипокалиемия; профилактика - постоянный мониторинг и подсчет инфузионных растворов.

- Асфиксия вследствие аспирации желудочного содержимого, аспирационная пневмония; профилактика - установление назогастрального зонда у детей в бессознательном состоянии или при наличии рвоты. При появлении даже небольшого субфебрилитета детям назначаются антибиотики.

- Пневмоторакс, интерстициальный отек легких.

- Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

- Продолжающиеся боли в животе могут быть связаны с отеком печени, гастритом, задержкой мочи, однако необходимо помнить о возможности аппендицита.

Следует также иметь в виду возможность сочетания ДКА у детей с необычными инфекциями (грибковые, туберкулез).

Своевременная диагностика этих состояний поможет принять соответствующие меры, направленные на их купирование.

Дальнейшее ведение больных.

Пероральное введение жидкости можно начинать только после явного клинического улучшения (небольшой кетоз и ацидоз могут в этот период еще сохраняться). При хорошей переносимости пероральной жидкости внутривенная инфузия жидкостей и инсулина может быть прекращена (под прикрытием перорального введения бикарбонатов). Однако для профилактики нового нарастания гликемии прекращение внутривенного введения инсулина следует проводить не ранее чем через 60 мин. после первой подкожной его инъекции.

Алгоритм лечения диабетического кетоацидоза разработан Международным Обществом детского и юношеского диабета (ISPAD - 2000).

Гиперосмолярная кома (схема 6)

Гиперосмолярная кома (синдром гипергликемической дегидратации) чаще встречается у взрослых, обусловлена резким увеличением осмолярности крови в результате выраженной гипергликемии (до 110 ммоль/л) и гипернатриемии (более 150 ммоль/л) без кетоацидоза. В 30% случаев гиперосмолярная кома оказывается первым проявлением сахарного диабета. Смертность достигает 30%, а при тяжелых сопутствующих заболеваниях – 70% (чаще – нарушение функции почек).

Предрасполагающие факторы: почечная недостаточность; инфекционные заболевания; лекарственные средства (глюкокортиконы, тиазидные диуретики или фуросемид и др. средства); нарушение мозгового кровообращения, субдуральная гематома; острый панкреатит; тяжелые ожоги; сопутствующие эндокринные заболевания; неадекватное парентеральное питание или диализ с использованием концентрированных растворов глюкозы.

Клиническая картина

Симптомы заболевания

На протяжении нескольких дней или недель нарастают полиурия, полидипсия, потеря веса, слабость, нарушение сознания наблюдается у 50% больных. У 5% пациентов возникают судороги. У 30% больных в коме осмолярность плазмы превышает 340 мосм/кг.

Физикальное исследование

Всегда имеется тяжелая дегидратация, неврологические симптомы: гипер- либо арефлексия; гемипарез; нарушение сознания (от сонливости, заторможенности до комы); могут отмечаться симптомы сопутствующей патологии.

Основные этапы диагностики гиперосмолярной комы

Гиперосмолярная кома встречается крайне редко, поэтому методика обследования больных разработана в недостаточной степени.

Анамнез. У больного или его родственников, если возможно, уточняется наличие сахарного диабета, особенности его течения, причины настоящего состояния.

Объективное и лабораторное исследование. Обращается внимание на признаки выраженной дегидратации, сухость кожи и слизистых оболочек, снижение тонуса глазных яблок, сужение зрачков, тахикардию, артериальную гипертензию. Исследуется неврологическая симптоматика, характерная для гиперосмолярной комы, - нистагм, гемипарез, параличи, гемианопсия, афазия, мышечная гипертония, отсутствие сухожильных рефлексов, патологические рефлексы.

Диагноз гиперосмолярной комы устанавливается на основании признаков дегидратации и неврологического статуса, возникших на фоне

декомпенсированного диабета. Запах ацетона в выдыхаемом воздухе при гиперосмолярной коме отсутствует. Диагноз подтверждается гипергликемией (55,5 – 111,1 ммоль/л), значительным повышением уровня креатинина, мочевины, остаточного азота, натрия. Кетоновые тела в сыворотке обычно не определяются, ацидоза нет. Осмолярность плазмы резко повышена. Уровень натрия в сыворотке может быть нормальным, повышенным или пониженным. Сочетание гипергликемии и гипернатриемии сопровождается тяжелой дегидратацией. Чаще отмечается гипокалиемия.

Гиперосмолярную кому следует дифференцировать в первую очередь с гиперкетонемической.

Гипогликемия и гипогликемическая кома (схема 7)

Гипогликемия является наиболее частым острым осложнением сахарного диабета 1 типа. Она является важнейшим фактором, ограничивающим возможности с помощью заместительной инсулинотерапии добиться нормогликемии.

Гипогликемическая кома является исходом тяжелого гипогликемического состояния, если во время по разным причинам не принимаются меры к его купированию. Гипогликемическая кома является причиной 3-4% летальных исходов у больных сахарным диабетом. В последние годы в связи с расширением сети школ самоконтроля и повсеместным внедрением средств самоконтроля количество тяжелых гипогликемических реакций, заканчивающихся коматозным состоянием, значительно сократилось.

Определение. Теоретически - гипогликемия - это тот уровень сахара в крови, при котором появляются симптомы нейрофизиологической дисфункции. Однако необходимо учитывать, что практически нейрологическая дисфункция может быть выражена клинически или быть асимптоматической, а также может предшествовать гипогликемии. Кроме того, уровень гликемии, при котором наблюдаются ее проявления, может быть различен у разных людей, он может изменяться у одного человека в зависимости от времени и обстоятельств.

Как лабораторный показатель, гипогликемии считается уровень сахара в крови 2,2-2,8 ммоль/л, у новорожденных - менее 1,7 ммоль/л, у недоношенных - менее 1,1 ммоль/л. В большинстве случаев сахар в крови, при котором наблюдается ухудшение самочувствия, колеблется от 2,6 до 3,5 ммоль/л (в плазме - от 3,1 до 4,0 ммоль/л). Поэтому у больных сахарным диабетом следует поддерживать уровень сахара в крови выше 4 ммоль/л. Однако при длительной декомпенсации сахарного диабета ухудшение самочувствия больного может наблюдаться уже при показателях гликемии порядка 6-7 ммоль/л. Причина такого феномена в том, что при декомпенсации диабета чувствительность к инсулину значительно уменьшается из-за снижения активности рецепторов к инсулину в ус-

ловиях постоянной гипергликемии. При снижении сахара в крови мало активные рецепторы не позволяют в достаточной степени осуществлять переход глюкозы в клетки. Адаптация организма к более низкому уровню гликемии происходит постепенно, в течение нескольких недель и даже месяцев, в зависимости от степени и длительности предшествовавшей декомпенсации.

Клинические проявления. Первые симптомы гипогликемических состояний являются результатом нейрогликопении (снижение интеллектуальной деятельности, растерянность, дезориентация, вялость. Сонливость, либо наоборот агрессивность, немотивированные поступки, эйфория, а также головная боль, головокружение, «туман» или мелькание «мушек» перед глазами, резкое чувство голода либо - у маленьких детей, категорический отказ от еды). К ним очень быстро присоединяются проявления гиперкатехоламинемии (тахикардия, повышение АД потливость, бледность кожных покровов, тремор конечностей и чувство внутренней дрожи, тревоги, страха). Более подробно гипогликемии описаны в разделе «Осложнения инсулинотерапии».

При отсутствии своевременной помощи у ребенка может развиться спутанное сознание, тремор, судороги, истощающие последние энергетические запасы в ЦНС, коматозное состояние. Симптомы гипогликемии могут развиваться очень быстро, и клиническая картина может вылиться в «неожиданную», со слов родителей, потерю сознания. Все случаи внезапной потери сознания у ребенка с сахарным диабетом требуют экстренного исследования сахара крови В состоянии сна тяжелую гипогликемию у ребенка можно заподозрить по наличию потливости, стонущего дыхания, гипертоonusа и судорожного подергивания мышц. При длительном коматозном состоянии развиваются симптомы поражения ствола головного мозга - нарушение ритма дыхания и нестабильной сердечной деятельности.

Различают 3 степени тяжести гипогликемических состояний.

1 степень - легкая. Ребенок или подросток хорошо осознает свое состояние и самостоятельно купирует гипогликемию.

Дети моложе 5-6 лет редко могут быть отнесены к этой степени тяжести гипогликемии, поскольку в большинстве случаев они не способны сами себе помочь.

2 степень - средняя. Дети или подростки не могут самостоятельно купировать гипогликемию и нуждаются в посторонней помощи, однако в состоянии принимать углеводы per os.

3 степень - тяжелая. Ребенок или подросток находятся в полубессознательном или бессознательном или коматозном состоянии, нередко в сочетании с судорогами, и нуждаются в парентеральной терапии (глюкогон в/м или в/в введение глюкозы).

Этиология. В детском возрасте гипогликемические комы наиболее часто встречаются в ночные или ранние утренние часы. Причины:

- неправильно подобранная доза инсулина, нередко чрезмерное повышение дозы пролонгированного инсулина перед сном у ребенка с синдромом «утренней зари» с целью купирования утренней гипергликемии;
- ошибки при введении инсулина перед сном;
- не проконтролированный низкий сахар крови перед сном;
- большая физическая нагрузка в дневные или вечерние часы.

Среди других причин тяжелых гипогликемических реакций, приводящих к развитию комы могут быть:

- Внезапные гипогликемии, которые развиваются без соответствующих симптомов вследствие наличия автономной нейропатии или энцефалопатии после перенесенных ранее тяжелых гипогликемических состояний.

- Интеркуррентные заболевания, сопровождаемые рвотой, в том числе, пищевая токсикоинфекция.

- Намеренно индуцированные большими дозами экзогенно вводимого инсулина гипогликемии.

Дифференциальный диагноз между гипогликемической, кетоацидотической и др. комами обычно не представляет значительных сложностей из-за четко очерченной клинической симптоматики (табл. 7-11).

При отсутствии четкой клинической картины и невозможности провести экспресс-исследование лабораторных показателей первоочередные лечебные мероприятия должны оказываться как при гипогликемической коме, учитывая большую опасность энергетического голодания для ЦНС.

При выведении больного из диабетической комы следует помнить о возможности развития гипогликемии во время инсулинотерапии. Гипогликемическая кома – причина смерти 3-4% больных. Особенно велик риск тяжелой гипогликемии (судорог и комы) у детей младшего возраста, поскольку они не способны распознать предвестники гипогликемии. Гипогликемия вызывается: передозировкой инсулина, внезапной физической нагрузкой, пропуском приема пищи, приемом алкоголя на фоне инсулинотерапии.

Основные этапы диагностики гипогликемической комы

Анамнез. Обращается внимание на наличие чувства внутреннего беспокойства, слабость, утомляемость, повышенную потливость и бледность кожи, чувство голода, дрожание, парестезии кончика языка, губ, подбородка, сердцебиение. Обычно гипогликемическая кома развивается быстро – в течение от нескольких минут до часа, а у больных с тяжёлым и длительным течением сахарного диабета – остро, внезапно, так что они не осознают её первых симптомов.

Объективное и лабораторное исследование. У больных сахарным диабетом в состоянии гипогликемической комы отмечаются дезориентация, агрессивность, немотивированные поступки, отказ от приёма пищи, галлюцинации. Кома завершается значительным двигательным возбуждением, судорогами, которые могут перейти в большой эпилептический припадок.

После непродолжительной и не резко выраженной гипогликемии может появиться головная боль или боль в области сердца. Продолжительная гипогликемическая кома приводит к нарушениям психики, речи, снижению интеллекта. Диагноз гипогликемической комы устанавливается на основании наличия в анамнезе сахарного диабета, характерной клинической симптоматики и подтверждается результатами лабораторного исследования крови – низким уровнем глюкозы (3,33 – 1,38 ммоль/л и менее).

В основе дифференциальной диагностики гипогликемической и гиперкетонемической комы лежит анализ причин возникновения коматозного состояния, данных объективного и лабораторного исследования. Существенную помощь в дифференциальной диагностике может оказать внутривенное введение глюкозы, которое сразу выводит больного из гипогликемии и неэффективно при кетоацидозе.

Таблица 7. Дифференциальная диагностика гиперкетонемической, апоплектической и алкогольной комы по П. Н. Бондар и Б. А. Зелинскому

Признаки	Виды комы		
	Гиперкетонемическая	Апоплектическая	Алкогольная
Данные анамнеза	Сахарный диабет	Артериальная гипертензия	Употребление алкоголя
Развитие комы	Медленное	Острое	Относительно медленное
Поведение (состояние) больного	Пассивное	Иногда возбуждённое	Психомоторное возбуждение
Пульс	Частый, слабый	Редкий, напряжённый	Частый, напряжённый
Артериальное давление	Пониженное	Чаще всего повышенное	Нормальное или пониженное
Состояние кожи	Бледная, сухая	Гиперемизованная, обычной влажности	Гиперемизованная, в тяжёлых случаях бледная, влажная, липкая
Тонус мышц	Понижен	Повышен, иногда тонические судороги	Понижен
Сухожильные рефлексы	Отсутствуют	Повышены	Понижены
Дыхание	Частое, глубокое	Шумное, затруднённое	Затруднённое
Состояние зрачков	Сужены	Анизокория	Сужены
Симптомы раздражения брюшины и диафрагмального нерва	Тошнота, рвота, боль при пальпации	Часто икота	Тошнота, рвота
Запах в выдыхаемом воздухе	Ацетона	Не специфичен	Алкоголя
Гликемия	Повышена	Иногда повышена	Чаще всего понижена

Признаки	Виды комы		
	Гиперкетонемическая	Аноплеткическая	Алкогольная
Ацетонемия (кетонемия)	Повышена	В норме	Несколько повышена

Таблица 8. Дифференциальная диагностика гиперкетонемической и гипогликемической комы

Признаки	Виды комы	
	Гиперкетонемическая	Гипогликемическая
Причины возникновения	Недиагностированный диабет, нарушения режима лечения	Передозировка инсулина, недостаточный приём углеводов после инъекций инсулина, повышенная физическая нагрузка
Развитие комы	Медленное	Быстрое
Поведение (состояние) больных	Пассивное	Возбуждённое
Состояние кожи	Сухая, тургор понижен	Влажная, тургор нормальный
Тонус мышц	Понижен	Повышен, судороги
Сухожильные рефлексы	Понижены	Повышены
Дыхание	Глубокое, шумное	Поверхностное
Зрачки	Сужены	Расширены
Запах ацетона в выдыхаемом воздухе	Определяется	Отсутствует
Гликемия	Повышена	Понижена
Ацетонемия (кетонемия)	Повышена	В норме
Мероприятия и лекарственные средства, оказывающие положительное терапевтическое действие	Инсулинотерапия, регидратация, устранение кетоацидоза	Приём углеводов и внутривенное введение глюкозы

Таблица 9. Дифференциальная диагностика гиперкетонемической и гиперосмолярной комы

Признаки	Виды комы	
	Гиперкетонемическая	Гиперосмолярная
Причины возникновения	Нелеченный и недиагностированный диабет, нарушения режима лечения, стрессы	Те же, а также гастроэнтерит, дегидратация, лечение иммунодепрессантами, диуретиками
Возраст больных	Чаще всего до 30 лет	Преимущественно старше 50 лет
Дыхание	Глубокое	Поверхностное
Запах ацетона в выдыхаемом воздухе	Определяется	Отсутствует
Дегидратация	Умеренная	Выраженная
Неврологическая симптоматика	Отсутствует	Выражена
Гипергликемия	Умеренная (30–55 ммоль/л)	Значительная (55,5–111,1 ммоль/л)
Чувствительность к инсулину	Понижена	Сохранена

Таблица 10. Дифференциальная диагностика коматозных состояний при сахарном диабете

Признаки	Виды комы		
	Гиперкетонемическая (диабетическая)	Гипогликемическая	Гиперосмолярная (вецидотическая)
Характер развития, начальные проявления (со слов родственников, близких)	Постепенный, часто наличие диспепсических явлений (тошнота, боль в животе, рвота)	Быстрый	Постепенный
Состояние кожи	Сухая, тургор понижен	Влажная, тургор нормальный	Сухая, тургор понижен
Пульс	Частый, малый	Нормальный, частый или замедленный, обычной величины (наполнения), может быть аритмич	Частый, малый
Артериальное давление	Понижено	Чаще всего нормальное, может быть повышенным или умеренно пониженным	Резкое пониженное, вплоть до коллапса
Дыхание	Ацидотическое (Куссамули)	Обычно нормальное	Чаще всего поверхностное
Состояние языка	Сухой, обложенный	Обычной влажности	Сухой
Тонус глазных яблок	Пониженный	Нормальный	Повышенный
Уровень глюкозы в крови	Гипергликемия	Гипогликемия	Выраженная гипергликемия
Уровень глюкозы в моче	Гликозурия	Агликозурия или умеренная гликозурия	Гликозурия
Реакция мочи на ацетон	Резко положительная	Отрицательная	Отрицательная или слабо положительная
Осмотическое давление крови	Повышенное	Нормальное	Повышенное
РН крови	Пониженный	Нормальный	Нормальный или умеренно пониженный
Содержание натрия в плазме крови	Нормальное	Нормальное	Повышенное
Содержание калия в плазме крови	Чаще всего пониженное	Нормальное	Повышенное
Температура тела	Нормальная или пониженная	Нормальная	Часто повышенная

Таблица 11. Дифференциальный диагноз гипогликемической и кетоацидотической комы

Симптомы и лабораторные данные	Гипогликемическая кома	Кетоацидотическая кома
Скорость развития	Внезапно, несколько минут	Постепенно, чаще несколько дней

Симптомы и лабораторные данные	Гипогликемическая кома	Кетоацидотическая кома
<i>Предшествующие:</i> жажда и полиурия чувство голода	Отсутствуют Чаще остро выражено	Выражены Полифагия переходит в анорексию
Тошнота, рвота	Иногда у маленьких детей, при сопутствующей патологии	Постоянный симптом
Кожные покровы	Влажные	Сухие
Мышцы	Гипертонус, тремор, судороги	Гипотонус, м.б. судороги в более поздних стадиях
Тонус глазных яблок	Нормальный	Снижен
Зрачки	Расширены	Расширены, реже узкие
Дыхание	Спокойное	Куссмауля, запах ацетона
Сахар крови Ацетон в моче	Низкий (<2,5-2,8 ммоль/л) М.б. +	Высокий (>16 ммоль/л) +++
Сахар в моче	Отсутств. или < 1%	3-5% и >

Стадии развития кетоацидоза и гиперкетонемической комы

Стадия компенсированного кетоацидоза: общая слабость, утомляемость, сонливость, понижение аппетита, тошнота, полидипсия, сухость во рту, не резко выраженная боль в животе, запах ацетона, гипергликемия до 19,4 ммоль/л, кетонемия – до 5,2 ммоль/л.

Стадия декомпенсированного кетоацидоза(прекомы): отсутствие аппетита, тошнота, рвота, резкая слабость (вплоть до прострации), заторможенность, шумное дыхание, боль в животе, иногда боль в сердце, неутолимая жажда, учащённое мочеиспускание, сухость кожи, наличие коричневого налёта на языке.

Стадия диабетической комы: ступор, снижение (отсутствие) сухожильных рефлексов, глубокое, шумное дыхание, резкий запах ацетона, сухость, бледность кожи, заострённость черт лица, западение глазных яблок. Пульс нитевидный, артериальное давление снижено. Болезненность при пальпации живота, увеличение и болезненность печени. Олигурия, анурия.

Лечение.

Лечение гипогликемии 1-2 степени заключается в немедленном приеме легко усвояемых углеводов (например, 5-15 г глюкозы или сахара или 100 мл сладкого напитка, сока или колы). Если в течение 10-15 мин. гипогликемическая реакция не проходит, необходимо повторить прием углеводов. С улучшением самочувствия или нормализацией уров-

ня гликемии следует принять сложные углеводы (фрукты, хлеб, молоко) для профилактики рецидива гипогликемии.

Измерение сахара крови при этом проводится для подтверждения гипогликемического состояния у детей, имеющих минимальную симптоматику.

При развитии тяжелой гипогликемии 3 степени, когда больной находится в бессознательном состоянии, с возможными судорогами и рвотой, проводится ургентная терапия. Наиболее быстрым, простым и безопасным методом является введение глюкагона:

- 0,5 мг в возрасте до 12 лет

- 1,0 мг в возрасте 12 лет и старше (или 0,1-0,2 мг/кг массы тела).

Лучше вводить в/м для более быстрого всасывания, но можно и п/к. При отсутствии глюкагона либо недостаточной реакции на него вводится в/в 40% раствор глюкозы 20-80 мл до полного восстановления сознания.

При тризме необходимо разжать челюсти и фиксировать язык во избежание его западения и асфиксии.

При отсутствии эффекта от проводимой терапии возможно назначение дексаметазона в дозе 0,5 мг/кг. Если сознание не восстанавливается, несмотря на достижение достаточного уровня сахара в крови (оптимальным является небольшая гипергликемия), необходимо обследование для исключения отека мозга и черепно-мозговой травмы из-за возможного падения ребенка при потере сознания.

Если, несмотря на тяжелую гипогликемию, у ребенка сохранен глотательный рефлекс и отсутствует рвота, может быть эффективна попытка дать ему осторожно через рот легкоусвояемые углеводы в концентрированном виде (сироп, мед и пр.), пока не подоспеет квалифицированная медицинская помощь. Прогноз для последующего функционирования ЦНС тем лучше, чем меньше время в бессознательном состоянии находился ребенок.

Алгоритм лечения при диабетической (гиперкетонемической)

коме



Диагноз установлен (0-1 ч)

1. *Инсулин* – быстрее ввести инсулин короткого действия. Начальная доза зависит от возраста ребенка, уровня гликемии, степени кетоацидоза, длительности коматозного состояния. По традиционному «режиму больших доз» начальная доза должна составлять 0,5-1 ЕД/кг. Особую осторожность следует соблюдать у детей раннего возраста. Здесь с успехом применяется «режим малых доз» – длительное капельное введение малых доз инсулина 0,05-0,1-0,2 ЕД/кг.ч В первой инъекции детям дошкольного возраста вводят до 10-20 ЕД, школьного – 20-30

ЕД внутримышечно. При диабетической коме III стадии, когда требуется немедленное действие инсулина, треть или половина первой дозы вводится внутривенно.

2. *Изотонический раствор натрия хлорида* – 200–400 мл, унитиол – 5 % раствор, кокарбоксилаза. При рН крови менее 7.0 – 7,1 – 4% раствор натрия бикарбоната – 0,2 г/кг.

3. *Ингаляция кислорода.*

Через 2-3 ч от начала лечения



1. Если *артериальное давление* остаётся низким, гидрокортизон или преднизолон внутривенно струйно.

2. В дальнейшем *инсулин* – вторая инъекция составляет приблизительно половину или две трети первой дозы (в зависимости от уровня глюкозы крови, мочи, ацетона). Третья инъекция инсулина еще через 3–4 часа составляет половину или треть второй дозы. Под контролем сахара в крови и в моче делают четвертую и пятую дозы инсулина, но не чаще, чем через 4 часа по 4–6 ЕД. Можно отдать предпочтение терапии «малых доз».

3. *Изотонический раствор натрия хлорида* из расчета до 1000мл/сутки детям младшего возраста и от 1500 до 2000 мл/сут. школьникам и раствор калия хлорида внутривенно капельно (контроль калия плазмы крови!).

После выведения из комы



После устранения комы и снижения уровня глюкозы в крови до 14 ммоль/л – 5% раствора глюкозы каждые 4 ч с калия хлоридом (13 ммоль калия на 500 мл глюкозы) внутривенно капельно или раствором Рингер-Локка в соотношении 1:1; инсулин на вторые сутки в 5 инъекциях – перед завтраком, обедом, ужином, в 24 ч. и бч.

После устранения кетоацидоза

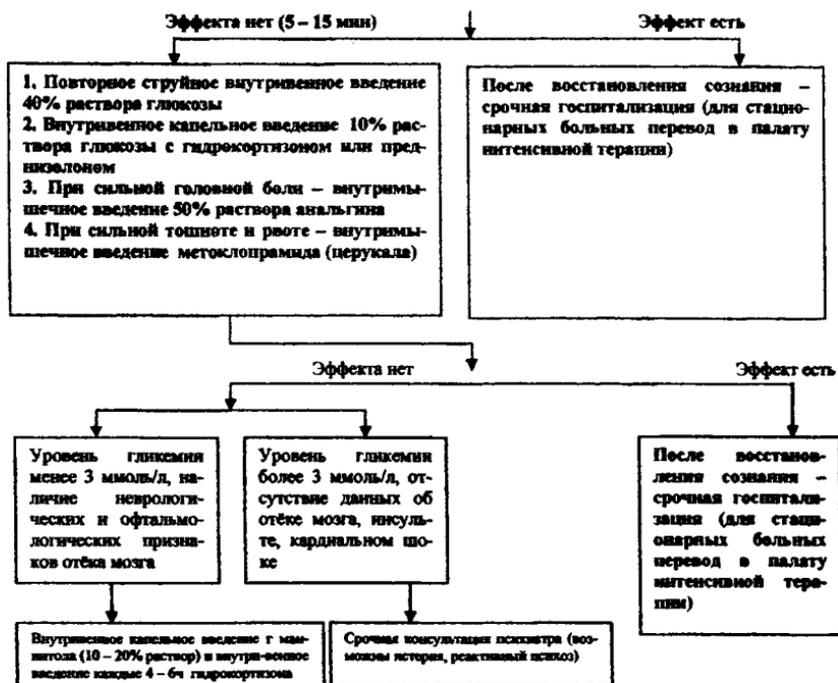


Лечение инсулином короткого действия (3 – 5 раз в сутки) до полной компенсации нарушений метаболизма.

Алгоритм лечения при гипогликемической коме

Диагноз установлен (0 – 5 мин)

1. Внутривенное струйное введение 40% раствора глюкозы.
2. При невозможности венопункции – подкожное введение 0,5 – 1 мл 0,1 % раствора адреналина.
3. При полной потере сознания, особенно при судорогах – меры по предупреждению травмы, аспирации зубных протезов, асфиксии и т. д.



ДИАБЕТИЧЕСКАЯ АНГИОПАТИЯ

Диабетическая ангиопатия (схема 8) является основной причиной инвалидности и смертности больных сахарным диабетом. В связи с этим ранняя диагностика и своевременное лечение диабетической ангиопатии является весьма важной как в социальном, так и медицинском значении. Традиционные методы лечения сахарного диабета позволяют справиться с острыми метаболическими нарушениями и существенно снизить тяжесть заболевания, но не могут предотвратить осложнения.

Патогенез. Механизмы развития осложнений точно не выяснены, но установлены несколько метаболических нарушений, участвующих в патогенезе осложнений: активация полиолового пути метаболизма глюкозы (ответственна за микроангиопатические осложнения); не ферментативное гликолизирование белков; образование перекрестно сшитых гликолизированных белков; гемодинамические нарушения при сахарном диабете обусловлены как поражением эндотелия, так и нарушением нервной регуляции сосудистого тонуса.

Диабетическая ретинопатия.

Самое грозное осложнение сахарного диабета и самая частая причина слепоты, развивается у 60-80% больных сахарным диабетом. Не реже одного раза в год необходимо проводить офтальмологическое обследование. При наличии жалоб со стороны органов зрения при отсутствии объективных офтальмологических признаков, надо проверить правильность контроля за уровнем глюкозы. При ретинопатии I стадии (непролиферативная ретинопатия) показаны частые повторные офтальмологические обследования. При ретинопатии II-III стадии (препролиферативная и пролиферативная ретинопатия) – показана лазерная фотокоагуляция. Существенную роль в развитии диабетической ретинопатии играет артериальная гипертензия (необходимо контролировать артериальное давление 2-3 раза в год). Лечение артериальной гипертензии ингибиторами АПФ и гиполипидемическими средствами дает хорошие результаты у больных с диабетической ретинопатией.

Диабетическая нейропатия.

Поражает 20-85% больных сахарным диабетом. Проявляется сенсорными, двигательными и вегетативными нарушениями. Клинические типы нейропатии: периферическая полинейропатия, вегетативная нейропатия, мононейропатия, радикулит. Для выявления диабетической нейропатии оценивают сухожильные рефлексы; вибрационную, проприоцептивную, болевую и тактильную чувствительность; измеряют скорость распространения возбуждения по нервам. Методы лечения не разработаны. Используют толтрестат (ингибитор альдозоредуктазы) и фитиновую кислоту с малой эффективностью.

Диабетическая нефропатия

Развивается у 10-20% больных. Через 15-20 лет болезни может развиться терминальная почечная недостаточность. Факторы риска: артериальная гипертензия, инфекция мочевых путей, применение нефротоксических лекарственных и рентгенконтрастных средств. У всех больных не менее одного раза в год исследуют общий анализ мочи, определяют креатинин и АМК в сыворотке. Маркер ранних стадий нефропатии – микроальбуминурия (экскреция альбумина 30-300 мг/сут). При наличии

протенинурии (более 550 мг/сут.) проводят посев мочи для выявления инфекции, определяют АМК и креатинин в сыворотке, устраняют артериальную гипертензию. При повышенном креатинине сыворотки - консультация нефролога, в случае необходимости - гемодиализ или трансплантация почки.

Диабетическая стопа

Синдром обусловлен периферической нейропатией и макроангиопатией, включает поражение костей и суставов стопы, язвенные поражения стопы. *Факторы риска:* длительность сахарного диабета более 10 лет, возраст старше 40 лет, атеросклероз артерий ног, деформация стопы (плоскостопие), гиперкератоз, мозоли, бурситы, тесная, неудобная обувь, плохой уход за стопой, курение. *Профилактика:* предупреждение инфекций, уход за ногами, ортопедическое и ангиологическое обследование более одного раза в год, при необходимости - баллонная ангиопластика артерий ног. При *обследовании* выявляют: симптомы артериальной недостаточности, симптомы периферической нейропатии, поражение кожи, анатомические дефекты стоп.

Атеросклероз.

Это макроангиопатическое осложнение сахарного диабета, повышающее риск развития ИБС, инфаркта миокарда, диабетической стопы. *Обследование:* контроль за АД несколько раз в год, ЭКГ - один раз в год, нагрузочные пробы. *Профилактика и лечение:* нормализация АД, ограничение жиров в диете, лечение дислипотеинемии, отказ от курения.

Основные этапы диагностики диабетической ангиопатии

Доклинический этап - выявление признаков диабетической ангиопатии у лиц с предрасположенностью к сахарному диабету или на ранних стадиях развития заболевания с помощью инструментального, лабораторного исследования.

Клинический этап диагностики включает анамнез, объективное и дополнительное (инструментальное, лабораторное) исследование.

Анамнез. При сборе анамнеза обращается внимание на возможные жалобы на боль в области сердца, снижение зрения, слабость, боль в ногах, усиливающуюся при ходьбе, нарушения трофики кожи, тупую, тянущую невралгическую боль в стопах, голенях, руках, парестезии (чувство жжения, покалывания, ползания "мурашек"), онемение, зябкость, снижение или утрату чувствительности, судороги в икроножных мышцах, головную боль, головокружение.

Выясняется, когда впервые появились те или иные симптомы, последовательность их развития, тяжесть течения. Уточняются также особенности образа жизни, частота госпитализаций, выполнение рекомендаций врача, состояние компенсации сахарного диабета, методы его лечения (диета, инсулин, пероральные сахароснижающие препараты).

Уточняется наличие сопутствующих заболеваний, наследственной предрасположенности к поражению органов кровообращения и нервной системы, составляется родословная больного с указанием сахарного диабета, заболеваний сердца и сосудов.

При объективном исследовании оценивается общее состояние больного, состояние кожи (изменение трофики, цвета, чувствительности), мышц, а также сердца и сосудов (особенно нижних конечностей).

Дополнительные исследования. Наряду с общим клиническим исследованием проводятся электрокардиография, велоэргометрия, офтальмоскопия глазного дна, биомикроскопия конъюнктивы, исследование липидного, белкового обмена.

Для диагностики диабетической нефропатии используются анализ мочи с подсчетом количества клеток крови, определением содержания белка, исследование клубочковой фильтрации, содержания креатинина и мочевины, радионуклидная ренография.

Микроангиопатию нижних конечностей можно выявить с помощью капилляроскопии, капиллярографии, реовазографии, объемной сфигмографии, электротермометрии, тепловидения.

На основании анамнеза, клиники, данных ЭКГ, биохимических исследований проводится дифференциальная диагностика ИБС, дистрофии миокарда и автономной нейропатии сердца, микро- и макроангиопатии.

При установлении диагноза диабетической ангиопатии необходимо указать форму (микро-, макро-, универсальная), локализацию (ретинопатия, нефропатия, ангиопатия нижних конечностей) и стадию процесса.

В случае диабетической нефроангиопатии проводится дифференциальная диагностика с хроническим пиелонефритом.

Таблица 12. Дифференциальная диагностика диабетической нефропатии и хронического пиелонефрита у больных сахарным диабетом (по П. М. Карабуну, С. А. Романенко, 1984)

Признаки	Диабетическая нефропатия	Хронический пиелонефрит
Жалобы	Неспецифические	Боль в пояснице, дизурия
Развитие поражения почек	Медленное	Возможно наличие острого периода
Динамика гликемии и глюкозурии	Уменьшение	Нередко увеличение
Температура тела	Нормальная	Субфебрильная
Артериальное давление	Вначале нормальное, затем постоянно повышенное	Умеренно повышенное
Отеки	Характерны	Нехарактерны
Симптом Пастернацкого	Отрицательный	Положительный
Лейкоцитоз	Отсутствует	Выражен в период обострения
СОЭ	Увеличивается в стадии хронической недостаточности почек	Значительно увеличивается, особенно в стадии обострения

Признаки	Диабетическая нефропатия	Хронический пиелонефрит
Анемия	Наблюдается в стадии хронической недостаточности почек	Наблюдается часто
Протеинурия	Характерна	Отсутствует или слабо выражена
Бактериурия	В пределах нормы	Более 100 000 в 1 мл
Почечный кровоток и клубочковая фильтрация	В I стадии нефропатии понижены, во II – III стадии понижены	В норме или умеренно понижены
Реабсорбция воды	Нарушается в терминальной стадии	Значительно нарушается
Изменения на ренограмме	Симметричное удлинение периода удаления радионуклида	Удлинение, асимметрия секторных сегментов
Данные экскреторной урографии	В пределах нормы	Деформация почечных чашек и лоханок
Результаты исследования осадка мочи по методу Нечипоренко	В пределах нормы	Значительное увеличение числа лейкоцитов и лейкоцитриядного соотношения

Инсулинонезависимый сахарный диабет

Инсулинонезависимый сахарный диабет (ИНСД, диабет II типа), объединяет несколько заболеваний, обусловленных, инсулинорезистентностью и относительным дефицитом инсулина, функция β -клеток при этом частично или полностью сохранена, а большинство больных не нуждается в инсулинотерапии. При нем очень редко встречается ДКА. У 80% больных отмечается ожирение. Учитывая то, что полидипсия и полиурия являются также симптомами других, в том числе неэндокринных заболеваний, своевременная диагностика ИНЗ диабета очень важна для проведения дифференцированного патогенического лечения и реабилитации больных.

В отличие от ИЗСД проявления болезни при ИНСД нарастают медленно и постепенно, осложнения развиваются позднее и среди них преобладают поражения крупных сосудов.

Эпидемиология

Болезнь весьма распространенная, на ее долю приходится 85-90% всех случаев сахарного диабета. Поражает преимущественно жителей развитых стран, особенно горожан.

Этиология

Большинство форм ИНСД имеет полигенную природу. Определенное сочетание генов обуславливают предрасположенность к болезни, а ее развитие и клиническое проявление обуславливаются ожирением, неправильным питанием, малоподвижным образом жизни, стрессом (таб.1,2)

Патогенез

У большинства больных первичным нарушением является инсулинорезистентность, которая приводит к усилению секреции инсулина. Гиперинсулинемия уменьшает число рецепторов на клетках-мишенях и

инсулинорезистентность усиливается. Гиперинсулинемия способствует ожирению.

β -клетки реагируют на повышение уровня глюкозы, нарушается регенерация β -клеток, возникает относительный дефицит инсулина. Снижается утилизация глюкозы, усиливаются гликогенолиз и глюконеогенез в печени, как следствие, возникает выраженная гипергликемия. Появляются классические симптомы сахарного диабета. Кроме того, характерна диспротеидемия (особенно гипертриглицеридемия). Развиваются макроангиопатические (атеросклероз, ИБС) и микроангиопатические (ретинопатия, нефропатия, нейропатия) осложнения.

Клиническая картина

Симптомы

Симптомы, обусловленные гипергликемией и дефицитом инсулина, появляются поздно и могут сочетаться с симптомами осложнений сахарного диабета: полиурией, полидипсией, полифагией, снижением остроты зрения, артериальной гипертонией, симптомами ИБС, неврологическими симптомами. После высыхания капель мочи на белье и обуви могут оставаться белые пятна. Появляются жалобы на зуд, фурункулез, грибковые инфекции, боли в ногах, у взрослых – импотенцию.

Иногда жалобы отсутствуют и диагноз устанавливают по глюкозурии или гипергликемии натощак.

Первым проявлением болезни может быть гиперосмолярная кома. У 80% больных есть ожирение.

При юношеском ИНСД ожирения обычно нет, классические симптомы выражены слабо, осложнения отсутствуют.

Лабораторная диагностика

Главные критерии диагноза ИНСД:

уровень глюкозы в случайно взятой пробе плазмы более 11,1 ммоль/л и одновременном наличии классических признаков сахарного диабета;

или –

в плазме натощак уровень глюкозы более 7 ммоль/л при наличии классических симптомов сахарного диабета;

у больных, не получающих никакого лечения, нет кетонемии и ДКА;

у больных нет жизненной потребности в инсулине.

Принципы лечения

а) лечение должно быть индивидуальным (учитывают возраст, течение и тяжесть ИНСД, образ жизни, характер питания, реакцию на диетотерапию и пероральные сахароснижающие средства).

б) главная задача лечения – поддержание нормального уровня глюкозы и липидов крови.

в) поддержание нормального веса.

г) диета и хорошо рассчитанные физические нагрузки.

д) обучение больных.

е) пероральные сахароснижающие средства и инсулин назначают только тогда, когда гипергликемия и нормализация веса не достигается с помощью диеты и физических нагрузок.

НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Несахарный диабет (схема 9) является относительно редко встречающимся заболеванием эндокринной системы. Патогенической основой его является относительный или абсолютный дефицит вазопрессина, обуславливающий нарушение концентрирования мочи, путем снижения реабсорбции воды в канальцах нефронов, полиурию и полидипсию (схема 10).

У детей различают: центральный несахарный диабет (НСД) при дефиците антидиуретического гормона (АДГ); нефрогенный НСД (при нечувствительности клеток-мишеней к АДГ); нервную полидипсию (обусловленную чрезмерным потреблением жидкости).

Этапы диагностики несахарного диабета

Анамнез. Больные жалуются на значительно выраженные полидипсию и полиурию. Причём, любое воздержание от употребления воды весьма тяжело переносится пациентами несахарным диабетом, приводит к бессоннице, раздражительности, психическим нарушениям, повышению температуры тела и даже коллапсу. Необходимо уточнить, является ли полидипсия постоянной или периодической, зависит ли от времени суток, окружающей обстановки, выполняемой работы, эмоциональных факторов, приёма жидкости, пищи, углеводов, диуретических средств и т.д. (при несахарном диабете полидипсия наблюдается постоянно и практически не зависит от каких-либо факторов). Вследствие полипатогенности полидипсии следует выяснить наличие других жалоб, свидетельствующих о возможной её причине, - на головную боль, нарушение зрения, боль в пояснице (в настоящее время или в прошлом), диуретические явления, отёки на лице, туловище, конечностях, спонтанные переломы, боль в костях, боль и трофические нарушения в нижних конечностях, артериальную гипертензию.

Определённое значение для диагностики несахарного диабета имеет история развития заболевания, выявление возможной связи его с какими-либо факторами (психогенное влияние, перенесённые заболевания почек, острые инфекционные заболевания, травмы черепа, оперативные вмешательства на головном мозге, в частности на гипофизе, рентгеновское облучение, акромегалия). Характер развития - острое, внезапное или постепенное, - последнее часто имеет место при идиопатической форме несахарного диабета и при других заболеваниях, сопровождающихся полидипсией и полиурией.

Объективное исследование. В первую очередь необходимо обратить внимание на массу тела (нередко снижена), влажность кожи (отсутствие пототделения), выделение слизи (скудное). При развитии заболевания в детстве нередко имеют место отставание в росте и физическом развитии, позднее половое созревание с нерегулярными менструациями, бесплодие или невынашивание беременности, у мужчин снижение либидо и потенции. При дальнейшей дифференциальной диагностике следует определить, нет ли у больного возможных симптомов патологии почек (бледность кожи и видимых слизистых оболочек, отёчность лица, расширение границ относительной тупости сердца, артериальная гипертензия, положительный синдром Пастернацкого), гиперкальциемии при метастазах рака (общие признаки злокачественной опухоли), саркоидозе (вздутие фаланг пальцев рук и ног), остоза деформирующего, или болезни Педжета (боль в костях, деформация и увеличение черепа).

Дополнительные исследования. Больных проводятся общеклиническое и биохимическое лабораторное исследование, ТТГ, рентгенография черепа, консультация окулиста (глазное дно, поля зрения), невропатолога.

Решающее значение для диагностики несахарного диабета, дифференциации его с другими заболеваниями имеют результаты дополнительных лабораторных исследований, и в первую очередь исследования мочи. При несахарном диабете относительная плотность мочи приближается к таковой у воды. Нужно учитывать, что снижение относительной плотности мочи отмечается также при патологии почек, однако оно выражено в меньшей степени. К другим изменениям мочи при патологии почек относятся протеинурия, наличие эритроцитов, цилиндров. Чаще всего несахарный диабет приходится дифференцировать с хроническим пиелонефритом с выраженной полидипсией при отсутствии изменений осадка мочи.

Далее исследуется также остаточный азот, мочевины крови, кальций, натрий, калий плазмы крови и эритроцитов, хлориды мочи, а также осадок мочи по Нечипоренко. В последующем определяются парциальные функции почек (по показаниям) с использованием изотопной ренографии, клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, пробы с питуитрином. В случае пребывания больного в стационаре показано ежедневное измерение суточного диуреза с определением относительной плотности мочи.

Причины полиурии и полидипсии

Сахарный диабет

Несахарный диабет:

Врождённый гипопизарный,

Приобретённый гипопизарный

Врождённый нейрогенный
Симптоматическая канальцевая полиурия
Анемия Фанкони (тип взрослых)
Канальцевый ацидоз
Пиелонефрит
Поликистоз почек
Гипертрофия предстательной железы
Мочекаменная болезнь
Амилоидоз почек
Саркоидоз
Молочно-щелочной синдром
Гиперпаратиреоз
Первичный альдостеронизм (синдром Конна)
Тиреотоксикоз
Гидронефроз
Паралич (мноплегия) пароксизмальный
Нефропатия, обусловленная приёмом анальгетиков
Интерстициальный нефрит
Гиперкальциемия при метастазах рака
Мелкокистозная дегенерация мозгового вещества почек
Токсикоз (отравление литием, метоксифлураном, ртутью)
Первичная (непроизвольная) полидипсия

**Этапы дифференциальной диагностики несахарного диабета
(по Г. А. Робертсону, 1985)**

1. Определение осмолярности плазмы и (или) концентрации в ней натрия в условиях неограниченного потребления жидкости. Если эти показатели превышают соответственно 295 москоль/кг и 143 мэкв/л, диагноз первичной полидипсии исключается и дальнейшее исследование следует начинать с пункта 5 и (или) 6 для разграничения нейрогипофизарного и нефрогенного несахарного диабета. Или:

2. Проведение пробы с дегидротацией. Если концентрация мочи увеличивается пока осмолярность плазмы и (или) содержания натрия не достигает соответственно 295 москоль/кг и 143 мэкв/л, диагноз первичной полидипсии исключается и следует переходить к пункту 5 и (или) 6. Или:

3. Определение отношения осмолярности мочи и плазмы в конце пробы с дегидратацией. Если оно менее 1,5, диагноз первичной полидипсии исключается и следует переходить к пункту 5 и (или) 6. Или:

4. Инфузия гипертонического раствора натрия хлорида с определением уровня вазопрессина в плазме и её осмолярности в различные сроки проведением пробы. Если отношение между двумя этими переменными ниже нормы, устанавливается диагноз несахарного диабета. Или:

5. Проведение пробы с инфузией вазопрессина. Если осмолярность мочи более чем на 150 мосмоль/кг превышает таковую в конце пробы с дегидратацией, диагноз нефрогенного несахарного диабета исключается. Или:

6. Определение осмолярности мочи и уровня вазопрессина в плазме в конце пробы с дегидратацией. Если отношение этих показателей не отклоняется от нормы, диагноз нефрогенного несахарного диабета исключается.

Лекарственные средства и биологически активные соединения, влияющие на секрецию и на действие вазопрессина

Влияющие на секрецию:

а) стимулирующие: ацетилхолин, апоморфин, морфин (высокие дозы), адреналин, изопротеренол (изадрин), гистамин, брадикинин, простогландины, эндорфины, циклофосфан (циклофосфамид) внутривенно, винкристин, инсулин, ангиотензин, никотин, хлорпропамид (?), клофибрат (?), карбамазепин (?);

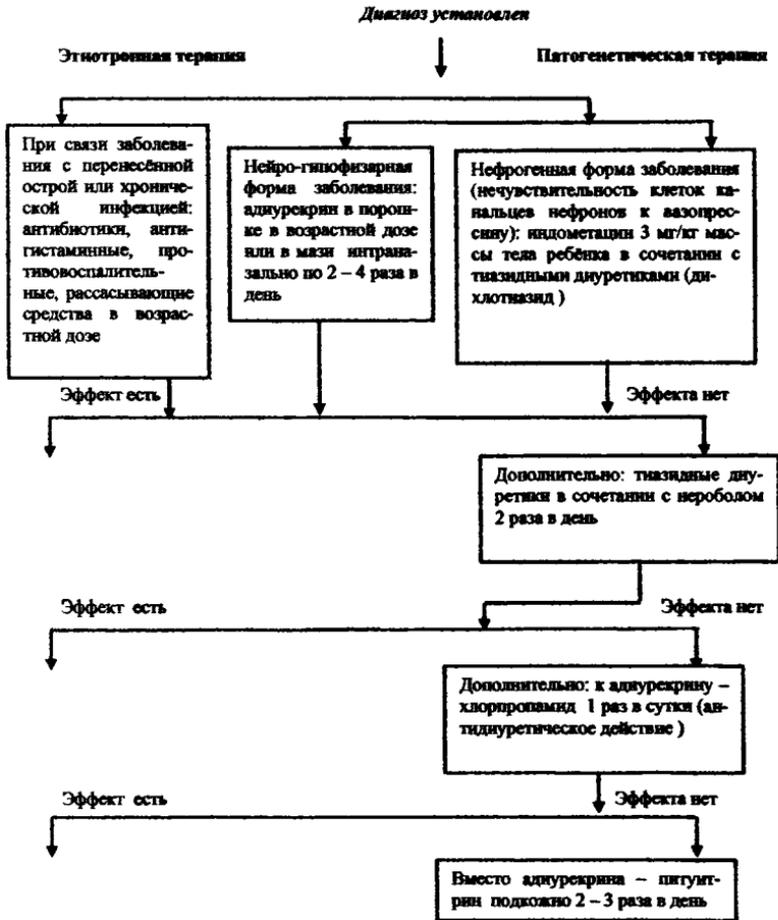
б) тормозящие: норадреналин, фторфеназин (флуфеназин), галоперидол, дипразин (прометазин), морфин (низкие дозы), дифенин (фенинотин) внутривенно, алкоголь, глюкокортиконды (?).

Влияющие на действие:

а) потенцирующие: хлорпропамид, индометацин, ацетилсалициловая кислота, тиазиды, клофибрат (клофибрейт), карбамазепин (?);

б) ингибирующие: барбитураты, лития карбонат, тетрациклины, глибутид, алкалоиды барвинка, глюкокортиконды.

Алгоритм лечения при несахарном диабете



Центральный НСД

Этиология: а) первичный центральный НСД (идиопатический) - наблюдается нарушение синтеза, процессинга или секреции АДГ;

б) вторичный центральный НСД (вызывают опухоли; гистiocитоз X; инфекции, в т.ч. менингит; аномалии сосудов; ЧМТ; синдром Вольфрама – синдром DIDMOAD: несахарный диабет, атрофия зрительных нервов, глухота).

Генетика.

Центральный НСД может быть как наследственным, так и спорадическим. Наследование центрального НСД аутосомно-доминантное.

Клиническая картина: никтурия и ночное недержание мочи; задержка роста и медленная прибавка веса вследствие снижения уровня СТГ и недостаточного усвоения пищи; рвота; запор; иногда косоглазие или диплопия; дегидратация (у грудных детей и детей младшего возраста при нарушении механизма жажды может привести к сопору или коме).

Общие принципы диагностики: концентрационная способность почек нарушена (низкие удельный вес и осмолярность мочи); осмолярность плазмы и концентрация натрия в сыворотке в норме или повышены; удельный вес мочи (без питья ночью) утром должен быть не ниже 1,018 (при более низком – следует заподозрить НСД); АДГ низкий или не определяется, несмотря на дегидратацию; рентгенография и КТ или МРТ головы (исключить новообразования или патология сосудов); исследование полей зрения; определение всех гормонов гипофиза.

Дифференциальный диагноз проводим между: нервной полидипсией (у детей встречается редко), нефрогенным НСД, ИЗСД, почечным канальцевым ацидозом, серповидноклеточной анемией.

Лечение центрального несахарного диабета

Цель лечения – возмещение дефицита АДГ (или усиление действия), обеспечение достаточного количества жидкости.

Средство выбора: десмопрессина ацетат (синтетический аналог АДГ), продолжительность действия 8-24 часа. Распыляют в полости носа по 1,25-10 мкг 1-2 раза в сутки.

Липрессин – распыляют в носу (по 1-2 вдувания в каждую ноздрю; 3-4 дозы в сутки), действие продолжается 2-4 часа.

Аргипрессин – внутримышечное или подкожное введение в дозе 2,5-5 ед. 2-4- раза в сутки.

Хлорпропамид – усиливает действие АДГ на дистальные отделы нефрона (если сохранена функция АДГ). Доза 150 мг/м² 1 раз в сутки внутрь. Побочный эффект: гипогликемия (следить за уровнем глюкозы крови во время лечения).

Особенности лечения грудных детей: диета с низкой осмотической нагрузкой; при назначении тиазидных диуретиков – обильное питье; в некоторых случаях вводится одна доза липрессина перед сном; зондовое кормление, если ребенок сам не ест; при легкой форме центрального НСД медикаментозное лечение не требуется, только обильное питье.

Нефрогенный НСД.

Это тоже АДГ-резистентной НСД, при котором почки не способны концентрировать мочу даже при лечении высокими дозами препаратов АДГ.

Патогенез. Заболевание обусловлено дефектом рецепторов АДГ типа V2 на клетках дистальных отделов нефрона и неспособностью рецепторов активировать аденилатциклазу (нет прироста цАМФ в моче после внутривенного введения АДГ - аргипрессина).

Генетика. Наследуется рецессивно, сцеплено с X-хромосомой, у мальчиков с генетическим дефектом всегда проявляется тяжелая форма болезни. У гетерозиготных девочек заболевание проявляется или протекает в легкой форме.

Клиника. Симптомы проявляются в первые три недели жизни: не прибавляют в весе, плачут, возбуждены, раздражительны; запор; перемежающаяся лихорадка; дегидратация на фоне гиперосмолярности плазмы; у детей младшего возраста отмечается расширение мочевого пузыря и мочеточников; для детей старшего возраста характерна задержка роста и психического развития, плохая успеваемость в школе; при ранней диагностики и своевременном лечении предотвращается синдром гиперосмолярности и не развивается задержка психического и физического развития, если лечение неэффективно – появляются признаки нарушения ЦНС.

Диагностика. Характерны: гипернатриемия, гиперосмолярность плазмы; отсутствие прибавки веса; отсутствие нарушений функции почек; отсутствует реакция на АДГ на заключительном этапе семичасовой пробы с лишением жидкости (проба с гипертоническим раствором хлорида натрия противопоказана из-за опасности тяжелой гипернатриемии); концентрация АДГ в плазме повышена; нет прироста концентрации цАМФ в моче после введения АДГ; для определения носительства дефектного гена у матери определяется осмолярность мочи после двенадцатичасового лишения жидкости.

Лечение нефрогенного НСД.

Цель лечения: снижение диуреза, предотвращение дегидратации и синдрома гиперосмолярности.

Основные принципы лечения:

Частые кормления.

Предпочтительно естественное вскармливание.

Уменьшают содержание осмотически активных веществ – белков и поваренной соли – в рационе.

Диуретики (для экскреции натрия) – тиазидные, фуросемид, этакриновую кислоту, спиронолактон: а) хлортиазид по 30 мг/кг/сут внутрь в 3 приема; б) гидрохлортиазид по 3 мг/кг/сут внутрь на 3 приема; в) комбинация гидрохлортиазида 2 мг/кг/сут внутрь с калий сберегающим диуретиком - амилорид – 20 мг/ 1,73 м2/сут внутрь (не надо сочетать с добавлением калия в пищу, не имеет побочных эффектов).

Синдром гиперосмолярности

Встречается у больных с несахарным диабетом, обусловлен дисфункцией осмолярной системы регуляции секреции АДГ.

Ведущие нарушения – гипернатриемия, гиперосмолярность плазмы.

Клиника.

Нарушение механизма жажды у больных НСД приводит к уменьшению потребления жидкости на фоне полиурии. В результате может развиваться тяжелая дегидратация и гиперосмолярная кома.

Лечение.

1. Нормализация ОЦК (инфузия жидкости);
2. Хлорпронамид.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЭНДЕМИЧЕСКИЙ И СПОРАДИЧЕСКИЙ ЗОБ

В последние годы наблюдается рост случаев возникновения спорадического зоба, который нередко протекает с нарушением функционального состояния щитовидной железы. Это обуславливает определенные трудности диагностики причины увеличения щитовидной железы, в том числе дифференциации эндемического и спорадического зоба с хроническим тиреоидитом, раком щитовидной железы. Следовательно, необходимо не только своевременно диагностировать зоб, но и уметь определять его причину, проводить профилактику возникновения заболевания.

Зоб - видимое увеличение щитовидной железы может возникать при заболеваниях щитовидной железы и сопровождаться клиническими проявлениями гипотиреоза, тиреотоксикоза или эутиреозом.

Классификация зоба у детей:

1. Приобретенный нетоксический зоб

- ✓ У девочек в пубертатном периоде (связанный с увеличением потребности в йоде)
- ✓ Вызванный йодом
- ✓ Идиопатический

2. Врожденный нетоксический зоб

3. Эндемический зоб

4. Зоб при тиреоидите

- ✓ Остром
- ✓ Подостром
- ✓ Хроническом

5. Диффузный токсический зоб

6. Опухоли щитовидной железы

- ✓ Доброкачественные
- ✓ Злокачественные

1. Нетоксический зоб

- ✓ приобретенный или врожденный, не обусловленный тиреоидитом или опухолью, характеризуется эутиреозом или гипотиреозом

- ✓ приобретенный нетоксический зоб (простой, ювенильный, простой коллоидный)

Признаков дисфункции железы нет. Чаще встречается у девочек (в 5 раз). Увеличение железы обусловлено аутоантителами, стимулирующими пролиферацию клеток железы (но не секрецию тиреоидных гормонов). Железа при осмотре гладкая, подвижная, безболезненная, нормальной консистенции. Диагноз ставится методом исключения (показатели функции нормальные, аутоантитела отсутствуют, а иногда бывают аутоантитела к рецепторам ТТГ). При отсутствии косметического дефекта лечение не требуется зоб исчезает без лечения.

2. Врожденный нетоксический зоб (врожденный зоб, врожденный гипотиреоз с диффузным зобом)

- ✓ имеется у новорожденных или развивается в первые месяцы или годы жизни. Причины: дефицит йода у матери; генетические дефекты системы синтеза, секреции, периферического метаболизма тиреоидных гормонов (снижение T_3 и T_4 усиливает секрецию ТТГ в аденогипофизе, что стимулирует не только синтез T_1 и T_3 , но и пролиферацию тироцитов, способствующих развитию зоба. При неполной компенсации эутиреоз трансформируется в гипотиреоз и, как следствие, развивается гипотиреоидная форма кретинизма).

3. Эндемический зоб - встречается в местах с недостатком йода, развивается при потреблении йода менее 100 мкг/сут ($N= 120-300$ мкг/сут), экскреции йода меньшем или равном 25-50 мкг/сут ($N= 100-200$ мкг/сут), что является признаком дефицита йода.

Для ликвидации дефицита йода пищу йодируют.

Лабораторный скрининг

- ✓ T_4 несколько снижен
- ✓ T_3 нормальный или слегка повышен
- ✓ ТТГ повышен
- ✓ Суточная экскреция йода с мочой 50 мкг на 1 г креатинина.

Лечение

- ✓ Йодиды
- ✓ Левотироксин

Как средство профилактики - йодирование продуктов.

Врожденный зоб - это, как правило, сочетание гипотиреоза с диффузным зобом. Может наблюдаться у новорожденных и у грудных детей с тиреотоксикозом.

Дифференциальная диагностика зоба у детей (схема 11) проводится на основании анализа клиники, лабораторных показателей щитовидной железы, маркеров аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и осмотра щитовидной железы.

Струмогенные факторы. К струмогенным факторам относятся:

- лекарственные средства (ацетилсалициловая кислота, тиомочевина, полифенолы, насыщенный раствор йодида калия и др.);
- диета с дефицитом белка и витаминов;
- нарушение баланса микроэлементов в воде и пище. Все это нарушает синтез и секрецию тиреоидных гормонов (подавляется связывание неорганического йода тиреоглобулином).

Основные этапы диагностики эндемического зоба

Работа в очаге эндемии зоба включает осмотр организованных и неорганизованных контингентов населения. Во время работы в очаге эндемии зоба нужно оценить ее тяжесть, определить частоту и степень увеличения щитовидной железы, частоту узловых форм зоба среди мужчин и женщин, мальчиков и девочек.

В процессе профилактического осмотра следует выяснить наличие возможных жалоб, свидетельствующих о нарушении функции щитовидной железы (гипотиреозе или гипертиреозе), - на сердцебиение, потливость, головную боль, одышку, увеличение или уменьшение массы тела, нарушение функции органов пищеварения, сонливость, слабость, снижение памяти и др. При жалобах на увеличение щитовидной железы уточняется время появления зоба, динамика его развития, наличие ощущения сдавления, нарушения глотания.

Большое значение придается объективному исследованию, в первую очередь, для диагностики начальных форм увеличения щитовидной железы, выявления узловых форм зоба. В связи с этим весьма важно научиться пальпировать щитовидную железу, определять ее характер. Нередко можно выявить увеличение щитовидной железы при осмотре. Для диагностики спорадического зоба следует при профилактических осмотрах организованных коллективов, в том числе школьников, а также обращении больного к врачу по поводу самых различных заболеваний в обязательном порядке пальпаторно исследовать щитовидную железу. В последнее время для диагностики зоба, степени увеличения щитовидной железы, ее характера используется ультразвуковое исследование.

Согласно рекомендации ВОЗ, обследование на зоб детей и взрослых следует проводить в положении пациента стоя: сначала при вертикальном положении головы, а затем в положении с запрокинутой головой. При этом сначала осматривают область щитовидной железы, а затем большими пальцами рук осторожно пальпируют доли и перешеек щитовидной железы. Больной во время пальпации железы должен расслабить мышцы и, слегка наклонив голову, сделать несколько глотательных движений.

При обследовании ребенка его поворачивают на спину, левую руку подкладывают под лопатки и слегка приподнимают его туловище таким образом, чтобы затылок касался поверхности стола, на котором он лежит. Тело ребенка фиксируют, поместив большой палец левой руки в

правую подмышечную впадину, а указательным пальцем правой руки пальпируют область щитовидной железы.

При обследовании на эндемический зоб используется индивидуальная регистрационная форма, предложенная ВОЗ, в которой указываются фамилия, возраст, пол, населенный пункт и длительность проживания в нем обследуемого. Важное значение имеют сведения о размере и типе населенного пункта, его высота над уровнем моря, характер источников водоснабжения.

Степень увеличения щитовидной железы обозначают цифрами — 0, 1а, 1б, 2, 3, 4, а наличие узлового (аденоматозного) зоба буквой "А". Во время обследования знаки, соответствующие степени увеличения щитовидной железы или/и наличие узлового зоба, обводят кружком. В форме указывают также дату обследования и фамилию врача.

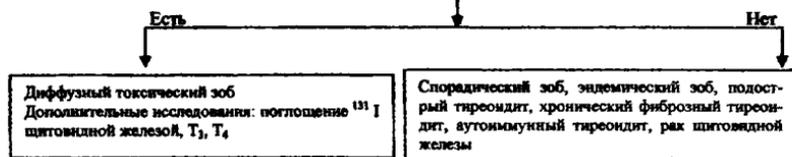
Все полученные данные группируют в сводные таблицы по возрасту (0 — 5, 6 — 12, 13 — 18, 19 лет и более) и полу.

Образец индивидуальной формы для обследования на эндемический зоб (ВОЗ)

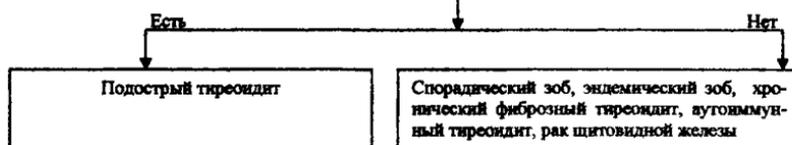
Округ _____	Дата (месяц, год) _____
Район _____	Место обследования _____
Населенный пункт _____	Прежнее местожительство _____
Длительность проживания в данном районе (лет) _____	Пол _____ Возраст _____
Имя _____	Раса _____
Щитовидная железа 0 1а 1б 2 3 4 А	Обследующий (подпись) _____
Другие данные _____	

Алгоритм диагностики причины увеличения щитовидной железы (Н.Н. Бондар)

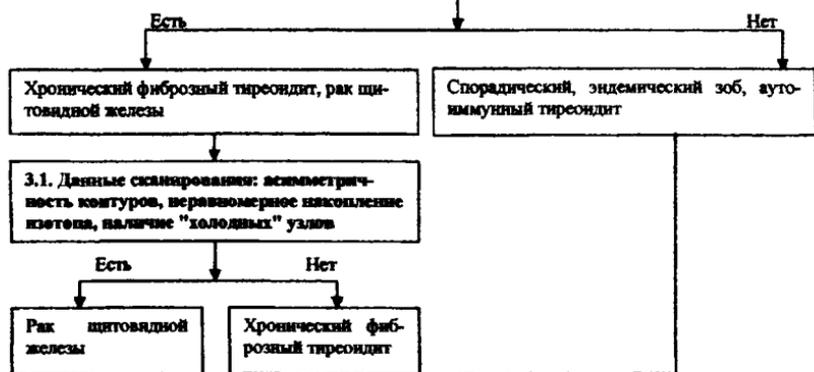
1. Клинические проявления тиреотоксикоза



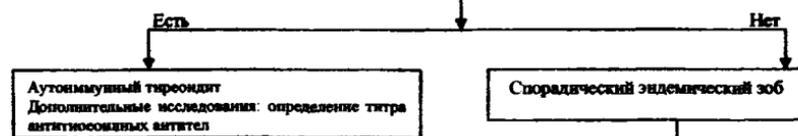
2. Болезненность ЩЖ при пальпации, наличие признаков воспалительного процесса



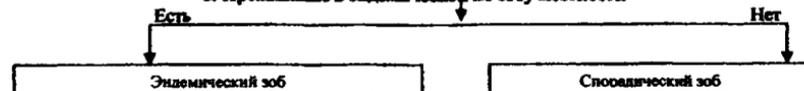
3. Деревянистая плотность, гладкая или бугристая поверхность щитовидной железы



4. Мозаичность рисунка щитовидной железы на сканограмме



5. Проживание в эндемической по зобу местности



ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Диффузный токсический зоб (схема 12) – заболевание, сопровождающееся гиперпродукцией гормонов щитовидной железы и изменением функционального состояния различных органов и систем. По распространенности среди заболеваний щитовидной железы занимает второе место после эндемического зоба. Разнообразие клинических проявлений обуславливает возникновение определенных трудностей при диагностике. Особенно важно уметь своевременно выявить симптомы тиреотоксикоза, провести дифференциальную диагностику основных его проявлений, оценить особенности течения заболевания, назначить адекватное патогенетическое и симптоматическое лечение.

Тиреотоксикоз - синдром, который обусловлен действием избытка T_4 и T_3 на ткани-мишени.

В литературе этот синдром иногда называется гипертиреозом, а под "тиреотоксикозом" подразумевается ситуация с избытком экзогенных тиреоидных гормонов. Сопровождается усилением поглощения радиоактивного йода щитовидной железой и требует медикаментозного или хирургического лечения. У больных с преходящим тиреотоксикозом поглощение железой радиоактивного йода снижено (тиреотоксическая стадия подросткового тиреоидита), анти тиреоидные средства не применяются.

Этиология

Причины тиреотоксикоза классифицируются следующим образом:

Таблица 13. Причины тиреотоксикоза

Причина	Стимулятор секреции тиреоидных гормонов
Гиперфункция щитовидной железы	
Диффузный токсический зоб (самая частая причина у детей)	Тиреостимулирующие аутоантитела
Многоузловой токсический зоб	Тиреостимулирующие аутоантитела
Токсическая аденома щитовидной железы	Нет (автономная секреция)
ТТГ-секретирующая аденома гипофиза	ТТГ
Избыток ТТГ	
Избирательная резистентность гипофиза к тиреоидным гормонам	ТТГ
Пузырный занос и хориокарцинома	ХГ
Токсикоз беременных	ХГ
Разрушение щитовидной железы (пассивное поступление тиреоидных гормонов в кровь)	Нет
Острый лимфоцитарный тиреоидит (редко)	Нет
Подострый гранулематозный тиреоидит (тиреотоксическая стадия)	Нет
Подострый лимфоцитарный тиреоидит (тиреотоксическая стадия)	Нет

Причина	Стимулятор секреции тиреоидных гормонов
Хронический лимфоцитарный тиреонит (редко)	Нет
Прочие	
Передозировка тиреоидных гормонов	Нет
T ₄ и T ₃ секретирующая тератома яичника (яичниковая струма)	Нет (автономная секреция)
Метаастазы рака щитовидной железы	Нет (автономная секреция)

Все перечисленные причины чаще вызывают тиреотоксикоз у больных среднего и пожилого возраста. Диффузный токсический зоб - самая частая причина у детей.

Эпидемиология - наиболее частая причина тиреотоксикоза - диффузный токсический зоб, распространенность его достигает 0,5%.

Клиническая картина и патогенез

Выраженность симптомов зависит от тяжести и продолжительности заболевания.

Со стороны нервной системы отмечается: мелкий тремор, нервозность, неуравновешенность, возбудимость, гипергидроз, гиперрефлексия. Проявляются жалобы на чувство внутреннего напряжения, неспособность сосредоточиться, трудность в общении с окружающими, депрессию.

Для детей и подростков характерна плохая успеваемость, для взрослых - снижение производительности труда.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается: наджелудочковая тахикардия (как следствие прямого воздействия тиреоидных гормонов на проводящую систему сердца) - главный симптом тиреотоксикоза; усиленный верхушечный толчок - мерцательная аритмия и трепетание предсердий; внесердечные шумы; увеличение пульсового давления; кардиомегалия (при длительном тиреотоксикозе) с сердечной недостаточностью; комплекс симптомов называется тиреотоксическим сердцем (усиление I тона, громкий систолический шум, внесердечные шумы, сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом).

Со стороны опорно-двигательного аппарата отмечается: атрофия; миастения; периодический паралич, тиреотоксическая миопатия (слабость и атрофия мышц на фоне усиления катаболизма, истощенный внешний вид); переходящий тиреотоксический паралич (от нескольких минут до нескольких суток); усугубление течения миастении и семейного гипокалиемического периодического паралича; повышение концентрации кальция в моче и крови (резорбция костной ткани преобладает над ее образованием; остеопения (при длительном нелеченном тиреотоксикозе).

Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечается: неутолимый аппетит, жажда, увеличение потребления пищи при астеничной фигуре; усиленная перистальтика; частый стул (из-за усиления перистальтики), но понос бывает редко; ухудшение биохимических показателей функции печени.

Со стороны органов зрения отмечается: нечеткость зрения, двоение в глазах, расширение глазных щелей, пристальный, испуганный взгляд; симптом Дальримпля (при взгляде прямо видна полоска склеры между верхним веком и радужкой); симптом Грефе (при взгляде вниз опускание верхнего века отстает от глазного яблока); симптом Штельвага (редкое мигание); офтальмопатия Грейвса (аутоиммунное органоспецифическое заболевание, которое сопровождается лимфоцитарной инфильтрацией всех образований глазницы и ретроорбитальным отеком), у детей выражен меньше.

Главный симптом - экзофтальм, ограничение подвижности глазного яблока, диплопия, резь в глазах, светобоязнь, слезотечение. При смыкании век роговица высыхает и может изъязвляться. Сдавление зрительного нерва и кератит может привести к слепоте (частота: у 3-20% больных с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом).

Со стороны кожи отмечается: кожа теплая, влажная, бархатистая (витилиго), ладони потные и горячие; онихолиз указывает на длительный нелеченный тиреотоксикоз; могут отмечаться локальные слизистые отеки, преимущественно передней поверхности голени (претибальная микседема) с утолщением кожи, выступающими волосатыми фолликулами, гиперпигментацией ("апельсиновая корка").

Со стороны половой системы наблюдается: задержка менархе (девочки); снижение фертильности; олигоменорея; снижение сперматогенеза и потенции; геникомастия (связанная с ускорением превращения андрогенов в эстрагены (мальчики); повышение содержания тестостерона и эстрадиола.

Со стороны обмена веществ наблюдается: ускорение роста; снижение массы; изменение аппетита (у молодых возрастает, у пожилых - анорексия); легкая полидипсия; гипергидроз; плохо переносят тепло; при ИЗСД - увеличивается потребность в инсулине; гиперкальциурия; гиперкальциемия.

Со стороны щитовидной железы отмечается: увеличение размеров; усиление кровотока в железе, обуславливающего появление местного сосудистого шума; ощущается дрожание.

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) в 80% случаев обуславливает тиреотоксикоз. Появляются тиреостимулирующие антитела в сыворотке, которые связываются с рецепторами ТТГ на тироцитах и стимулируют секрецию тиреоидных гормонов. Тяжесть тиреотоксикоза соответствует титру тиреостимулирующих аутоантител

Диффузный токсический зоб - семейное заболевание.

Диагностика тиреотоксикоза

Обследование включает два этапа:

1. Оценка функции щитовидной железы, то есть подтверждение тиреотоксикоза.

2. Выяснение его причины.

1. Оценка функции щитовидной железы

а) общий T_4 и свободный T_3 - повышены у всех больных с тиреотоксикозом.

б) общий T_3 и свободный T_3 - повышены (называется T_3 - тиреотоксикоз, при нормальном T_4)

в) базальный уровень ТТГ - снижен или не определяется (нормальный или увеличенный ТТГ при увеличении общего T_4 или T_3 - указывает на тиреотоксикоз, вызванный избытком ТТГ).

г) поглощение радиоактивного йода (^{123}I или ^{131}I) щитовидной железой у больных с усиленной секрецией тиреоидных гормонов увеличено, а при тиреоидите - снижено (гормоны пассивно поступают из ткани железы в кровь)

д) супрессивные пробы с T_3 и T_4 : при тиреотоксикозе поглощение радиоактивного йода щитовидной железой под влиянием экзогенных тиреоидных гормонов не уменьшается. Проба противопоказана при заболеваниях сердца и пожилым больным .

2. Установление причины тиреотоксикоза

а) тиреостимулирующие антимаркеры диффузного токсического зоба определяются методом ИФА

б) аутоантитела к рецепторам ТТГ - определяют измеряя связывание Ig класса G из сыворотки больных с рецепторами ТТГ. Выявляются у 75% больных с диффузным токсическим зобом. Эта проба проще и дешевле изложенной выше.

в) антитела к микросомальным антигенам и к йодидпероксидазе - специфичны для диффузного токсического зоба и хронического лимфоцитарного тиреоидита

г) сцинтиграфия щитовидной железы проводится у больных с тиреотоксикозом и узловым зобом для выяснения:

- имеются один или множественные гиперфункционирующие узлы, накапливающие йод и являются ли они холодными (гиперфункционирующая ткань располагается между узлами)

Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся тиреотоксикозом

Проводится дифференциальный диагноз тиреотоксикоза при диффузном токсическом зобе (учитывают клиническую картину и лабораторные данные).

Тиреотоксикоз при гранулематозном тиреоидите (заболевание вирусной этиологии с выраженным недомоганием, лихорадкой, болью в области щитовидной железы, иррадирующей в уши, усиливающейся при глотании или поворотах головы. Железа плотная, узловатая, чрезвычайно болезненная, происходит постепенный захват воспалительным процессом долей железы).

Лабораторный мониторинг. СОЭ - ускоренная, антитиреоидные антитела не выявляются, поглощение радиоактивного йода щитовидной железой снижено.

Тиреотоксикоз развивается в начальной (тиреотоксической) стадии болезни, длящейся несколько недель, и обусловлен повреждением ткани железы.

Для уменьшения болей и неприятных ощущений в железе назначают аспирин в дозе 30-40 мг/сут (по возрасту), которую постепенно уменьшают и отменяют к 7-14-м суткам.

Тиреотоксикоз при хроническом лимфоцитарном тиреоидите наблюдается редко (менее 5%), бывает преходящим. Чаще наблюдается небольшой плотный зоб, безболезненный.

Лабораторный мониторинг:

- ✓ Повышение общего T_4 (повреждается ткань железы)
- ✓ Поглощение радиоактивного йода понижено
- ✓ Отношение T_3/T_4 менее 20:1
- ✓ Антитела к микросомальным антителам выявляются у 85% больных
- ✓ Тиреостимулирующие антитела практически не обнаруживаются

Подострый лимфоцитарный тиреоидит с тиреотоксикозом (преходящим) чаще развивается после родов. Тиреотоксическая стадия продолжается 4-12 недель, тиреотоксикоз встречается у 8% рожениц. У четверти женщин, перенесших тиреотоксикоз после родов, заболевание рецидивирует после повторных родов. Для устранения симптомов тиреотоксикоза в тиреотоксической стадии применяют пропранолол.

В таблицах 14,15 проводится дифференциальный диагноз диффузного токсического зоба с другими соматическими заболеваниями.

Таблица 14. Дифференциальная диагностика диффузного токсического зоба и неврозов

Признаки	Диффузный токсический зоб	Вегетативно-сосудистая дистония (ангионевроз)	Климактерический невроз
Тахикардия	Постоянная	Периодическая	Периодическая
Потливость	Диффузная	Регионарная	В виде приливов с чувством жара
Нервно-психические нарушения	Постоянная нервозность, суетливость	Раздражительность, несдержанность	Раздражительность

Признаки	Диффузный токсический зоб	Вегетативно-сосудистая дистония (ангионевроз)	Климактерический невроз
Похудание	Прогрессирующее	Периодическое	Периодическое
Боль в области сердца	Наблюдается редко	Может наблюдаться	Наблюдается часто
Увеличение щитовидной железы	Наблюдается	Может наблюдаться	Может наблюдаться
Экзофтальм	Наблюдается	Отсутствует	Отсутствует
Дрожание пальцев вытянутых рук	Мелкое, постоянное	Крупное, размашистое, исчезает при отвлечении внимания	Может наблюдаться, исчезает при отвлечении внимания
Масса тела	Понижена	Чаще всего нормальная	Чаще всего повышенная
Состояние кожи	Влажная, тургор сохранен	Иногда влажная (локальный гипергидроз)	Иногда влажная, тургор понижен
Артериальное давление	Систолическое повышено, диастолическое понижено	Иногда повышено	Чаще всего повышено
Поглощение ¹³¹ I щитовидной железой	Повышено, особенно через 2-4 ч	Может быть повышено (обычно через 24 ч)	Может быть повышено (обычно через 24 ч)
Уровень тироксина	Повышен	Нормальный	Нормальный
Содержание холестерина	Понижено	Нормальное	Чаще всего повышено
Данные ЭКГ	Амплитуда зубцов Т и R повышена при легком течении заболевания и понижена при тяжелом; экстрасистолия, мерцательная аритмия	Амплитуда зубца Т чаще всего увеличена, иногда экстрасистолия	Иногда экстрасистолия
Фазовый синдром гипердинамии на поликардиограмме	Наблюдается	Отсутствует	Отсутствует
Мероприятия и лекарственные средства, оказывающие положительное терапевтическое действие	Мерказолил, препараты йода, β-адреноблокаторы, тиреостатики, радиоактивный йод	ЛФК, водные процедуры, нейролептики, седативные средства	ЛФК, водные процедуры, нейролептики, половые гормоны, седативные средства

Таблица 15. Дифференциальная диагностика диффузного токсического зоба и заболеваний сердца

Признаки	Диффузный токсический зоб	Ревматический или токсико-аллергический миокардит	Кардиосклероз, осложненный мерцательной аритмией
Данные анамнеза	Психическая травма, инфекция	Инфекция, ревматизм, аллергия	Коронаросклероз, инфаркт миокарда, миокардит
Возраст	Чаще всего средний	Чаще всего молодой	Преимущественно пожилой
Тахикардия	Постоянная	При физической нагрузке	При физической нагрузке
Боль в области	Не характерна	Может наблюдаться (тулая)	Наблюдается часто

Признаки	Диффузный токсический зоб	Ревматический или токсико-аллергический миокардит	Кардиосклероз, осложненный мерцательной аритмией
сердца		ноющая)	(приступообразная)
Похудание	Характерно	Может наблюдаться	Не характерно
Одышка	При тяжелом течении	При ходьбе	При ходьбе
Отеки	Наблюдается редко, обычно при тяжелом течении	Не характерны, могут наблюдаться в конце дня	Могут наблюдаться в конце дня или постоянно
Симптомы невроза	Характерны (суетливость)	Отсутствуют	Отсутствуют
Увеличение щитовидной железы	Наблюдается	Может наблюдаться	Может наблюдаться как сопутствующий синдром
Экзофтальм	Наблюдается	Отсутствует	Отсутствует
Границы относительной сердечной тупости	Расширены при мерцательной аритмии	Расширены	Значительно расширены
Звучность тонов сердца	Усилена	Ослаблена	Ослаблена
Ритм сокращений сердца	Возможны экстрасистолы, мерцательная аритмия	Частые изменения характера ритма	Постоянная мерцательная аритмия
Содержание тироксина в крови	Повышено	Нормальное	Нормальное
Уровень холестерина	Понижен	Нормальный	Повышен
Данные ЭКГ	Амплитуда зубцов Т и Р повышена при легком течении заболевания и понижена при тяжелом; мерцательная аритмия	Снижение вольтажа зубцов, смещение сегмента ST вниз, удлинение интервала P-Q	Снижение сегмента ST, отрицательный зубец Т, мерцательная аритмия
Данные ПКГ	Синдром гипердинамии	Синдром частичной гиподинамии	Синдром гиподинамии
Мероприятия и лекарственные средства, оказывающие положительное терапевтическое воздействие	Мерказолил, препараты йода, β-адреноблокаторы, тиреостатики, радиоактивный йод	Противовоспалительные, десенсибилизирующие средства, сердечные гликозиды	Нитраты, сердечные гликозиды, антиаритмические средства

Основные этапы диагностики диффузного токсического зоба

Анамнез. Обращается внимание на основные жалобы больных, свидетельствующие о поражении тиреоидными гормонами центральной нервной системы: нервозность, возбудимость, смены настроения, плаксивость, рассеянность, потливость, чувство жара, снижение памяти, дрожание тела, плохую переносимость тепла, нарушение сна. Ведущее значение имеют жалобы на сердцебиение, не зависящие от положения тела и времени суток, и пульсацию сосудов, особенно в области шеи. Иногда на первый план выступают экзофтальм и плаксивость, слезоточивость, боль и резь в глазах, ограничение подвижности глазных яблок, отечность век, двоение. Нередко больные обращают внимание на утолщение или опухолевидное образование в области шеи. Они жалуются также на сни-

жение массы тела при сохранности аппетита, выпадение волос, жидкий стул, боль в животе. Мужчины иногда указывают на наличие половой слабости, женщины – на нарушение менструального цикла. Следует уточнить начальные проявления заболевания и характер его последующего развития.

Начало заболевания может быть внезапным и постепенным. Первыми признаками диффузного токсического зоба чаще всего бывают сердцебиение, раздражительность, уменьшение массы тела, иногда глазные симптомы, увеличение щитовидной железы. Токсический зоб развивается после психической травмы, инфекции, инсоляции, перегревания. Нередко определенную роль играет наследственный фактор. Далее тщательно прослеживается течение заболевания, последовательность развития симптомов, отмечаются факторы, способствующие прогрессированию заболевания (инсоляция, нерегулярное лечение, психическое перенапряжение), причины последнего ухудшения состояния, уточняются результаты исследования функции щитовидной железы в прошлом (если оно проводилось).

Вследствие атипичности проявлений тиреотоксикоза у лиц пожилого возраста особое внимание при собирании анамнеза необходимо уделить нарушениям органов кровообращения, уточнить эффективность (неэффективность) проводимого ранее лечения сердечными гликозидами. При наличии осложнений выясняют время их появления и возможную причину. Весьма важно провести подробный опрос по системам для возможного выявления тех или иных изменений, связанных с тиреотоксикозом, выяснить характер трудовой деятельности, ее влияние на течение заболевания, и наоборот, влияние заболевания на трудоспособность, наличие очагов эндемического зоба, режим дня. Уточняются также перенесенные заболевания, наследственная отягощенность, аллергологический анамнез.

Объективное исследование. Оценивается общее состояние больного, обращается внимание на выражение испуга на лице, суетливость, плаксивость, многословность, нерациональные движения, дрожание вытянутых рук. Отмечаются рост, масса и температура тела. Кожа у больных токсическим зобом теплая, влажная, с нормальным тургором. Иногда наблюдаются гиперпигментация кожи, уплотнение на передней поверхности голени, ломкость волос, облысение.

При исследовании области шеи обращается внимание на увеличение щитовидной железы. Зоб может быть диффузным, смешанным и узловатым, различной плотности и степени увеличения.

Сначала исследование щитовидной железы проводится стоя, лицом к больному. Скользящими движениями больших пальцев определяются обе доли и перешеек, оцениваются консистенция, плотность, подвижность, наличие узлов. Затем исследование повторяется в положении стоя

позади больного. Перешеек пальпируется при глотании. Если грудинно-ключично-сосцевидная мышца сильно развита, больному следует предложить наклониться вперед. При расслаблении мышцы пальпируются обе доли. При низком расположении щитовидной железы исследуется во время глотания или в положении больного лежа на спине с вытянутой шеей. Следует учитывать, что степень увеличения щитовидной железы не определяет тяжести течения токсического зоба.

Затем оцениваются глазные симптомы (Дальримпля, Грефе, Штельвага, Мебиуса, Еллинека и др.), уточняется время появления экзофтальма и сопоставляется с развитием другой симптоматики заболевания.

Во время исследования системы кровообращения обращается внимание на пульсацию сосудов в области шеи, частоту и ритм сокращений сердца. Состояние пульса оценивается в различных положениях больного. Важным показателем функционального состояния щитовидной железы является артериальное давление. Измерение его следует производить два-три раза, обращая внимание на величину артериального пульсового давления, которое, как правило, при тиреотоксикозе значительно увеличено как за счет повышения систолического, так и снижения диастолического. Обращается также внимание на звучность тонов сердца, наличие шумов и место их выслушивания, а также характер проведения, что важно для дифференциальной диагностики заболевания.

При исследовании органов дыхания отмечается характер дыхания, наличие одышки, органов пищеварения – болезненность при пальпации живота, печени.

Во время исследования нервно-психической деятельности обращается внимание на суетливость, дрожание пальцев вытянутых рук, не снимающееся при отвлечении внимания. Иногда можно обнаружить парез мышц лица, повышение коленных рефлексов.

Дополнительные исследования. У больных диффузным токсическим зобом определяются железодефицитная анемия, лейкопения, лимфоцитоз, некоторое повышение СОЭ. Одновременно с этим наблюдаются гипопальбуинемия, гипергаммаглобулинемия, гипохолестеринемия, гипокалиемия, гипернатриемия, гипомагниемия.

Наиболее важное диагностическое значение имеют повышение йоднакопительной функции щитовидной железы, содержание в крови общего тироксина, а также состояние основного обмена.

Показания к лечению диффузного токсического зоба

Медикаментозная терапия:

1. Легкая и среднетяжелая формы заболевания с диффузным увеличением щитовидной железы II-III степени, при исчезновении в течение 2 – 3 месяцев всех клинических проявлений заболевания и уменьшении зоба.

2. Предоперационная подготовка при тяжелом течении заболевания, значительном увеличении щитовидной железы (III – IV степени), наличии осложнений, смешанных форм зоба при невозможности добиться стойкой ремиссии в течение 3 – 4 месяцев.

Хирургическое лечение:

1. Среднетяжелая и тяжелая формы заболевания с диффузным увеличением щитовидной железы III – IV степени в случае неэффективности медикаментозной терапии.
2. Атипично расположенный зоб.
3. Диффузный токсический зоб с осложнениями.
4. Аллергия к лекарственным средствам.
5. Период беременности и лактации.
6. Противопоказания к терапии лекарственными средствами.

Радиойодная терапия (при отсутствии противопоказаний).

1. Тяжелая форма заболевания с выраженными изменениями внутренних органов.
2. Рецидивирующий токсический зоб.
3. Диффузный токсический зоб, протекающий на фоне сопутствующих заболеваний.
4. Тиреотоксический психоз.
5. Категорический отказ больного от операции.

Лечение

Медикаментозные средства

1. Антитиреоидные препараты - тионамиды: пропилтиоурацил (6-8 мг/кг/сут), тиомазол (0,6-0,8 мг/кг/сут) - подавляют синтез тиреоидных гормонов, ингибируя йодидпероксидазу, а пропилтиоурацил еще и тормозит превращение T_4 в T_3 . Препараты предпочтительнее назначать через 8 часов, 3 раза в день.

Обследование больных проводится не реже 1 раз в месяц и при успешном лечении доза снижается на 30-50%. Длительность лечения 1,5-2 года.

Побочные явления: сыпь, артралгия, изменения показателей печени, редко - агранулоцитоз. Устойчивая ремиссия наступает у половины больных.

Осложнения: агранулоцитоз (0,2% больных) у детей развивается чаще, апластическая анемия, зуд, сыпь, артралгии, лейкопения, гепатит, гипотиреоз.

2. Бета-адреноблокаторы.

а) пропранолол блокирует бета-адренорецепторы, снижает уровень T_3 . Дозу подбирают так, чтобы нормализовалось число сердечных сокращений (у взрослых 70-90 в секунду). По мере уменьшения симптомов

тиреотоксикоза, уменьшается доза препарата (средняя доза 2,5-10,5 мг/кг/сут через 6-8 часов).

Пропранолол и другие бета-адреноблокаторы уменьшают тахикардию и показаны даже при сердечной недостаточности.

Противопоказания - хронические заболевания легких, синдром Рейно. Но лечить только этими препаратами нельзя, так как они не нормализуют функцию щитовидной железы.

3. Другие лекарственные средства.

- ✓ Натриевая соль ионодобой кислоты и ионановая кислота - это рентгенконтрастные вещества, мощные ингибиторы превращения T_4 в T_3 , тормозящие еще и секрецию тиреоидных гормонов. Лечение продолжается не более 3-4 недель, применяется у взрослых и детей достаточно редко (экспериментальный метод лечения).
- ✓ Йодиды - раствор калий йодида per os (250 мг-5 капель 2 раза в день): оказывает лечебное действие у большинства больных (2 раза в день, но не более 10 суток). Применяют при подготовке больных к оперативному лечению (вызывается уплотнение железы и уменьшается кровоточивость). Натрий йодид вводится внутривенно по показаниям перед операцией при токсической аденоме щитовидной железы.
- ✓ Глюкокортикоиды - в больших дозах подавляют секрецию тиреоидных гормонов (дексаметазон 8 мг/сут) и периферическое превращение T_4 в T_3 . При тяжелых формах тиреотоксикоза показаны в течение 2-4 недель.
- ✓ Лечение радиоактивным йодом - (девочек старшего возраста и взрослых проверяют на беременность) должно проводить врач-радиологом. Доза излучения ^{131}I , поглощенного тканью железы должна составлять 30-40 Гр (на 1 г веса железы должно приходиться 2,2 -3 МБк ^{131}I). Это количество йода принимают одномоментно или дробно (2-3 порции через 2-3 суток) и примерно через 6 месяцев восстанавливается эутиреоз.
- ✓ Следует учесть, что в результате лечения может развиться гипотиреоз, может наступить быстрый выброс гормонов из щитовидной железы (повышаются уровни T_4 и T_3 и обостряются симптомы тиреотоксикоза), в 30-50% случаев может наступить рецидив тиреотоксикоза через 2-6 месяцев после лечения. Для подкрепления эффекта от лечения назначаются тиронамиды.

Из-за канцерогенного эффекта гамма-излучения ^{131}I обычно не применяется у детей, подростков и молодых людей, хотя не выявлено повышение частоты рака щитовидной железы, лейкозов или аномалий развития у детей, получавших ^{131}I .

Субтотальная резекция щитовидной железы применяется у больных более 50 лет. За несколько месяцев до операции назначаются тионамиды, а за 7-10 суток - йодиды, назначаются большие дозы бета-адреноблокаторов (без тионамидов) на короткий срок.

Осложнение операции: гипотиреоз (25%), рецидив тиреотоксикоза (10%), гипопаратиреоз (1%), повреждение возвратного гортанного нерва (1%), нагноение раны, келоидные рубцы.

Выбор лечения - предпочтительно комбинированное медикаментозное лечение пропилтирацилом и пропранололом. Основной недостаток лечения ^{131}I - риск последующего гипотиреоза. К субтотальной резекции прибегают в особых случаях.

Тиреотоксикоз при беременности (частота 0,1%). Наиболее частая причина диффузного токсического зоба, а так как при нем снижается фертильность, то заболевание протекает в тяжелой форме и таким женщинам лучше применять противозачаточные средства.

При беременности не применяют: ^{131}I (проходит через плаценту и вызывает кретинизм у ребенка), тиамазол, а применяют пропилтирацил, так как он проникает через плаценту хуже и является средством выбора. Даются минимальные дозы, так как у плода может развиваться гипотиреоз. Субтотальную резекцию щитовидной железы лучше делать в первом или втором триместре беременности для профилактики преждевременных родов. Беременность заканчивается рождением здорового ребенка при правильном лечении в 80-90% случаев.

Тиреотоксикоз у новорожденных обусловлен трансплацентарным переносом тиреостимулирующих аутоантител от матери.

Антитиреоидные средства, которые принимает мать могут предотвратить тиреотоксикоз у плода, а могут вызвать и гипотиреоз. Такие женщины (с диффузным токсическим зобом) нуждаются в пристальном наблюдении.

Тиреотоксический криз - опасное осложнение нелеченного или неправильно леченого тиреотоксикоза.

Этиология

Провоцирующие факторы: хирургическое вмешательство, травма, грубая пальпация щитовидной железы, инфекционные заболевания (гастронтерит, пневмония), беременность, роды.

Характеристика тиреотоксического криза

Патогенез

Избыточная продукция тиреоидных гормонов, относительная недостаточность коркового вещества надпочечников, гиперреактивность высших отделов центральной нервной системы.

Клинические проявления:

1. Нарушения функции органов пищеварения: отсутствие аппетита, тошнота, рвота, понос, боль в животе.

2. Расстройства нервно-психической деятельности: раздражительность, нервозность, суетливость, астения, эйфория, психическое и двигательное возбуждение.
3. Расстройства терморегуляции: потливость, частое и глубокое дыхание, тахикардия, повышение температуры тела.
4. Нарушения метаболизма: повышение уровня в крови тироксина и трийодтиронина и понижение уровня гидрокортизона, нарушение обмена электролитов, гипохолестеринемия, диспротеинемия.

Профилактика тиреотоксического криза

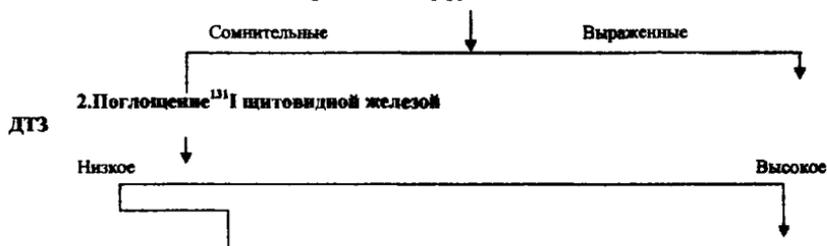
1. Устранение провоцирующих факторов.
2. Полная компенсация функции щитовидной железы перед струмэктомией или радиоiodтерапией мерказолилом и препаратами йода.
3. Назначение в предоперационном периоде глюкокортикоидов, если больной принимал их в прошлом, перенес недавно инфекционное заболевание, но эутиреоидного состояния достичь не удалось, а также при наличии симптомов гипокортицизма (артериальная гипотензия).
4. Дробное применение радиоактивного йода: распределение суммарной дозы ^{131}I на 2 – 3 приема на фоне антигипертиреоидной терапии.
5. Назначение в предоперационном периоде (по показаниям) антигистаминных средств, сердечных гликозидов на фоне антигипертиреоидной терапии.
6. Тщательное врачебное наблюдение в послеоперационном периоде.

Ограничение оперативных вмешательств вне щитовидной железы до излечения больного от токсического зоба.

Клиническая картина: выраженная тахикардия, мерцательная аритмия, тахипноз, лихорадка, возбуждение, беспокойство или психоз, тошнота, рвота, понос.

Алгоритм дополнительных исследований в диагностике диффузного токсического зоба (по П. Н. Бождар, Б. А. Зелинскому)

1. Клинические признаки диффузного токсического зоба



3. Уровень тиротоксина в плазме крови

ДТЗ

Нормальный

Высокий

4. Уровень трийодтиронина в плазме крови

ДТЗ

Нормальный

Высокий

Диагноз не подтвержден

ДТЗ

5. При сомнительном диагнозе – проба с подавлением поглощения ^{131}I трийодтиронином

Отрицательная

Положительная

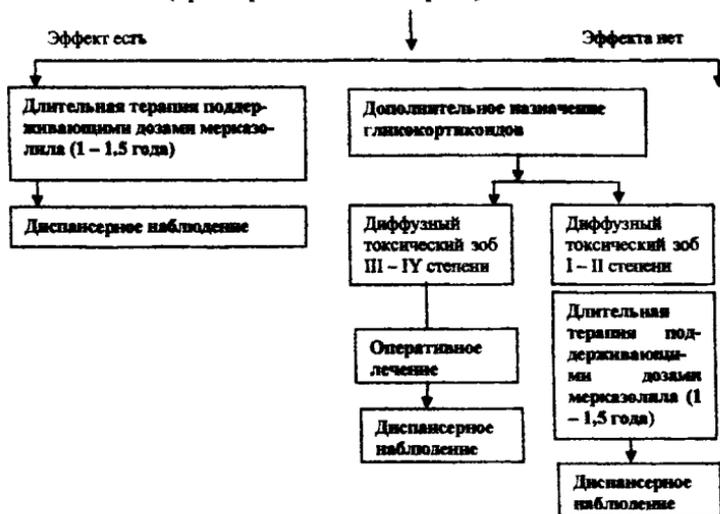
ДТЗ

Диагноз не подтвержден

Алгоритм лечения при диффузном токсическом зобе

(по П. Н. Бондар, Б. А. Зелинскому)

Диета, мерказолил, седативные средства, нейролентики, β -адреноблокаторы (при выраженной тахикардии)



Лечение

Общие мероприятия: инфузионная терапия (жидкости, электролиты), лечение сопутствующих заболеваний.

Лечение тиреотоксикоза: тионамиды в больших дозах (пропилтиурацил, тиамазол), натриевая соль ионодобой кислоты, йодиды, кардиомониторирование (ЧСС), при тахикардии - большие дозы пропранолола, дексаметазон (противопоказаны при тяжелых инфекциях)

Если медицинское лечение неэффективно - плазмоферез, гемосорбция для удаления тиреоидных гормонов.

Алгоритм лечения при тиреотоксическом кризе

Диагноз установлен (0 - 2 ч)

1. Гидрокортизон - 100 - 150 мг внутривенно струйно, 1 % раствор Люголя - 5 - 10 мл на 500 мл 5 % раствора глюкозы внутривенно капельно в течение 1 ч.
2. Мерказолил - 30 - 50 мг внутрь (при необходимости через зонд).
3. Аскорбиновая кислота - 50 мл 5 % раствора внутривенно. Рауседил - 1 мл 0,25 % раствора внутривенно медленно.
4. Анаприлин - внутрь, 80 мг, строфантин - 0,25 мл 0,05 % раствора внутривенно, кордиамин - 2 мл.
5. Контрикал - 40 000 ЕД в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно.
6. Постоянная оксигенотерапия - 2 л/мин до выведения из криза. При низком артериальном давлении - ДОКСА 5 мг внутримышечно.

Через 2 ч от начала лечения

1. Гидрокортизон - 75 - 100 - мг внутривенно.
2. При неукротимой рвоте - 10 мл 10 % раствора натрия хлорида внутривенно.

Через 6 ч от начала лечения

1. Гидрокортизон - 75 - 100 - мг внутривенно, натрия йодид (или раствор Люголя) - 10 мл 10 % раствора внутривенно.
2. Мерказолил - 30 - 50 мг внутрь.
3. Анаприлин - внутрь, 80 мг, при необходимости - рауседил - 1 мл 0,25 % раствора внутривенно.

Дальнейшие мероприятия

Через каждые 6 ч повторное введение гидрокортизона, препаратов йода, мерказолила, анаприлина до выведения из состояния тиреотоксического криза; в последующем прием мерказолила до 50 - 60 мг в сутки, преднизолон - 30 мг в сутки с постепенным снижением дозы под контролем состояния больного.

Тиреотоксикоз у новорожденных

Редкое, чаще преходящее заболевание, развивается у новорожденных, матери которых страдают диффузным токсическим зобом или во время беременности у их матерей.

Патогенез

Преходящий врожденный гипотиреоз (диффузный хронический зоб или хронический лимфоцитарный тиреоидит у матери, трансплацентарный перенос тиреостимулирующих антител) развивается в 85% случаев при превышении титра тиреостимулирующих антител на 500% больше нормы. Проходит без лечения чаще через 3-12 месяцев.

Стойкий врожденный гипотиреоз возникает редко при аутоиммунных процессах, то есть образовании тиреостимулирующих антител у самого новорожденного.

Клиника

- ✓ тахикардия более 160 в секунду, а могут быть аритмия и сердечная недостаточность;
- ✓ рождение чаще недоношенных детей или доношенных с внутриутробной задержкой развития и малым весом - 2-2,5 кг;
- ✓ микроцефалия и вентрикуломегалия;
- ✓ экзофтальм;
- ✓ чаще пальпируется зоб, который может сдавливать верхние дыхательные пути;
- ✓ повышение возбудимости, дыхательной активности, гипергидроз, повышение аппетита при плохой прибавке веса, вялым состоянием;
- ✓ рвота, понос;
- ✓ могут быть гепатоспленомегалия и желтуха.

Симптомы могут появляться сразу или через 8-12 суток после рождения.

Методы исследования матери и ребенка

- ✓ Определение титра антител у матери (500%)
- ✓ Показатели функции щитовидной железы общий и свободный T_4 и общий T_3 - повышены, а ТТГ снижен
- ✓ Поглощение ^{131}I повышено
- ✓ Рентгенография выявляет ускоренное созревание скелета, преждевременное закрытие швов и родничков.

Лечение

Медикаментозное:

1. Тионамиды внутрь: пропилтиоурацил 5-10 мг/кг/сут, тиамазол 0,5-1 мг/кг/сут за три приема
2. Йодсодержащие средства в виде растворов: раствор Люголя (5% йод, 10% йода калия, содержащий 126 мг йода в 1 мл) по 1 капле через 8 часов, пропранолол - внутрь по 2 мг/кг/сут (снижает тонус симпатической нервной системы). При отсутствии эффекта через 2-4 суток доза увеличивается в 1,5-2 раза.

Вспомогательное лечение:

При сердечной недостаточности - дигитализация. При тяжелом течении - глюкокортикоиды. Запрокидывание головы при обструкции дыхательных путей из-за большого зоба.

Интубация трахеи. При легком течении - наблюдение, пропранолол (коротко), без анти тиреоидных средств из-за риска развития гипотиреоза.

Прогноз

Излечение через 7-10 суток - 3-6 недель. Смертность - 15-20%. Как поздние осложнения - преждевременное закрытие швов и родничков, снижение интеллекта, нарушения развития скелета, вторичный гипотиреоз.

ТИРЕОИДИТ

Тиреоидит – воспаление щитовидной железы. Острый и подострый тиреоидит носит сезонный характер. Хронический (аутоиммунный) развивается спонтанно и сохраняет стойкую тенденцию к увеличению заболеваемости.

Диагностика острого и подострого тиреоидита не вызывает особых трудностей из-за наличия ряда характерных жалоб и лабораторных показателей. Диагностика хронического тиреоидита, в том числе аутоиммунного (зоб Хасимото), нередко сложна и требует не только умения глубоко анализировать результаты анамнеза, данные физического исследования, но и проведения ряда специальных исследований. Сложности возникают при диагностике хронического тиреоидита в эндемической по зобу местности, а также при дифференциации его с опухолями щитовидной железы.

Различные формы тиреоидита представляют собой неоднородную группу воспалительных заболеваний с разной этиологией и клиническими проявлениями.

Фолликулы щитовидной железы поражаются при всех формах тиреоидита, но каждая такая форма имеет свою патоморфологическую картину.

Клиническая классификация

Острый тиреоидит: гнойный, бактериальный, пиогенный, острый струмит.

Подострый тиреоидит:

- подострый гранулематозный тиреоидит (тиреоидит, болезнь, зоб де Кервена; вирусный тиреоидит; гигантоклеточный тиреоидит)

- подострый лимфоцитарный тиреоидит (безболевого тиреоидит, молчащий тиреоидит, лимфоцитарный тиреоидит со спонтанно разрешающимся тиреотоксикозом; послеродовой тиреоидит)

Хронический тиреоидит:

- хронический лимфоцитарный тиреоидит (аутоиммунный тиреоидит; тиреоидит, болезнь, зоб Хасимото; лимфоцитарная струма, негнойный тиреоидит)

- хронический фиброзный тиреоидит (фиброзно-инвазивный тиреоидит, тиреоидит Риделя, струма Риделя, деревянистый тиреоидит).

1. Острый тиреоидит

Этиология: возбудители *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* или *Staphylococcus pneumoniae*, *Salmonella spp* и *Escherichia coli*, грибы.

Инфекция распространяется гематогенным, лимфогенным путем или путем прямого попадания возбудителя в ткань железы при травме или пороках развития щитовидно-язычного протока.

2. Клиническая картина: отек, возникающий на передней поверхности шеи, боль, иногда иррадирующая в ухо или нижнюю челюсть, усиливающаяся при глотании и поворотах головы.

Признаки абсцесса: лихорадка, озноб.

Объективное обследование: покраснение кожи, болезненность при пальпации, при абсцессе флюктуация.

Лабораторные и инструментальные исследования

Характерен лейкоцитоз со сдвигом формулы влево. Тиреоидные гормоны в сыворотке - в пределах нормы, хотя общий T_4 иногда повышен. При скинтиграфии - пораженный участок не поглощает изотоп. При пункции щитовидной железы с последующей окраской мазков и посевом можно выделить возбудителя.

Дифференциальная диагностика

Дифференцируют со всеми заболеваниями, сопровождающимися болезненностью и припухлостью передней поверхности шеи (подострый тиреоидит, флегмона шеи, острое кровоизлияние в кисту щитовидной железы, аденома и рак щитовидной железы, инфекцией глубоких тканей шеи, инфекцией кисты щитовидно-язычного протока или брахиогенной кисты).

Таблица 16. Дифференциальная диагностика тиреоидита

Заболевание	Температура тела	Зоб	Число лейкоцитов	Уровни T_3 и T_4	Тиреоидные аутоантитела	Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой
Острый тиреоидит	Высокая	Болезненный, может быть флюктуация	↑	N	Отсутствуют	N
Подострый гранулематозный тиреоидит	Обычно повышена	Плотный, болезненный	N	Вначале повышены, затем могут ↓	Вначале могут присутствовать, затем исчезают	↓

Заболевание	Температура тела	Зоб	Число лейкоцитов	Уровни Т ₃ и Т ₄	Тиреоидные аутоантитела	Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой
Хронический лимфоцитарный тиреоидит	N	Плотный, узловой с неровной поверхностью, безболезненный	N	N или ↓ (в 5% случаев↑)	Присутствуют	N↑, или↓

Принципы лечения:

- раннее, активное начало
- антибактериальная терапия в зависимости от вида возбудителя
- вскрытие и дренирование образования при наличии флюктуации.

2. Подострый тиреоидит (схема 13)

Подострый гранулематозный тиреоидит:

Этиология - вирусная инфекция (Коксаки, ЕСНО, аденовирусы, возбудители эпидемического паротита и др.), что подтверждается длительным продромальным периодом, эпидемическим характером и сезонной зависимостью (зима, осень). Существует генетическая предрасположенность (у лиц с HLA - BW35).

Основные этапы диагностики подострого тиреоидита

Анамнез. В процессе сбора анамнеза следует выяснить наличие боли в области щитовидной железы, ее характер (интенсивность, иррадиация, факторы, способствующие усилению или возникновению боли), наличие других симптомов воспаления и общей интоксикации.

Для определения функционального состояния щитовидной железы важно провести опрос по системам, выявить возможные симптомы гипертиреоза. Необходимо выяснить вероятную причину возникновения боли в щитовидной железе (перенесенная инфекция, травма), характер развития заболевания (постепенный или острый), динамику его течения (прогрессирующее, волнообразное с периодическим улучшением); если больной принимал лекарственные средства, следует уточнить название их и влияние на течение заболевания.

Объективное исследование. Путем пальпации щитовидной железы определяют ее размеры, плотность, болезненность, подвижность. Обращается внимание на состояние кожи, а также на наличие увеличенных периферических лимфатических узлов, небных миндалин, как на возможные причины возникновения тиреоидита. Оценивается состояние органов кровообращения, изменения в которых могут косвенно свидетельствовать о гипертиреозе.

Дополнительные (лабораторные) исследования позволяют выявить симптомы воспаления (увеличение СОЭ, нейтрофилез, наличие С-реактивного протеина и др.). Определяется уровень в крови тиреоидных гормонов. В процессе обследования необходимо определить форму подострого тиреоидита: прогрессирующая, пролонгированная, псевдотиреотоксическая, псевдонеопластическая. Таким образом, диагноз подострого тиреоидита основывается на данных клинического и лабораторного исследования. Подострый тиреоидит приходится дифференцировать с острым гнойным тиреоидитом, кровоизлиянием в щитовидную железу, опухолью, хондроперихондритом.

Клиническая картина

1. Симптомы:

- в продромальном периоде (несколько недель) - миалгия, субфебрильная температура, общее плохое самочувствие, ларингит, иногда дисфагия

- в клинической стадии: боль на одной стороне передней поверхности шеи, иррадирует в ухо или нижнюю челюсть одноименной стороны, затем боль распространяется на другую сторону шеи, усиливается при глотании или поворотах головы. У 50% больных появляется клиника тиреотоксикоза (тахикардия, увеличение пульсового давления, похудание, раздражительность, гипергидроз).

При объективном обследовании - при пальпации - болезненное, плотное, узловатое образование чаще с одной стороны, реже двусторонняя болезненность и зоб; иногда признаки тиреотоксикоза (тахикардия, увеличение пульсового давления, повышение температуры тела, гипергидроз).

Лабораторные и инструментальные исследования

- общий анализ крови: легкая нормохромная и нормоцитарная анемия, нормальное количество лейкоцитов или легкий лейкоцитоз, СОЭ более 50 мм/ч

- уровни T_3 , T_4 могут быть повышены, но общий T_3 обычно возрастает незначительно

- могут быть обнаружены антитела к тиреоглобулину (как реакция на попадание в кровь ТГ) и микросомальным антигенам (сохраняются в течение нескольких недель после появления симптомов заболевания), а через несколько месяцев антитела исчезают

- в острой стадии заболевания снижено поглощение радиоактивного йода щитовидной железой (за 24 часа $\leq 3-4\%$ введенной дозы йода). Снижение показателя обусловлено гибелью тироцитов и нарушением захвата йода в связи с этим.

Дифференциальная диагностика

Дифференцируют с заболеваниями щитовидной железы и не тиреоидными заболеваниями, сопровождавшимися болями в передней час-

ти шеи, уха, нижней челюсти: острый тиреоидит, флегмона шеи, кровоизлияние в кисту щитовидной железы, фарингит, эзофагит, средний отит, десневой и парадентальный абсцесс, диффузный токсический зоб, недифференцированный рак щитовидной железы, синдром височно-нижнечелюстного сустава.

Стадия заболевания и лечение

1. *Начальная (острая)* стадия длится 4-8 недель, характеризуется болью в области щитовидной железы, болезненностью при пальпации, снижением поглощения радиоактивного йода щитовидной железой, иногда тиреотоксикозом.

Начальную стадию подострого гранулематозного тиреоидита называют *тиреотоксической*.

Лечение - симптоматическое:

- при легкой боли - аспирин в возрастной дозе - 65 мг/кг/сут на 6-8 приемов.

- при сильных болях - преднизолон - 0,5-1 мг/кг per os на 3-4 приема в день. Отсутствие быстрого эффекта от приема преднизолона ставит под сомнение диагноз подострого гранулематозного тиреоидита. Снижение дозы преднизолона начинается через неделю (на 2,5-5 мг каждые 2-3 дня). Длительность лечения - несколько недель. При появлении болей вновь - доза увеличивается, а затем опять снижается. Для устранения симптомов тиреотоксикоза назначают пропранол. Антитиреоидные средства не применяют.

2. *Вторая (эутиреоидная)* стадия - обусловлена истощением запаса тиреоидных гормонов в щитовидной железе, прекращением поступления гормонов в кровь из разрушенных фолликулов.

Поглощение радиоактивного йода остается сниженным. Заместительная терапия тиреоидными гормонами не требуется.

3. *Гипотиреоидная стадия* - обусловлена сохранением эутиреоза, истощением запаса тиреоидных гормонов, снижением числа функционально активных тироцитов. Характеризуется клиническими и биохимическими признаками гипотиреоза.

Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой вначале этой стадии снижено, а затем этот показатель (по мере восстановления структуры и функции железы) постепенно возрастает. Длительность стадии 2-3 месяца. Необходима заместительная терапия левотироксином. Вторая и третья стадии при гипотиреозе - левотироксин 100-150 мкг/сут внутрь на 3-6 месяцев с постепенной отменой.

4. *Стадия выздоровления* - окончательно восстанавливается структура и секреторная функция щитовидной железы. Уровни T_3 и T_4 - нормальные. Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой может временно возрастать из-за усиленного захвата йода регенерирующими фолликулами. Исследование поглощения радиоактивного йода не-

обходимо только для постановки диагноза (далее его можно не проводить). Стойкий гипотиреоз после перенесенного гранулематозного тиреоидита наблюдается редко, функция щитовидной железы, как правило, восстанавливается (эутиреоз). Но у таких пациентов повышается чувствительность щитовидной железы к ингибирующему действию йодсодержащих лекарственных средств (следует проверять функцию щитовидной железы перед назначением йодсодержащих препаратов).

Недавно описано новое заболевание - пневмоцистный тиреоидит - *Pneumocystis carinii* - сходный по клинике с подострым тиреоидитом.

Этот тиреоидит следует заподозрить у больных со СПИДом, у больных, получающих пентамидин в аэрозоли для профилактики пневмоцистной пневмонии. Диагноз подтверждается тонкоигольной биопсией щитовидной железы и окраской полученного материала по Гомори-Грокотту.

Лечение - пентамидин в/м или триметроприм/сульфаметоксазол внутрь.

Подострый лимфоцитарный тиреоидит

Характеризуется внезапным появлением симптомов тиреотоксикоза, повышением общего T_4 , общего T_3 , свободного T_4 и свободного T_3 , снижением поглощения радиоактивного йода щитовидной железой, отсутствием болей в области щитовидной железы и безболезненным при пальпации зобом. Чаще наблюдается у женщин после родов, следует дифференцировать с диффузным токсическим зобом.

Таблица 17. Дифференциальная диагностика подострого лимфоцитарного тиреоидита и диффузного токсического зоба

Признак	Подострый лимфоцитарный тиреоидит	Диффузный токсический зоб
Начало заболевания	Острое	Постепенное
Выраженность симптомов (обычно)	От легкой до умеренной	От умеренной до сильной
Длительность симптоматики на момент обследования (обычно)	Менее 3 месяцев	Более 3 месяцев
Зоб	Очень плотный, диффузный небольшой	Мягкий или умеренно плотный, диффузный, крупный
Шум крови над щитовидной железой	Отсутствует	Часто прослушивается
Экзофтальм, претробитальная микседема	Отсутствует	Часто имеются
Отношение T_3/T_4	Менее 20 : 1	Более 20 : 1
Поглощение р/а йода щитовидной железой	Снижено	Повышено

Таблица 18. Дифференциальная диагностика подострого тиреоидита и хондроперихондрита

Признаки	Подострый тиреоидит	Хондроперихондрит
Причина	Вирусная инфекция	Общие инфекционные заболевания, флегмона гортани, инфицированные раны гортани
Боль	Выраженная, локализующаяся в области шеи (в месте проекции щитовидной железы) с иррадиацией в уши, усиливающаяся при пальпации железы, наклоне или повороте головы в сторону	В области гортани, иногда с затруднением дыхания и глотания, кашель
Изменение тембра голоса	Не характерно	Характерно
Местная симптоматика	Увеличение и уплотнение щитовидной железы, болезненность при ее пальпации	Болезненность при пальпации гортани, при ларингоскопии – инфильтрация и отечность стенок гортани, нарушение их подвижности, гнойные выделения; щитовидная железа не изменена
Данные лабораторных исследований	Повышение СОЭ, лейкоцитоз, гипертироксинемия	Повышение СОЭ, лейкоцитоз
Мероприятия и лекарственные средства, оказывающие положительное терапевтическое действие	Кортикостероиды, десенсибилизирующие и противовоспалительные препараты	Антибактериальная и десенсибилизирующая терапия, ингаляции с противовоспалительными лекарственными средствами

Этиология - по-видимому, это аутоиммунное заболевание. У большинства больных определяются антитиреоидные аутоантитела. Этиологически он сходен с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом (это указывает на возможно вирусную природу заболевания). Но у подострого лимфоцитарного тиреоидита редко обнаруживаются антитела к вирусам и отсутствует характерный для вирусной инфекции продромальный период). Существует генетическая предрасположенность (с высокой частотой встречаются HLA - DRw3 и HLA - DRw5).

Клиническая картина - часто встречаются симптомы тиреотоксикоза: нервозность, сердцебиение, тревожность, гипергидроз, непереносимость жары, похудание, частый стул. Возникает в период от 6 недель до 3 месяцев после родов.

Объективно: диффузный зоб небольших размеров, плотный, безболезненный при пальпации. У половины больных зоба нет.

Лабораторные и инструментальные исследования:

- общий анализ крови: содержание гемоглобина и лейкоцитов - N. СОЭ может быть $\leq N$.

- определение T_3 и T_4 : общий, свободный T_4 и общий, свободный T_3 - повышены. T_3/T_4 - увеличивается, но не так сильно, как при диффузном токсическом зобе (когда тиреостимулирующие аутоантитела стимулируют секрецию преимущественно T_3) - таблица 3.

- поглощение радиоактивного йода щитовидной железой в тиреотоксической стадии подострого лимфоцитарного тиреоидита $\leq 5\%$ (проводится всегда, когда диагноз диффузного токсического зоба не установлен).

- антитиреоидные аутоантитела выявляются $\geq 1/2$ больных подострым лимфоцитарным тиреоидитом. Их титр изменяется в процессе развития болезни.

Дифференциальная диагностика

Если диффузный токсический зоб исключен, дифференцируют с другими формами тиреотоксикоза с низким поглощением радиоактивного йода щитовидной железой.

Таблица 19. Дифференциальная диагностика при тиреотоксикозе с пониженным поглощением радиоактивного йода щитовидной железой

Заболевания	Начало	Щитовидная железа	Отношение T_3/T_4	Антитиреоидные аутоантитела
Подострый лимфоцитарный тиреоидит	Острое	Плотный зоб, 6/6 при пальпации	Менее 20: 1	Выявляется более, чем в 50% случаев
Подострый гранулематозный тиреоидит	Острое	Зоб, болезненный при пальпации	Менее 20: 1	Выявляется на начальной стадии болезни, вскоре исчезает
Тиреотоксикоз, вызванный йодом	Острое	Зоб, часто многоузловой	Изменчиво	Не выявляется
Диффузный токсический зоб, вызванный большими дозами йодсодержащих препаратов	Постепенное	Диффузный зоб	Более 20 : 1	Выявляется более, чем в 80% случаев
T_4 - и T_3 секреторная яичника (яичниковая струма)	Постепенное	Нормальная	Данные отсутствуют	Не выявляется
Метастазирующий	Посте-	Может пальпиро-	Изменчи-	Не выявляется

Заболевания	Начало	Щитовидная железа	Отношение T_3/T_4	Антитиреоидные аутоантитела
Фолликулярный рак щитовидной железы (редкое заболевание)	Пенивое	Ватся узел	во	
Передозировка тиреоидных гормонов	Разное	Нормальная	Зависит от лекарственных средств	Не выявляется

Стадии заболевания и лечение

1. Начальная (тиреотоксическая) стадия - длится от 6 недель до 3-4 месяцев. Лечение - направлено на устранение симптомов тиреотоксикоза: пропранол. Антитиреоидные средства неэффективны, применять не следует.

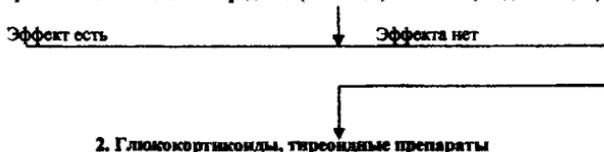
2. Эутиреоидная стадия - продолжительность 3-4 недели. На этой стадии истощаются запасы гормонов в щитовидной железе.

3. Гипотиреоидная стадия (у 25-40% больных) - длится 2-3 месяца, могут появляться гормонально-метаболические и клинические признаки гипотиреоза. Иногда требуется назначение левотироксина.

4. Эутиреоидная стадия (после гипотиреоидной стадии) - у трети больных сохраняются признаки патологии щитовидной железы: зоб, усиленная реакция ТТГ на экзогенный тиролиберин или даже клинически выраженный гипотиреоз. Больные нуждаются в длительном наблюдении, а в случае послеродового заболевания он может рецидивировать при следующей беременности.

Алгоритм лечения при подостром тиреоидите

1. Противовоспалительные средства (клозазол, бензетазон, индометацин)



Хронический тиреоидит

1. Хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хасимото)

Этиология

- органоспецифическое аутоиммунное заболевание. Основная причина - дефект CD_8 -лимфоцитов (Т-супрессоры), вследствие которого

CD₄-лимфоциты (Т-хелперы) получают возможность взаимодействовать с антигенами клеток щитовидной железы

- генетическая предрасположенность (часто встречается HLA - DRB). Хронический лимфоцитарный тиреоидит может сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями.

Таблица 20. Заболевания, при которых повышен риск хронического лимфоцитарного тиреоидита

Группы заболеваний	Нозологическая единица
Эндокринные заболевания	Диффузный токсический зоб
	ИЗСД
	Идиопатическая атрофия надпочечников
	Аутоиммунный охрит или оофорит
	Идиопатический гипопаратиреоз
Неэндокринные аутоиммунные заболевания	Аутоиммунный лимфоцитарный гипофизит
	Аутоиммунный гастрит
	Витилиго
	ЮРА
	Иммунная тромбоцитопеническая пурпура
	Генерализованная миастения
	Синдром Шегрена
	Хронический активный гепатит
	СКВ
	Первичный билиарный цирроз печени
Другие заболевания	Почечный канальцевый ацидоз
	Синдром Дауна
	Синдром Тернера
	Синдром Клайнфельтера

Основные этапы диагностики аутоиммунного тиреоидита (зоба Хасимото – схема 14)

Анамнез. В процессе опроса больного следует обратить внимание на возможное наличие чувства сдавления в области шеи, осиплость голоса, слабость, утомляемость, раздражительность, в ряде случаев сонливость, отечность (симптомы гипотиреоза). Уточняется характер развития заболевания (медленное с выраженным полиморфизмом клинических проявлений, иногда развитием симптомов гипотиреоза, которые впоследствии сменяются эутиреозом и гипотиреозом).

Объективное исследование. После общего осмотра проводится объективное исследование и исследование состояния щитовидной железы: определяются ее размеры, консистенция, подвижность, болезненность, характер поверхности (гладкая, бугристая), состояние периферических лимфатических узлов.

Дополнительные исследования. Наряду с общими клиническими лабораторными исследованиями крови не менее важным для диагностики является определение белковых фракций (наличие гипергаммаглобулинемии), титра антител к ткани щитовидной железы, а также поглощение ^{131}I и сканография щитовидной железы. При этом обращается внимание на контуры щитовидной железы, характер поглощаемости ^{131}I (мозаичность рисунка). При необходимости проводится тиреолимфография, при которой обнаруживают волнистые контуры железы, усиление рисунка в субкапсулярной области и ослабление в центре, и аспирационная биопсия – наличие лимфоцитарной инфильтрации.

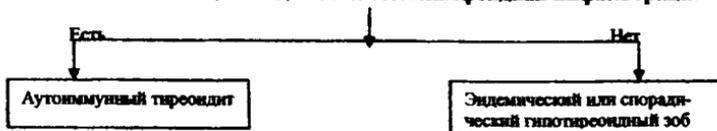
Диагноз аутоиммунного тиреоидита основывается на наличии признаков зоба, гипотиреоза и высокого титра антител к ткани щитовидной железы. При атипичном течении заболевания для диагностики используется проба с преднизолоном.

После обследования больного оцениваются результаты лабораторных исследований, составляется алгоритм дифференциальной диагностики с учетом клинических проявлений заболевания и назначается лечение.

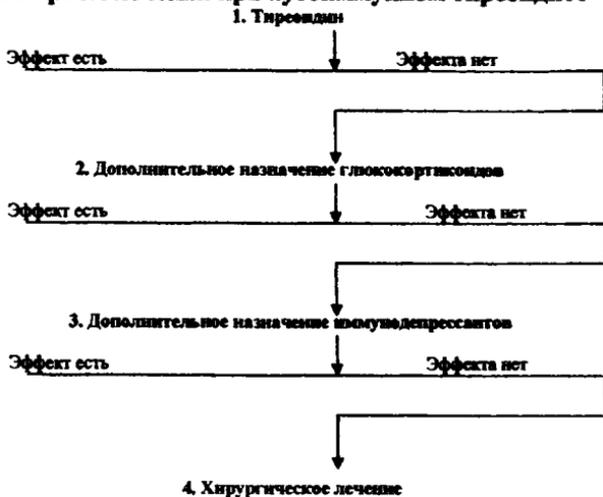
Алгоритм диагностики аутоиммунного тиреоидита в зависимости от функционального состояния щитовидной железы



3. Функционная биопсия щитовидной железы: лимфоидная инфильтрация



Алгоритм лечения при аутоиммунном тиреоидите



Клиническая картина - чаще развивается у женщин среднего возраста, которые составляют 95% больных.

Клинические проявления многообразны: от небольшого зоба без симптомов гипотиреоза до микседемы.

Ранний и характерный признак - увеличение щитовидной железы.

Жалобы: ощущение давления, напряженность, боли на передней поверхности шеи, легкая дисфагия или охриплость голоса. Иногда щитовидная железа увеличивается постепенно и бессимптомно.

На момент осмотра клиническая картина определяется функциональным состоянием щитовидной железы (наличие гипо-, эутиреоза или тиреотоксикоза). Симптомы гипотиреоза появляются при значительном снижении T_3 и T_4 .

Объективно: симметричный, очень плотный, подвижный зоб, часто неравномерной или узловатой консистенции, иногда пальпируется одиночный узел щитовидной железы.

У пожилых больных (средний возраст 60 лет) встречается атрофическая форма заболевания - первичный идиопатический гипотиреоз - вызванный тиреоблокирующими аутоантителами или разрушением ти-

роцитов цитотоксическими антитиреоидными аутоантителами. Дефицит гормонов проявляется вялостью, сонливостью, охриплостью голоса, отечностью лица, брадикардией.

У 2-4% больных встречается тиреотоксическая форма хронического лимфоцитарного тиреоидита (Хашитоксикоз). Обнаруживается плотный зоб, высокий титр антитиреоидных аутоантител. Тиреотоксикоз (легкий или умеренный) вызван тиреостимулирующими аутоантителами.

Лабораторные и инструментальные исследования

- уровни общего T_4 , общего T_3 и ТТГ - N
- секреторная функция щитовидной железы - снижена (усиление секреции ТТГ в пробе с тиролиберином)
- выявляются аутоантитела к тиреоглобулину, микросомальным антигенам и йодидпероксидазе у 85% больных
- при скинтиграфии щитовидной железы обнаруживается ее симметричное увеличение с неравномерным распределением изотопа
- поглощение радиоактивного йода может быть нормальным, пониженным и повышенным (этот тест ценен в случае обнаружения одиночного узла щитовидной железы, продолжении увеличения щитовидной железы, несмотря на лечение тиреоидными гормонами. В этих случаях нужна еще тонкоигольная биопсия узла для исключения новообразования).

Лечение

1. Средство выбора - тиреоидные гормоны в полной замещающей дозе (левотироксин) - 3-4 мкг/кг/сут (от 1 до 12 лет), подросткам - 1-2 мкг/кг/сут.

Цель - устранение гипотиреоза и уменьшение зоба крупного размера, особенно при наличии дисфагии и других неприятных ощущений.

Эффективность лечения оценивают не ранее, чем через 3-6 месяцев. Увеличение дозы препарата в случае недостаточной регрессии зоба имеет смысл тогда, когда ТТГ остается повышенным.

Больные с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом нуждаются в пожизненной заместительной терапии и поддерживающей терапии тиреоидными гормонами.

Вопрос о назначении тиреоидных гормонов у больных с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом и эутиреозом - дискутабелен.

Риск развития гипотиреоза у больных с нормальным общим T_4 и повышенным ТТГ составляет всего 2-4% в год, поэтому лечение гормонами оправдано. В случае нормального уровня ТТГ - назначения гормонов можно избежать.

Применение глюкокортикоидов (ГК) в случае быстро растущего зоба с симптомами сдавления возвратного гортанного нерва может быть оправданным, но коротким курсом, так как есть тяжелые побочные эффекты.

Хирургическое вмешательство показано только при сдавлении возвратного гортанного нерва, который не устраняется левотироксином и при подозрении на новообразования щитовидной железы.

Хронический фиброзный тиреоидит - редкое заболевание, характеризующееся фиброзом щитовидной железы и окружающих тканей.

Заболевание проявляется симптомами сдавления возвратного гортанного нерва, жалобами на давление в области шеи, затруднение дыхания и глотания (сходство с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом). При пальпации обнаруживают плотную неподвижную щитовидную железу или ее долю; иногда железа охватывает кольцом трахею.

Хронический фиброзный тиреоидит может сочетаться с другими синдромами очагового склероза (например, средостения, забрюшинного пространства, холангита). В 25% случаев обнаруживается гипотиреоз. Антитиреоидные аутоантитела отсутствуют. При скитиграфии щитовидной железы - сниженное включение изотопа в пораженные участки.

Хирургическое лечение показано при больших размерах зоба, смещении и сдавлении окружающих органов, обструкции дыхательных путей.

При гипотиреозе назначают тиреоидные гормоны, но лечение не приводит к регрессии зоба.

Гипотиреоз

Гипотиреоз (схема 15) - заболевание, характеризующееся снижением или выпадением функции щитовидной железы, снижением действия T_4 и T_3 на ткани-мишени и изменениями функции различных органов и систем, обусловленными недостаточным содержанием в организме тиреоидных гормонов.

Большое разнообразие клинических симптомов, атипичных проявлений гипотиреоза определяют значительные трудности в диагностике и дифференциальной диагностике заболевания. В связи с этим особенно важны правильная оценка клинических признаков, определение функции щитовидной железы. Определенные трудности представляет выбор заместительной терапии у больных различного возраста, а также у лиц с ранним послеоперационным и послерадийодным гипотиреозом. Не менее важным является знание мер предупреждения гипотиреоза.

Этиология и классификация форм гипотиреоза

Различают: первичный, вторичный и периферийный гипотиреоз.

Первичный гипотиреоз вызван врожденными или приобретенными нарушениями структуры и секреторной функции тироцитов.

Вторичный гипотиреоз обусловлен заболеваниями аденогипофиза или гипоталамуса.

Периферийный гипотиреоз обусловлен резистентностью тканей-мишеней к T_4 или T_3 , вызванной генетическими дефектами рецепторов T_4 и T_3 .

Причины гипотиреоза

Первичного:

- ✓ Гипо- или аплазия щитовидной железы (встречается у грудных детей и детей младшего возраста)
- ✓ Врожденные нарушения синтеза T_3 и T_4 (встречается у грудных детей и детей младшего возраста)
- ✓ Хронический лимфоцитарный тиреоидит (встречается у грудных детей и детей младшего возраста)
- ✓ Тяжелый дефицит йода (встречается у грудных детей и детей младшего возраста)
- ✓ Гипотиреоидная стадия подострого лимфоцитарного тиреоидита
- ✓ Уменьшение массы тела щитовидной железы
- ✓ Хирургическое вмешательство
- ✓ Лечение тиреотоксикоза ^{131}I
- ✓ Лучевая терапия опухолей шеи
- ✓ Лекарственные средства
- ✓ Неорганический или органический йод
- ✓ Антитиреоидные средства: тионамиды (пропилтиоурацил, тиамазол), калия перхлорат, калия тиоционат, литий.

Вторичного:

Гипофизарный:

- ✓ гипопитуитаризм (бывает у грудных детей и детей младшего возраста)
- ✓ изолированный дефицит ТТГ (бывает у грудных детей и детей младшего возраста)

Гипоталамический:

- ✓ пороки развития гипоталамуса (бывает у грудных детей и детей младшего возраста)
- ✓ Инфекции (энцефалит)
- ✓ Опухоли
- ✓ Саркоидоз

Периферического гипотиреоза:

- ✓ Генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам (бывает у грудных детей и детей младшего возраста)
- ✓ Частичная периферическая резистентность к тиреоидным гормонам (бывает у грудных детей и детей младшего возраста)
- ✓ Инактивация циркулирующих T_4 , T_3 или ТТГ

Эпидемиология - распространенность среди населения - 0,5-1%, среди новорожденных - 0,025% (1:4000), у лиц старше 65 лет-2-4%.

Клиническая картина

Нервная система:

- ✓ Нарушение памяти, заторможенность, депрессия, парестезия, атаксия, снижение слуха, замедление сухожильных рефлексов

Сердечно-сосудистая система:

- ✓ брадикардия, снижение сердечного выброса, глухость тонов сердца, ослабление сердечной мышцы, перикардальный выпот, низкая амплитуда зубцов и уплощение или отсутствие зубца Т на ЭКГ. Отеки (в связи с нарушением работы сердца). На рентгенограмме - кардиомегалия (в связи с выпотом).

Желудочно-кишечный тракт:

- ✓ характерны частые запоры. Бывает ахлоргидрия, часто сочетающаяся с аутоиммунным гастритом. Асцитическая жидкость, как и другие серозные выпоты при гипотиреозе, содержит большое количество белка.

Почки:

- ✓ гипонатриемия обуславливает снижение экскреции воды, почечный кровоток и СКФ снижены, уровень креатинина в сыворотке - нормальный.

Система дыхания:

- ✓ вентиляторные реакции на гипоксию и гиперкапнию ослаблены. При тяжелом гипотиреозе из-за гиповентиляции альвеол и задержки углекислого газа, может быть тяжелая гипокания. В плевральном выпоте - много белка.

Опорно-двигательный аппарат:

- ✓ характерны артралгии, выпот в полостях суставов, мышечные спазмы, ригидность мышц.

Кровь:

- ✓ встречается анемия (обычно нормоцитарная). Наличие мегалобластов указывает на сопутствующий аутоиммунный гастрит.

Кожа и волосы:

- ✓ кожа сухая, холодная, желтоватая (накапливается каротин). Не собирается в складки, шелушится на локтях. В коже и подкожной клетчатке накапливаются гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота), которые вызывают задержку натрия и воды, приводящих к развитию микседемы (слизистые отеки). Лицо одутловатое, с грубыми чертами. Оволосение скудное, волосы теряют блеск. Часто наблюдается выпадение наружной трети бровей (см-м Хертога).

Нарушение половой функции у женщин:

- ✓ характерны меноррагии на фоне частых ановуляторных циклов. Иногда менструации скудные или прекращаются из-за ослабления секреции гонадотропных гормонов. У девочек наблюдается задержка полового развития или изолированная задержка менархе. Может наблюдаться гиперпролактинемия, приводящая к

галакторее и аменорее (ослабляется ингибирующее действие тиреоидных гормонов на секрецию пролактина).

Рост и развитие:

- ✓ у детей наблюдается задержка роста. Эпифизарные зоны роста остаются открытыми (обусловленные дефицитом T_3 , T_4 , СТГ).

Обмен веществ и энергии:

- ✓ наблюдается гипотермия, замедление распада липопротеидов (снижается активность липопротеидоменазы), приводящее к гиперлипидемии с повышением уровня холестерина и триглицеридов. Как следствие обостряются наследственные дислипидемии. При сниженном аппетите отмечается прибавка в весе (ожирение нехарактерно).

Щитовидная железа:

- ✓ увеличение щитовидной железы у детей младшего возраста с гипотиреозом указывает на нарушение синтеза T_4 и T_3 . Зоб у взрослых больных с гипотиреозом вызван хроническим лимфоцитарным тиреоидитом.

Диагностика

I. Общие сведения

1. Определяется общий T_4 , свободный T_4 (расчетный свободный T_4) и ТТГ в сыворотке.

2. ТТГ. Если при нормальном общем T_4 базальный уровень ТТГ у верхней границы нормы (4-10 МЕ/л) - это указывает на снижение секреторного резерва щитовидной железы. ТТГ равный 10-20 МЕ/л свидетельствует о более тяжелой дисфункции щитовидной железы даже при нормальном общем T_4 .

Если уровень ТТГ больше 20 МЕ/л, а общий T_4 нормальный или понижен - выставляется диагноз первичного гипотиреоза.

Уровень ТТГ более чувствительный показатель при постановке диагноза гипотиреоза, чем общий T_4 .

II. Дифференциальная диагностика первичного и вторичного гипотиреоза

1. Для вторичного гипотиреоза характерно нарушение функции аденогипофиза или гипоталамуса. Как следствие - отмечается снижение концентрации T_4 и ТТГ. При заболеваниях гипоталамуса или в других случаях может наблюдаться нормальный уровень ТТГ в сочетании со снижением его гормональной активности. В этих случаях КТ и МРТ помогают выявить изменения гипофиза (например, опухоль).

Увеличение размеров турецкого седла может быть выявлено и при первичном гипотиреозе, его размеры нормализуются при лечении тиреоидными гормонами.

2. Проба тиролиберином

а) при первичном гипотиреозе секреторная реакция аденогипофиза на тиролиберин не нарушена и пропорциональна базальной концентрации ТТГ. Следовательно, нет необходимости проводить пробу у лиц с высоким базальным уровнем ТТГ и клиническими признаками заболевания.

Диагноз гипотиреоза подтверждается после положительной пробы у лиц с несколько повышенной или нормальной (верхняя граница нормы) базальной концентрацией ТТГ.

б) при вторичном гипотиреозе, связанном с заболеванием гипофиза, реакция на тиролиберин отсутствует или сильно снижена.

Если прирост ТТГ после пробы с тиролиберином нормальный, а уровень ТТГ достигает максимума, через 60 минут и более (норма до 30 минут), можно предположить вторичный гипотиреоз гипоталамической природы.

3. Критерии вторичного гипотиреоза

- а) общий T_4 на нижней границе нормы или ниже нормы
- б) заболевание ЦНС
- в) клинические признаки гипотиреоза
- г) низкий базальный уровень ТТГ

Таблица 21. Характеристика клиники и патогенеза синдромов гипотиреоза

Синдромы	Клиника	Патогенез
Нарушения метаболизма	Вялость, зябкость, понижение температуры тела, отечность, сухость кожи, миалгия, ожирение, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия	Снижение уровня в крови тиреоидных гормонов, ослабление окислительных процессов
Нарушения функции органов кровообращения	Брадикардия, иногда боль в области сердца, смещение границ относительной сердечной тупости, глухость тонов сердца, снижение вольтажа зубцов по ЭКГ	Снижение уровня в крови тиреоидных гормонов, угнетение функции симпатического отдела вегетативной нервной системы, ослабление окислительных процессов
Изменения в нервно-психической сфере	Снижение памяти, медлительность, адинамия, иногда ступор, замкнутость, ворчливость, безучастность, тоскливость, депрессия, ипохондрия, увеличение времени ахиллового рефлекса	Снижение обменных процессов в центральной нервной системе
Отечность	Плотные диффузные отеки, не имеющие следов при надавливании	Накопление в тканях мукополисахаридов (гликозамингликанов), задерживающих жидкость

Синдромы	Клиника	Патогенез
Изменения в крови	Нормохромная, нормоцитарная или макроцитарная анемия, анизо-, пойкилоцитоз	Снижение тканевого обмена, угнетение эритропоэза

Таблица 22. Дифференциальная диагностика гипотиреоза и гломерулонефрита

Признаки	Гипотиреоз	Гломерулонефрит
Зябкость, вялость, адинамия	Характерны	Не характерны
Головная боль	Не характерна	Характерна
Нарушение сна	Сонливость	Отсутствуют
Характер стула	Запор	Может быть понос
Память	Снижена	Нормальная
Выпадение волос	Характерно	Не характерно
Анамнез	Струмаэктомия, радиоiodтерапия, внутриродовая травма, спонтанное развитие	Перенесенные заболевания (ангина, тонзиллит и др.)
Внешний вид	Наличие общих, плотных отеков, заторможенность, одутловатость	Наличие мягких отеков, преимущественно на лице, бледность
Кожа	Плотная, сухая, с восковидным и мраморным оттенком	
Границы относительной сердечной тупости	Равномерное смещение	Смещение левой границы
Частота сердечных сокращений	Брадикардия	Склонность к тахикардии
Артериальное давление	Чаще всего понижено	Чаще всего повышено
Общий анализ мочи	Без существенных изменений	Альбуминурия, гематурия, цилиндрурия
Йоднакопительная функция щитовидной железы	Как правило, понижена	Не изменена
Содержание в крови тироксина	Понижено	Не изменено
Функция почек	Не нарушена	Нарушены азотовыделительная, концентрационная функции и клубочковая фильтрация
Лекарственные средства, оказывающие положительное терапевтическое действие	Тиреоидные гормоны	Иммунодепрессанты, противовоспалительные средства

Основные этапы диагностики тиреотоксикоза

Анамнез. В процессе собирания анамнеза следует попытаться выяснить наличие наиболее характерных для гипотиреоза жалоб на общую слабость, вялость, сонливость, отечность, в первую очередь в области лица, выпадение волос, сухость кожи, снижение памяти, медлительность, замкнутость, снижение интересов, изменение голоса (сиплый), запор. Нередко отмечаются боль в области сердца, головная боль, снижение потенции, нарушения менструального цикла.

Следует выяснить динамику заболевания, его первые симптомы и последовательность развития, эффективность проводимого лечения. Необходимо учитывать, что гипотиреозу чаще предшествует инфекция, струма, радиойодтерапия, избыточное применение антигипертензивных препаратов. Иногда причину заболевания установить трудно. У детей гипотиреоз развивается вследствие врожденного нарушения биосинтеза тиреоидных гормонов, родовой травмы, инфекции, наследственной предрасположенности. При этом важно подробно выяснить характер течения заболевания, причины его обострения, оценить результаты исследований функции щитовидной железы, уточнить время установления диагноза, эффективность лечения тиреоидными препаратами. При выяснении анамнеза жизни уточняется течение родов и особенно развития ребенка.

У взрослого пациента уточняют характер выполняемой работы, ее влияние на течение заболевания. Собирают сведения о перенесенных заболеваниях, наличии наследственной предрасположенности к заболеваниям щитовидной железы.

Объективные данные: Обращается внимание на заторможенность, безразличие больных, низкий и сиплый голос, одутловатое лицо, плотную, бледную, сухую, шелушащуюся, отечную, не собирающуюся в складки кожу с восковидным, мраморным оттенком, снижение температуры тела, ломкость и выпадение волос, ломкость ногтей, избыточную массу тела, особенности отложения подкожной жировой клетчатки.

При исследовании функции органов кровообращения обнаруживаются брадикардия, смещение границ относительной сердечной тупости, ослабление сердечного толчка и звучности тонов сердца, нередко снижение артериального давления.

Нарушение функции органов дыхания при гипотиреозе заключается в затрудненном носовом дыхании, явлениях вазомоторного ринита, склонности к острым респираторным заболеваниям, осиплости голоса.

При исследовании функции пищеварительной системы можно отметить снижение аппетита, диспепсические явления, метеоризм, запор, иногда боль в надчревной области, правом подреберье.

При исследовании нервной системы у некоторых больных гипотиреозом отмечаются снижение интеллекта, замедление речи, анемия, су-

жение глазных щелей, птоз, появление патологических рефлексов, анзорексия.

Дополнительные исследования. У больных гипотиреозом наблюдаются нормохромия, анемия с незначительным анизо- и пойкилоцитозом, гиперхолестеринемия и дислипидотенемия, гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия, гипокалиемия. Специфическими для этого заболевания являются снижение уровня в крови общего тироксина и трийодтиронина, накопление щитовидной железой радиоактивного йода, повышение титра антител к тиреоидным антигенам, увеличение времени ахиллового рефлекса.

Решающее значение для диагностики гипотиреоза среди дополнительных методов исследования имеют определение функции щитовидной железы, липидного обмена, времени ахиллового рефлекса. Обязательным при гипотиреозе является проведение электрокардиографии.

Однако в клинике иногда наблюдается атипичное течение гипотиреоза, которое проявляется анемией, артралгией, кардиалгией, миалгией, отечностью. В таких случаях помимо осмотра эндокринологом необходимы консультации гематолога, ревматолога, нефролога, кардиолога, невропатолога.

Определенные трудности вызывает диагностика врожденного гипотиреоза. Здесь необходимо обратить внимание на отставание ребенка в умственном и физическом развитии, замедленное закрытие родничков и прорезывание зубов, недостаточную подвижность ребенка, слабую реакцию на окружающее, отечность лица и всего туловища, выраженную сухость кожи, расширение границ сердца, брадикардию, гипотонию, вздутие живота.

После обследования определяется степень тяжести гипотиреоза (легкая, средняя, тяжелая). При легкой форме течения заболевания наблюдается заторможенность, снижение памяти, отечность, брадикардия. Основной обмен понижен (10 – 15%), концентрация в крови тироксина и трийодтиронина снижена.

У больных со среднетяжелой формой течения заболевания наблюдаются апатия, отечность, брадикардия, смещение границ относительной сердечной тупости. Основной обмен понижен (20 – 40 %). Уровень тироксина в крови также понижен. Больные нуждаются в специальном трудоустройстве или переводе на инвалидность.

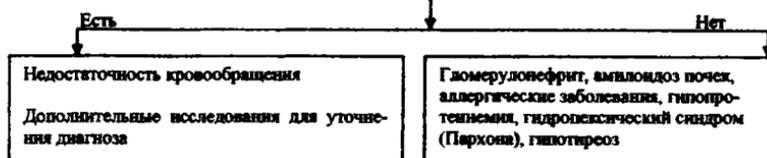
Тяжелая форма гипотиреоза характеризуется выраженностью всех основных симптомов заболевания, значительной брадикардией, смещением границ относительной сердечной тупости, недостаточностью кровообращения. Основной обмен понижен (40 – 60 %). Уровень тироксина в крови значительно снижен.

После установления диагноза гипотиреоза следует в первую очередь решить вопрос о причине его развития, локализации первичного процесса (первичный, вторичный или третичный гипотиреоз).

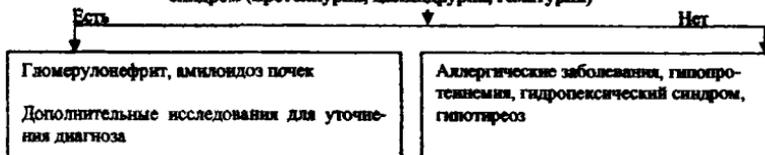
Дифференцируют гипотиреоз с гломерулонефритом, анемией, атеросклерозом мозговых и венечных сосудов, энцефалитом. У детей гипотиреоз следует дифференцировать с рахитом, болезнью Дауна, различными формами нанизма (карликовости).

Алгоритм диагностики причины отеков

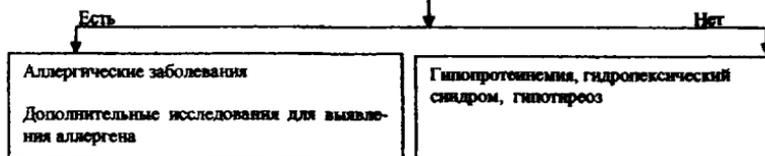
1. Отеки, преимущественно нижних конечностей, набухание вен, шеи, увеличение печени



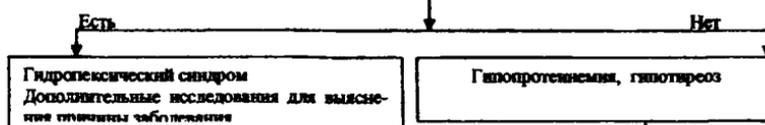
2. Отеки, преимущественно в области лица (особенно по утрам), выраженный мочевои синдром (протеинурия, цилиндурия, гематурия)



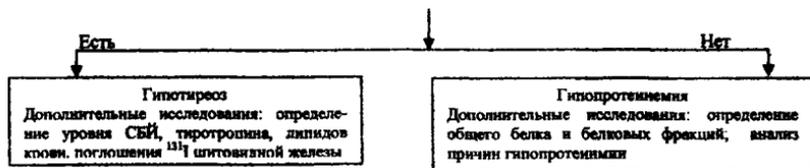
3. Преходящие отеки, преимущественно в области лица, появление которых связано с каким-либо аллергеном (пищевыми продуктами, лекарственными средствами и др.).



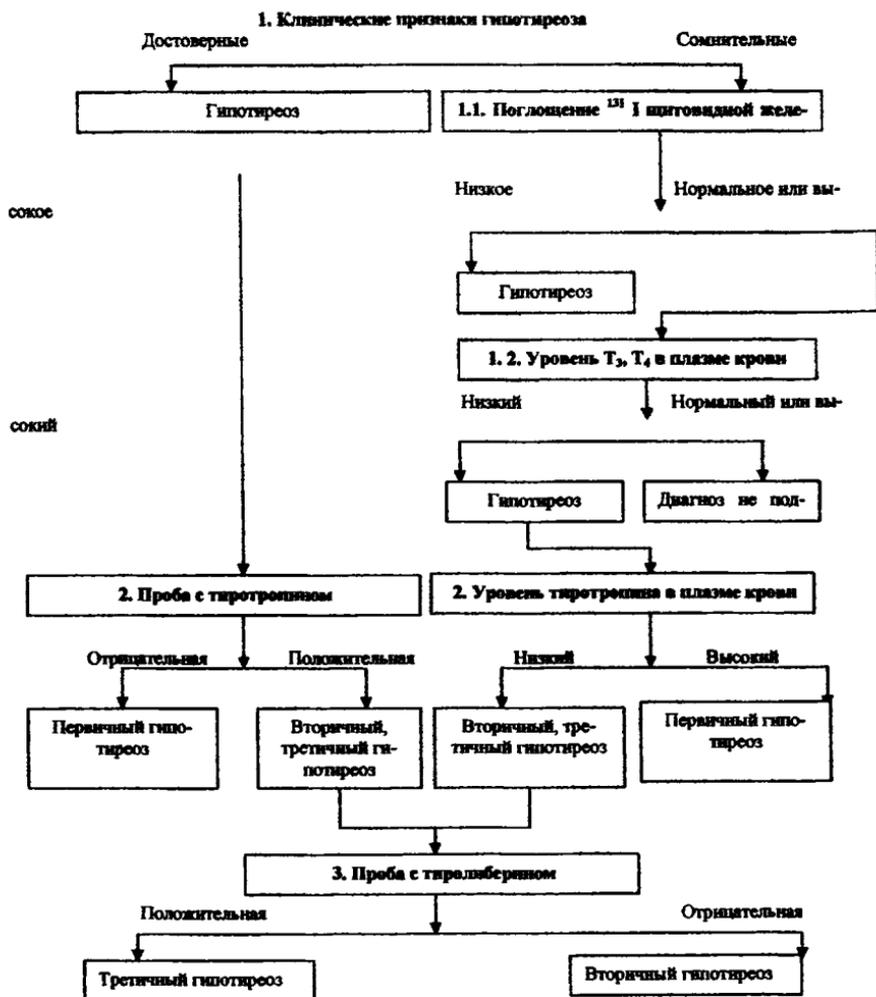
4. Общие отеки, более выраженные в области лица, олигурия, высокая относительная плотность мочи



5. Плотные отеки, при надавливании на которые не остается следа, сухость кожи, брадикардия, плохая переносимость низких температур (забавость)



Алгоритм дополнительных исследований в диагностике гипотиреоза



III. Постановка диагноза гипотиреоза у больных, получающих тиреоидные гормоны

Часто больные получают тиреоидные гормоны при ошибочно выставленном диагнозе гипотиреоза.

Причины неправильной диагностики гипотиреоза:

- ✓ основное внимание при сборе анамнеза уделено жалобам, а не объективным показателям
- ✓ отсутствие лабораторных исследований, подтверждающих диагноз гипотиреоза

Тактика врача в случае ошибочно выставленного диагноза:

- ✓ прекращение на время приема тиреоидных гормонов и последующее определение уровня T_4 и ТТГ (дифференцирует эутиреоз и первичный гипотиреоз)
- ✓ левотироксин и тироидин отменяют за 5 недель до исследования
- ✓ лиотиронин прекращают принимать за 10 суток

Если врач считает, что длительная отмена заместительной гормональной терапии нежелательна (больной получает препараты T_4), рекомендуется за 1 месяц до отмены перевести больного на препараты T_3 .

IV. Псевдофункция щитовидной железы

1. T_3 . При тяжелых нетиреоидных заболеваниях снижаются уровни общего и свободного T_3 из-за подавления периферического 5-монодейодирования T_4 (болезни печени, уремия, тяжелые инфекции, ДКА, голодание, ожоги, хирургические вмешательства и др.).

2. T_4 . При тяжелых состояниях больного может снижаться уровень общего T_4 при нормальном или чуть сниженном уровне свободного T_4 . Базальный уровень ТТГ не изменяется. Это расценивается как переходящий вторичный гипотиреоз (как адаптивная реакция на усиление катаболизма). При выздоровлении уровень ТТГ повышается (более 10-20 МЕ/л), а уровни T_3 и T_4 нормализуются.

Лечение

I. Лекарственные препараты

1. Левотироксин - синтетический T_4 (натриевая соль тироксина). Левотироксин - средство выбора для заместительной гормонотерапии, поддерживает стабильные уровни T_4 и T_3 . Всасывается в ЖКТ 70% препарата.

2. Тироид - экстракт леофилизированных щитовидных желез свиней и крупного рогатого скота, стандартизирован по содержанию йода. Соотношение T_4/T_3 в препарате 4:1. Тироид в 1000 раз слабее по функциональной активности левотироксина (1 мг тироида = 1 мкг левотироксина).

3. Лиотиронин- синтетический T_3 , не применяется для длительной терапии (применяется для короткого курса при необходимости быстро отменить лечение на короткий срок, или в диагностических целях). Всаивается в ЖКТ на 90%.

4. Комбинированные препараты тиреоидных гормонов (лиотрикс) - содержат синтетические T_4 и T_3 , учитывают превращение T_4 в T_3 , соотношение T_4/T_3 4:1, дозировки разные, применяются редко.

При лечении лиц молодого возраста полный эффект от лечения можно ожидать через 2-3 месяца. Стандартная замещающая доза левотироксина - 2-2,5 мкг/кг/сут внутрь. Эффективность лечения оценивают по клинике, концентрации общего T_4 и T_3 и базального уровня ТТГ в сыворотке.

Общий T_4 нормализуется уже через несколько суток, общий T_3 - через 2-4 недели, а ТТГ снижается через 6-8 недель. Если этого не происходит, дозу увеличивают на 12-25 мкг каждые 2-4 недели до улучшения состояния больного, исчезновения клиники гипотиреоза и нормализации T_4 и ТТГ.

II. Скрытый гипотиреоз - состояние при котором четкие клинические проявления отсутствуют, жалобы неопределенны, уровень общего T_4 и свободного T_4 - нормальные, а базальный уровень ТТГ находится в пределах 5-20 МЕ/л.

При наличии гиперхолестеринемии назначают левотироксин, иногда препарат назначается и при отсутствии последней для пробного курса лечения (в расчете на улучшение состояния больного). Иногда врачи ограничиваются наблюдением за больным и назначают лечение при появлении клинических и лабораторных признаков гипотиреоза.

III. Гипотиреодная кома - конечная стадия нелеченного гипотиреоза.

Клиника: гипотермия, брадикардия, артериальная гипотония, гиперкапния, слизистые отеки лица и конечностей (микседема), изменение кожи, симптомы поражения ЦНС (спутанность сознания, заторможенность, ступор или кома). Может наблюдаться задержка мочи или динамическая кишечная непроходимость.

Гипотиреодная кома может развиваться при любой форме гипотиреоза.

Провоцируют развитие комы инфекции, прием транквилизаторов, переохлаждение, травма, кровопотеря, гипоксия, гипогликемия.

Для оказания экстренной помощи за час необходимо ввести дозу левотироксина, соответствующую половине нормального содержания T_4 в крови (500 мкг левотироксина внутривенно). Далее вводят по 100 мкг/сут внутривенно и лечат сопутствующее заболевание.

При вторичном гипотиреозе или АПГС типа II лечение начинают с введения гидрокортизона натрия сулицината (50-100 МЕ внутривенно

струйно до 200 МЕ/сут), так как левотироксин может вызвать острую надпочечную недостаточность.

Гипотиреоз у новорожденных

Для развития ЦНС во внутриутробном периоде и в первые три года жизни тиреоидные гормоны абсолютно необходимы. Их дефицит вызывает задержку психического развития и неврологического напряжения.

Частота гипотиреоза у новорожденных составляет 1:4000 (в 2-3 раза чаще, чем фенилкетонурия).

Физиология щитовидной железы плода

Зачаток щитовидной железы возникает на 3-4 неделе беременности. Железа начинает функционировать на 8-ой неделе беременности (появляется тиреоглобулин в сыворотке плода). На 10-ой неделе щитовидная железа способна захватывать йод. К 12-ой неделе начинается секреция тиреоидных гормонов и запасание коллоидов в фолликулах.

К 36-й неделе концентрация общего и свободного T_4 и свободного T_3 достигают уровня взрослых.

Во время беременности до 50% тиреоидных гормонов у плода представлено материнскими гормонами, прошедшими через плаценту. Материнские гормоны защищают плод от гипотиреоза до родов, хотя не обеспечивают нормальную концентрацию T_4 в крови плода.

При наличии гипотиреоза у беременных женщин (беременность развивается в 0,3%) чаще бывает самопроизвольный выкидыш (50%), а при заместительном лечении левотироксином беременность сохраняется, но у ребенка может наблюдаться задержка психического развития.

Гипотиреоз у плода может быть связан с агенезией или дисгенезией щитовидной железы, наследственными дефектами синтеза тиреоидных гормонов, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы у матери, лечением у нее тиреотоксикоза. Гипотиреоз доказывается определением у плода ТТГ, T_4 или T_3 в пуповинной крови, а лечится инъекциями левотироксина в амниотическую полость (250-500 мкг в неделю).

Физиология щитовидной железы новорожденного

В периоде новорожденности концентрация ТТГ в сыворотке меняется (от 80 МЕ/л через 30 минут после родов до 10 МЕ/л к концу первой недели жизни). Параллельно повышению ТТГ увеличиваются, а затем снижаются уровни общего T_4 и общего T_3 .

Последствием врожденного гипотиреоза является задержка психического развития. Чем раньше выявлен гипотиреоз, тем лучше прогноз (лечение должно быть начато в первые три месяца жизни). Кроме того, может наблюдаться атаксия, нарушение координации, мышечная гипотония, неловкость походки, нейросенсорная тугоухость, косоглазие.

Программы профилактики гипотиреоза

Варианты:

1. "Первый этап - T_4 ; второй этап - ТТГ" сухая проба на фильтрацию (при снижении на 10-20% T_4 - определяют ТТГ). Этот вариант не диагностирует первичный компенсированный гипотиреоз (T_4 общий = N, ТТГ увеличивается).

2. "Только ТТГ" (выявляется компенсированный гипотиреоз).

3. Повторное определение T_4 и ТТГ в разное время после рождения.

При обследовании следует учесть, что у недоношенных детей (их около 5%) может быть низкий уровень общего T_4 при нормальном ТТГ, что обуславливается незрелостью гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и другими признаками.

Этиология

Частота гипотиреоза 1:4000.

Этиология врожденного гипотиреоза

✓ Первичный гипотиреоз:

Дисгенезия щитовидной железы

Аплазия

Гипоплазия

Эктопическая щитовидная железа

Нарушение синтеза, секреции или периферического метаболизма тиреоидных гормонов

Лечение матери радиоактивным йодом

Нефротический синдром

✓ Переходящий первичный гипотиреоз

Применение антигипотиреоидных лекарственных средств для лечения тиреотоксикоза у матери

Дефицит йода у матери

Воздействие избытка йода на плод или новорожденного

Трансплацентарный перенос материнских тиреоблокирующих антител

✓ Вторичный гипотиреоз

Пороки развития головного мозга и черепа

Разрыв ножки гипофиза при родовой травме или асфиксии

Врожденная аплазия гипофиза

✓ Преходящий вторичный гипотиреоз

Клинический диагноз

По клиническим признакам, без определения уровня гормонов диагноз выставляется только в 5% случаев.

Если явные симптомы отмечаются на первой неделе жизни, то можно предположить тяжелый и продолжительный внутриутробный гипотиреоз.

У новорожденных рост и вес при рождении, как правило, нормальные, а костный возраст отстает от паспортного. Три процента детей рождаются переносными.

Симптомы

Снижение аппетита, резкий плач, хриплый голос, сонливость, запоры, гипотермия.

Немногие новорожденные с гипотиреозом имеют характерный внешний вид: одутловатое лицо, слизистые отеки, плоская или впалая переносица, гипертелоризм, увеличение родничков, расхождение швов черепа, макроглоссия, пупочная грыжа, сухая, холодная, мраморная кожа, желтуха (прямая и непрямая гипербилирубинемия); мышечная гипотония, замедление сухожильных рефлексов, галакторея. Задержка роста заметна уже в 3-6 месяцев в сочетании с неврологической симптоматикой.

При вторичном гипотиреозе клиника менее выраженная. Но при пороках развития лицевого черепа (расщелины губы и неба), нистагме, признаках дефицита других аденогипофизарных гормонов (гипогликемия, гипопения, гипоплазия мошонки) - следует заподозрить вторичный гипотиреоз.

Врожденный гипотиреоз сочетается с пороками сердца, синдромом Дауна, трисомией по 18-й хромосоме. Со стороны сердечно-сосудистой системы и ЦНС отмечается брадикардия, уменьшение амплитуды комплексов QRS, при УЗИ иногда находят перикардиальный выпот, увеличение длительности периода изгнания из левого желудочка. На ЭКГ - диффузное замедление ритма, снижение его амплитуды. Удлинение периода вызванных зрительных и слуховых потенциалов.

Лабораторная и инструментальная диагностика врожденного гипотиреоза

✓ Обязательные исследования:

Определение свободного T_4 или расчетного свободного T_4 в сыворотке новорожденного

Определение ТТГ в сыворотке новорожденного

✓ Вспомогательные исследования:

Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой или скинтиграфия железы

УЗИ щитовидной железы

Определение тиреоблокирующих антител в сыворотке матери и новорожденного

Определение уровня тиреоглобулина в сыворотке новорожденного

Рентгенография коленных суставов и стоп для определения костного возраста.

Таблица 23. Дифференциальная диагностика врожденного гипотиреоза

Состояние	Показатели функции щитовидной железы					
	При первичном обследовании		При подтверждении диагноза			
	Общий T ₄	ТТГ	Своб. T ₄	Общий T ₄	ТСГ	ТТГ
Первичный гипотиреоз	снижение	увеличение	снижение	снижение	увеличен или N	увеличение
Компенсированный первичный гипотиреоз	снижение или N	увеличение	N	N	N	увеличение
Переходящий первичный гипотиреоз	снижение	увеличение	N	N	N	N
Вторичный гипотиреоз	снижение		снижение	снижение	увеличен или N	снижение или N

Лечение

1. Быстрее повысить уровень T₄ до нормального (уменьшение осложнений со стороны ЦНС).

Поддержать нормальный уровень T₄ (обеспечить нормальный рост и психическое развитие ребенка).

Таблица 24. Применение препарата левотироксина

Препарат	Возраст	Мкг/кг/сут
Левотироксин в дозах	0-3 мес.	10-14
	3-6 мес.	8-12
	6-12 мес.	6-8
	1-5 лет	4-6
	6-12 лет	3-5
	Более 12 лет	2-4

Уровень T₄ следует поддерживать ближе к верхней границе нормы. При начальной дозе 10-14 мкг/кг/сут уровень общего T₄ нормализуется через неделю. Лечение начинают не дожидаясь результатов лабораторного исследования. Применяют только таблетки левотироксина.

Ведение детей с врожденным гипотиреозом

- ✓ Клиническое и лабораторное обследование (рост, развитие ЦНС, психическое развитие, ТТГ, общий и свободный T₄) через 1-4 недели после начала лечения, каждые 1-2 месяца в течение первого года, каждые 2-3 месяца в течение второго и третьего года

- ✓ Цель обследования и лечения: поддержать уровень общего Т₄ в сыворотке, поддержать уровень ТТГ в сыворотке меньше 10 МЕ/л, не допуская повышения уровня общего Т₄ и тиреотоксикоза
- ✓ Рентгенографическая оценка костного возраста ежегодно
- ✓ Пробы на психомоторное развитие и интеллект: первая - в 1-1,5 года, повторная - в 5 лет, при необходимости раньше

Причины неэффективности лечения

- ✓ Лечение начато слишком поздно
- ✓ Недостаточна начальная доза левотироксина
- ✓ Недостаточны поддерживающие дозы левотироксина

Не соблюдается схема лечения (по вине врача, родителей, больного).

ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Различают доброкачественные и злокачественные опухоли щитовидной железы. К доброкачественным опухолям относится аденома, к злокачественным – рак щитовидной железы.

Аденома щитовидной железы (схема 16) может быть эутиреоидной (гормонально-неактивной) и токсической (гормонально-активной). Причины возникновения их изучены недостаточно. Ведущим клиническим проявлением аденомы щитовидной железы является наличие опухолевидного образования в области шеи, а при гормонально-активной форме – симптомы гипертиреоза.

Рак щитовидной железы встречается чаще всего у женщин. Выделяют папиллярный, фолликулярный и недифференцированный рак.

Одиночный узел в щитовидной железе может быть доброкачественным или злокачественным. Такой ребенок нуждается в углубленном обследовании и индивидуальном лечении.

Алгоритм обследования:

1. Сбор анамнеза

- ✓ Наличие в анамнезе облучения головы или шеи достаточно часто приводит к возникновению опухолей щитовидной железы в зрелом возрасте (7%)

Канцерогенный эффект эквивалентен дозе облучения. Низкие (<2-15 Гр) дозы облучения вызывают рак щитовидной железы в 30% случаев, дозы > 20-120 Гр приводят к гибели клеток до их злокачественного перерождения и не увеличивают риск рака.

- ✓ Быстрый рост узла подтверждает его злокачественную природу
- ✓ Болезненность при пальпации щитовидной железы указывает на неопухолевую природу заболевания

2. Осмотр щитовидной железы

- ✓ Увеличение лимфатических узлов чаще говорит о злокачественном новообразовании, хотя не исключает и доброкачественный процесс в железе
- ✓ Консистенция узлов - мало информативный признак: при злокачественных новообразованиях узлы очень плотные или, наоборот, мягкие, а ответвленные доброкачественные опухоли - плотные
- ✓ Спаянность узла с подлежащими тканями говорит о злокачественном процессе
- ✓ Болезненность при пальпации щитовидной железы и шеи (передняя поверхность) свидетельствует о воспалении

3. Лабораторный мониторинг

- ✓ T_3 и T_4 . Почти у всех больных наблюдается эутиреоз (нормальная концентрация), а иногда встречается тиреотоксикоз, вызываемый гиперфункцией одиночного доброкачественного узла щитовидной железы (например, токсичная аденома щитовидной железы, которая при скintiграфии определяется как горячий узел)
- 2. Кальцитонин. Повышение концентрации кальцитонина свидетельствует о медулярном раке щитовидной железы
- 3. Тиреоглобулин. При папиллярном и фолликулярном раке щитовидной железы он повышен, при медулярном раке щитовидной железы он никогда не возрастает. Этот тест не может быть эффективен для дифференциального диагноза с доброкачественной опухолью. Повышение концентрации тиреоглобулина после операции по поводу злокачественного новообразования щитовидной железы говорит о рецидиве и метастазах.

4. Специальные методы исследования

- ✓ Скintiграфия щитовидной железы - вспомогательный метод, при котором применяются изотопы йода 123, 125, 131. Холодный узел (без изотопа) чаще бывает доброкачественным, горячие узлы почти всегда бывают доброкачественными, такие узлы иногда исчезают при лечении левотироксином, при неэффективности лечение может вызвать тиреотоксикоз. При введении больному ТТГ нормальная ткань визуализируется и помогает отличить узел от неопухолевой природы заболевания (например, односторонняя аплазия щитовидной железы)
- ✓ УЗИ щитовидной железы - дифференцирует кисты (чаще доброкачественные) щитовидной железы от солидных опухолей, но не различает горячие и холодные узлы (если узел холодный и солидный - это чаще злокачественная опухоль). Окончательный диагноз выставить по УЗИ нельзя. УЗИ используют для определения эффективности супрессивной терапии левотироксином и выявления узлов, не определяющихся при физикальном исследовании.
- ✓ Рентгенография: рентгенография шеи может обнаружить мелкозернистые ответвления в щитовидной железе (псаммозные тельца), харак-

терные для папиллярного рака щитовидной железы. Рентгенография легких может обнаружить метастазы

- ✓ Аспирационная биопсия основной метод диагностики новообразований щитовидной железы

Лечение узлов щитовидной железы

При постановке диагноза доброкачественной опухоли можно ограничиться наблюдением.

- ✓ Супрессивная терапия левотироксином - позволяет затормозить рост узла и вызвать его регрессию при доброкачественной этиологии опухоли и некоторых форм дифференцированного рака. Для этого уровень ТТГ должен быть ниже нормы (злокачественная опухоль не откликается на лечение). Дозы левотироксина несколько выше, чем при заместительной терапии. Длительность лечения более 3 месяцев. Успешное лечение - это уменьшение узла более 50% от объема. В случае хорошего эффекта - лечение продолжают, нет - рекомендуется удалить узел. Размеры узла определяются при помощи линейки или по УЗИ, полное подавление секреции ТТГ - по концентрации T_4 и ТТГ и отсутствию прироста концентрации ТТГ в стимуляционной пробе с тиролиберином.

Показания к хирургическому лечению:

- ✓ Солидный холодный узел щитовидной железы в сочетании с облучением щитовидной железы в раннем детстве
- ✓ Молодой возраст (младше 20 лет)
- ✓ Недавно начавшийся быстрый рост узла.

У детей раннего возраста рекомендуется удаление солидных холодных и многих горячих узлов без предварительной аспирационной биопсии.

Алгоритм лечения опухолей щитовидной железы

- ✓ Тиреоэктомиа, субтотальная резекция щитовидной железы
- ✓ Удаление пораженных лимфоузлов
- ✓ Разрушение остаточной ткани щитовидной железы с помощью ^{131}I
- ✓ Определение уровня тиреоглобулина после операции
- ✓ Супрессивная послеоперационная терапия левотироксином

Наблюдение:

- ✓ Определение тиреоглобулина через 6-12 месяцев
- ✓ Рентгенография грудной клетки (ежегодно)
- ✓ Обзорная сцинтиграфия ^{131}I 1 раз в 3-5 лет (при повышении тиреоглобулина - чаще)

Рак щитовидной железы (схема 17)

Риск развития рака щитовидной железы у больных моложе 21 года выше, чем у больных старшего возраста.

В случае одиночного узла щитовидной железы - риск рака до 30%. У облученных детей риск возрастает в 53 раза (независимо от дозы). Рак у детей менее агрессивен и смертность от него ниже, чем у взрослых.

Классификация узлов щитовидной железы

Неопухоловые: киста, абсцесс, п/о тиреоидит, хронический лимфадитарный тиреоидит, аплазия одной доли щитовидной железы, киста папиллярной железы.

Доброкачественные новообразования: аденома (макро- и микрофолликулярная), трабекулярная-эмбриональная, тубулярная-фетальная, папиллярная, из клеток Гюртле, тератома (чаще у новорожденных)

Злокачественные новообразования: рак: папиллярный, фолликулярный - 10-15%, папиллярно-фолликулярный (наиболее часто), плоскоклеточный, медулярный $\leq 7\%$ (менее благоприятный), недифференцированный - $\leq 10\%$ (чаще у пожилых)

Другие злокачественные новообразования: лимфосаркома, метастазы в щитовидной железе.

Единственный надежный метод диагностики - аспирационная биопсия, при подозрении на злокачественную природу рекомендуется хирургическое вмешательство.

Основные этапы диагностики опухолей щитовидной железы

Доклинический этап диагностики опухолей щитовидной железы подразумевает тщательное исследование ее состояния во время профилактических осмотров и при курации больных с различными заболеваниями.

Анамнез. При опросе больного следует обратить внимание на жалобы на затрудненное глотание, изменение тембра голоса, кашель, появление опухолевидного образования на шее; уточнить время появления и возможные причины зоба, характер его развития, проводимое исследование и лечение, наличие признаков сдавливания органов шеи, симптомов нарушения функции щитовидной железы; выяснить температуру тела во время появления зоба. Важное значение имеют место жительства больного, применяемое им лечение, которое может изменить функцию щитовидной железы или спровоцировать развитие зоба, ускорение его роста, появление слабости, исхудание, дисфагию. Возможно наличие длительного "зобного" анамнеза. Так, иногда период от возникновения до появления признаков малигнизации составляет от 5 до 20 лет и более.

При объективном исследовании определяется наличие зоба, степень увеличения щитовидной железы. Пальпация железы позволяет подтвердить или исключить диагноз зоба, уточнить его объем, консистенцию, плотность, выявить пульсацию. При наличии узлового зоба уточняется количество узлов, их локализация, форма границы. Размеры, однородность, консистенция, связь с соседними органами и тканями, регионарными лимфатическими узлами. Выявление шумов при аускультации

области щитовидной железы подтверждает гиперфункции органа. Обращается внимание на характер увеличения и уплотнения железы (вся железа или одна ее доля).

Теплая, влажная кожа, дрожание рук и тахикардия свидетельствуют в пользу токсического зоба. Наличие холодной, сухой кожи с восковой бледностью, отеком и брадикардией позволяет заподозрить гипотиреоз.

Для выявления метастазов рака щитовидной железы исследуются регионарные лимфатические узлы, состояние органов движения и опоры, нервной системы.

Дополнительные исследования предусматривают использование клинических, лабораторных, инструментальных методов.

При сканировании щитовидной железы в случае опухоли обнаруживается поглощение селенметионина и отсутствие поглощения ^{131}I ; при цитологическом исследовании выявляются атипичные полиморфные клетки. При пневмотиреоидграфии получают изображение опухолевого узла; при артериографии обнаруживают клинически неопределяемую опухоль диаметром до 5 мм и ее метастазы, компьютерной томографии – опухоль небольших размеров, метастазы в регионарные лимфатические узлы; тиреолимфографии – визуализацию пораженного участка. Ультразвуковая эхография позволяет дифференцировать солидные и кистозные опухоли размером 2 – 3 см, термография – выявить наличие "горячей" зоны в области локализации рака.

Диагностика аденомы щитовидной железы проводится на основании клинических и лабораторных данных. Рак щитовидной железы следует дифференцировать с подострым и аутоиммунным тиреоидитом, узловым зобом, аденомой щитовидной железы, туберкулезом, сифилисом, метастазами опухолей.

Таблица 25. Дифференциальная диагностика рака щитовидной железы и аутоиммунного тиреоидита (зоба Хасимото)

Признаки	Рак щитовидной железы	Аутоиммунный тиреоидит (зоб Хасимото)
Быстрый рост узлового зоба с увеличением плотности и изменением контуров щитовидной железы	Наблюдается часто	Отсутствует
Уменьшение звучности, осиплость голоса	Может наблюдаться при выраженных формах	Отсутствует
Симптомы гипотиреоза	Отсутствуют	Наблюдается
Одностороннее увеличение, плотность, бугристость, умеренная болезненность,	Наблюдается	Наблюдается часто

Признаки	Рак щитовидной железы	Аутоиммунный тиреоидит (зоб Хашимото)
нечеткость контуров щитовидной железы		
Двустороннее увеличение, плотно-эластическая консистенция, гладкая или дольчатая поверхность, нормальная подвижность щитовидной железы	Отсутствует	Наблюдается
Смещение трахеи	Наблюдается часто при выраженных формах	Отсутствует
Асимметричность силуэта щитовидной железы на сканограмме, неравномерное накопление изотопа, наличие "холодных" узлов, поглощающих ⁷⁵ Se-метионин	Наблюдается	Отсутствует
Мозаичность рисунка щитовидной железы на сканограмме	Отсутствует	Наблюдается
Значительное повышение титра анти-тиреоидных антител	Отсутствует или умеренно выражено	Наблюдается
Прерывистость, нечеткость контуров ткани щитовидной железы при тиреолимфографии, скопление контраста в виде "озер"	Наблюдается	Отсутствует
Симметричность долей щитовидной железы, усиление рисунка в субкапсулярной зоне при тиреолимфографии	Отсутствует	Наблюдается
Лимфо- и плазмочитарная инфильтрация при цитологическом исследовании	Отсутствует	Наблюдается
Уменьшение зоба и снижение его плотности при проведении дексаметазоновой пробы	Отсутствует	Наблюдается

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Гиперпаратиреоз (схема 18) и гипопаратиреоз (схема 19)

Парашитовидные железы (ПЩЖ) появляются на 5-6 неделе внутриутробного развития из энтодермального эпителия III и IV жаберных карманов.

На 7-8 неделе образовавшиеся эпителиальные почки отщуровываются от участка своего возникновения и присоединяются к задней поверхности боковых долей щитовидных желез. В них врастает окружающая мезенхима с капиллярами, из которых образуется капсула железы.

Функциональная активность ПЩЖ во внутриутробном периоде способствует сохранению гомеостаза кальция независимо от колебаний минерального обмена матери. Существенно повышается активность

ПЩЖ к последним неделям внутриутробного периода и в первые дни жизни.

Во внутриутробном периоде в ткани железы обнаруживаются эпителиальные клетки только одного типа - главные клетки.

Во втором полугодии жизни уменьшается размер главных клеток, а первые оксифильные клетки появляются в околоткановидных железах после 6-7 лет. К 11 годам в ткани железы появляется возрастающее количество жировых клеток.

Таким образом, у детей раннего возраста ПЩЖ имеют гистологические особенности:

- отсутствуют оксифильные клетки

- соединительнотканые перегородки между эпителиальными клетками тонкие (исчезают к пубертатному периоду), не содержат жировой ткани.

Масса паренхимы ПЩЖ:

- у новорожденного - 5 мг

- к 10 годам - 40 мг

- у взрослого - 75-85 мг (данные, когда имеется 4 и более ПЩЖ).

Постнатальное развитие ПЩЖ рассматривается как медленно прогрессирующая инволюция.

Максимальная функциональная активность ПЩЖ относится к перинатальному периоду и первому-второму годам жизни ребенка, что связано с максимальной активностью остеогенеза и напряженностью фосфорно-кальциевого обмена.

В железах происходит синтез паратгормона (ПТГ), который вместе с витамином D участвует в регуляции фосфорно-кальциевого обмена.

ПТГ (независимо от витамина D) ингибирует реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах, способствует выведению их с мочой.

Снижение функции ПЩЖ (аплазия, родовая травма, гиперкальциемия матери) приводит к гипокальциемии и гиперфосфатемии. Клинически это характеризуется повышением нервно-мышечной возбудимости (спазмофилия). Спазмофилия выявляется при механическом раздражении и с помощью гальванического тока.

Гиперпаратиреондизм сопровождается гиперкальциемией с развитием нефрокальциноза и остеодистрофии и является вторичным синдромом при рахите.

По своим физиологическим механизмам ПЩЖ является антагонистом тиреокальцитонина щитовидной железы.

Этот антагонизм обеспечивает содружественное участие обоих гормонов в регуляции баланса кальция и перемодулирование костной ткани.

Активация ПЩЖ возникает в ответ на снижение уровня ионизированного кальция в крови.

ПТ влияет на баланс кальция и через изменение метаболизма витамина D - способствует образованию 1,25-дигидрооксиколекальциферола (наиболее активный дериват витамина D).

Кальциевое голодание или нарушение всасывания витамина D (основа рахита у детей) всегда сопровождается гиперплазией ПЩЖ и функциональными проявлениями гиперпаратиреозидизма, что является нормальной регуляторной реакцией и не считается заболеванием ПЩЖ.

При заболеваниях ПЩЖ может возникнуть состояние повышенной функции - гиперпаратиреоз или сниженной функции - гипопаратиреоз.

Методы исследования ПЩЖ:

1. Прямой:

- радиоиммунологическое определение ПТГ в сыворотке крови ($N = 0,3-0,8$ нг/мл).

2. Косвенные:

- исследование уровня ионизированного кальция в сыворотке крови ($N = 1,35-1,55$ ммоль/л, или 5,4-6,2 мг/100 мл)

- исследование уровня общего кальция и фосфора в сыворотке крови (гипопаратиреоз - кальций понижен до 1,0-1,2 ммоль/л, фосфор повышен до 3,2-3,9 ммоль/л; гиперпаратиреоз - увеличение кальция в сыворотке до 3-4 ммоль/л, снижение фосфора до 0,8 ммоль/л)

- исследование уровня кальция и фосфора в моче (обратные их содержанию в крови: гипопаратиреоз - Ca_{24} - N или снижен, P_{24} - снижен; гиперпаратиреоз - Ca_{24} - значительно увеличен, P_{24} - значительно снижен).

3. Функциональные:

- внутривенное введение $CaCl_2$

- назначение средств типа комплексонов (например, этилендиаминтетрауксусная кислота и др.)

- ПТГ

- ГК надпочечников.

При всех этих пробах добиваются изменения уровня кальция в крови и исследуют реакцию ПЩЖ на эти изменения.

Клиническая картина изменения активности ПЩЖ включает:

- симптоматику со стороны нервно-мышечной возбудимости

- симптоматику со стороны костной системы (кости, зубы)

- симптоматику со стороны кожи и ее придатков.

Заболевания паразитовидных желез относятся к редким эндокринным заболеваниям. Клинические проявления их, особенно гиперпаратиреоза, весьма разнообразны, что представляет известные трудности для диагностики, а следовательно, и для своевременного лечения. Этим и объясняется тот факт, что гиперпаратиреоз зачастую длительное время протекает под "маской" почечнокаменной болезни, язвенной болезни желудка и других заболеваний внутренних органов.

Недостаточность ПЩЖ проявляется

- симптоматикой со стороны ногтей, волос, зубов (трофические нарушения)
- при врожденном гипопаратиреозе - нарушается формирование костей (раннее возникновение остеомаляции)
- повышение вегетативной лабильности и возбудимости (пилороспазм, диарея, тахикардия)
- повышение нервно-мышечной возбудимости (положительные симптомы Хвостека, Труссо, Эрба)
- симптомы, появляющиеся остро, чаще ночью, требующие неотложной помощи (тонические судороги, ларингоспазм), провоцируются в том числе испугом, вплоть до потери сознания.

Гиперпаратиреоз проявляется:

- выраженной мышечной слабостью
- запорами
- болями в костях (нередко возникают переломы костей в местах участков разрежения в виде кист на рентгене)
- в мягких тканях возможно образование кальцинатов

К заболеваниям паразитовидных желез относят:

Первичный гиперпаратиреоз

- самая частая причина гиперкальциемии. Распространенность 0,05-0,1%.

Этиология

1. Аденомы паразитовидных желез, одиночные или множественные (у 80-85% больных).
2. Гиперплазия паразитовидных желез (у 15-20% больных).

Гипопаратиреоз (дефицит паратиреоидного гормона - ПТГ- паратормона).

1. Послеоперационный (повреждение или удаление ПЩЖ при хирургических вмешательствах, в результате стресса, вызванного операцией: частичный или преходящий)

2. Идеопатический (спорадические или наследственные случаи).

Диагностические критерии:

Отсутствует или низкий уровень ПТГ в сыворотке, повышение уровня кальция после введения ПТГ; гиперфосфатемия, снижение остеокальцина и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ при нормальном уровне $25(\text{OH})\text{D}_3$. У нелеченных больных снижение экскреции кальция.

Наследственный гипопаратиреоз чаще является компонентом аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПГС) типа 1, включающий кроме него - генерализованный гранулематозный кандидоз (кандидоз кожи и слизистых), первичную надпочечниковую недостаточность. Реже встречаются компоненты : первичный гипопаратиреоз, первичный

гипогонадизм, хронический активный гепатит, синдром нарушенного наследования и т.д. АПГС I типа возникает уже в грудном возрасте. Первое его проявление - кандидоз. Аутоантитела к ПТГ обнаруживаются в 30% случаев.

Другие формы гипопаратиреоза

- гипопаратиреоз - при идеопатическом и вторичном (в результате повторных переливаний крови) гемохроматозе. В ПЩЖ обнаруживают отложение железа, деструкцию, фиброз

- гипопаратиреоз при болезни Вильсона - отложение меди в ПЩЖ

- при ХПН отложение алюминия в ПЩЖ может привести к частичному или полному дефициту ПТГ

- дефицит ПТГ может развиваться после лечения тиреотоксикоза ¹³¹I. Здесь гипокальциемия преходящая, ее надо дифференцировать с гипокальциемией при синдроме голодных костей (после хирургического лечения гиперпаратиреоза или случайного удаления ПЩЖ при хирургическом лечении тиреотоксикоза)

- гипопаратиреоз вследствие поражения ПЩЖ при гранулематозах и их разрушение метастазами.

- гипопаратиреоз при повышении уровня магния в сыворотке, приводящее к подавлению секреции ПТГ и гипокальциемии.

Поздняя гипокальциемия новорожденных вызывается в том числе и гипопаратиреозом.

Изолированный идеопатический гипопаратиреоз - обычно спорадическое, реже - семейное заболевание с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным наследованием. Развивается в любом возрасте. Аутоантитела к ПТГ отсутствуют. Обусловлен дефектами синтеза или секреции ПТГ.

Идеопатический гипопаратиреоз - редкое заболевание новорожденных. Оно является компонентом нескольких наследственных синдромов (Кирнса-Сейра, Кенни, Ди Джорджи, Кенни и др.):

- синдром Кирнса-Сейра - гипопаратиреоз сочетается с пигментным ретинитом, офтальмоплегией, атаксией, атриовентрикулярной блокадой, миопатией

- синдром Кенни - гипопаратиреоз сочетается с задержкой роста и сужением костно-мозговых полостей длинных трубчатых костей

- синдром Ди Джорджи - врожденная дискинезия паращитовидных желез. Аплазия или дисплазия паращитовидных желез и дисплазия тимуса обусловлена нарушением эмбриогенеза третьего и четвертого глоточных карманов. Больные обычно погибают в детском возрасте.

Преходящий гипопаратиреоз новорожденных - встречается часто и вызван гипокальциемией у матери (причиной может быть гиперпаратиреоз у матери). Наличие гипокальциемии у новорожденного в сочета-

нии с гиперфосфатемией обязует проверить уровень кальция и ПТГ в сыворотке матери.

Гипокальциемии у грудных детей и детей младшего возраста, вызванных гипопаратиреозом, характеризуются гипокальциемией и гиперфосфатемией на фоне пониженного уровня ПТГ в сыворотке.

Врожденные нарушения обычно проявляются в грудном и раннем детском возрасте, а приобретенные - в более позднем возрасте. Гипопаратиреоз обнаруживают при выяснении причин гипокальциемии. Иногда он выявляется при обследовании детей с наследственными синдромами.

Таблица 26. Заболевания, сопровождающиеся дефицитом ПТГ

Заболевание	Патология паращитовидных желез	Возраст проявления болезни	Сопутствующие заболевания, тип наследования
Преколящий гипопаратиреоз новорожденных	Подавление секреции ПТГ	2-10 дней	Гиперкальциемия у матери
Изолированный идиопатический гипопаратиреоз	Дефект синтеза прогессина или секреции ПТГ	Любой	Обычно спорадический. Семейные формы наследуются аутосомно-рецессивно, а-доминантно или сцеплено с X-хромосомой
Синдром Ди Джорджи	Агенезия или дисгенезия	0-1 месяц	Агенезия или дисгенезия тимуса, ВПС. Большинство случаев спорадические
АГПС типа I	Аутоиммунное разрушение	3 года	Первичная надпочечниковая недостаточность, хронической генерализованный гранулематозный кандидоз кожи и слизистых, гипотиреоз, первичный гипогонадизм. Заболевание имеет семейный характер. Генетическая предрасположенность обусловлена мутациями генов на 21-й хромосоме
Гемокроматоз	Отложение железа	15 лет	Талассемия
Подострый гипопаратиреоз	Повреждение или ишемический некроз	10 лет	Тиреоэктомиа
Гипомагниемия	Подавление секреции ПТГ и резистентность к ПТГ	Любой	Хроническая диарея, врожденные и приобретенные заболевания ЖКТ или почек

Синдромы резистентности к ПТГ

Эти наследственные синдромы проявляются в возрасте 1-5 лет.

Псевдогипопаратиреоз

- синдромы резистентности к ПТГ, при которых на фоне повышенного уровня ПТГ наблюдается гипокальциемия и гиперфосфатемия. Нормализация уровня кальция обычно приводит к снижению уровня ПТГ, но не устраняет резистентность тканей-мишеней к ПТГ.

1. Псевдогипопаратиреоз типа Ia, типа Ib, типа Ic, типа II.

Лечение

Применение препаратов кальция и витамина D.

Цель: предотвращение эпилептических припадков у новорожденных, тетании и парестезии у детей старшего возраста.

Показания к лечению:

- новорожденные: уровень общего кальция менее 1,88 ммоль/л; свободного кальция менее 0,7 ммоль/л

- грудные дети и дети младшего возраста: общий кальций менее 2,0-2,2 ммоль/л

Препараты кальция:

- при острой гипокальциемии, которая угрожает жизни - кальций в/в (быстрая инфузия может привести к аритмии, а попадание кальция под кожу вызывает некроз.

- струйно 10% CaCl_2 - 0,1 мл/кг или 10% кальция глюконат 0,3 мл/кг - можно по неотложным показаниям при нарушении сердечной деятельности.

В других случаях: 10% CaCl_2 2-5 мл/кг/сут в/в (20-50 мг/кг/сут по Ca) - медленно и осторожно в периферийные вены; в центральные вены - разводят на 0,9% NaCl или 5% глюкозы.

Хроническая гипокальциемия - препараты кальция внутрь (при отсутствии судорог или тетании).

Для грудных детей и детей младшего возраста - кальций глюконат в виде сиропа 5 мл/кг/сут (1/5 мг/кг/сут на Ca) в 4-6 приемов. Большие дозы вызывают диарею.

Детям старшего возраста - кальций глюконат, кальций карбонат, кальций лактат - таблетки в пересчете на Ca - 50 мг/кг/сут.

Препараты витамина D - используются при лечении легкой или умеренной хронической гипокальциемии. Эргокальциферол, холекальциферол, дигидротрахистерол - применяются редко из-за низкой активности, медленного наступления эффекта, длительного действия, опасной стойкой гиперкальциемии при передозировке.

Препарат выбора: кальцитриол 1,25 (ОН)₂D₃

Эффект наступает через 1-2 суток и продолжается 2-3 суток.

Доза 0,25-1 мкг/сут, в 2 приема (доза корректируется до достижения нормокальциемии).

Уровень кальция в сыворотке нужно поддерживать постоянно (профилактика мочекаменной болезни).

Для уменьшения потерь кальция с мочой назначают хлортиазид или гидрохлортиазид.

Основные этапы диагностики гипопаратиреоза

Анамнез. В процессе опроса больных следует обратить внимание на наличие жалоб, свидетельствующих о гипопаратиреозе, в частности - приступы судорог. При этом необходимо выяснить их частоту и дли-

тельность, локализацию, распространенность, клинические особенности, причины, способствующие их возникновению, а также наличие предвестников судорог.

К проявлениям гипопаратиреоза относятся также повышенная утомляемость, слабость, парестезии и боль в конечностях, поясничной и крестцовой области, позвоночнике, скованность, чувство тяжести во всем теле, подергивание групп мышц, повышенная чувствительность к холоду, головная боль, снижение памяти, боль в области сердца, живота, диспепсические явления, сухость кожи, выпадение зубов.

В процессе сбора анамнеза выясняются причины возникновения заболевания. Симптомы повышенной нервно-мышечной возбудимости могут появиться через несколько часов после струмэктомии или спустя 1 – 2 недели после нее.

Далее уточняется динамика заболевания, возможное наличие латентной тетании, выясняются факторы, способствующие развитию тетании. При наличии в анамнезе струмэктомии проводится опрос по системам для выявления возможного гипотиреоза (зябкость, сонливость, запор, снижение памяти и др.). Уточняются другие возможные причины гипокальциемии. Если больной получал ранее какое-либо лечение, следует выяснить какие именно лекарственные средства он применял, их эффективность.

Объективное исследование. Обращается внимание на состояние кожи и ее придатков (бледность, сухость кожи, выпадение и ломкость волос, потускнение ногтей). Проверяются симптомы, свидетельствующие о состоянии нервно-мышечной возбудимости (Хвостека, Труссо). Затем исследуется состояние сердечнососудистой, дыхательной, пищеварительной систем. Особое внимание следует обращать на нервно-психическую деятельность, эмоциональное состояние, настроение – при гипопаратиреозе часто отмечаются эмоциональная неустойчивость, подавленность настроения. Выясняется наличие симптомов гипотиреоза, пареза голосовых связок, проявлений аутоиммунных заболеваний, нарушений менструального цикла и симптомов гипокортицизма.

Дополнительные исследования. Наряду с общими клиническими исследованиями у больных с гипопаратиреозом определяют уровень кальция и неорганического фосфора в крови, содержание кальция и фосфора в моче. Нарушение кальциево-фосфорного обмена является характерным проявлением гипопаратиреоза. При легкой форме гипопаратиреоза исследование уровня кальция в крови и моче не позволяет сделать заключение о заболевании, в этом случае применяется провоцирующая

гипокальциемию проба с эстрадиола бензоатом или проба с паратиринном с исследованием клиренса фосфора.

Определенную информацию о наличии гипопаратиреоза дает электрокардиография (удлинение интервала S – T, изменение зубца P и комплекса QRS, наличие участков ишемии).

Решающими признаками гипопаратиреоза являются приступы судорог, гипокальциемия и гипокальциурия.

Таблица 27. Дифференциальная диагностика гипопаратиреоза и эпилепсии

Признаки	Гипопаратиреоз	Эпилепсия
Струмэктомия, паратиреоидэктомия, радиойодтерапия в анамнезе	Имеется	Отсутствует
Травмы, органические заболевания мозга в анамнезе, наследственная предрасположенность	Отсутствуют	Имеются
Особенности судорожного припадка: Развитие судорог Аура Характер	Постепенное Отсутствует Тонический	Внезапное Имеется Вначале тонический, затем клонический
Признаки повышения нервно-мышечной возбудимости (симптомы Хвостека, Труссо)	Имеются	Отсутствуют
Сознание в межприступный период	Ясное	Эпилептическое слабоумие
Уровень кальция в крови	Пониженный	Нормальный
Положительный эффект от применения препаратов кальция	Имеется	Отсутствует

Алгоритм лечения при гипопаратиреозе

Купирование приступа тетании

1. Внутривенное введение 10 – 20 мл 10 % раствора кальция хлорида

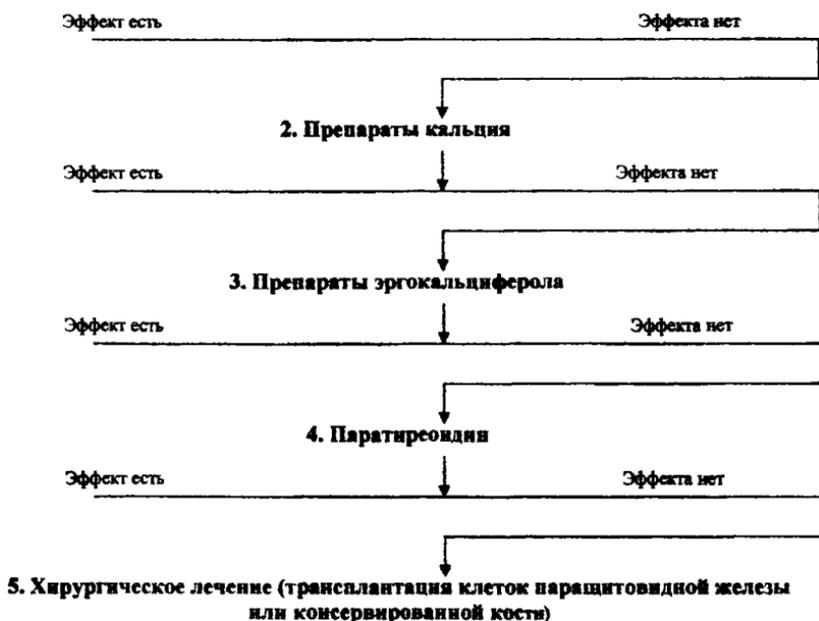
Эффект есть

Эффекта нет

2. Паратиреоидин – 2 – 4 мл внутримышечно

Лечение в межприступный период

1. Диета, богатая кальцием и эргокальциферолом (витамином Д)



Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ)

ПГПТ - наиболее частая причина гиперкальциемии. Патология, наиболее характерная для взрослых. Пик заболеваемости приходится на 60-70 лет. Распространенность - 0,05-0,1% (женщины : мужчины = 4 : 1).

Этиология

1. Аденомы паращитовидных желез (одиночные или множественные, у 80-85% больных).
2. Гиперплазия паращитовидных желез (до 20% больных).
3. Рак паращитовидных желез (до 1% случаев).

Эта патология (особенно 1, 2) может быть как спорадическим заболеванием, так и семейным (с аутосомно-доминантным наследованием).

Патогенез

При этой патологии нарушается механизм подавления секреции ПТГ в ответ на гиперкальциемию. Порог чувствительности к кальцию при этих состояниях повышен в сравнении с нормой или вообще отсутствует. Как следствие - клетки секретируют повышенное количество ПТГ. ПТГ ускоряет резорбцию костной ткани и усиливает вымывание кальция из костей и приводит к гиперкальциемии. Кроме того, ПТГ снижает резорбцию фосфата в почках, что приводит к фосфатурии и гипофосфатемии. Усиливается канальцевая реабсорбция кальция, но этот эффект ПТГ нивелируется повышением клубочковой фильтрации кальция. Вследствие гиперкальциемии увеличивается экскреция кальция с мочой.

Избыток ПТТ и гипофосфатемия увеличивают синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почечных канальцах, что усиливает всасывание кальция в кишечнике, приводящее к еще более выраженной гиперкальциемии (у 40-60% больных).

Клинические проявления первичного гиперпаратиреоза

Со стороны ЦНС: утомляемость, слабость, головная боль, депрессия, нарушение памяти, деменция, психоз, кома.

Со стороны мышц и суставов: миопатия, подагра, псевдоподагра, хондрокальциноз, эрозивный гастрит.

Глаза: катаракта, отложения кальция в поверхностных слоях роговицы и передней пограничной пластинки.

Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертензия, аритмии, обызвествления сердца и сосудов.

Со стороны ЖКТ: язвенная болезнь (преимущественно 12-перстной кишки), желудочно-пищеводный рефлюкс, желчекаменная болезнь, запор.

Почки: полиурия и жажда, снижение концентрационной способности почек, мочекаменная болезнь, нефрокальциноз, почечный канальцевый ацидоз.

Скелет: остеопороз, костные кисты, бурые опухоли, остеосклероз, остеомаляция.

Прочие проявления: анемия, лихорадка.

В 50% случаев заболевание может быть бессимптомным. У молодых больных клиническая картина не соответствует тяжести гиперкальциемии.

Тяжелые поражения костей (фиброзно-кистозный остит, замещение кроветворной ткани костного мозга соединительной тканью) в настоящее время встречаются реже и чаще у больных с почечной недостаточностью.

Для подтверждения диагноза показано:

- биопсия костной ткани (истончение компактного вещества трубчатых костей, кисти, бурые опухоли: очаги замещения костной ткани фиброзной тканью с большим количеством остеокластов и макрофагов, нагруженных гемосидерином).

У 1/3 больных выявляется остеопения.

- денситометрия костей - снижение плотности костной ткани (увеличен риск переломов)

- повышение активности щелочной фосфатазы и уровня остеокальциотонина

- наличие мочекаменной болезни или нефрокальциноза (40-50% больных), наличие артериальной гипертонии.

Лабораторная диагностика

Осложнения: синдром голодных костей, стойкий гипопаратиреоз, повреждение возвратного гортанного нерва.

Паллиативное лечение: при гиперплазии или аденоме одной железы удаляют только пораженную железу, проводят биопсию, исследуют замороженные срезы.

Другие инвазивные методы лечения:

- введение рентгенконтрастных средств в артерии, питающие парашитовидные железы
- чрезкожное введение этанола в аденому парашитовидных желез под контролем УЗИ.

Медикаментозное лечение назначают после безуспешной операции или отказе от нее.

- назначают фосфаты (в пересчете на фосфор) в дозах 0,5-3 г/сут. Противопоказано при: почечной недостаточности, концентрации общего кальция в сыворотке более 3 ммоль/л, дегидратации. Нередко введение фосфатов повышает уровень ПТГ и может привести к образованию почечных камней из фосфата кальция

- эстрогены в сочетании с прогестагенами (у женщин с первичным гиперпаратиреозом в постменопаузе)

- дифосфолаты (подавляют резорбцию кости). Внутривенное введение памидроната натрия (60-90 лет) нормализует уровень кальция на срок до нескольких недель.

Первичный гиперпаратиреоз у детей встречается редко. Наиболее частая причина у детей, приводящая к этой патологии - гиперплазия, которая наблюдается при тяжелом гиперпаратиреозе новорожденных и МЭН типов I и IIa.

Патогенетические и биохимические признаки заболевания те же. Лечение ПТГТ и тяжелого гиперпаратиреоза новорожденных - хирургическое (радикальное и паллиативное).

Вторичный гиперпаратиреоз

Если остеомалация обусловлена приобретенной резистентностью к ПТГ, то гипокальциемия сопровождается повышением уровня ПТГ, то есть вторичным гипопаратиреозом.

Вторичный гиперпаратиреоз может наблюдаться тогда, когда витамин D не стимулирует или недостаточно стимулирует резорбцию костной ткани.

При дефиците витамина D всегда отмечается гипофосфатемия (что дифференцируют с гипопаратиреозом и нарушениями, обусловленными резистентностью к ПТГ).

Заболевания, сопровождающиеся вторичным гиперпаратиреозом:

- феохромоцитомы щитовидной железы
- почечная недостаточность

- рахит и остеомаляция, вызванные витамином D
- х-сцепленный гипофосфатемический рахит
- псевдогипопаратиреоз типов Ia, Ib, Ic.

Вторичный гиперпаратиреоз сопровождается гипокальциемией. Хроническая гипокальциемия и резистентность к ПТГ приводят к его гиперсекреции и обратной гиперплазии паращитовидных желез. При тяжелой почечной недостаточности и уремии вторичный гиперпаратиреоз может вызвать гиперкальциемию. Вторичный гиперпаратиреоз с гиперкальциемией встречается при длительном лечении х-сцепленного гипофосфатемического рахита препаратами фосфора и витамина D.

Основные этапы диагностики гиперпаратиреоза

При длительном течении и малоэффективном лечении полиартрита, радикулита, почечно-каменной болезни, несахарного диабета, язвенной болезни желудка, злокачественных новообразований костей необходимо учитывать возможность наличия гиперпаратиреоза.

Анамнез. Для гиперпаратиреоза характерны жалобы на слабость, боль в костях, выпадение здоровых зубов, снижение массы тела, полидипсию, полиурию, спонтанные переломы костей, анорексию, метеоризм, астению, адинамию, депрессию, раздражительность, сонливость, апатию, утомляемость. Обращается внимание на длительность течения заболевания, выясняются особенности его течения, причины обострения, оценивается эффективность проводимой терапии.

Объективное исследование. Общее состояние больных гиперпаратиреозом чаще всего тяжелое, положение в постели вынужденное, иногда определяется деформация черепа, грудной клетки, позвоночника. Характерны утиная походка, пониженный тургор мышц.

При исследовании функционального состояния органов кровообращения обращается внимание на брадикардию, артериальную гипертензию, укорочение интервала S – T на ЭКГ, отложение кальция в сосудах. Во время исследования органов пищеварения можно выявить гастродуоденит, язвенную болезнь, панкреатит, гепатит, наличие слюнных камней.

Почти у каждого больного гиперпаратиреозом отмечаются нарушения функции почек в виде почечной колики, полиурии, гипо- и изостенурии.

Изменения в нервно-психической сфере проявляются депрессией, понижением памяти, мышечной слабостью, атрофией мышц, снижением сухожильных рефлексов.

Дополнительные исследования. У больных гиперпаратиреозом на рентгенограмме определяется остеопороз, субperiosteальная резорбция костей, остеосклероз в сочетании с обызвествлением мягких тканей, эпюлисы, кисты костей, нефролитиаз. Аденому паращитовидных желез можно выявить с помощью ангиографии.

Диагноз гиперпаратиреоза подтверждается обнаружением гиперкальциемии, гипофосфатемии, повышением уровня паратиринина.

Дифференцировать гиперпаратиреоз следует с миеломной и почечно-каменной болезнью, гормональным остеопорозом, опухолью (саркомой) Юинга, деформирующим остозом (болезнью Педжета), метастатической карциномой костей, болезнью Олбрайта (фиброзной остеодисплазией), а также с заболеваниями, сопровождающимися полиурией, гиперкальциемией и гиперкальциурией.

Лечение

Вторичный гиперпаратиреоз проходит после излечения основного заболевания. Медикаментозное лечение может быть назначено лицам старше 50 лет с умеренной гиперкальциемией, нормальным или незначительным снижением массы костей и нормальной или незначительно нарушенной функцией почек.

Инъекции больших количеств рентгеноконтрастных средств в артерии, питающие ПЩЖ.

Прогноз:

При пограничных состояниях (рахит, спазмофилия) - благоприятный.

При первичном или вторичном гиперпаратиреозе зависит от степени тяжести, характера поражения, выбранного метода лечения и возраста больного.

БОЛЕЗНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Болезни поджелудочной железы (ПЖ) могут быть врожденными и приобретенными. При этом, приобретенные заболевания (например, панкреатиты) нередко развиваются на фоне врожденных аномалий ПЖ или метаболических особенностей генетически детерминированного характера.

Врожденные и наследственные болезни ПЖ могут быть связаны с морфологическими аномалиями (эктопия ПЖ, аннулярная железа с наличием дуоденального стеноза или без такового, разделенная ПЖ) или ферментативными дефицитами (изолированная врожденная недостаточность липазы, амилазы, изолированный дефицит трипсинагена и кишечная энтеропептидазная недостаточность). Генерализованная врожденная экзокринная панкреатическая недостаточность наблюдается при муковисцидозе и синдроме Швахмана-Даймонда

Приобретенные болезни ПЖ представлены острым и хроническим панкреатитами, различного происхождения, а также травматическими поврежденными и состояниями после резекции органа.

Выраженная недостаточность экзокринной функции ПЖ с выпадением преимущественно липазной активности проявляется непереваренным частым, обильным стулом с характерным жирным блеском и свое-

образным запахом. Описанная картина характерна для таких тяжелых заболеваний как муковисцидоз, синдром Швахмана-Даймонда и врожденная липазная недостаточность. В то же время умеренная или незначительная панкреатическая недостаточность может сопровождать многие гастроэнтерологические заболевания, например, целиакию, может быть симптомом хронического панкреатита и часто выявляется лишь при проведении специального обследования.

С целью оценки экзокринной функции ПЖ применяются *прямые* (зондовые) и *косвенные* (беззондовые) методы. *Прямые* методы связаны с непосредственным определением активности ферментов в дуоденальном содержимом, а *косвенные* - с оценкой процессов переваривания стандартных субстратов.

Простейшим непрямым методом является копрологическое исследование. Повышение количества нейтрального жира, соединительной ткани, мышечных волокон и/или крахмала указывает на снижение экзокринной функции ПЖ.

На точность данного метода влияет большое число факторов, иногда не имеющих прямого отношения к экзокринной функции ПЖ, в частности, объем выделяемой в просвет кишечника желчи, ее качественный состав, состояние моторики кишечника, наличие воспалительных процессов в тонкой кишке, терапия ферментными препаратами и т.п. Следовательно, метод можно считать лишь ориентировочным. Тем не менее, назначать этот метод рекомендуется всем больным с гастроэнтерологической патологией на начальном этапе обследования.

Более точную количественную оценку липолитических процессов в кишечнике дает липидограмма кала с определением количества триглицеридов в кале методом тонкослойной хроматографии. Метод может быть рекомендован для уточнения характера стеатореи и для оценки эффективности заместительной терапии.

Прямые методы требуют проведения зондирования для получения дуоденального содержимого. В качестве стимуляторов панкреатической секреции могут выступать стандартные "завтраки" (например, "завтрак Лунда" в одноименном тесте) или 0,5% раствор соляной кислоты (солянокислый тест). В первом случае оценивается способность ПЖ к секреции ферментов, а во втором – бикарбонатов и воды.

На протяжении многих лет "золотым стандартом" для оценки экзокринной функции ПЖ остаются секретинный и панкреазиминный (холецистокининный) тесты. Секретин стимулирует секрецию ПЖ бикарбонатов, а панкреазимин (холецистокинин) - ферментов. Тесты могут проводиться по отдельности или вместе. После введения зонда и получения базальных порций дуоденального содержимого внутривенно вводят секретин, после чего собирают три порции секрета с интервалом 10 мин для определения динамики объема и бикарбонатной щелочности. При

проведении секретин-панкреазиминового теста после получения указанных порций внутривенно вводят панкреазимин и собирают еще три порции дуоденального содержимого для определения активности ферментов.

Секретиновый и панкреазиминовый тесты обладают высокой точностью, однако широкое их применение невозможно из-за чрезвычайно высокой стоимости секретина и панкреазимина. Недостатками метода являются также необходимость зондирования пациента, длительность процедуры и необходимость внутривенного введения препарата и, как следствие, возможность побочных реакций.

В последние годы реальной альтернативой дорогостоящим прямым методам стало определение эластазы-1 в кале. Активность эластазы-1 в кале объективно отражает экзокринную функцию ПЖ. Будучи строго органоспецифическим, его определение исключает возможность ошибки, связанной с функцией кишечных ферментов. Более того, в отличие от косвенных тестов, например, липидограммы, определение эластазы-1 можно проводить не отменяя препараты заместительной терапии. В норме уровень эластазы-1 в стуле превышает 200 мкг/г кала. Снижение его говорит о панкреатической недостаточности.

Проведение теста на эластазу-1 в стуле не исключает из практики другие методы исследования экзокринной панкреатической функции, т.к. только непрямые методы (копрограмма или, предпочтительнее, липидограмма кала) позволяют оценить адекватность заместительной терапии и подобрать дозу препарата.

Синдром Швахмана -Даймонда -врожденное заболевание, которое характеризуется генерализованной панкреатической недостаточностью (преимущественно, липазной) на фоне гипоплазии ПЖ, гематологическими сдвигами (чаще - нейтропенией, могут наблюдаться анемия и тромбоцитопения), задержкой роста и костными аномалиями (метафизарная дисхондроплазия, чаще поражаются головки бедренных костей и коленные суставы, возможны клинодактилия, гипоплазия фаланг, узкая грудная клетка). Клиническая картина полиморфна и зависит от преобладающего синдрома. Экзокринная панкреатическая недостаточность в настоящее время хорошо поддается коррекции высокоактивными препаратами панкреатических ферментов. В то же время, тяжесть гематологических сдвигов, особенно, выраженность нейтропении, в большей степени определяет прогноз заболевания. Инфекционные осложнения, развитие сепсиса усугубляют течение процесса и могут быть причиной неблагоприятного исхода.

Врожденная липазная недостаточность проявляет себя с рождения учащенным жирным стулом и соответствующими лабораторными признаками. Сложность диагностики этого заболевания ранее была связана с необходимостью исключить все прочие заболевания, проявляю-

щаются панкреатической недостаточностью. С внедрением в практику теста на эластазу-1 в кале диагностика врожденной липазной недостаточности значительно упростилась. В случае адекватной коррекции нарушенной функции ПЖ высокоактивными препаратами панкреатических ферментов прогноз заболевания относительно благоприятный.

Описаны также случаи врожденной изолированной недостаточности амилазы, которая проявляется диареей с амилореей, а также недостаточность трипсина и энтерокиназы, проявляющиеся диареей с креатореей, гипопроотеинемией и гипопроотеинемическим отеками.

Среди приобретенных форм панкреатической недостаточности следует отметить панкреатическую недостаточность при хроническом панкреатите, относительно редко встречающуюся у детей, а также панкреатическую недостаточность вследствие резекции ПЖ.

Заместительная терапия, направленная на коррекцию сниженной экзокринной функции ПЖ, должна проводиться современными средствами, именно, микросферическими препаратами панкреатических ферментов с рН-чувствительной оболочкой. Высокая активность этих препаратов определяется несколькими факторами. Во-первых, высокой степенью активности исходного субстрата (панкреатина), используемого для производства этих препаратов. Во-вторых, особая форма этих препаратов (микросферы размером 1-1,2 мм) обеспечивают равномерное перемешивание с желудочным содержимым и синхронное прохождение в двенадцатиперстную кишку. Наконец, рН-чувствительная оболочка микросфер защищает фермент от разрушения в желудке и высвобождает его в двенадцатиперстной кишке. Кроме того, сами микросферы помещены в капсулы (также рН-чувствительные), которые защищают их от преждевременной активации в ротовой полости и в пищеводе, где также как и в двенадцатиперстной кишке имеет место щелочная среда, и облегчают прием препарата. Таким образом, капсулы препарата достигают желудка, где капсулы растворяются, а микросферы высвобождаются и перемешиваются с желудочным содержимым. В двенадцатиперстной кишке при значениях рН около 5,5 рН-чувствительная оболочка микросфер растворяется и высокоактивные ферменты начинают свое действие. Микросферический капсулированный препарат панкреатических ферментов Креон (Solvay Pharma, Германия) характеризуется высокой активностью, что позволяет его эффективно применять при самых тяжелых формах панкреатической недостаточности как у детей, так и у взрослых.

Панкреатит, являясь тяжелым, угрожающим жизни заболеванием, встречается не только у взрослых, но и у детей. Причинами панкреатита могут быть инфекционный процесс, травма, повышение давления в панкреатических протоках вследствие их аномалий, обтурации (например, камнем), сдавления извне, повышения давления в двенадцатиперст-

ной кишке, а также нарушения микроциркуляции, например, при аллергии.

В основе любого панкреатита лежит деструктивный процесс в ткани ПЖ, сопровождающийся микроциркуляторными расстройствами и, в большей или меньшей степени, фиброзом. На фоне фиброза может формироваться экзокринная и/или эндокринная недостаточность ПЖ. Панкреатическая недостаточность при панкреатитах у детей развивается относительно редко. Активный деструктивный процесс в ПЖ сопровождается феноменом "уклонения панкреатических ферментов в кровь", повышением концентрации панкреатических ферментов в крови вследствие цитолиза ацинарных клеток и повышения проницаемости барьера между ацинусами и кровью. Панкреатиты принято делить на острые и хронические. С точки зрения патоморфологии при острых панкреатитах преобладают деструктивные процессы, а при хроническом - фиброз.

Предметом давних дискуссий среди отечественных гастроэнтерологов остается вопрос о т.н. "реактивном панкреатите" и "диспанкреатизме". Под этими терминами, скорее всего, следует понимать развитие микроциркуляторных расстройств в ПЖ как следствие патологического процесса в других органах пищеварения, не сопровождающихся деструкцией. Длительное персистирование реактивного панкреатита, например, при хронических заболеваниях органов пищеварения, может приводить к формированию хронического процесса.

Таблица 28. Дифференциальный диагноз диспанкреатизма, реактивного и хронического панкреатитов

Признаки	Диспанкреатизм	Реактивный панкреатит	Хронический панкреатит
Определение	Обратимые нарушения функции без морфологических изменений	Интерстициальный ОП на фоне гастродуоденальных или билварных заболеваний	Воспалительно-дегенеративный процесс с развитием фиброза и экзокринной недостаточности
Боли	Нестойкие, разлитые	Интенсивные, над пупком и левее, иррадиирующие влево и в спину	Резидвы более или слабые постоянные боли
Болезненность	Эпигастрий, подреберья, точка Мейо - Робсона	Зоны: Шоффара, Губергрица; Точки: Кача, Мейо-Робсона	Зоны: Шоффара, Губергрица; Точки: Кача, Мейо-Робсона
Диспепсические расстройства	Тошнота, метеоризм, отрыжка	Тошнота, рвота, метеоризм, иногда кратковременная диарея	Полифекалия, стул кашцеобразный, блестящий, иногда чередование поносов и запоров
Копрограмма	Норма	Норма или непостоянная стеаторея	Стеаторея нейтральным жиром, реже с креатореей

Признаки	Диспанкреатизм	Реактивный панкреатит	Хронический панкреатит
Амилаза крови и мочи	Непостоянно повышена	Повышена	Может быть повышенной или нормальной
УЗИ	Увеличение размеров частей поджелудочной железы (могут быть нормальными)	Увеличение поджелудочной железы, нечеткие контуры, снижение эхогенности	Гиперэхогенность ПЖ, изменение формы, размеров, контуров, расширение Вирсунгова протока
ЭГДС	Признаки дуоденита, папиллита	Признаки дуоденита, папиллита	Возможны варианты

Классификация хронического панкреатита (А. С. Логиннов, 1985; В. Г. Смагин, 1987)

Этиология:

- первичный:

- алкогольный
- алиментарный
- метаболический
- наследственный
- идиопатический

- вторичный:

- при патологии желчевыводящих путей
- при хронических гепатитах и циррозах печени
- при язвенной болезни
- при хронических гастритах, дуоденитах
- при язвенном колите и других состояниях

Клинические проявления (формы):

• рецидивирующий (приступообразный болевой - спазм сфинктера Одди; постоянный - растяжения, капсулы, отек ПЖ)

- болевой
- псевдоопухолевый
- склерозирующий
- латентный

Течение:

- степени тяжести:

- легкая
- средней тяжести
- тяжелая

- фаза:

- обострение
- затухающее обострение субремиссия
- ремиссия

Осложнения:

- кисты
- кальцификация поджелудочной железы
- сахарный диабет
- тромбоз селезеночной вены
- стеноз протока поджелудочной железы
- рак поджелудочной железы

Хронический панкреатит может иметь латентное и рецидивирующее течение. Хронический рецидивирующий панкреатит является тяжелым заболеванием, характеризующимся чередованием фаз обострения и ремиссии.

Хронический рецидивирующий панкреатит.

Патогенетические механизмы хронического рецидивирующего панкреатита до конца не разработаны. Центральным звеном патогенеза являются микроциркуляторные нарушения, как на уровне ПЖ так и системные. Пусковые факторы тем или иным путем приводят к нарушению микроциркуляции в ПЖ, развитию ее отека, ишемии, нарушению проницаемости клеточных мембран, деструкции ацинарных клеток и выходу панкреатических ферментов, что усугубляет поражение, замыкая "порочный круг". Выход панкреатических ферментов и других биологически активных веществ, в частности, вазоактивных аминов, в системный кровоток ведет к нарушениям микроциркуляции вне ПЖ, вызывая повреждение других органов и систем организма.

Пусковыми факторами могут быть, как уже упоминалось, механическое повреждение ПЖ, прямая травма, возможно, за счет сотрясения органа и разрушения большего или меньшего количества ацинусов с высвобождением биологически активных веществ. К аналогичному эффекту приводит значительное повышение давления в протоках ПЖ при нарушении их проходимости вследствие аномалии или обтурации камнем. К этому же эффекту приводит повышение давление в двенадцатиперстной кишке, в т.ч. при ее дискинезии. Прямым повреждающим действием обладают, видимо, инфекционные агенты, в частности, нельзя исключить участие иерсиний в указанном патологическом процессе. Возможна также гиперактивация ферментов ПЖ на фоне ее гиперфункции при диетических погрешностях. Значение алкогольного поражения ПЖ, хорошо изученного у взрослых пациентов, так же, как и ее токсического поражения, в педиатрической практике может иметь значение лишь в отдельных случаях. Установлена также возможность образования аутоантител к поврежденной ткани ПЖ. Исходя из этого, возможно развитие аутоиммунного панкреатита.

Минимальными диагностическими признаками обострения хронического рецидивирующего панкреатита и, следовательно, показанием к

назначению интенсивной терапии является совокупность следующих симптомов:

- боли различного характера в верхних отделах живота (в типичном случае - острая боль в параумбиликальной области с иррадиацией в поясничную область, опоясывающего характера, что у детей встречается редко) и/или тошнота, рвота;

- гиперферментемия (повышение в сыворотке крови активности липазы, амилазы, трипсина);

- явления интоксикации различной степени.

Возможными предвестниками обострения могут быть снижение аппетита, ухудшение самочувствия, микроциркуляторные расстройства (в т.ч. сосудистый рисунок на ладонях, акроцианоз, экхимозы), явления капилляротоксикоза (петехиальная сыпь), а также нарастание ферментемии без клинических проявлений.

Клинические варианты

Рецидивирующая форма

1. Интенсивные боли в верхней половине живота (при поражении головки поджелудочной железы - в эпигастрии справа; при поражении хвоста - в эпигастрии слева или в левом подреберье, при тотальном поражении - боли опоясывающего характера). Боли давящие, жгучие, сверлящие, возникают после приема алкоголя, острой, жирной, жареной пищи, сопровождаются неоднократной рвотой. Плохой аппетит, вздутие живота, поносы, повышение температуры тела, озноб.

2. При пальпации живота болезненность в зоне Шоффара - угол, образованный вертикальной и правой горизонтальной линиями, проходящими через пупок, делая биссектрисой; зона расположена между биссектрисой и вертикальной линией - и точке Дежардена - на 6 см выше линии, соединяющей пупок с правой подмышечной впадиной (при воспалении головки), в зоне Губергрица-Скульского - аналогична зоне Шоффара, но расположена слева (при воспалении тела), в точках Мейо-Робсона - на границе наружной и средней трети линии, соединяющей пупок и середину левой реберной дуги - и Губергрица - аналогична точке Дежардена, но расположена слева (при воспалении хвоста поджелудочной железы), может прощупываться болезненная уплотненная поджелудочная железа в виде тяжа на 4-5 см выше пупка.

3. Исхудание до кахексии, атрофия подкожной клетчатки на передней стенке живота в проекции поджелудочной железы (симптом Гротта).

4. Лейкоцитоз, увеличение диастазы в крови и моче.

Псевдоопухолевая (желтушная) форма (воспалительный процесс локализуется в головке поджелудочной железы, вызывая ее увеличение и сдавление общего желчного протока): желтуха, кожный зуд, боли в эпигастрии справа, тошнота, рвота, потемнение цвета мочи, обесцвеченный кал. Может прощупываться плотная головка поджелудочной железы.

Хронический панкреатит с постоянными болями. Постоянные боли в верхней половине живота, иррадиирующие в спину, снижение аппетита, похудание, иногда прощупывается уплотненная увеличенная поджелудочная железа; неустойчивый стул, метеоризм.

Латентная форма (наиболее благоприятная). Боли отсутствуют или слабо выражены, периодически плохой аппетит, тошнота, поносы; может прощупываться поджелудочная железа; характерны нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Склерозирующая форма. Боли в верхней половине живота, усиливающиеся после еды; плохой аппетит, тошнота; поносы; похудание, выраженные нарушения внешнесекреторной функции; возможно нарушение инкреторной функции и развитие симптомов сахарного диабета, сухость во рту, частое мочеиспускание, кожный зуд, гипергликемия, глюкозурия.

Программа обследования

1. ОА крови, мочи, кала.
2. БАК: общий белок и его фракции, билирубин, трансаминазы, альдолаза, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, α -амилаза, липаза, трипсин, сиаловые кислоты, фибрин, серомукоид, глюкоза.
3. Копроцитограмма.
4. Анализ мочи на α -амилазу.
5. Определение ферментов (α -амилазы, липазы, трипсина) и бикарбонатной щелочности в дуоденальном соке до и после введения соляной кислоты в двенадцатиперстную кишку.
6. Прозериновый тест.
7. Дуоденорентгенография в условиях искусственной гипотонии.
8. Ретроградная холедохопанкреатография (при псевдоопухоловой, желтушной форме).
9. Эхосканирование поджелудочной железы.

Радиоизотопное сканирование поджелудочной железы.

Опорные диагностические признаки: боли в подложечной области и в левом подреберье опоясывающего характера в связи с погрешностью в диете; обильная рвота, не облегчающая состояния; неустойчивый мазеобразный стул; локальная болезненность в области проекции поджелудочной железы; повышение активности амилазы в крови и моче; расширение петли двенадцатиперстной кишки при гипотонической дуоденографии; кальцификация поджелудочной железы; структурные изменения поджелудочной железы, кисты, конкременты, очаговые образования при ультрасонографии.

Лабораторные данные

1. ОАК:

- увеличение СОЭ, лейкоцитоз со сдвигом влево при обострении

2. ОА мочи:

- наличие билирубина, отсутствие уробилина при псевдотуморозном (желтушном) варианте, повышение α -амилазы при обострении, снижение - при склерозирующей форме с нарушением внешне-секреторной функции.

3. БАК:

- при обострении - увеличение содержания α -амилазы, липазы, трипсина, γ -глобулинов, сиаловых кислот, серомукоида, билирубина за счет конъюгированной фракции при желтушной форме; глюкозы при нарушении инкреторной функции (склерозирующая форма); при длительном течении склерозирующей формы - снижение уровня альбумина.

4. Исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы:

- определение ферментов (липазы, α -амилазы, трипсина), бикарбонатной щелочности в дуоденальном содержимом до и после введения в двенадцатиперстную кишку 30 мл 0,5% раствора соляной кислоты, собирают 6 порций через каждые 10 минут; в норме после введения соляной кислоты в первых двух порциях сока концентрация ферментов снижается, с 3-4-й порции повышается, в 6-й - достигает исходной или даже превышает ее, при хроническом панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью выраженное снижение ферментов в бикарбонатной щелочности во всех порциях

- прозериновый тест: определение содержания α -амилазы в моче до введения 1 мл 0,06% раствора прозерина и через каждые 0,5 часа в течение двух часов после введения. Уровень α -амилазы мочи после введения прозерина повышается в 1,6-1,8 раза и через 2 часа возвращается к исходному. При хроническом панкреатите легкой и средней степени исходный уровень α -амилазы в норме, после введения прозерина повышается более чем в 2 раза и через 2 часа к норме не приходит. При обострении рецидивирующей формы исходная концентрация α -амилазы выше нормы, после введения прозерина повышается еще больше и через 2 часа к норме не возвращается. При склерозирующей форме исходный уровень α -амилазы ниже нормы и после стимуляции не повышается.

5. Исследование инкреторной функции поджелудочной железы - тест на толерантность к глюкозе:

- толерантность снижена при длительном течении заболевания, особенно при склерозирующем варианте.

6. Копроцитограмма (при выраженной внешнесекреторной недостаточности):

- мазеподобная консистенция; непереваренная клетчатка; креаторея; стеаторея, амилорея.

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование (в условиях искусственной гипотонии): наличие обызвествления железы; при резком уменьшении головки - развернутость дуги или стенозирование двенадцатиперстной кишки; при рубцевании железы - втяжение сосочка двенадцатиперстной кишки; при дуоденографии под компрессией возможен рефлюкс контрастного вещества в проток поджелудочной железы. Ретроградная холедохопанкреотография выявляет расширение вирзунгова протока.

Эхосканирование поджелудочной железы: увеличение или уменьшение размеров поджелудочной железы (склерозирующая форма), кальциноз железы, камни в вирзунговом протоке, расширение протока и его ветвей; акустическая неоднородность железы.

Радиоизотопное сканирование поджелудочной железы: увеличение или уменьшение ее размеров, диффузное неравномерное накопление изотопа.

Примеры формулировки диагноза

1. Хронический панкреатит, рецидивирующая форма, средней тяжести, фаза обострения, осложненный кистами поджелудочной железы.
2. Хронический панкреатит, болевая форма, средней тяжести, фаза затухающего обострения; инсулинозависимый сахарный диабет средней тяжести.

Течение хронического панкреатита может быть:

легким - редкие (1-2 раза в год), быстро купирующиеся обострения, с умеренным болевым синдромом;

средней тяжести - обострения 3-4 раза в год, с типичным длительным болевым синдромом, с феноменом панкреатической гиперферментации, с умеренной внешнесекреторной недостаточностью;

тяжелым - частые и длительные обострения, упорный болевой синдром, резкие нарушения общего пищеварения, прогрессирующее истощение.

Лечение обострения хронического рецидивирующего панкреатита начинается с назначения постельного режима и голода. Диета при этом является важным компонентом лечебного комплекса. Назначенный не более чем на одни сутки голод в дальнейшем заменяется постепенным введением продуктов из рациона диеты №5. На фоне увеличения объема питания назначаются препараты панкреатических ферментов.

В комплекс первого (интенсивного) этапа терапии входит парентеральное назначение глюкокортикоидных гормонов (преднизолон), М-холинолитиков (гастроцепин), антибиотиков, антигистаминных препаратов, а также обязательно инфузионная терапия с целью улучшения микроциркуляции, детоксикации, коррекции водно-электролитных нарушений. Глюкокортикоидные препараты назначаются, как правило, в тече-

ние первых трех дней интенсивной терапии, если нет каких-либо особых показаний. Антибиотики назначаются сроком на 7-10 дней.

Критериями для завершения интенсивной терапии являются: исчезновение клинических проявлений (явления интоксикации, боли в животе, тошнота, рвота, снижение аппетита, плохое самочувствие, сосудистый рисунок на ладонях, петехиальная сыпь и др.) и ферментемии. Длительность интенсивной терапии должна быть не менее 3-х дней.

На следующем (втором) этапе лечения общая терапевтическая тактика остается прежней, но изменяются пути введения препаратов. Курс антибиотикотерапии завершается. М-холинолитики назначаются перорально в прежних дозах. Из средств, улучшающих микроциркуляцию, могут назначаться трентал или курантил per os. Восстановительные процессы в ПЖ стимулируют метилурацил или пентоксил. Назначаются антигистаминные препараты.

Через 2 недели начинается 3-й этап лечения, включающий применение препаратов, влияющих на микроциркуляцию (трентал, курантил) и стимулирующих репарацию (метилурацил, пентоксил). Этот этап лечения длится также не менее 2 недель.

Минимальное обследование в процессе лечения должно включать: определение уровня трипсина или липазы в крови, биохимический анализ крови (амилаза, аланиновая и аспарагиновая трансаминазы, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, билирубин) - 1 раз в 2 дня в течение 1 этапа, затем - не реже 1 раза в неделю; оба обследования проводятся до и по окончании противорецидивного курса терапии.

Противорецидивная терапия является обязательным компонентом лечения больных с хроническим рецидивирующим панкреатитом.

В комплекс противорецидивной терапии входят препараты, улучшающие микроциркуляцию, М-холинолитики, средства, стимулирующие репаративные процессы.

На фоне увеличения объема питания назначаются препараты панкреатических ферментов. При выраженном синдроме диспепсии рекомендуется в комплексное лечение включать ферментные препараты, содержащие симетикон (напр., Юниэнзим с МПС).

Патогенетически обоснованная терапия хронического рецидивирующего панкреатита позволяет избежать приступов заболевания или снизить их частоту и тяжесть.

Поражение поджелудочной железы при синдроме мальабсорбции.

Как при целиакии, так и при лактазной недостаточности (ЛН), существующими диагностическими методами можно выявить различной степени выраженности вовлечение ПЖ в патологический процесс.

По данным литературы, при целиакии в активной стадии заболевания поражение ПЖ наблюдается у 88% больных, в стадии ремиссии - у

79%, а при ЛН - в 76%. Повышение в крови активности трипсина, говорящее о деструктивном процессе в ПЖ, скорее всего, обострении хронического панкреатита, наблюдается у 37% детей в активной стадии целиакии и у 12% больных в стадии ремиссии.

При ЛН высокая трипсиногенемия нами отмечена только у 7 % пациентов. Что касается повышенной экскреции триглицеридов с калом, указывающей на экзокринную недостаточность ПЖ, нами была выявлена обратная картина: низкая частота в активную стадию (18%) и более высокая - в стадии ремиссии (52%). При ЛН умеренная стеаторея за счет триглицеридов наблюдалась у 38% детей. Выявленная закономерность совпала с таковой при оценке частоты выявления признаков хронического панкреатита по данным ультразвукового исследования.

Признаки хронического панкреатита не выявлялись в активной стадии целиакии, но встречались у 58% больных с целиакией в стадии ремиссии и у 32% больных детей с ЛН. Можно предположить постепенное формирование хронического панкреатита по мере течения процесса даже на фоне стойкой ремиссии целиакии с развитием экзокринной панкреатической недостаточности.

Полученные первичные данные указывают на более значительную тяжесть поражения ПЖ при целиакии, по сравнению с ЛН и, видимо, на различные механизмы ее повреждения. Дальнейшие работы в этом направлении позволили воссоздать возможные пути повреждения ПЖ при целиакии и ЛН.

Целиакия характеризуется развитием атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, которая является причиной мальабсорбции. Данная атрофия носит гиперрегенераторный характер, что проявляется значительным углублением крипт и повышенной митотической активностью в них. Вместе с увеличением числа собственно энтероцитов, в криптах увеличивается также число некоторых энтероэндокринных клеток. В активную стадию целиакии наблюдается повышение числа соматостатин-продуцирующих D-клеток в слизистой оболочке тонкой кишки у детей и а в стадию ремиссии их число нормализуется. Гиперплазия D-клеток сопровождается повышением продукции соматостатина, уровень которого повышается локально в слизистой оболочке. Гиперсекреция соматостатина является закономерным регуляторным ответом на гиперрегенерацию слизистой оболочки тонкой кишки и призвана ее сдерживать в определенных пределах. Вместе с тем нельзя исключить, что соматостатин в какой-то мере усугубляет и без того нарушенные процессы всасывания. Помимо воздействия на процессы регенерации и всасывания, одной из точек приложения соматостатина являются другие энтероэндокринные клетки, в том числе I-клетки, продуцирующие холецистокинин, и S-клетки, продуцирующие секретин.

Другой механизм повреждения ПЖ при целиакии связан с нарушением ее трофики и, видимо, имеет более долговременные последствия. Важными трофическими факторами для ткани поджелудочной железы являются такие регуляторные пептиды желудочно-кишечного тракта как гастрин и холецистокинин. Уровень гастрина в крови под влиянием гиперпродукции соматостатина, снижается в активную стадию целиакии. В сочетании со снижением продукции холецистокинина могут развиваться трофические нарушения, способствующие как снижению функции органа, так и создающие условия для развития хронического панкреатита в дальнейшем. Наконец, не следует преуменьшать значение общих нутритивных нарушений, развивающихся на фоне мальабсорбции. Тяжелая гипотрофия, независимо от причины, характеризуется нарушением функции всех органов, в том числе пищеварительных желез, что резко снижает толерантность пациентов с гипотрофией к пище.

Указанные трофические нарушения и снижение стабильности клеточных мембран способствуют развитию цитолиза, достаточно чувствительных к различным неблагоприятным факторам ацинарных клеток ПЖ. Деструкция проявляется панкреатической гиперферментемией (гипертрипсинемией, гиперлипаземией) и является отражением, по существу неявно (без четких клинических проявлений) острого панкреатита или обострения хронического панкреатита у больного с целиакией. В патогенезе указанных нарушений нельзя также исключить также аутоиммунный механизм. Наконец, при целиакии в активную стадию заболевания повышается уровень вазоактивного интестинального пептида (ВИП), что приводит к нарушению микроциркуляции в ПЖ. Ишемия ткани ПЖ, сохраняющаяся длительное время, может быть причиной вялотекущего панкреатита с его хронизацией в дальнейшем в стадии ремиссии. И хотя в стадии ремиссии целиакии происходит восстановление кишечного всасывания и нутритивного статуса, нормализуется число соматостатин-продуцирующих клеток, а уровень гастрина даже повышается, ущерб, нанесенный ПЖ в активную стадию остается не всегда поправимым, что проявляется высокой частотой хронического панкреатита с экзокринной панкреатической недостаточностью на фоне благополучия по основному заболеванию.

Таким образом, манифестация целиакии, развитие атрофии слизистой оболочки тонкой кишки приводит, с одной стороны, к мальабсорбции, а с другой к вторичному повреждению ПЖ и нарушению ее экзокринной функции. Вторичное нарушение переваривания способствует неблагоприятию в тонкой кишке, усугубляет мальабсорбцию и ухудшение нутритивного статуса пациента. Следовательно, поражение тонкой кишки при целиакии и поражение ПЖ являются не просто связанными процессами, но тесно взаимодействующими и поддерживающими друг друга. Такой подход диктует необходимость коррекции состояния ПЖ при

целиакии, в том числе определяет необходимость заместительной терапии высокоактивными препаратами панкреатических ферментов.

Пищевая аллергия и поджелудочная железа.

Пищевая аллергия нередко сопровождается поражением поджелудочной железы. Частота панкреатической гиперферментемии, которая указывает на возможность панкреатита, при пищевой аллергии у детей наблюдается примерно в 40% случаев, а частота экзокринной панкреатической недостаточности различной степени выраженности по результатам косвенных тестов (липидограмма кала) приближается к 60%. При этом, частота поражения коррелирует с возрастом больного или, по существу, с длительностью заболевания. Повреждение поджелудочной железы при пищевой аллергии связано с высвобождением значительного количества вазоактивных медиаторов с развитием, с одной стороны, прямого повреждения паренхимы и, с другой стороны, нарушением микроциркуляции в органе, его ишемией, вторичным повреждением и последующим склерозированием. Представленные механизмы демонстрируют возможность развития как острого, так и хронического процессов.

Истинный острый панкреатит при пищевой аллергии у детей развивается редко и описаны лишь единичные случаи. Чаще всего постепенно формируется хронический панкреатит, который может проявляться экзокринной панкреатической недостаточностью. При этом нарушение процессов переваривания способствует аллергии, т.к. различными путями повышает антигенную нагрузку. Таким образом, аллергия и повреждение поджелудочной железы взаимно поддерживают друг друга, что подтверждается высокой частотой аллергии при хроническом панкреатите другого происхождения. Для диагностики повреждения поджелудочной железы при пищевой аллергии используются стандартные тесты. Лечение пищевой аллергии способствует восстановлению состояния поджелудочной железы, а коррекция экзокринной панкреатической недостаточности высокоактивными микросферическими заместительными препаратами (Креон) улучшает течение заболевания и способствует снижению выраженности клинических проявлений аллергии.

ГИПОТАЛАМО – ГИПОФИЗАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Гипоталамо-гипофизарная недостаточность

(гипопитуитаризм)

Гипоталамо-гипофизарная недостаточность или гипопитуитаризм (схема 20)- клинический синдром, обусловленный гормональной недостаточностью гипофиза или гипоталамуса и сопровождающийся вторичной гипофункцией, гипоплазией и атрофией периферических эндокринных желез. В связи с многогранной ролью гипофиза в регуляции различных жизненных процессов в организме и гормональной активности эндокринных желез, гипофункции его, уменьше-

ние секреции тех или иных, а тем более всех гипофизарных гормонов вызывает весьма сложные изменения в организме, отличающиеся полиморфизмом и различной степенью тяжести. Уметь диагностировать различные формы патологии гипоталамо-гипофизарной системы, учитывая эффективность патогенетического лечения, весьма важно.

Клинические проявления зависят от имеющегося дефицита гормона и возраста ребенка.

Например, СТГ у грудных детей бывает причиной гипогликемии голодания: в пубертатном возрасте - задержки роста, у взрослых - морщин вокруг рта и глаз, отложения жира в подкожно-жировой клетчатке и снижения массы мышц.

Этиология

- идиопатический гипопитуитаризм

- ятрогенный гипопитуитаризм (от передозировки глюкокортикоидов или как осложнения лучевой терапии)

- аномалии развития и заболевания щитовидной железы:

а) аплазия гипофиза

б) септооптическая дисплазия - дефицит СТГ, аномалии зрительных нервов, агенезия прозрачной перегородки

в) голопрозэнцефалия - неполное разделение больших полушарий головного мозга в сочетании с дефектами лицевого черепа

г) синдром Кальмана - изолированный дефицит гонадотропных гормонов: anosmia или гипосмия, дефекты лицевого черепа

д) черепно-мозговая травма.

- опухоли гипоталамуса и гипофиза

а) краниофарингиома. Отсутствует или сильно снижена секреция гормонов аденогипофиза. Поражение нейрогипофиза приводит к развитию несахарного диабета. Проявления болезни: низкорослость, ожирение. На рентгенограмме черепа выявляются супра-1 интраселлярные кальцификаты, эрозия стенок или увеличение размеров турецкого седла, нарушение зрения. Отмечается отставание костного возраста от паспортного.

Низкорослость, ожирение, отставание костного возраста от паспортного - повод для подозрения на краниофарингиому.

б) глиома зрительного нерва

в) хромофобная аденома гипофиза

г) астроцитома

д) пинеалома.

- первичный синдром турецкого седла:

а) дефицит СТГ или ЛГ и ФСГ

б) преждевременное половое развитие.

Лабораторная диагностика идиопатического питуитаризма

Осуществляется путем постановки стимуляционных проб с либеридами.

Трактовка (если гипопитуитаризм обусловлен дисфункцией гипоталамуса) результатов:

1. Проба с тиролиберином - после внутривенного введения тригонелина концентрация ТТГ возрастает до нормы, но повышенные концентрации запаздывают на 30-60 минут
2. Проба с гонадолиберином: после неоднократного внутривенного или подкожного введения гонадорелина удается стимулировать секрецию ЛГ и ФСГ
3. Проба с соматолиберином - уровень СТГ возрастает незначительно или не возрастает после введения соматостатина
4. Проба с кортиколиберином: после введения кортикотропина трифлютата в дозе 0,9-1,8 мкг/кг вызывает быстрое (через 5 минут), длительное (сохраняется в течение 3 часов) и выраженное повышение АКТГ. Секреция кортизола усиливается меньше, чем в норме и запаздывает во времени.

Проба пригодна для дифференциального диагноза дефицита АКТГ гипоталамического и гипофизарного происхождения.

Дифференциальная диагностика изолированного дефицита гонадотропных гормонов и конституциональной задержки полового развития у мальчиков.

Изолированный дефицит гонадотропных гормонов обусловлен врожденным нарушением секреции гонадолиберина, иногда - врожденной или приобретенной недостаточностью гонадотропных клеток аденогипофиза. Ведет к задержке полового развития и проявляется симптомами вторичного гипогонадизма.

Биохимические признаки: снижение уровня ЛГ, ФСГ и тестостерона.

Врожденный изолированный дефицит гонадотропных гормонов может быть заболеванием, а может сочетаться с другими аномалиями развития (голопрозэнцефалией, односторонней агенезией почки и др.).

Пример - синдром Кальмана (вторичный гипогонадизм и аносмия или гипосмия, иногда расщелина твердого неба и другие дефекты лица по срединной линии).

Конституциональная задержка полового развития - вариант нормы (обусловлена запаздыванием активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы). Уровни гонадотропных гормонов, ЛГ, ФСГ и тестостерона снижены. Из-за этого половое развитие начинается в 15 лет и позже.

Определение только уровней указанных выше гормонов и стимуляционные пробы с либеридами не дают точного ответа.

А. Имеется синтетический аналог гонадолиберина - **нафарелин**, введение которого однократно подкожно в дозе 1 мкг/кг повышает уровень (измеряется через 30 мин - 4 часа в течение суток) гормонов у больных с конституциональной задержкой полового развития (в отличие от больных с изолированным дефицитом гормонов)

Б. Проба с ХГ (вводят внутримышечно в дозе 5 000 ед/м² на 1, 3, 8, 10-е сутки, определяют уровень тестостерона перед 1-ой инъекцией и на 15-е сутки).

Концентрация тестостерона повышается у больных с конституциональной задержкой полового развития.

Для точного диагноза необходимо проводить две пробы: с гонадолибериним и с ХГ.

Гормонально-активные опухоли головного мозга у детей

1. СТГ - секретирующие аденомы гипофиза:

- гигантизм

- акромегалия

2. Хромобластные аденомы гипофиза (у детей редко):

- ТТГ - секретирующие опухоли

- ФСГ - секретирующие опухоли

3. Пролактиномы

Высокий уровень пролактина может блокировать секрецию ФСГ и ЛГ и тем самым вызвать вторичный гипогонадизм.

4. АКТГ - секретирующие аденомы гипофиза

5. Пинеаломы.

Основные этапы диагностики гипоталамо-гипофизарной недостаточности

Анамнез

В связи с полиморфизмом заболевания, вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем особое внимание при опросе больного следует обращать на выявление и уточнение всех жалоб, правильная интерпретация которых позволяет поставить диагноз до объективного исследования которое, в конечном итоге, лишь подтверждает его. Дополнительные исследования носят вспомогательный характер.

Наиболее частым и основным проявлением гипоталамо-гипофизарной недостаточности является астенодинамический синдром в виде повышенной физической и умственной утомляемости, нарастающей к концу дня, в тяжёлых случаях резко выраженный и приобретающий характер адинамии. Необходимо всегда уточнять характер общей слабости и адинамии: постоянная или периодически возникающая, сменяемая вполне удовлетворительным и даже хорошим состоянием. Последнее не свойственно гипоталамо-гипофизарной недостаточности. При выраженных формах заболевания обращает на себя внимание снижение

интересов больного, отсутствие заботы, беспокойства о близких, родных, безразличное отношение к окружающим, исчезновение имевшихся ранее увлечений (литературой, музыкой и т. д.).

В процессе опроса необходимо попытаться выявить явные или слабо выраженные нарушения функции тех или иных эндокринных желез (чаще половых, затем щитовидной и при более тяжелых формах – надпочечников). Снижение либидо, потенции в ранних стадиях заболевания мужчины обычно связывают или с возрастом или с переутомлением на работе, хотя у других лиц аналогичного возраста и профессии каких-либо изменений половой функции не наблюдается. У женщин рано нарушается менструальный цикл (олигоменорея). Явные симптомы гипотиреоза, как и гипокортицизма, возникают при выраженных формах заболевания. Следует обращать внимание на "малые" симптомы гипотиреоза, такие как снижение адаптации к температуре окружающей среды (повышенная зябкость, плохая переносимость холода), склонность к запорам (если до этого стул был нормальным), отсутствие бодрости по утрам, иногда сонливость днём. Одним из симптомов гипоталамо-гипофизарной недостаточности, связанной с вторичным гипокортицизмом и гипосоматотропизмом, является снижение массы тела (несмотря на наличие гипотиреоза, при котором масса тела обычно нарастает), однако наличие избыточной массы тела не исключает гипопитуитаризм. Отмечается склонность к артериальной гипотензии и связанное с этим головокружение при быстрой смене положения тела из горизонтального на вертикальное. Аппетит понижен, однако не носит характер анорексии. Иногда возникает лёгкое чувство голода (связанное с гипогликемией), которое быстро проходит после приёма незначительного количества пищи.

Весьма важно в процессе анамнеза выявить причину заболевания, последовательность возникновения отдельных симптомов, стабильность или нарастание их со временем. В связи с тем, что у женщин гипопитуитаризм может быть связан с тяжёлыми родами или абортом, осложнёнными кровотечением, необходимо уточнить этот факт. Симптомы заболевания при этом возникают непосредственно или спустя некоторое время после родов (аборта). Женщина обычно указывает на уменьшение или отсутствие грудного молока (особенно если после предыдущих родов его было достаточно) снижение массы тела (в норме после родов в период грудного вскармливания ребёнка чаще всего масса тела нарастает), иногда возникновение симптомов невроза. Со временем менструальный цикл не восстанавливается или меняется характер менструаций (олигоменорея). Однако как нормальный менструальный цикл, так и нормальная лактация не исключают гипопитуитаризм.

Объективное исследование

При осмотре в первую очередь обращается внимание не столько на степень исхудания, которое может быть вызвано разнообразными причинами и не является патогномичным симптомом гипоталамо-гипофизарной недостаточности, сколько на другие проявления заболевания, в частности на состояние кожи и её придатков, развитие вторичных половых признаков. Одним из проявлений гипоталамо-гипофизарной недостаточности, в частности вторичного гипогонадизма, является инволюция вторичных половых признаков (выпадение волос в подмышечных ямках и на лобке, гипоплазия и атрофия молочных желез; если болезнь возникает в пубертатный период – отсутствие роста волос на лице, в подмышечных впадинах, на лобке). При наличии гипотиреоза волосы сухие, ломкие, редкие, характерно выпадение наружных частей бровей (симптом Хертога). Кожа на ощупь холодная, сухая, морщинистая, с желтоватым оттенком, больные выглядят старше своих лет. Отмечается склонность к брадикардии. Пульс слабого наполнения, артериальное давление снижено. Тоны сердца ослаблены, над верхушкой и в точке Боткина нередко выслушивается функциональный шум. При длительном течении заболевания возникают органические изменения половых органов: гипоплазия матки, яичников, полового члена, яичек.

При наличии указанных жалоб и объективных изменений диагностика гипоталамо-гипофизарной недостаточности не представляет трудностей. При этом в диагнозе указывается не только гипопитуитаризм, но также основные синдромы поражения периферических эндокринных желез (вторичный гипогонадизм, гипотиреоз, гипокортицизм, гипосоматотропизм). При тотальном гипопитуитаризме в связи с нарушением секреции вазопрессина могут наблюдаться симптомы несахарного диабета. По возможности указывается этиологический фактор (посттравматический, постинфекционный, послеродовой гипопитуитаризм, или синдром Шихена и т. д.).

Дополнительные исследования

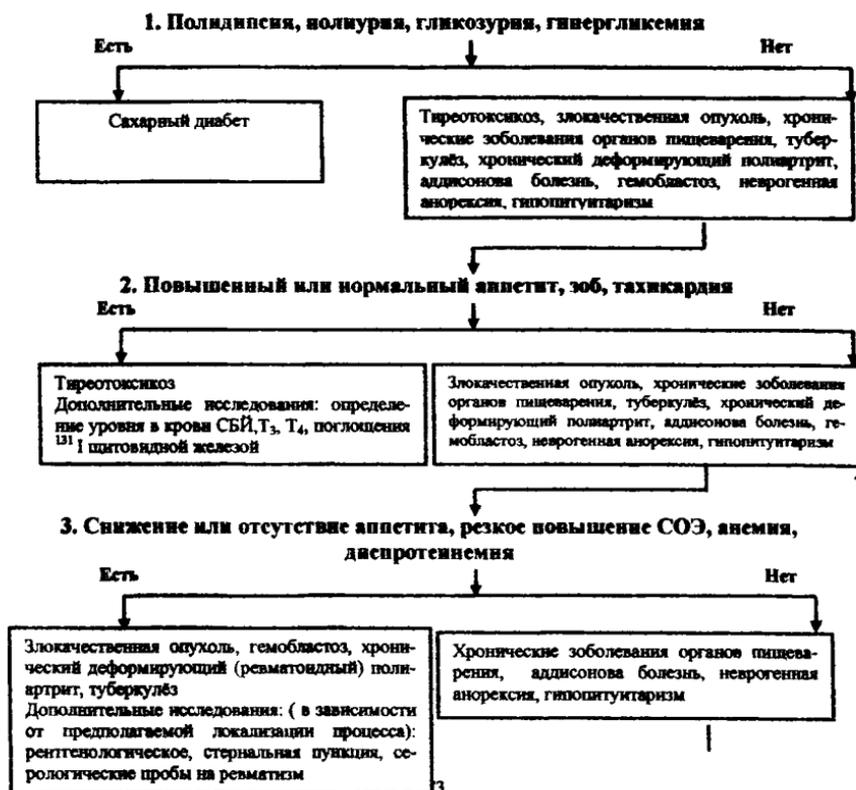
В первые два дня пребывания в стационаре наряду с общеклиническим производится исследование крови больного на липиды и их фракции, холестерин, общий белок и белковые фракции, электролиты плазмы крови и эритроцитов. Проводятся консультации невропатолога, гинеколога, окулиста. При подозрении на гипопитуитаризм применяется ряд исследований на выявление степени вовлечения в патологический процесс периферических эндокринных желез. На третий день проводятся тест толерантности к глюкозе, рентгенография черепа, исследование соматотропина, гонадотропных гормонов, тиротропина, кортикотропина, связанного с белком йода (СБЙ); на четвёртый день исследуется поглощение ¹³¹I щитовидной железой, экскреция с мочой 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов, цитология влагалищного мазка и др.

В дальнейшем производятся функциональные тесты (тесты стимуляции эндокринных желез тропными гормонами гипофиза). Чаще всего они применяются при парциальном гипопитуитаризме для дифференциации первичного и вторичного гипотиреоза, гипокортицизма и гипонадизма.

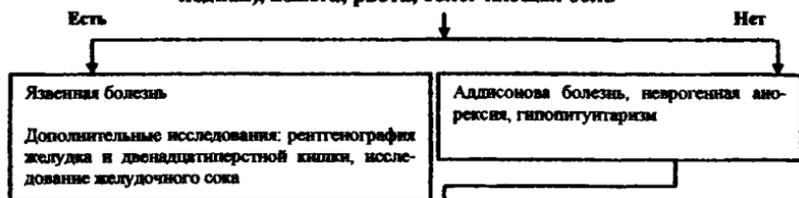
Алгоритм дифференциальной диагностики основных симптомов гипоталамо-гипофизарной недостаточности

Исходание

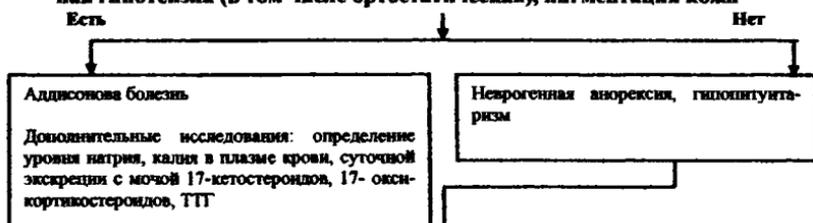
Сахарный диабет, тиреотоксикоз, злокачественная опухоль, хронические заболевания органов пищеварения (чаще язвенная болезнь, хронический панкреатит с нарушением экскреторной функции, хронический энтероколит), туберкулёз, хронический деформирующий полиартрит (у длительно прикованных к постели больных), аддисонова болезнь, гемобластоз, неврогенная анорексия, гипопитуитаризм (гипофизарная кахексия, или болезнь Симмондса; синдром Шихена).



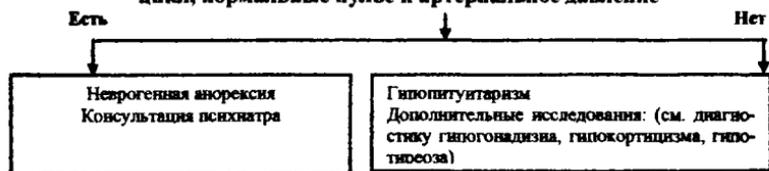
4. **Нормальный аппетит, характерная боль в надчревной области (ночная, голодная), изжога, рвота, облегчающая боль**



5. **Снижение аппетита, выраженная мышечная слабость, адинамия, артериальная гипотензия (в том числе ортостатическая), пигментация кожи**

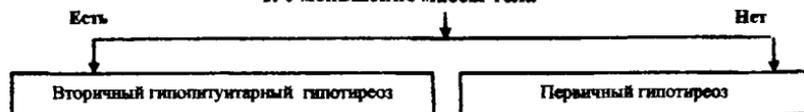


6. **Связь заболевания с психогенными факторами, нормальное развитие вторичных половых признаков, нормальный или нарушенный менструальный цикл, нормальные пульс и артериальное давление**

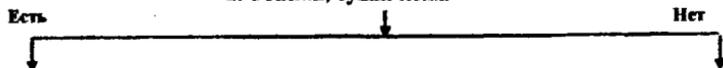


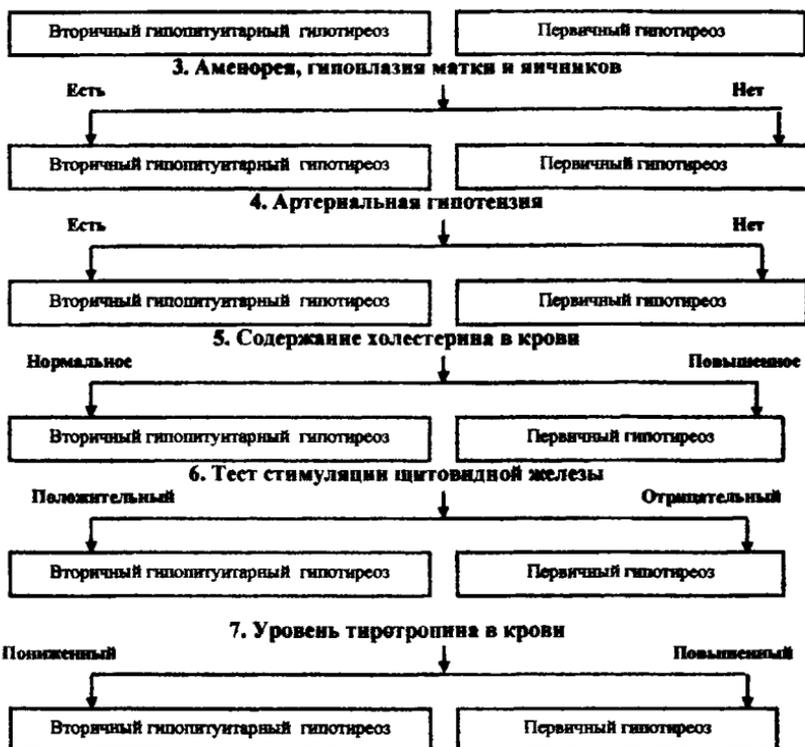
Гипотиреоз

1. **Уменьшение массы тела**



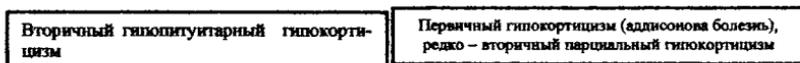
2. **Тонкая, сухая кожа**



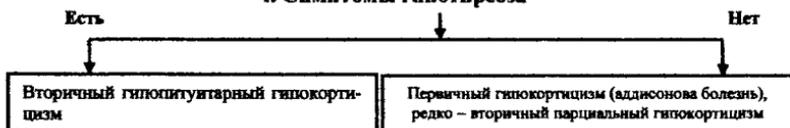


Гипокортицизм

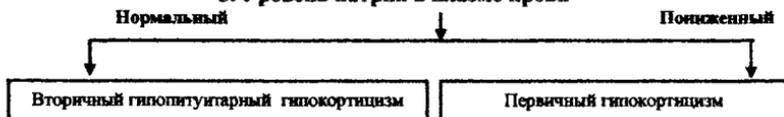




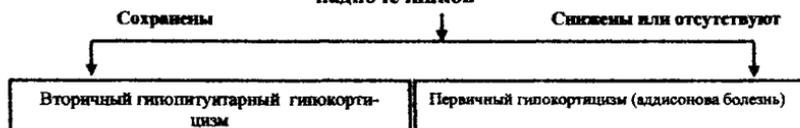
4. Симптомы гипотиреоза



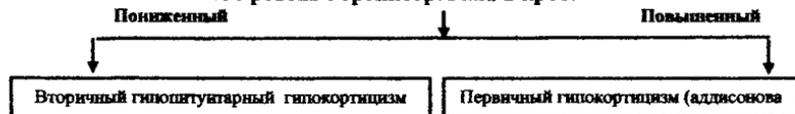
5. Уровень натрия в плазме крови



6. Наличие и потенциальные резервные возможности коркового вещества надпочечников

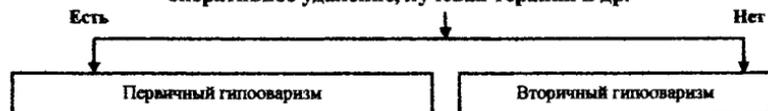


7. Уровень кортикотропина в крови

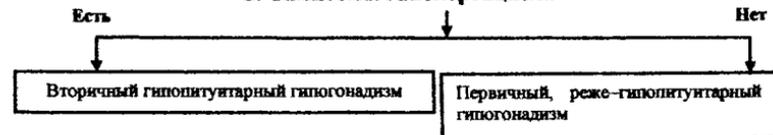


Гипогонадизм

1. Патология яичников (опухоль яичников, врожденная аплазия, оперативное удаление, лучевая терапия и др.)

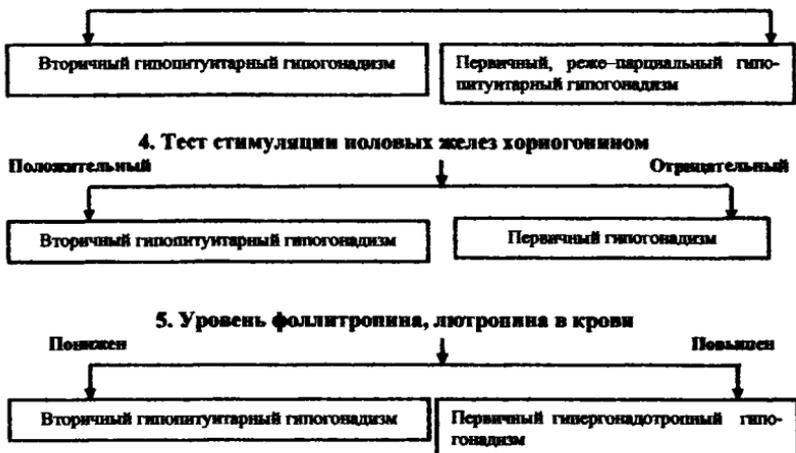


2. Симптомы гипокортицизма



3. Симптомы гипотиреоза





НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Гипогонадизм

Среди патологии половых желез особое место занимает нарушение полового развития, в первую очередь у мальчиков, которое нередко является причиной гипогонадизма взрослых, приводящего к прекращению или снижению половой и генеративной функции, к различным соматическим, нервно-психическим заболеваниям. Гипофункция половых желез у детей неблагоприятно сказывается на показателях их физического и психического развития. Недостаточное знание причин гипогонадизма, неумение дифференцировать нарушения полового развития, как явления физиологического, конституционального с патологией, раннее, необоснованное применение гормонов для коррекции выявленных нарушений может привести в ряде случаев к необратимым отрицательным последствиям, глубокому нарушению в дальнейшем функции половых желез.

Нарушение полового развития у девочек

Преждевременное половое развитие (ППР) у девочек

ППР - это появление всех или некоторых вторичных половых признаков (а иногда и менархе) у девочек младше 8 лет.

Классификация и характеристика

1. Истинное преждевременное половое развитие обусловлено ранней активацией гипоталамуса или аденогипофиза, приводящее к повышенной секреции ЛГ и ФСТ.

Особенности истинного ППР - оно:

- изоэскуальное (соответствует генетическому и гонадному женскому полу)

- всегда полное - включает телархе (увеличение молочных желез), адренархе (подмышечное и лобковое оволосение) и ускорение роста
- всегда завершенное (преждевременно наступает менархе).

2. Ложное преждевременное половое развитие - обусловлено автономной избыточной секрецией эстрогенов в надпочечниках или яичниках либо приемом эстрогенов или гонадотропных гормонов.

Ложное преждевременное половое развитие всегда сопровождается ускорением роста, но оно всегда незавершенное (преждевременно менархе не наступает) и может быть изосексуальным и гетеросексуальным.

3. Неполное преждевременное половое развитие:

- изолированное преждевременное телархе
- изолированное преждевременное адренархе

Обусловлено как избытком гонадотропных гормонов, так и половых гормонов и обычно не сопровождается ускорением роста.

4. Заболевания, сопровождающиеся преждевременным половым развитием: кисты яичников, первичный гипотиреоз, синдромы Мак-Кьюна-Олбрайта и Рассела-Сильвера.

Задержка полового развития

Главные признаки - отсутствие телархе и адренархе к 13 годам и отсутствие менархе к 15 годам.

Если половое развитие начинается своевременно, а менархе не наступает в течение 5 лет - говорят об **изолированной задержке менархе**.

Неполное половое развитие - своевременное появление одних и отставание других вторичных половых признаков.

Задержка полового развития:

- изолированная задержка менархе
- неполное половое развитие.

Обусловлены дефицитом половых гормонов - гипогонадизм.

1. Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм

Вызван врожденными или приобретенными заболеваниями яичников. Отличительный признак первичного гипогонадизма - повышенный уровень ЛГ и ФСГ.

Наиболее частые причины первичного гипогонадизма. Синдром Тернера (полная моносомия X-хромосомы - кариотип 45,X или мозаицизм - 45,X/46,XX).

Клиника: пороки развития скелета или внутренних органов - низкорослость, дисгенезия или полное отсутствие яичников, короткая шея с крыловидными складками, "старушечье" лицо, микрогнатия; оттопыренные низко расположенные уши; готическое небо; низкая линия роста волос на лице, бочкообразная или плоская грудная клетка; широко расставленные недоразвитые соски; непропорционально маленькие ноги; образное искривление рук (деформированные локтевые суставы); X-

образное искривление ног; лимфатические отеки кистей, стоп; множественные пигментные невусы; уплощенные ногти на руках.

Биохимический анализ: в 3-4 года ЛГ и ФСГ ↑; 5-8 лет - возрастная норма; старше 9 лет - ↑.

Дифференциальный диагноз: с синдромом Нунак, смешанной дисгенезией и чистой дисгенезией гонад.

2. Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм - переходящий (конституциональная задержка полового развития, недоедание, заболевания) и хронический дефицит гонадотропных гормонов (врожденные и приобретенные заболевания гипоталамо-гипофизарной системы)

- изолированный дефицит гонадотропных гормонов (↓ уровня ЛГ и ФСГ в сыворотке и нормальные уровни других гормонов аденогипофиза) чаще это патология гипоталамуса иногда аденогипофиза:

- синдром Кальмана - обусловлен пороком развития переднего мозга - нарушается секреция эстрогенов).

Клиника: задержка полового развития или изолированная задержка менархе, нарушение обоняния, тяжелые аномалии головного мозга и черепа. Биохимически - ↓ ЛГ и ФСГ.

3. Изолированная задержка менархе (изолированная первичная аменорея): бывает при первичном и вторичном гипогонадизме - тестикулярная феминизация (синдром полной резистентности к андрогенам): кариотип мужской 46 XY, фенотип - женский.

Во внутриутробном периоде не развиваются мужские половые органы и недоразвиты женские (слепо оканчивающееся влагалище, матки и труб нет), а в пубертатном периоде не развиваются вторичные половые мужские признаки. В паховой грыже у девочки может обнаружиться яичко.

В пубертатном возрасте ЛГ и ФСГ $\geq N$, тестостерон ↑, эстрогены ↑, чем у мальчиков с нормальным кариотипом.

Может быть рак яичка - показана орхизектомия.

4. Неполное половое развитие - выявляются отдельные вторичные половые признаки, но затем их формирование замедляется.

Лечение

Показано наблюдение и лечение у эндокринолога.

I. Анорхия - врожденное отсутствие яичек у ребенка с генотипом 46 XY (3-5%).

Этиология и клиника

Эта патология обусловлена нарушением синтеза тестостерона на 9-11 неделе гестации. Может быть два варианта фенотипа:

- женский (в отсутствии тестостерона)

- мужской (при атрофии яичек вследствие перекрута или нарушения кровообращения на поздних сроках гестации), но иногда отмечается микропения.

Лечение. Лицам с женским фенотипом назначают эстрогены и проводят реконструктивные операции, с мужским - заместительная терапия андрогенами.

II. Крипторхизм

Классификация и клиника

а) различают ложный крипторхизм (при повышенном кремастерном рефлексе) в норме у новорожденных его нет. Яичко находится в области наружного пахового кольца или в нижней трети пахового канала и легко выводится при пальпации. Лечение не требуется.

б) истинный крипторхизм (яички находятся в брюшной полости - 10%, паховом канале - 20% или в углублении под апоневрозом наружной косой мышцы живота в области наружного пахового кольца - 40%). Опусканию яичка препятствует соединительно тканый тяж между наружным паховым кольцом и входом в мошонку. Яичко нельзя низвести в мошонку. Истинный крипторхизм бывает одно- и двусторонний.

в) эктопия яичка

Яичко, пройдя паховый канал, располагается в промежности на медиальной поверхности бедра, передней брюшной стенке или дорсальной поверхности полового члена.

Лечение - оперативное, но и даже после него не исключено бесплодие.

Этиология

Крипторхизм обусловлен дефицитом или тестостерона у плода и новорожденного, или недостаточным поступлением ХГ из плаценты.

Нарушения в гипоталамо-гипофизарной системе могут быть наследственные или приобретенные (у некоторых матерей и новорожденных обнаруживаются аутоантитела к гонадотропным клеткам аденогипофиза - как следствие аутоиммунное поражение гонадотропных клеток).

Частота крипторхизма - 2,7% доношенных, 21% недоношенных новорожденных. К году после самопроизвольного опускания яичка крипторхизм остается у 0,9-1% детей. В таких яичках уменьшено количество сперматозоидов, нарушено строение извитых семенных канальцев. К 2-3 годам появляются склеротические изменения ткани яичка.

Прогноз

Частое осложнение - бесплодие (зависит от срока низведения яичка - до 70%); герминогенные опухоли яичка - 12% (семинома). Крипторхизм может быть изолированным, а может сочетаться с другими заболеваниями.

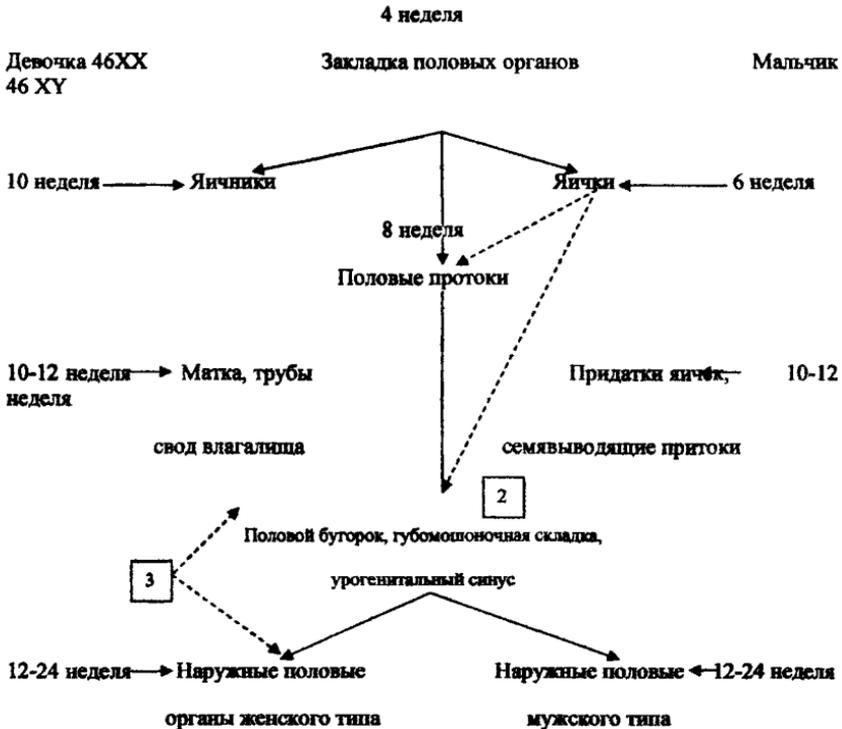
Таблица 29. Последовательность появления и развития половых признаков у мальчиков

Половые признаки	Возраст, лет
Начало роста полового члена и яичек	10 – 11
Рост гортани	11 – 12
Появление волос на лобке по женскому типу, дальнейший рост полового члена и яичек	11 – 12
Уплотнение околососковых кружков молочных желез	13 – 14
Появление волос в подмышечных ямках, пушка на верхней губе	14 – 15
Пигментация мошонки, первая эякуляция	14 – 15
Начало роста волос на лице, теле, мужской тип оволосения на лобке	16 – 17
Прекращение роста скелета	17 – 21

Таблица 30. Последовательность появления и развития половых признаков у девочек

Половые признаки	Возраст, лет
Рост костей таза, округление ягодиц	9 – 10
Начало роста молочных желез	10 – 11
Появление волос на лобке	10 – 11
Рост наружных и внутренних половых органов	11 – 12
Увеличение молочных желез, пигментация сосков	12 – 13
Появление волос в подмышечных ямках	13 – 14
Первая менструация	12 – 14
Появление угрей	15 – 16
Установление нормального менструального цикла	15 – 16
Прекращение роста скелета	16 – 17

Этапы формирования полового аппарата



- Примечания
- 1 - действие морфогенетического субстрата яичника
 - 2 - действие тестостерона эмбрионального яичка
 - 3 - формирование женских половых органов происходит под влиянием автономной тенденции к феминизации

Основные этапы диагностики нарушений полового развития

Выявление детей с нарушениями полового развития осуществляется в основном при профилактических осмотрах в родильных домах, дошкольных учреждениях, школах, подростковых кабинетах поликлиник, а также в результате обращаемости родителей. В связи с тем, что темпы

полового развития и размеры половых органов у мальчиков весьма вариабельны, обнаружить задержку полового развития или патологию половых желез в ряде случаев нелегко. В первую очередь следует установить, имеются ли у обследуемого отклонения, которые выходят за пределы индивидуальных особенностей. В этих случаях, кроме генитометрии (измерения половых органов), определения консистенции яичек и их чувствительности, оценки степени развития вторичных половых признаков, важен анамнез. Следует выяснить у родителей либо старших братьев (сестер) ребенка время появления вторичных половых признаков, характер полового развития, особенно в возрасте 11 – 15 лет, менархе. У матери уточняется течение беременности, наличие осложнений, характер родов, наличие родового травматизма ребенка. Выясняется также состояние половых органов у ребенка при рождении, в первый и последующий годы жизни, перенесенные им заболевания и травмы; при избыточной массе тела ребенка – время начала ее увеличения, интенсивность по годам, состояние полового развития до ожирения и в последующий период, при получении ребенком лечения – какие гормональные и другие препараты он получал, их дозу, длительность применения и эффективность.

Важную роль в диагностике нарушений полового развития у мальчиков, выяснении его характера и причины играет объективное исследование наружных половых органов. При этом следует создать обстановку доверительности, подготовить психику больного к необходимости обследования. Вначале обращается внимание на телосложение, соотношение ширины плеч и таза, конечностей (в первую очередь нижних) и туловища, характер распределения подкожной жировой клетчатки (по мужскому или женскому типу), возможное наличие других симптомов тестикулярной недостаточности: истинной или ложной гинекомастии, втянутости сосков, гипоосмии и аносмии, варикозного расширения вен нижних конечностей.

Определяется состояние половых признаков и время их появления (см. табл. 1, 2). Важную роль в оценке полового развития играют осмотр и пальпация мошонки (наличие пигментации, морщинистости, мошоночного шва), определение положения и размеров яичек, их консистенции и чувствительности. Недоразвитая мошонка, чрезмерно богатая жировой тканью, наличие складок кожи вместо нее свидетельствуют о нарушении полового развития. В тяжелых случаях двустороннего крипторхизма или гипоплазии яичек мошонка может быть не сформированной.

Положение яичек определяют путем осмотра, а затем пальпаторно. В ряде случаев при повышенном кремастерном рефлексе или широком отверстии пахового канала яичко при попытке пальпировать его поднимается вверх и входит в паховый канал. Поэтому при пальпации левая рука должна лежать на области пахового канала и осторожным (мягким)

движением перекрывать вход в него, а правая исследовать положение яичка: размеры, консистенцию, чувствительность. При отсутствии яичек (одного или обоих) в мошонке следует попытаться обнаружить их в паховом канале, для чего одной рукой яичко смещают вниз, а другой перекрывают вышерасположенную часть пахового канала, предупреждая возможный возврат яичка в паховый канал. Затем определяют свойства яичка. Патологией является отсутствие яичка (одного или обоих) в мошонке и невозможность низведения их из пахового канала (истинный крипторхизм, или паховая ретенция яичка) или отсутствие яичек в паховом канале (брюшная форма крипторхизма, или атрофия яичек).

При отсутствии грубых нарушений полового развития чаще всего решается вопрос о дифференциальной диагностике задержанного полового развития и гипогонадизма. При этом необходимо ориентироваться на средний возраст появления признаков полового созревания у большинства подростков данной популяции. Весьма важно учитывать степень первичных и вторичных половых признаков в пубертатном периоде, который у мальчиков начинается в возрасте 11 – 13 лет (с учетом семейного анамнеза).

Гипогонадизм является серьезной патологией, требующей в пубертатном периоде соответствующего лечения. Может проявляться в виде синдрома анорхизма (отсутствия яичек в мошонке и паховом канале), который следует дифференцировать с абдоминальной формой крипторхизма, синдрома монархизма (наличие в мошонке или в паховом канале одного яичка и отсутствие другого) – дифференцируют с односторонней ретенцией яичка, а также в виде адипозогенитальной дистрофии, гипогонадотропного, нормогонадотропного и гипергонадотропного гипогонадизма.

Одним из видов патологии половых желез является интерсексуализм. В отношении этих больных допускается большое количество ошибок, главные из которых состоят в неправильном установлении диагноза, выбора паспортного пола и терапевтическом бездействии. Между тем достаточная квалификация врача позволяет в условиях районной или городской больницы, где имеются урологическое и гинекологическое отделения поставить правильный диагноз, определить пол и решить вопрос о предстоящем лечении.

Различают ложный женский, ложный мужской и истинный гермафродитизм. Ложный женский гермафродитизм чаще всего возникает при врожденной дисфункции коркового вещества надпочечников, значительно реже он обусловлен длительным приемом матерью во время беременности гормональных препаратов либо патологией яичников – повышенным образованием андрогенов в период внутриутробного развития и в последующие годы, в результате нарушения стереоидогенеза.

Ложный мужской гермафродитизм наиболее часто встречается в виде синдрома Шерешевского-Тернера с характерной клинической картиной. Во всех случаях выявления неправильного строения наружных половых органов ребенка – при рождении, в процессе профилактического осмотра или обращении к врачу – следует собрать тщательный анамнез (принимать мать в период беременности гормональных препаратов, наличие подобных случаев в семье, состояние половых органов при рождении и в процессе дальнейшего развития).

Дополнительные исследования. Для диагностики гипогонадизма проводится исследование уровня тестостерона в сыворотке крови и экскреции с мочой 17-кетостероидов после нагрузочных тестов с хорионическим гонадотропином (ХГ). Утром накануне исследования берут венозную кровь для определения базального уровня тестостерона и собирают в течение последующих суток мочу для исследования экскреции 17-кетостероидов. На второй день утром вводят ХГ - 2000 ЕД/м² поверхности тела, а через сутки утром берут кровь для определения уровня тестостерона и собирают суточную мочу для определения экскреции 10-кетостероидов. Пробу считают положительной, если уровень тестостерона в крови после стимуляции яичек ХГ увеличивается не менее чем на 100 %, а экскреция с мочой 17-кетостероидов – не менее чем на 40 %. Проба с ХГ положительна при всех формах задержанного полового развития; однодневный функциональный тест с ХГ отрицателен при всех формах гипогонадизма; трехдневный тест стимуляции ХГ положителен при гипогонадотропном гипогонадизме, слаболожителен при нормогонадотропном и отрицателен при первичном гипергонадотропном гипогонадизме. При неправильном строении наружных половых органов обязательно производится исследование полового хроматина, суточной экскреции с мочой 17-кетостероидов; в случае увеличения их содержания – дексаметазоновая проба; при возможности – генетическое исследование. При отрицательном половом хроматине следует произвести рентгенографию мочевых органов и органов малого таза (пельвио-, уретровагинография). В случае наличия наружных половых органов женского типа производится диагностическая лапаротомия, мужского типа – оценивается состояние половых желез, выявляются симптомы дисплазии. При положительном половом хроматине исследуется суточная экскреция с мочой 17-кетостероидов. Повышение ее свидетельствует о надпочечниковом генезе заболевания. При нормальной экскреции с мочой 17-кетостероидов показана диагностическая лапаротомия с гистологическим исследованием половых желез. Дифференциальную диагностику гермафродитизма у детей иллюстрирует диагностический алгоритм.

Диагностические признаки врожденной дисфункции коркового вещества надпочечников (у лиц с нарушенным строением наружных половых органов)

1. Вторичные половые признаки по мужскому типу (появляются ранее обычных сроков пубертатного периода), отсутствие менструации.
2. Бисексуальные наружные половые органы – различная степень маскулинизации.
3. Внутренние половые органы по женскому типу.
4. Половые железы – яичники.
5. Увеличенная суточная экскреция с мочой 17-кетостероидов, положительная дексаметазановая проба.
6. Положительный половой хроматин.
7. Гиперплазия надпочечников.
8. Опережение костным возрастом фактического.
9. Опережение детьми в росте и физическом развитии своих сверстников, в конечном итоге – невысокий рост.
10. Карiotип – 46 XX.

Диагностические признаки идиопатической врожденной вирилизации наружных половых органов

1. Вторичные половые признаки по женскому типу.
2. Бисексуальные наружные половые органы.
3. Внутренние половые органы по женскому типу.
4. Половые железы – яичники.
5. Появление менструаций регулярного характера в срок или несколько ранее.
6. Нормальная суточная экскреция с мочой 17-кетостероидов.
7. Положительный половой хроматин.
8. Нормальное развитие надпочечников.
9. Соответствие костного возраста фактическому.
10. Соответствие роста возрастным нормам.
11. Карiotип – 46 XX.

Диагностические признаки истинного гермафродитизма

1. Бисексуальные вторичные половые признаки: телосложение с признаками мужского и женского типов, оволосение – по женскому типу, реже с признаками мужского, наличие молочных желез, возможное наличие спонтанных менструаций.
2. Бисексуальные наружные половые органы, развитие которых выражено в различной степени в зависимости от функциональной активности половых желез.
3. Бисексуальные внутренние половые органы.
4. Наличие отдельных или смешанных признаков обоего пола в одной половой железе.

5. Положительный (обычно) половой хроматин.
6. Кариотип – 46 XX (реже – 46 XY) или мозаицизм.

Диагностические признаки дисклинезии яичек

1. Бисексуальные наружные половые органы с отклонением в сторону мужских (андроидный тип) или женских (евнухоидный тип).
2. Внутренние половые органы по женскому типу – рудиментарные влагалище, матка, маточные трубы.
3. Недоразвитие половых желез, расположенных чаще всего в брюшной полости.
4. Отрицательный половой хроматин.
5. Кариотип – 46 XY, реже мозаицизм.

Диагностические признаки синдрома неполной маскулинизации

1. Бисексуальные наружные половые органы с отклонением в сторону мужских (андроидный тип) или женских (евнухоидный тип).
2. Отсутствие внутренних половых органов – придатка яичка, семявыводящего протока, семенных пузырьков, предстательной железы.
3. Половые железы – яички, расположенные чаще всего в паховых каналах, у их наружных отверстий или в расщепленной мошонке.
4. Отрицательный половой хроматин.
5. Кариотип – 46 XY.

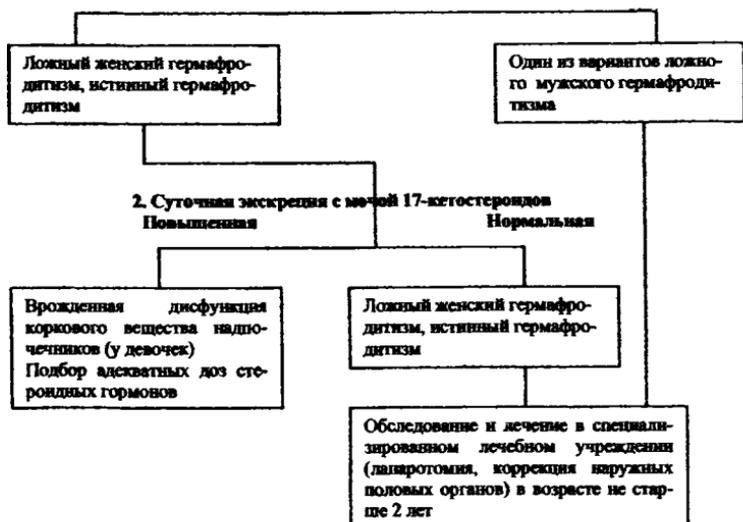
Диагностические признаки синдрома тестикулярной феминизации

1. Наружные половые органы по женскому типу, возможны гипертрофия клитора и углубление преддверия влагалища; имеется слепой влагалищный отросток уrogenитального синуса.
2. Внутренние половые органы – придаток яичка, семявыносящий проток, семенные пузырьки; предстательная железа отсутствует.
3. Половые железы – яички, обычно расположены в паховом канале, у их наружных отверстий или в расщепленной мошонке.
4. Отрицательный половой хроматин.
5. Кариотип – 46 XY.

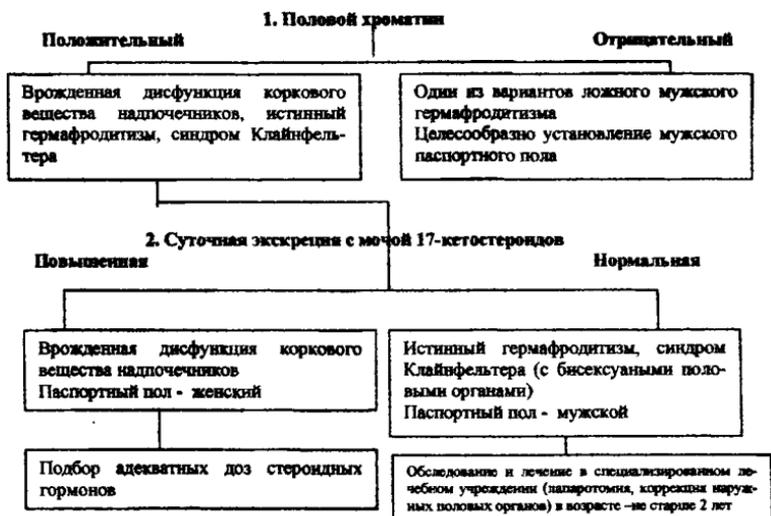
Алгоритм определения пола новорожденного со смешанным строением наружных половых органов

А. Наружные половые органы более напоминают женские, половой член-клитор небольшого размера, половые железы не пальпируются. Целесообразно установление женского паспортного пола

- | | | |
|---|--|---------------|
| 1. Половой хроматин (исследуется на 4-6-й день жизни ребенка) | | |
| Положительный | | Отрицательный |



Б. Наружные половые органы более напоминают мужские, половой член-клитор хорошо развит, половые железы не пальпируются

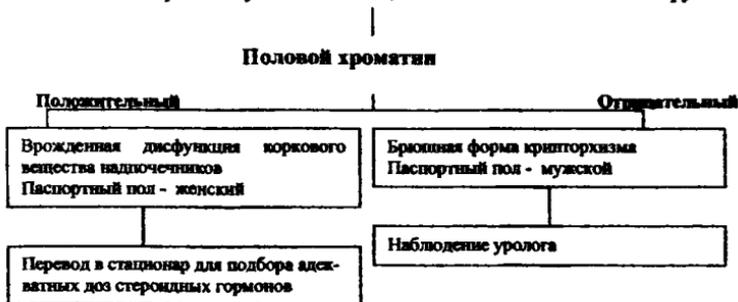


В. Наружные половые органы более напоминают мужские, пальпируются половые железы. Целесообразно установление мужского паспортного пола

Ложный мужской гермафродитизм, истинный гермафродитизм

Обследование и лечение в специализированном лечебном учреждении в возрасте не старше 2 лет

Г. Наружные половые органы мужского типа, половые железы не пальпируются



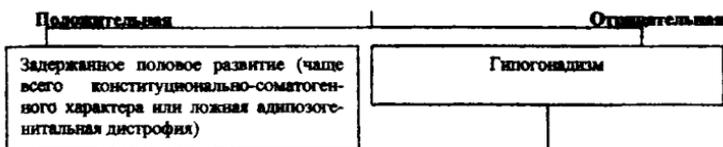
Д. Наружные половые органы женского типа, в больших половых губах пальпируются половые железы. Целесообразно установление женского паспортного пола

Синдром тестикулярной феминизации

Наблюдение эндокринолога

Алгоритм дифференциальной диагностики причины отставания подростков в половом развитии

1. Функциональная проба с однократным введением 2000 ЕД/м² хорионического гонадотропина (ХГ)

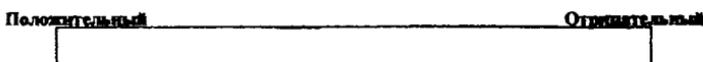


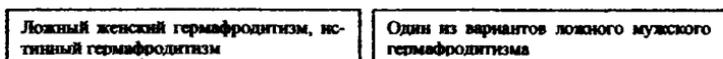
2. Проба с трехдневным введением ХГ по 1500 ЕД/м² в сутки



Алгоритм обследования больного с бисексуальными гениталиями

1. Половой хроматин





2. Суточная экскреция с мочой 17-кетостероидов

Повышенная

Нормальная

3. Дексаметазонавая проба

Врожденная дисфункция коркового вещества надпочечников

Гормонально-активная опухоль коркового вещества надпочечников (аддростерома)

Дополнительные исследования: оксисупраренорентгенография

Для установления диагноза заболевания обследование в специализированном лечебном учреждении: рентгенография мочевых органов и органов малого таза (пельвиография, уретрогаинография), диагностическая лапаротомия с гистологическим исследованием половых желез

Алгоритм лечения при первичном гипергонадотропном гипогонадизме у мальчиков (+ схема 21)

Задержанное физическое развитие

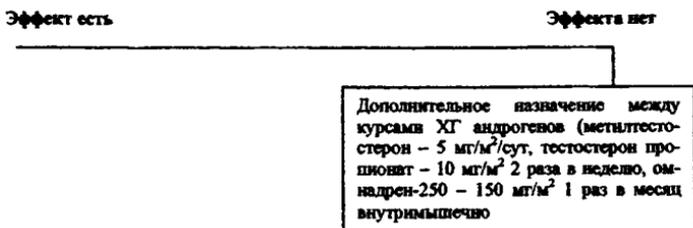
Нормальное физическое развитие

1. Допубертатный период: анаболические стероиды – 2-3 курса в год (метандростенолон – по 5 мг/м²/сут в течение 1-2 месяцев или ретаболил – по 25-30 мг/м² 1 раз в месяц – 3-4 инъекции с повторным курсом через 3-6 месяцев; витамины группы В, ретинол, токоферола ацетат
2. Пубертатный период: тестостерон пропионат – по 10 мг/м² 2 раза в неделю в течение 3-4 месяцев, затем омнадрен – 250 внутримышечно – 150 мг/м² 1 раз в месяц с повышением дозы через 1-2 года до 250 мг/м² 1 раз в месяц (под контролем содержания в крови тестостерона)

1. Допубертатный период: витамины группы В, ретинол, токоферола ацетат
2. Пубертатный период: тестостерон пропионат – по 10 мг/м² 2 раза в неделю в течение 3-4 месяцев, затем омнадрен – 250 внутримышечно – 150 мг/м² 1 раз в месяц с повышением дозы через 1-2 года до 250 мг/м² 1 раз в месяц (под контролем содержания в крови тестостерона)

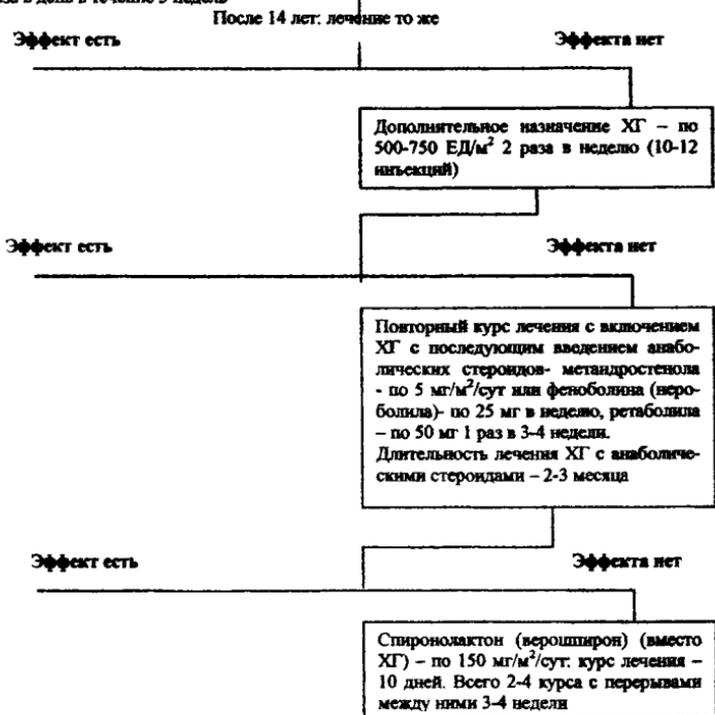
Алгоритм лечения при вторичном гипогонадотропном гипогонадизме у мальчиков

1. Допубертатный период (с момента установления диагноза): хронический гонадотропин (ХГ) – 750 ЕД/м² 2 раза в неделю в течение 5-8 недель (повторный курс – через 2-3 месяца); пергонал (при дефиците ФСГ) – 100 ЕД/м² или менопаузальный гонадотропин – 50 ЕД/м² в сочетании с ХГ по 500-700 ЕД 2 раза в неделю (10 инъекций с перерывами между курсами 1-2 месяца; токоферола ацетат
2. Пубертатный период: 3-4 курса хронического гонадотропина в разовой дозе 1000 ЕД/м²; пергонал или менопаузальный гонадотропин в сочетании с ХГ – по 1000 ЕД/м²; токоферола ацетат



Алгоритм лечения при задержанном половом развитии у мальчиков

С момента установления диагноза до 14-летнего возраста: неспецифическое общеукрепляющее и стимулирующее физическое и половое развитие; полноценное питание с увеличением содержания в пище – белка; физическая культура; токоферола ацетат, ретинол, тиамин, цианокобаламин, АТФ, ашшлас; нестероидные анаболические препараты (кальция глицирофосфат, калия оротат), цинка сульфат – по 0,005 г 2-3 раза в день в течение 3 недель



ОЖИРЕНИЕ

Ожирение (схема22) – заболевание, в основе которого лежит нарушение обмена веществ, связанное с положительным энергетическим балансом: поступление энергии с пищей превышает энерготраты орга-

низма, что может быть связано либо с высокой энергетической ценностью пищи, либо с нарушением ее усвоения.

Ожирение в настоящее время имеет не только медицинское, но и социальное значение. Оно является благоприятной почвой для возникновения и прогрессирования наиболее распространенных заболеваний – атеросклероза и ишемической болезни сердца, сахарного диабета, гипертонической болезни и многих других, возникающих у тучных лиц в 2 – 3 раза чаще, отягощает их течение, приводит к ранней инвалидности и смерти (смертность от различных заболеваний у лиц, страдающих ожирением, в 1,5 – 3 раза выше).

Профилактика многих заболеваний сводится в первую очередь к профилактике и лечению ожирения. Распространенность ожирения весьма велика, составляет 20 – 30 % среди всего населения и значительно увеличивается у лиц старше 40 лет. Все это свидетельствует о необходимости своевременного выявления лиц, страдающих ожирением, и активного их оздоровления, что особенно актуально в условиях всеобщей диспансеризации населения.

Ожирение и ИНСД

Для лиц, страдающих ИНСД часто характерно ожирение и, связанная с ним, инсулинорезистентность.

Патогенез точно не установлен. При данной патологии инсулинорезистентность проявляется нарушением центральных и периферийных механизмов действия инсулина. Инсулин не подавляет гликогенолиз и глюконеогенез в печени, не стимулирует поглощение и утилизацию глюкозы в жировой и мышечной тканях.

У лиц с ожирением периферическая инсулинорезистентность выражена меньше, чем у больных с ИНСД. Число рецепторов инсулина при ожирении и ИНСД снижено (обусловлено постоянной гипербилирубинемией). Кроме того, у этих лиц обнаруживается нарушение тирозинкиназной активности рецепторов инсулина в скелетных мышцах. Как следствие - нарушение транспорта глюкозы в мышцах жировых клеток.

Ожирение при наследственных болезнях

Пример: синдром Прадера-Вилли.

Клиника: мышечная гипотония, ожирение, непропорционально маленькие стопы и кисти, вторичный гипогонадизм.

Ожирение при наследственной остеодистрофии Олбрайта - комплекс симптомов, характерных для псевдогипопаратиреоза типов 1a (снижен синтез и нарушена активность субъединицы Gsa-резистентность к ПТГ, ТТГ, глюкагону, гонадотропным гормонам) и 1c (активность Gsa не нарушена, но имеется резистентность к другим гормонам) характерны

- лунообразное лицо, задержка роста, брадикардия, многочисленные очаги подкожного обызвествления или оссификации.

Ожирение при вторичном синдроме пустого турецкого седла

Развивается вследствие сокращения размеров или разрушения гиперплазированного гипофиза (опухоли гипофиза) после операции или облучения. Этому синдрому предшествует увеличение турецкого седла из-за роста опухоли (функция оставшейся части гипофиза или N, или имеются нарушения, связанные с основным заболеванием).

При первичном синдроме пустого турецкого седла функция гипофиза не нарушена.

Снижение секреции ЛГ, ФСГ, СТГ обусловленное ожирением.

Ожирение при гипопитуитаризме (дефиците одного или нескольких гормонов). К ожирению может привести недостаточность СТГ (отложение жира в подкожной клетчатке при снижении мышечной массы).

Задержка роста, ожирение, обусловленное резистентностью к СТГ или нарушениями его метаболизма.

Карликовость Ларона (синдром резистентности к СТГ) обусловленное дефектами гена рецептора СТГ или (реже) дефектами гена СТГ.

Лечение соматотропином безуспешно.

Ожирение может быть причиной высокорослости, которая является конституциональным или наследственным признаком.

Ожирение при синдроме Кушинга

Это состояние обусловлено избытком глюкокортикоидов. Синдром Кушинга может быть эндогенным (избыточная секреция кортизола в коре надпочечников):

- 1) гипофизарный (болезнь Кушинга) - ↑ секреция АКТГ;
- 2) надпочечниковый синдром Кушинга;
- 3) эктопический синдром Кушинга (избыток секреции АКТГ негипофизарными злокачественными новообразованиями).

Экзогенным (лекарственный, ятрогенный) - обусловлен длительным лечением глюкокортикоидами (при снижении уровня кортизола в сыворотке и моче из-за угнетения гипофизарно-надпочечниковой системы).

Один из главных симптомов - ожирение туловища (90% больных).

Ожирение при синдроме Штейна-Левенталя (синдром поликистозных яичников). Относительный или абсолютный избыток ЛГ может быть обусловлен первичным заболеванием гипоталамуса или аденогипофиза. Пусковой механизм - избыток надпочечниковых андрогенов в период адренархе.

Ожирение в период адренархе считается главным фактором риска синдрома Штейна-Левенталя, так как превращение андрогенов в эстрогены происходит в жировой ткани.

Ожирение может быть при первичном гипогонадизме у мальчиков (синдром Клайнфельтера, синдром Нунан - похож на Тернера у девочек), приобретенном первичном гипогонадизме.

Ожирение:

- при синдроме Паскуалини (синдром фертильного евнуха) - причина: изолированный дефицит ЛГ);
- при синдроме Прадера-Вилли - проявление: мышечная гипотония у новорожденных, ожирение, непропорционально маленькие стопы и кисти, микропения, крипторхизм;
- синдром Лоренса-Муна-Бидля - предполагается патология гипоталамуса - пигментная дегенерация клетчатки, полидактилия, умственная отсталость, ожирение, микропения, крипторхизм, задержка полового развития.

Основные этапы диагностики ожирения

Констатация избыточной массы тела (ожирения) не представляет сложности. Врач должен не только выявить ожирение, но и определить его тип, стадию, наличие осложнений и сопутствующих заболеваний, которые чаще всего и определяют общее состояние больного, его трудоспособность. В связи с этим анамнез и тщательное объективное исследование играют при ожирении весьма важную роль.

Анамнез. В связи с разнообразием жалоб и отсутствием характерных жалоб, свойственных только ожирению, при сборании анамнеза требуются их сопоставление и анализ для получения правильных выводов о характере заболевания и определения объема дополнительных исследований. Необходимо провести тщательный опрос по системам, детализацию жалоб, которые позволяют получить цельное представление о характере заболевания и его осложнениях.

В процессе анамнеза следует выяснить, нет ли у больного семейно-наследственного фактора ожирения. Вследствие того, что в развитии ожирения важную роль играет не столько наследственный фактор, сколько режим питания в семье, особенно отношение родителей к питанию детей, следует выяснить состав продуктов питания, объем принимаемой пищи в зависимости от времени суток и частоту ее приема. Чаще всего лица, страдающие ожирением, принимают пищу не более 3 раз в сутки с максимальным объемом и энергетической ценностью в дневное и вечернее время. Так как основным источником липогенеза являются углеводы, следует в первую очередь уточнить объем углеводистой пищи (особенно мучных изделий, картофеля). Наряду с алиментарным фактором необходимо выяснить состояние аппетита. Так, при гипоталамическом ожирении, аппетит, как правило, повышен, нередко значительно, а чувство насыщения снижено. Наличие чувства голода, сопровождающегося дрожанием, потливостью, свидетельствует о гиперинсулинизме.

Обращается внимание на профессиональные факторы (режим труда, наличие вибрации, рентгеновского облучения, токов СВЧ, воздействующих на гипоталамус). Так как одной из причин ожирения является поражение гипоталамуса. Необходимо выяснить, нет ли симптомов, свидетельствующих о его поражении: жажды, нарушения терморегуляции в виде периодического повышения температуры тела, расстройства формулы сна (постоянной или периодической гиперсомнии днем и плохого сна ночью), нарколепсии (приступов непереносимой сонливости), периодического колебания артериального давления с частым повышением его в течение суток и др.

Вследствие большого значения в развитии ожирения не только переедания, но и снижения физической активности, выясняется режим подвижности во время работы и вне рабочее время, характер занятий физической культурой и спортом в прошлом и в настоящем. Причинами гипоталамического ожирения могут служить перенесенная инфекция или интоксикация, что следует уточнить в процессе анамнеза и выяснить динамику ожирения – стабилизация или постоянное прогрессирование. Нередко ожирение у женщин развивается в период лактации после родов, что также следует учитывать при выяснении причины развития заболевания.

Объективное исследование. В первую очередь определяется тип ожирения и степень избыточной массы тела. Используются соответствующие таблицы нормативов или формулы расчета (при росте 155 – 165 – рост минус 100, при росте 166 – 175 – рост минус 105, при росте 176 – 185 – рост минус 110) с коэффициентом поправки на степень развития мышц (по Бушару): атлетический тип - 1,24, сильное развитие мышц – 1,12, развитие несколько выше нормы – 1,05, среднее развитие – 1,0, слабое развитие – 0,9.

В случае гиподинамии и гипоплазии мышечной массы может идти речь о так называемом скрытом ожирении, для чего целесообразно определять толщину кожной складки с помощью миллиметровой линейки или калипера (в норме толщина кожной складки в надчревной области не более 2 см). Определяется характер распределения подкожной жировой клетчатки: равномерное, верхнее, среднее, нижнее или "рейтузное", что имеет значение для диагностики причины ожирения (алиментарно-конституциональное, гипоталамической, надпочечниковое и др.).

Для дифференциальной диагностики типа ожирения обращается внимание на изменений кожи – наличие гиперпигментация, трофических нарушений, свидетельствующих о патологии гипоталамуса и гипофиза (сухость и шелушение кожи, полосы – от ярко-розовых до синеватых, цианоз, мраморность рисунка кожи), гирсутизма, угрей и т. д. Нередко у лиц, страдающих ожирением, отмечаются мацерация кожи в

местах повышенного потоотделения, дерматит, экзема, пиодермия, себорея волосяного покрова из-за повышенного функционирования сальных желез, пастозность голеней и стоп (расширение лимфатических щелей, лимфостаз, недостаточность кровообращения).

В связи с тем, что у 80% больных ожирением отмечаются изменения функции органов кровообращения, исследование ее приобретает важное значение. Чаще всего левая граница сердца смещена, тоны сердца ослаблены (следствие атеросклероза венечных сосудов, жировой инфильтрации миокарда, отложения жировой клетчатки в области эпикарда, перикарда, более горизонтального расположения сердца из-за высокого стояния диафрагмы), артериальное давление нередко повышено (гипертензия ожирения), что связано с увеличением сердечного выброса, ограничением физической активности, повышением активности коркового вещества надпочечников. Часто отмечаются брадикардия, варикозное расширение вен нижних конечностей, тромбофлебит.

Нарушается также функция органов дыхания (ЖЕЛ падает пропорционально степени ожирения), что связано не только с уменьшением экскурсии диафрагмы, но также с увеличением эластического сопротивления грудной клетки. Обращается внимание на возможное наличие хронического инфекционного процесса, застойных явлений в легких. У лиц, страдающих ожирением, нередко наблюдаются кариес, гингивит, пиорея; из-за переедания возможно наличие дилатации желудка, гастроптоза. Отмечаются также дискинезия кишок и желчных путей, расширение геморроидальных вен. Часто больные ожирением страдают холециститом, перихолециститом, желчнокаменной болезнью, лямблиозом, жировым гепатозом, на что следует обращать внимание при обследовании.

Наличие жалоб на боль в суставах, пояснице, указывает на поражение костей, что подтверждается болезненностью при пальпации поперечных отростков шейных, грудных и поясничных позвонков, исчезновением физиологического изгиба позвоночника, ограничением его подвижности (грудной, шейный лордоз, спондилоартроз, вторичный радикулит).

В связи с возможностью при ожирении у детей задержанного полового развития, а также наличия особой формы ожирения, сопровождающегося гипогенитализмом (гипоплазия яичек, полового члена, матки, яичников) и слабым развитием вторичных половых признаков обращает-

ся внимание на развитие половых органов, особенно у мужчин, и выраженность вторичных половых признаков.

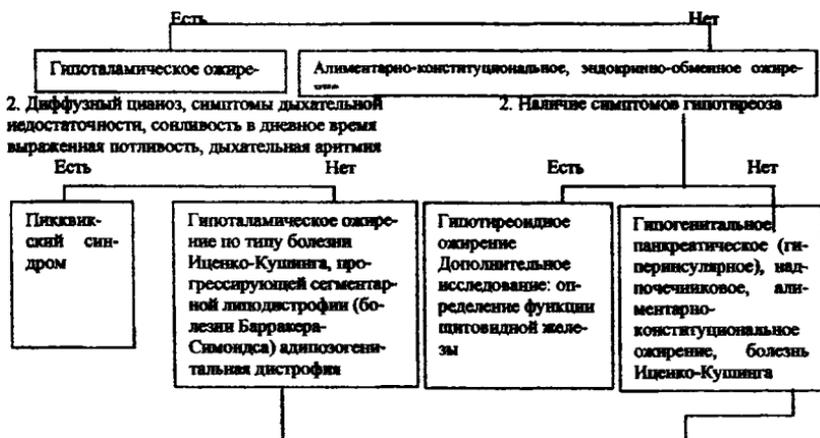
Дополнительные исследования. Все лица, страдающие ожирением, подвергаются тщательному обследованию, позволяющему не только уточнить тип ожирения, но и выявить осложнения и сопутствующие заболевания. Объем исследований определяется в каждом конкретном случае в зависимости от предъявляемых жалоб и результатов функциональных исследований, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний.

В первые два дня обследования проводится общее клиническое обследование, ЭКГ, определение содержания в крови натрия, калия, липидов и их фракций, а также тест толерантности к глюкозе. Последний особенно важен в связи с тем, что ожирение является в основном фактором риска развития инсулинонезависимого сахарного диабета.

На третий-четвертый день следует произвести рентгенографию черепа, назначить консультацию невропатолога окулиста. В дальнейшем по показаниям с учетом клиники заболевания производится исследование суточной экскреции с мочой 17-оксикортикостероидов, 17-кетостероидов, йодпоглощающей способности щитовидной железы, содержания в крови СБЙ, Т₄, Т₃, исследование легочной вентиляции.

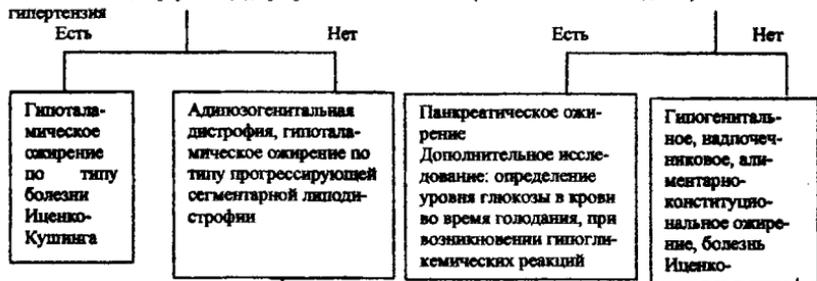
Алгоритм дифференциальной диагностики формы ожирения

1. Повышение аппетита, периодическая жажда, нарушение сна, симпатоадреналовые или вагоадреналовые кризы, завершающиеся полнурей, нарушение терморегуляции (периодическое повышение температуры тела)



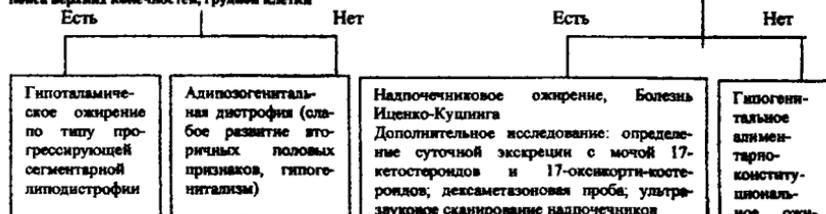
3. Багрово-красные полосы, локальная гиперпигментация кожи, гирсутизм (+), артериальная гипертензия

3. Частые гипогликемические состояния (особенно после голодания)

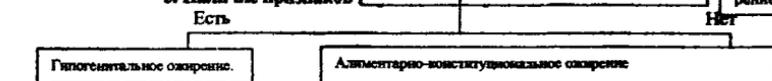


4. Диспластическое ожирение - отложение жировой клетчатки в нижней части туловища, в области пояса верхних конечностей, грудной клетке

4. Сине-багровые полосы, артериальная гипертензия



5. Наличие признаков



Алгоритм лечения при первичном алиментарно-конституциональном ожирении

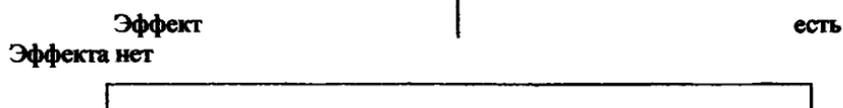
1. Редуцированная диета с ограничением энергетической ценности пищи в зависимости от степени ожирения и фактора выполняемой работы: при ожирении I степени - 20% от нормы в расчете на идеальную массу тела; II степени - на 40, III степени - на 50 - 60%.

Резкое ограничение углеводов, достаточное содержание белков, нормальное или пониженное содержание жиров (в зависимости от степени ожирения); ограничение жидкости (до 1 л) для стимуляции эндогенного образования воды за счет распада жиров; ограничение соли (7 - 10 г, детям - до 6 г).

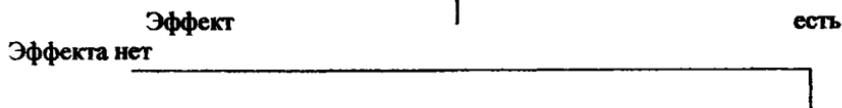
Частый прием пищи (6 раз в сутки) при максимальной ее энергетической ценности в первой половине дня.

Использование на фоне диеты с ограниченной энергетической ценностью разгрузочных дней (2 - 3 раза в неделю в стационаре, 1 - 2 раза - дома).

Увеличение затрат энергии (физические упражнения, быстрая ходьба, бег, плавание в зависимости от состояния здоровья, в первую очередь функции кровообращения)



2. Дополнительно жиромобилизующие средства (при ожирении III – IV степени начала лечения) – адипозин, липотропные и диуретические средства; бигуаниды (при нарушении толерантности к глюкозе), анорексигенные средства

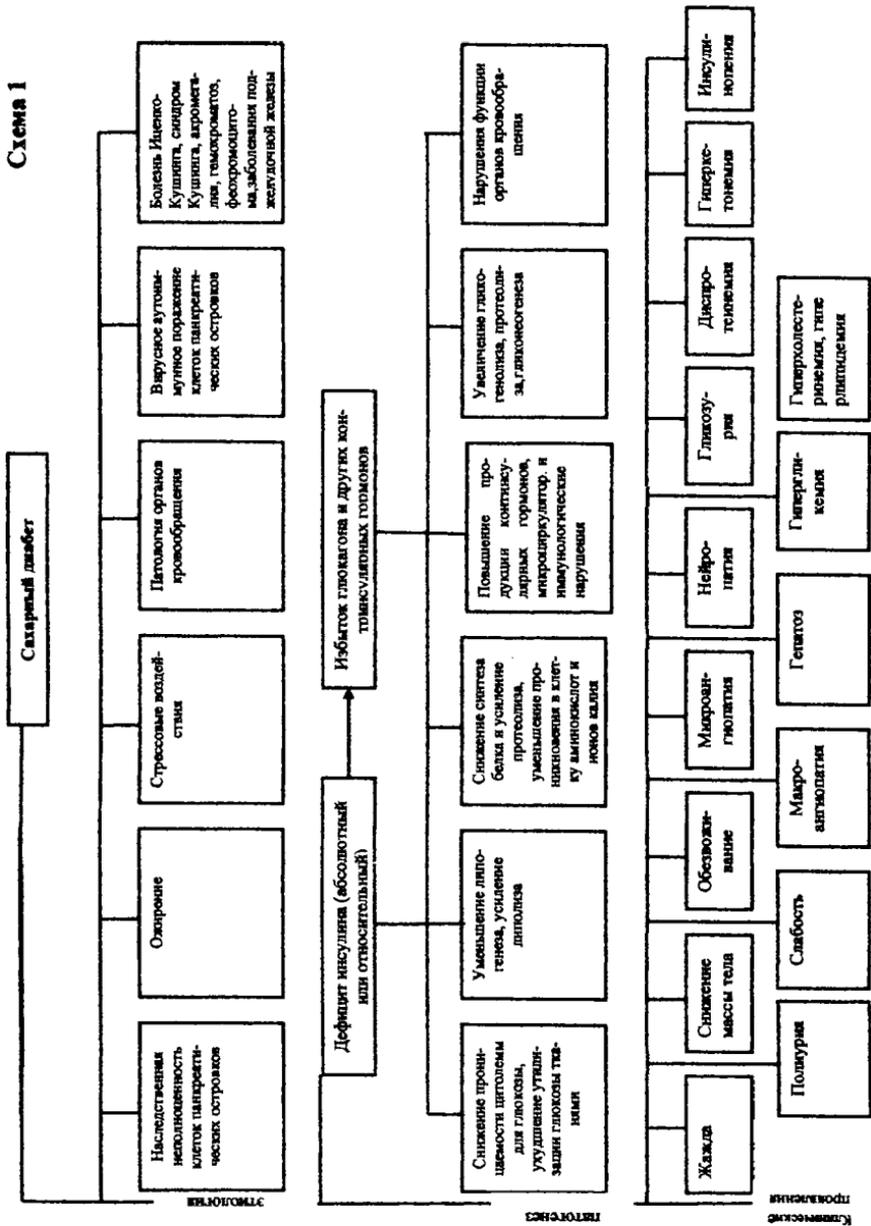


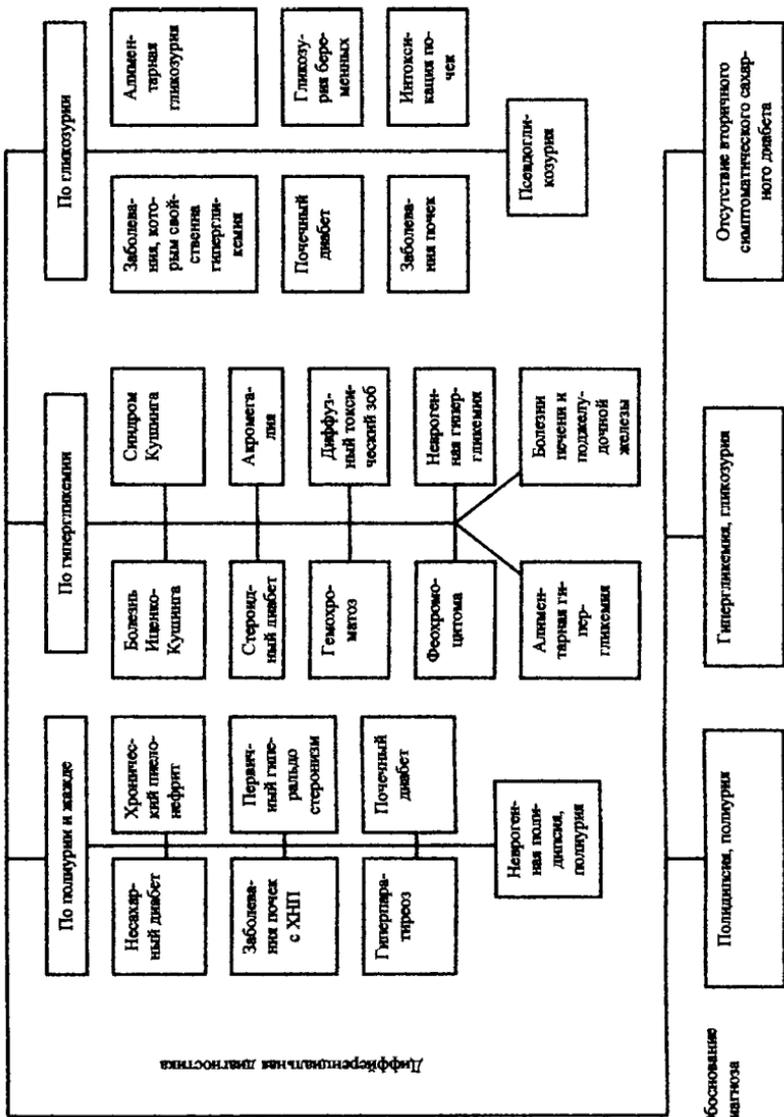
3. Лечение голоданием, хирургическим методом

Лечение вторичного ожирения представлено на схеме 23 приложения.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Схема 1





Основание диагноза

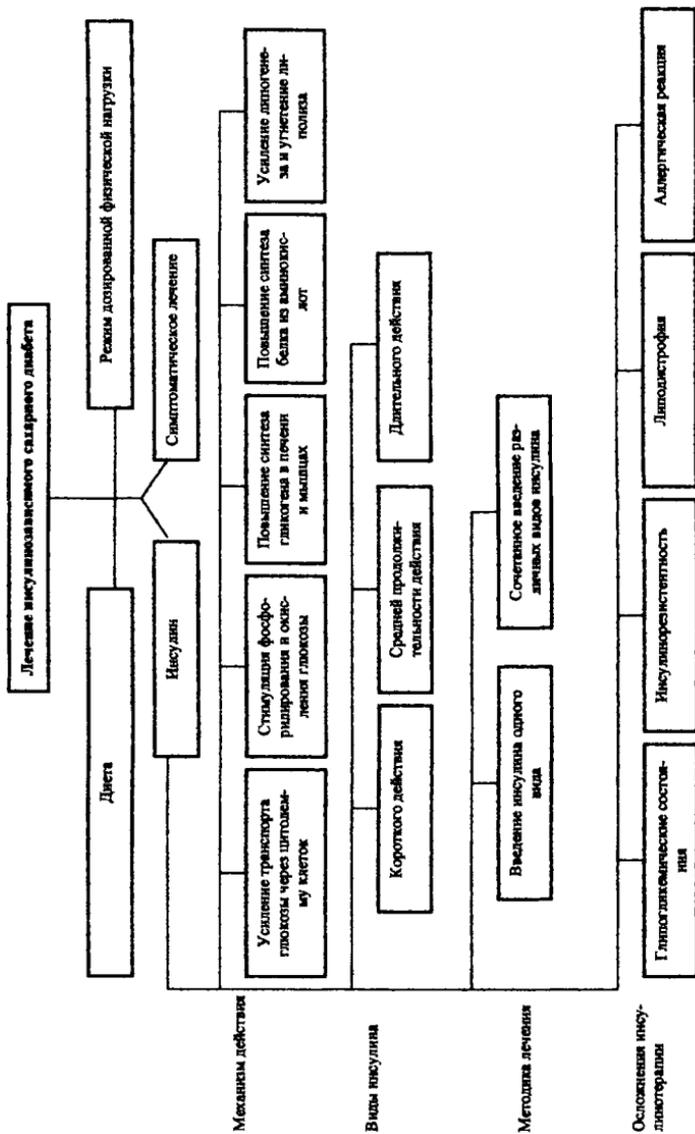


Схема 3. Развитие декомпенсации сахарного диабета и синдрома хронической передозировки инсулина

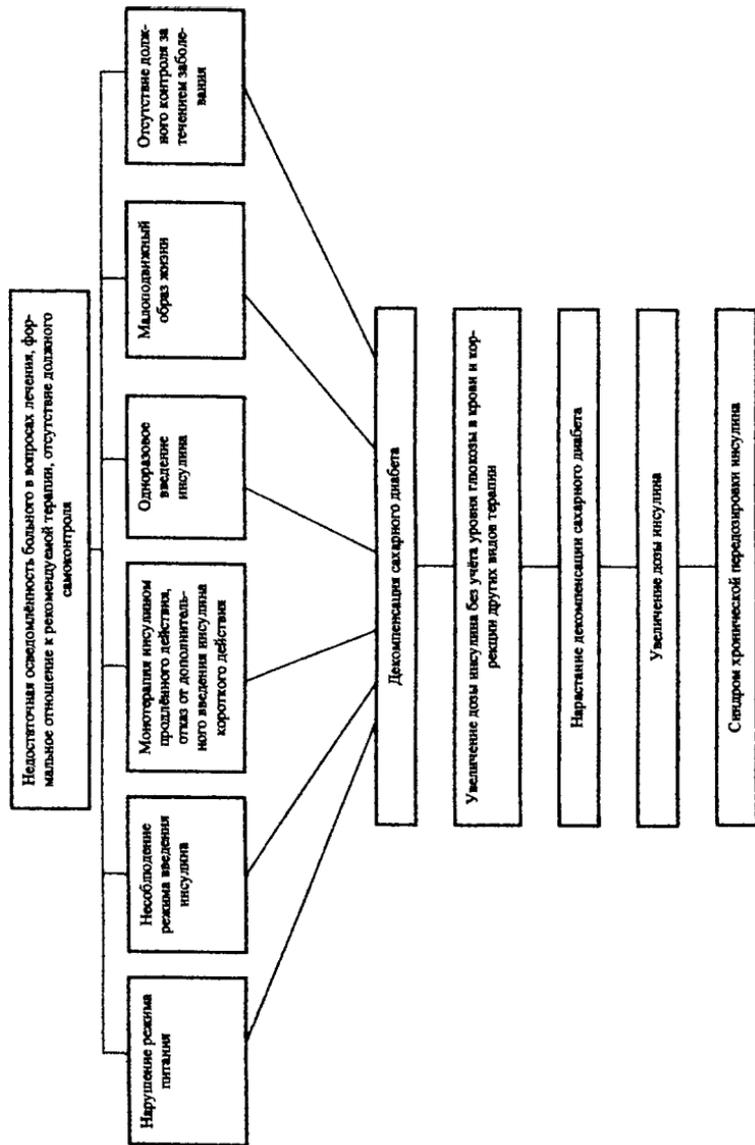
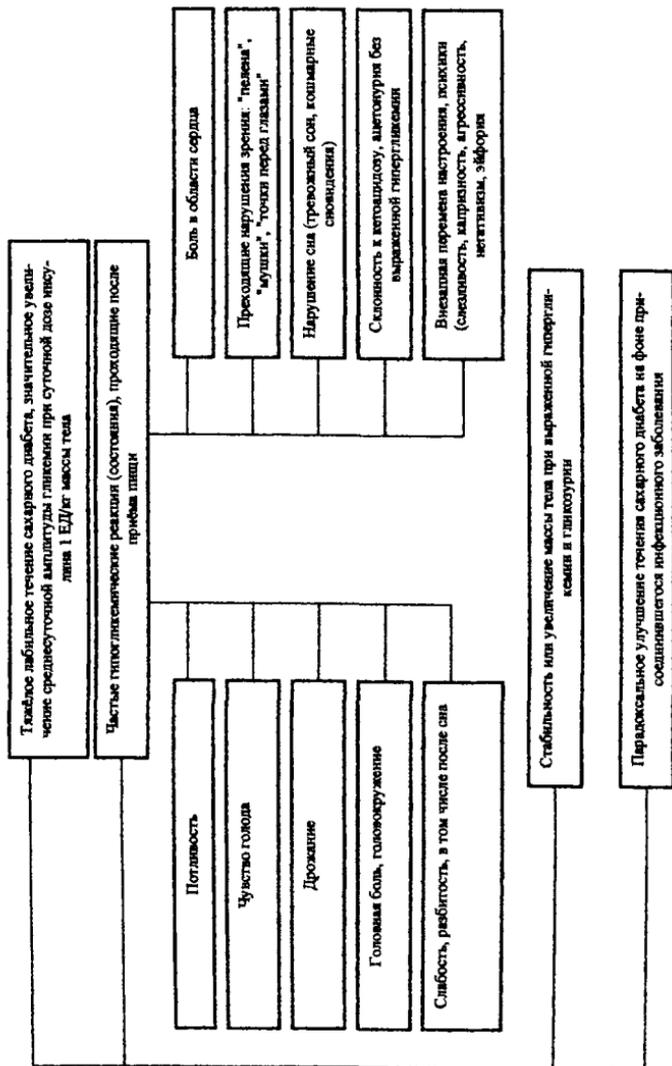


Схема 4. Проявления хронической передозировки инсулина



Продолжение схемы 5

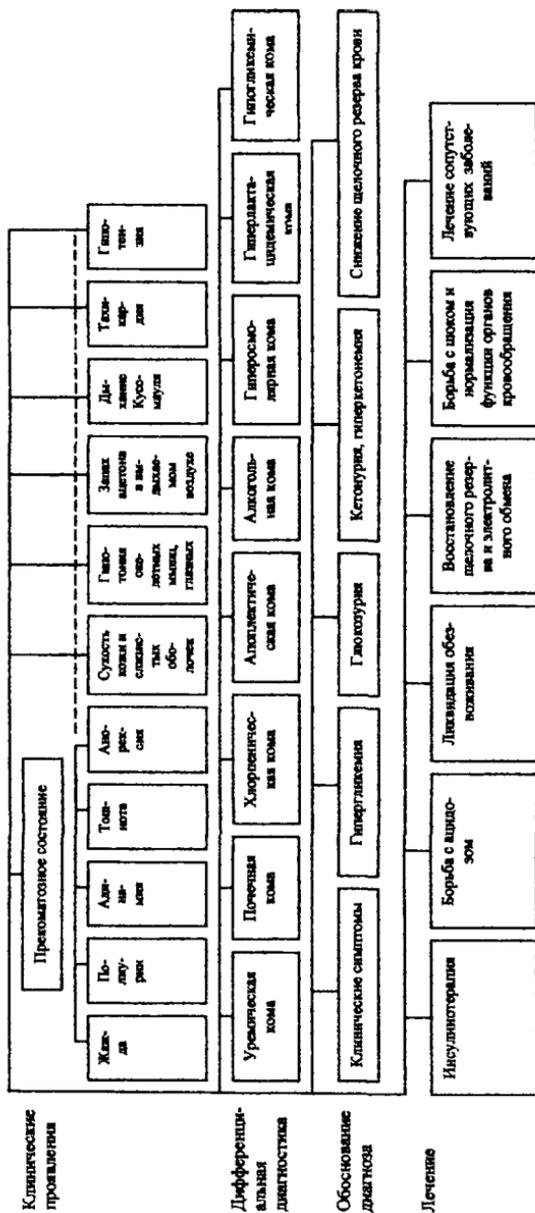


Схема 6

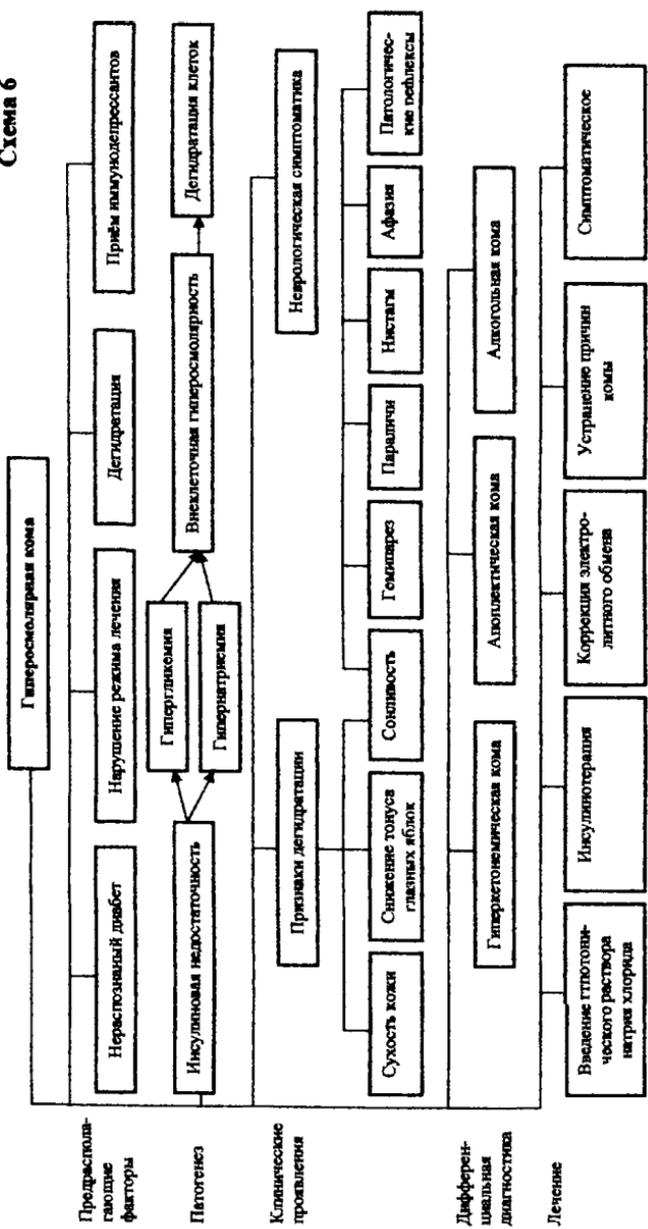


Схема 7

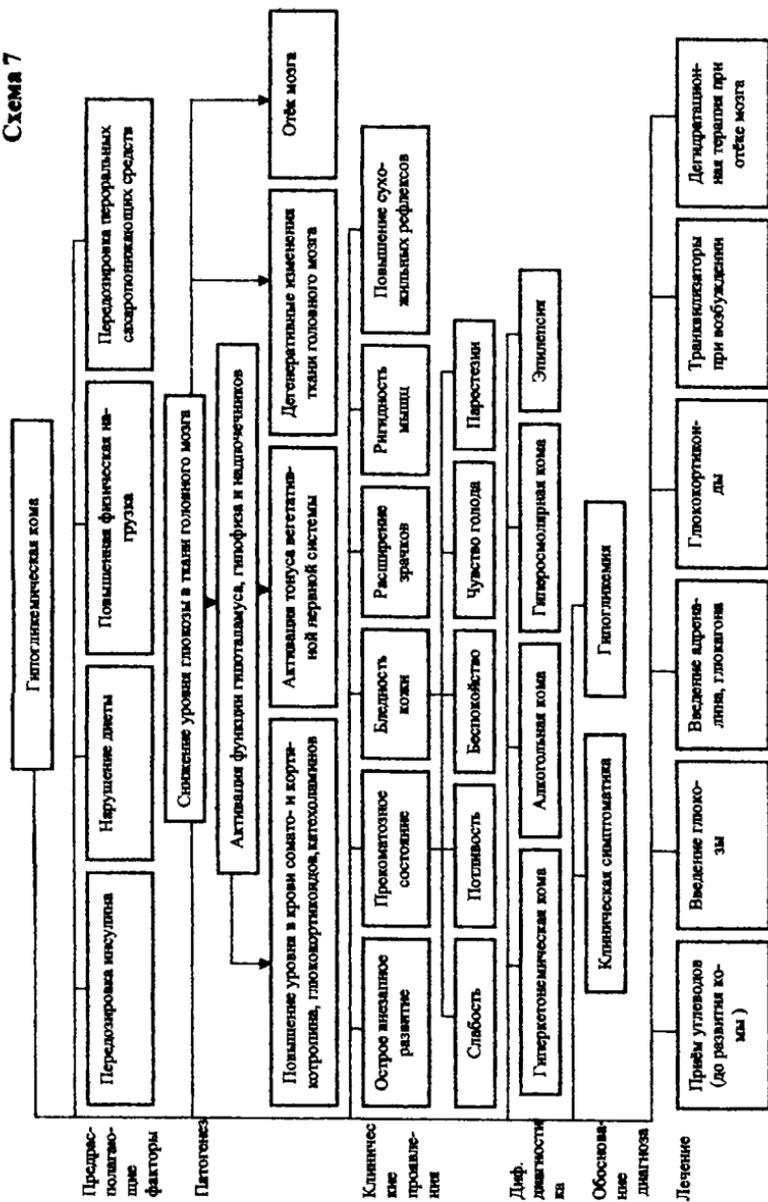
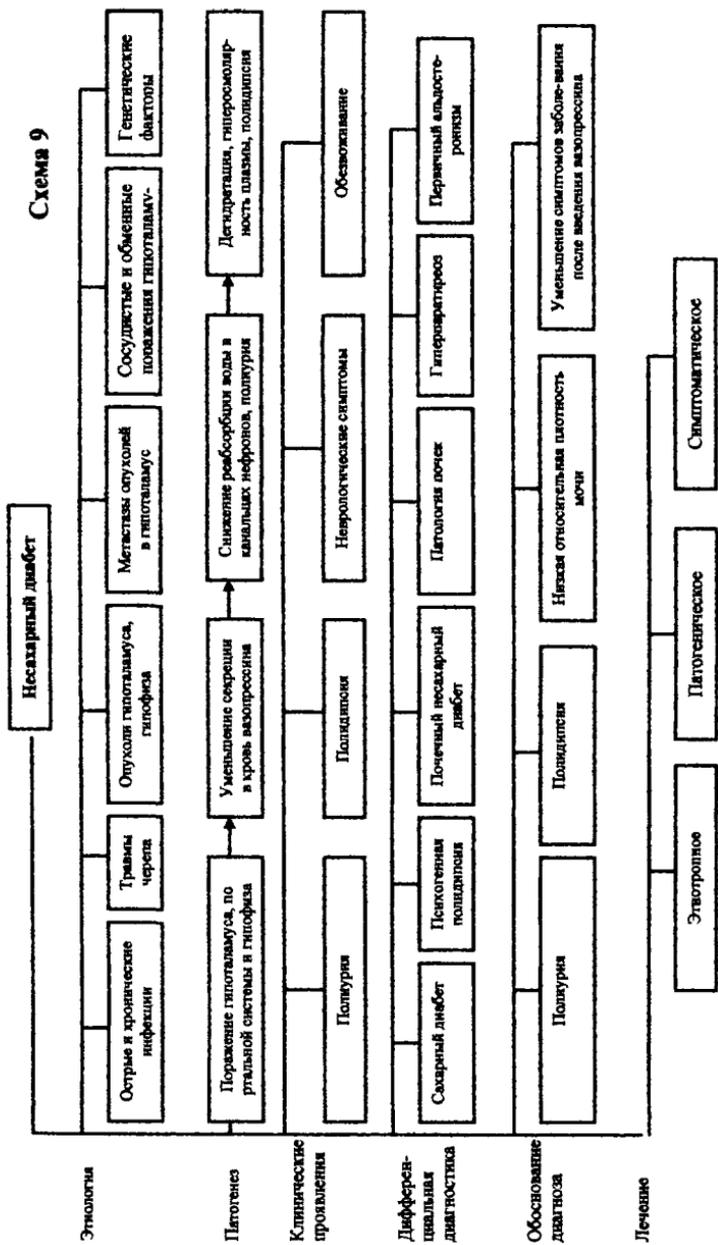


Схема 9



Патогенез нейрогипофизарного
Схема 10 (гипоталамо-гипофизарного несазарного диабета)

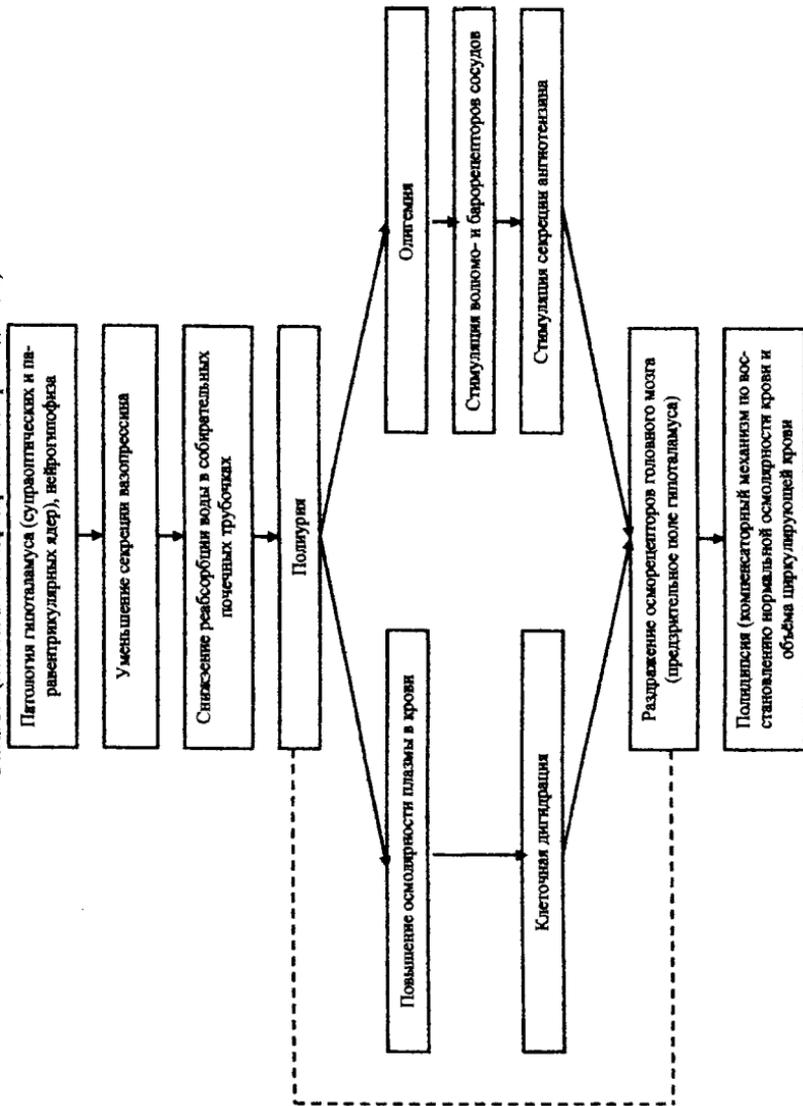
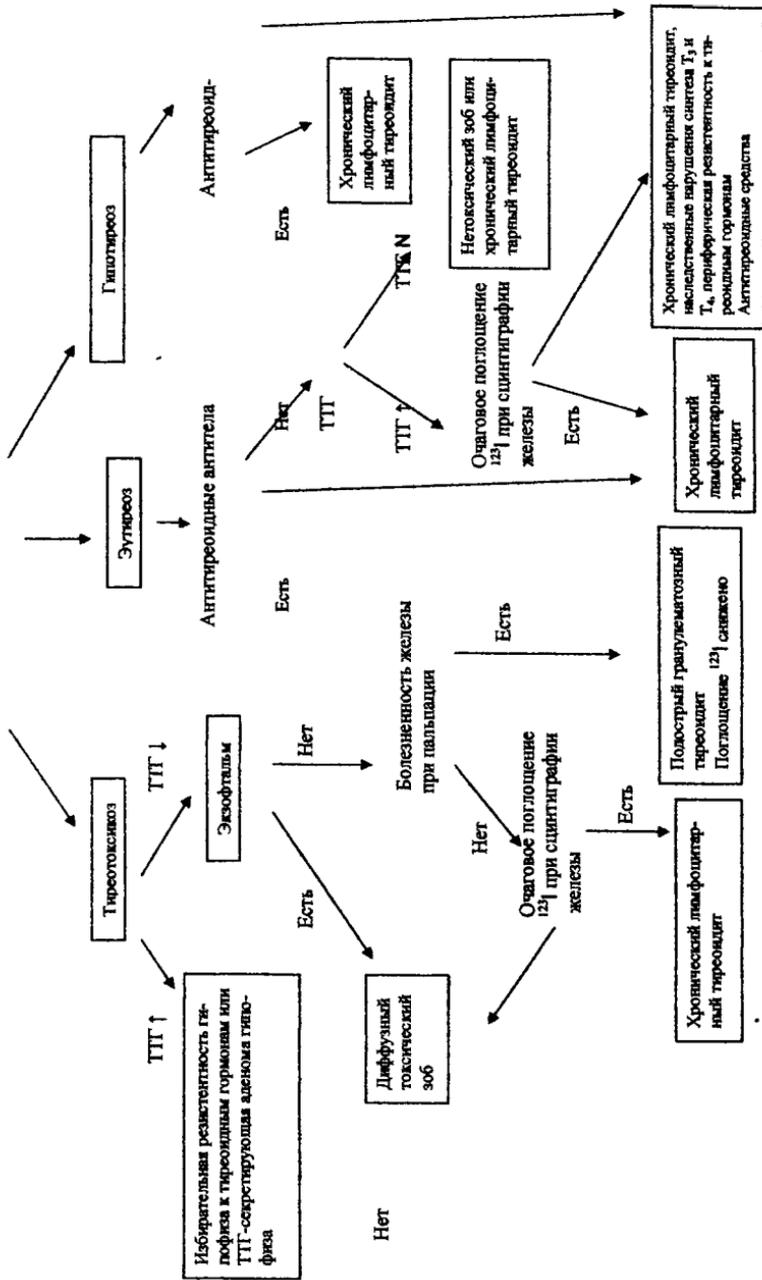
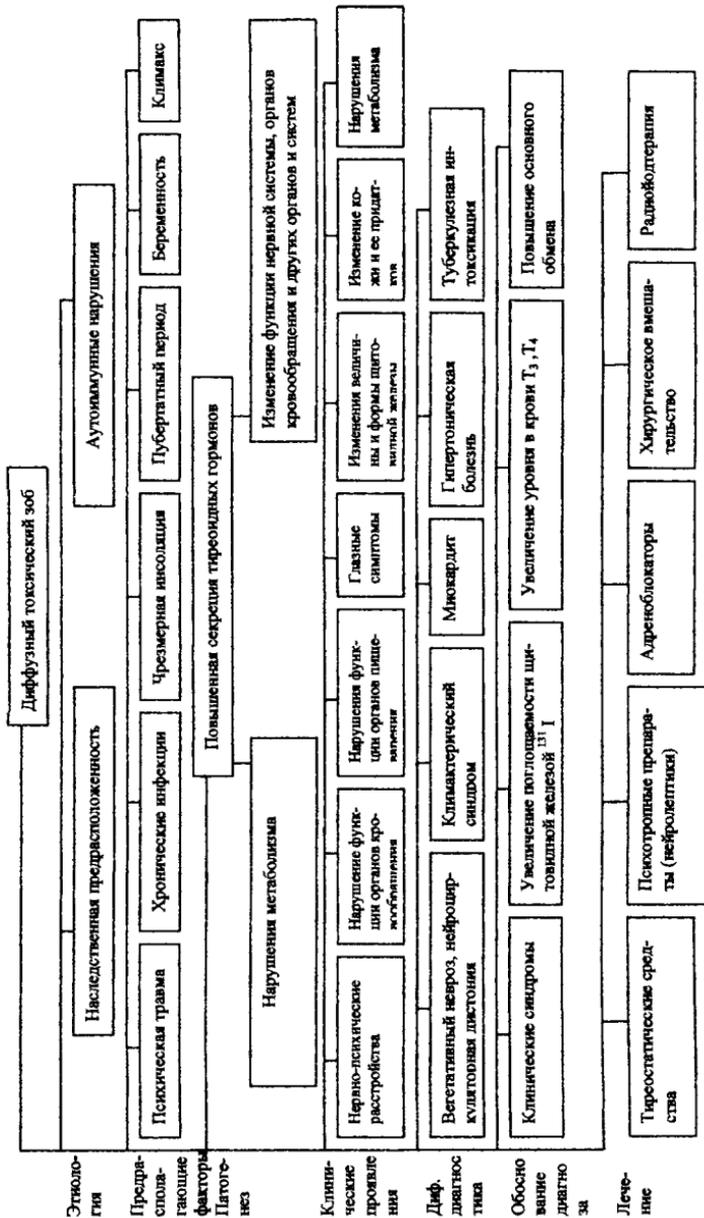


Схема 11
Дифференциальная диагностика зоба у детей (С. Alter and Т. Moshang, 1991)

Клиническая картина и исходные лабораторные показатели





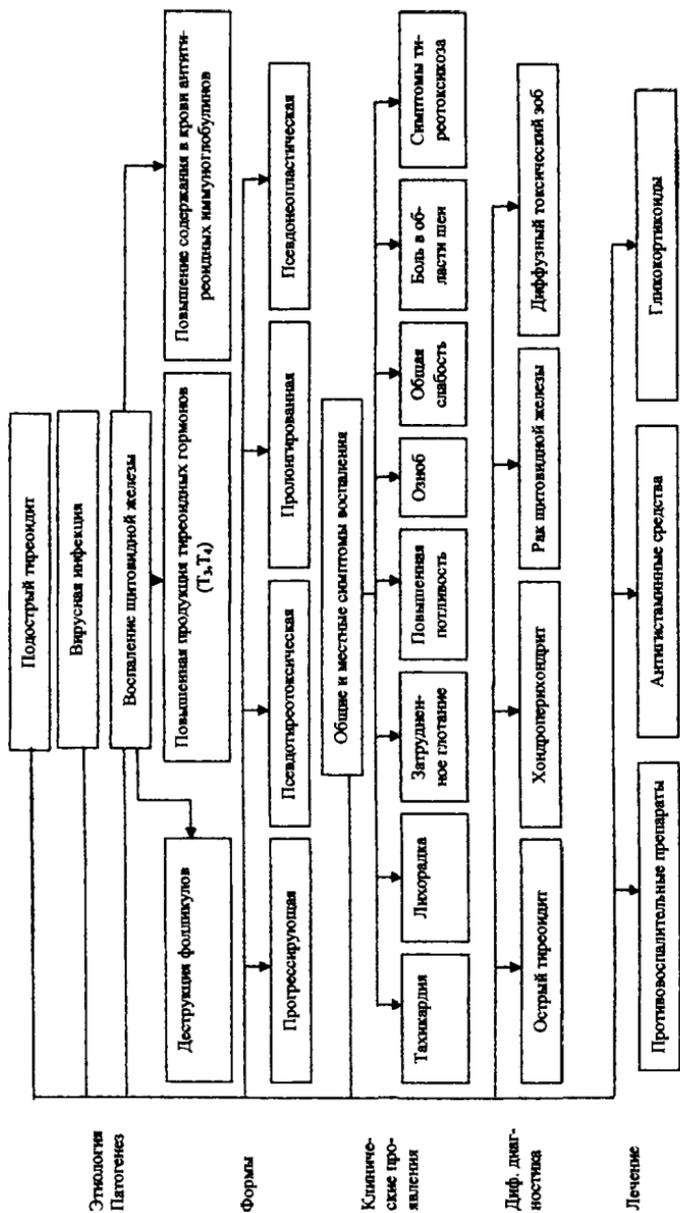


Схема 14

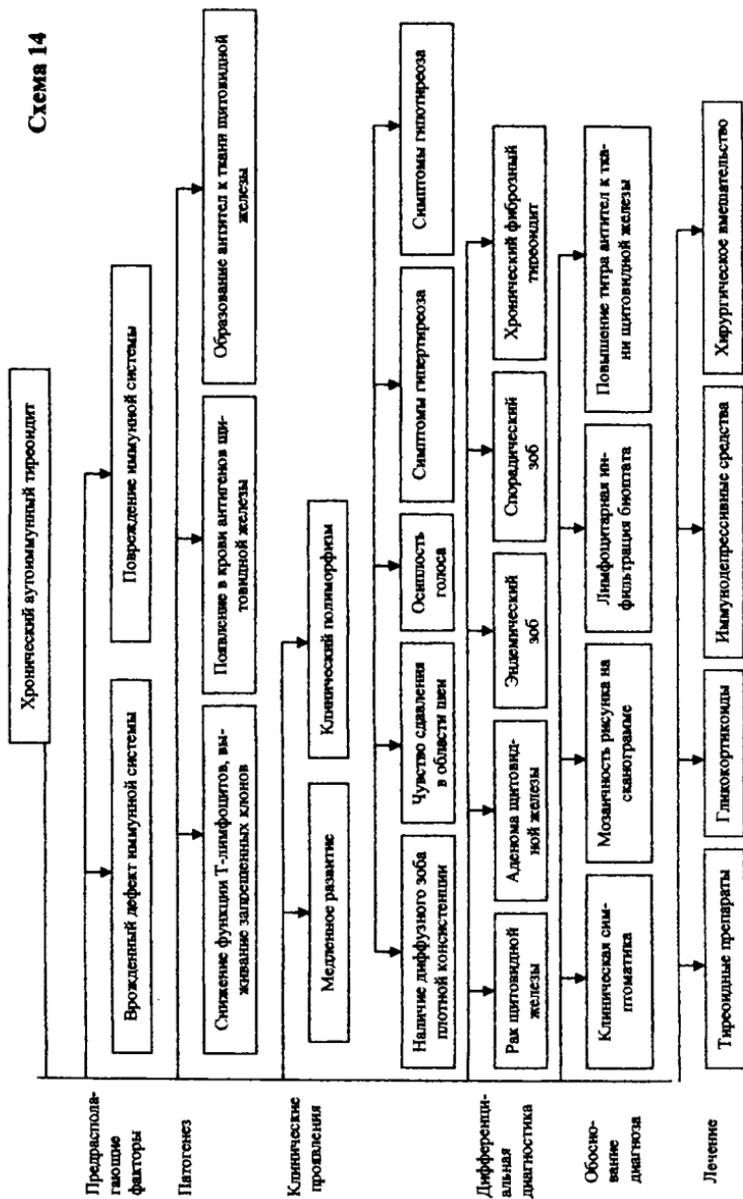


Схема 15

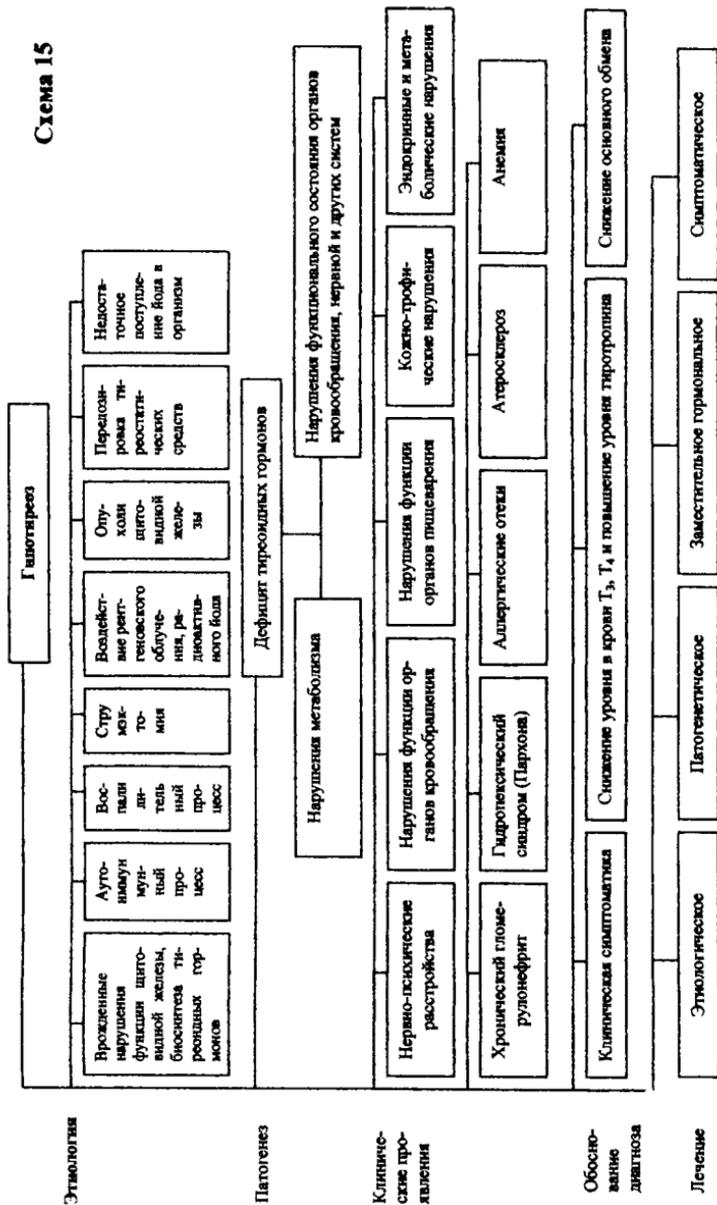


Схема 16

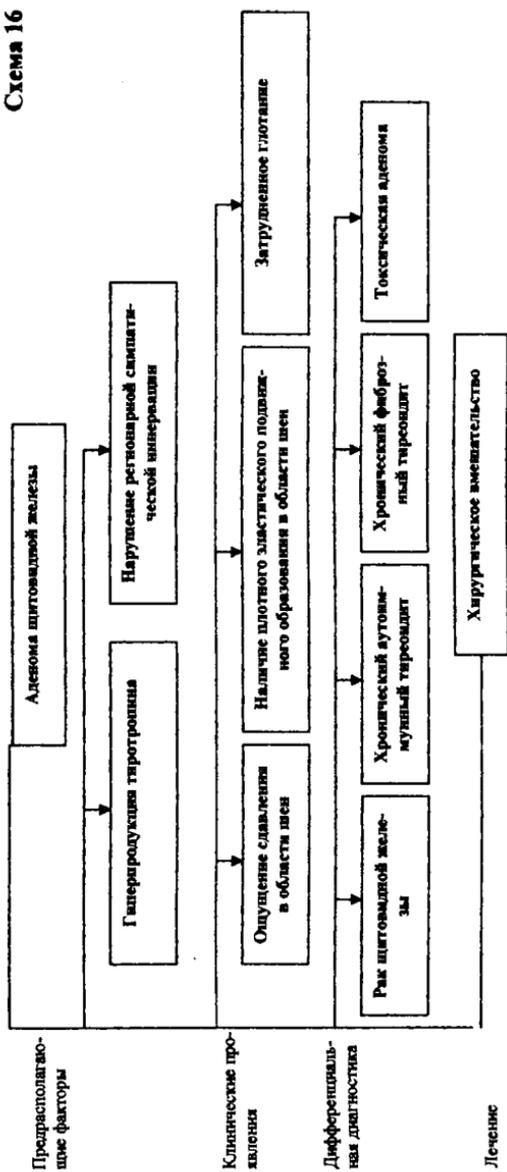


Схема 17

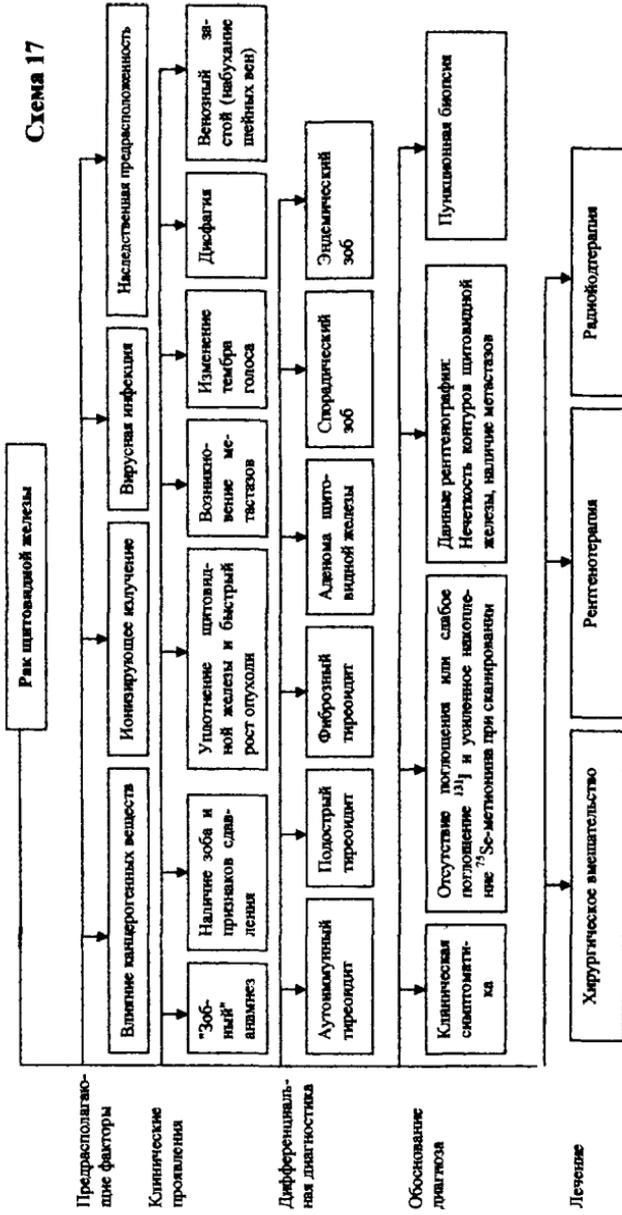


Схема 19

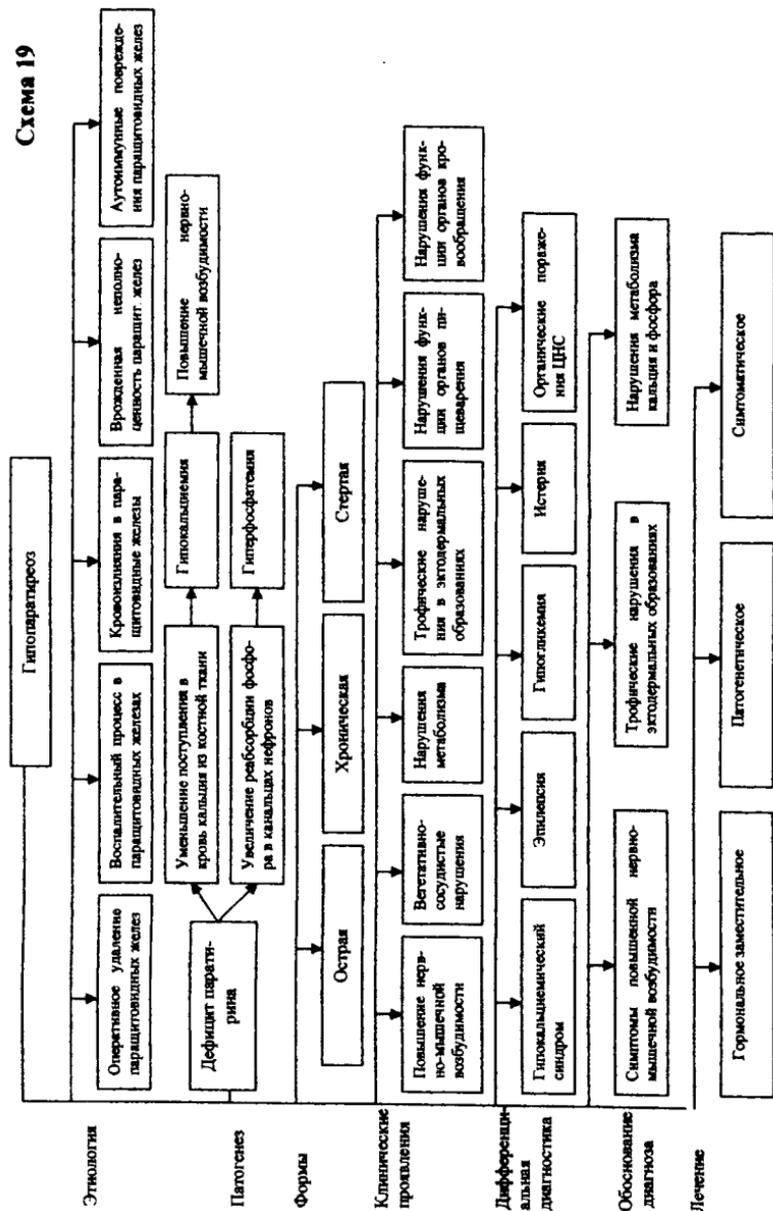
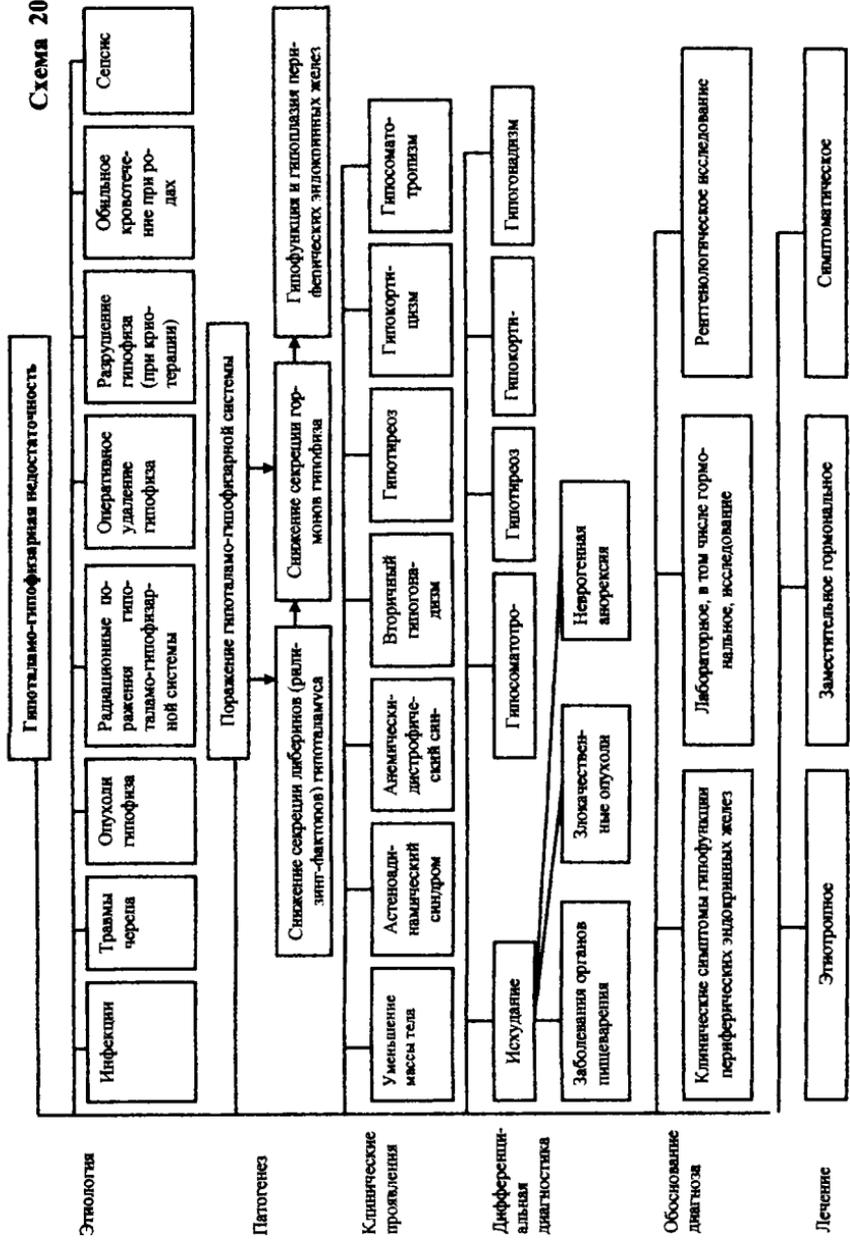
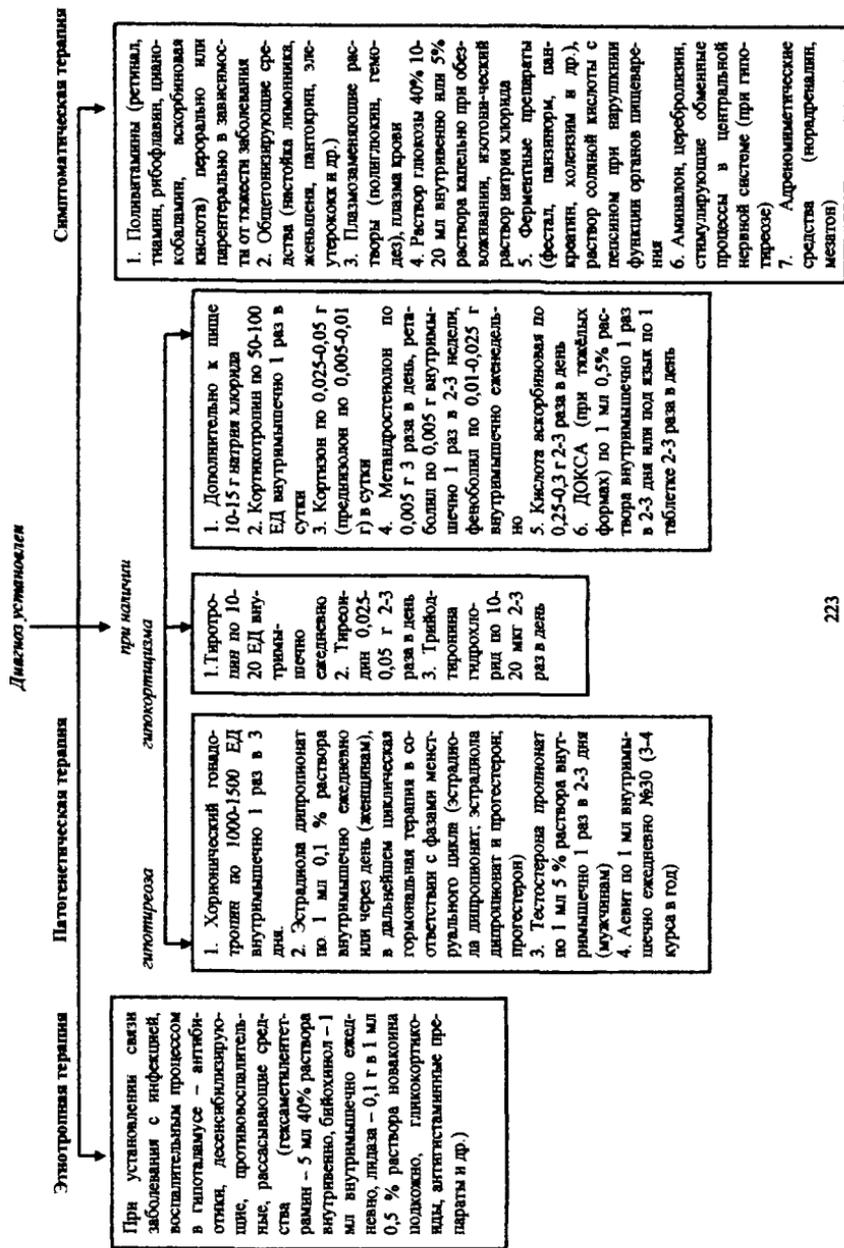


СХЕМА 20



Алгоритм лечения при хронической гипоталамо-гипофизарной недостаточности (гипопитуитаризме)

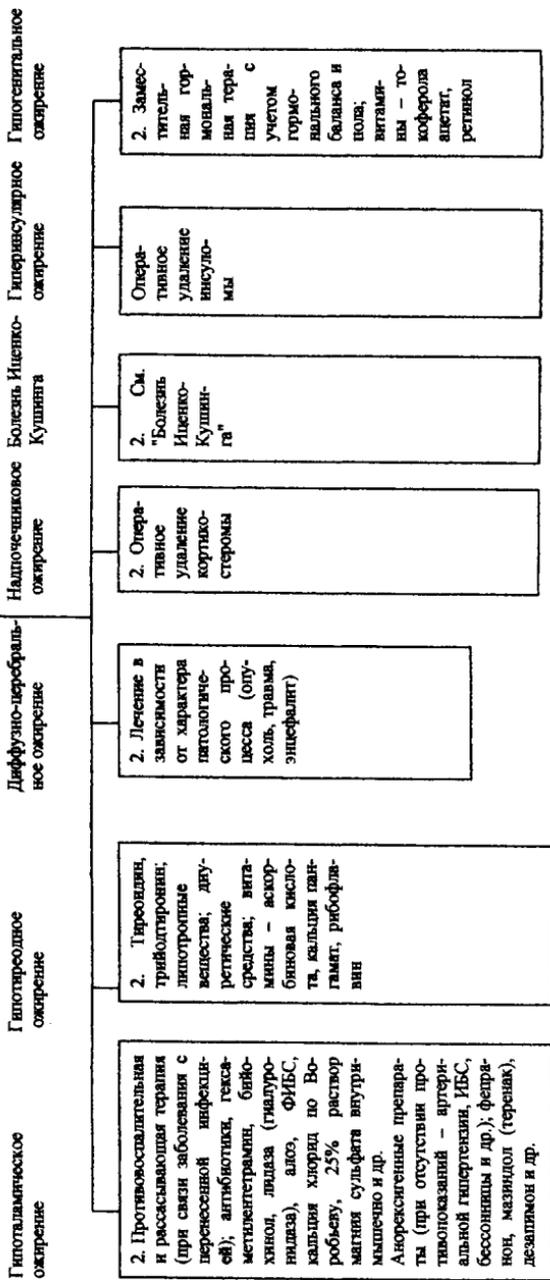
Схема 21

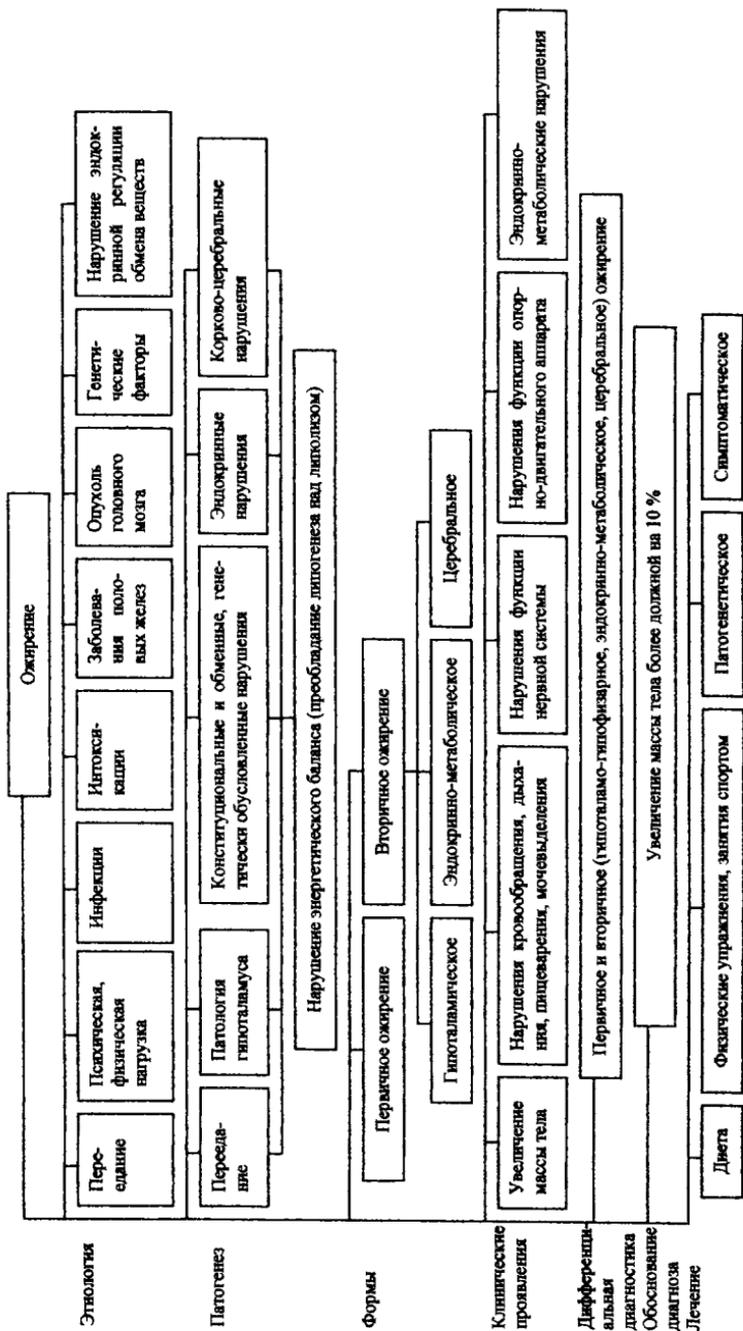


Алгоритм лечения при вторичном ожирении

Схема 22

1. Редуцированная диета с ограничением энергетической ценности пищи; ограничение жидкости, соли; использование разгрузочных дней; увеличение затрат энергии





Литература:

1. Эндокринология / Пер. с англ. В. И. Кандрора; под ред. Н. Лавина.-М., 1999.-1128с.
2. Aiello D, Manni A. Thyroglobulin measurement vs. Iodine¹³¹ total: Body scan for follow-up of well-differentiated thyroid cancer. Arch Intern Med. 150:437,1990.
3. Gorlin J, Sallan S. Thyroid cancer in childhood. Endocrinol Metab Clin North Am 19:649, 1990.
4. Hodges S, et al. Reappraisal of thyroxine treatment in primary hypothyroidism. Arch Dis Child 65:1129, 1990.
5. Ivarsson S, et al. Ultrasonic imaging and the differential diagnosis of diffuse thyroid disorders in children. AJDS 143:1369, 1989.
6. Nucker MA, et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. Cancer Res 51:2885, 1991.

391437

Библиотека
Учреждение образования
"Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет"

Для заметок

Библиотека ВГМУ



Научное издание
Лысенко Ирина Михайловна

Особенности течения эндокринных заболеваний у детей
Монография

Технический редактор И.А.Борисов
Компьютерная верстка Н. Г. Островская

Подписано в печать 4.06.14 Формат бумаги 64x84/16.
Бумага типографская №2. Гарнитура Times. Усл. печ. 13,25
Уч.-изд. л. 14,25. Тираж 150 экз. Заказ № 461
Издатель и полиграфическое исполнение УО "Витебский государственный ме-
дицинский университет"
ЛП №02330/453 от 30.12.2013г.
Пр. Фрунзе, 27, 210023. г. Витебск