

Федеральные
клинические
рекомендации
(протоколы)
по ведению детей
с эндокринными
заболеваниями

Федеральные
клинические
рекомендации
(протоколы)
по ведению детей
с эндокринными
заболеваниями

Под общей редакцией
И. И. Дедова и В. А. Петерковой

ББК 57.33 : 54.15
Ф32

Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей
Ф32 с эндокринными заболеваниями / Под ред. И. И. Дедова и В. А. Петерковой. — М.: Практика, 2014. — 442 с.

ISBN 978-5-89816-133-0

Клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями разработаны ведущими специалистами в области детской эндокринологии и утверждены профессиональным сообществом эндокринологов России. Они основаны на анализе отечественных и зарубежных консенсусов, доказательной базы методов диагностики и лечения, обобщении данных мировых и отечественных публикаций, а также личного опыта ведущих детских эндокринологов России. Клинические рекомендации призваны помочь врачу на всех этапах ведения ребенка (от первичного звена до ведущих клиник федерального значения) диагностировать болезнь, назначить адекватное лечение, разработать план реабилитации. Большое внимание уделено профилактике эндокринных заболеваний. Клинические рекомендации предназначены для врачей — детских эндокринологов и педиатров, будут полезны врачам и других специальностей, оказывающих помощь детям с эндокринной патологией.

Печать осуществлена при поддержке российской благотворительной программы помощи детям с заболеваниями эндокринной системы «Альфа-Эндо». Программа «Альфа-Эндо» финансируется ОАО «Альфа-Банк» и проводится Фондом поддержки и развития филантропии «КАФ» совместно с ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. Издание предназначено для бесплатного распространения среди детских эндокринологов.

ISBN 978-5-89816-133-0

© Коллектив авторов (текст), 2014
© Издательский дом «Практика», 2014
(оформление)

Оглавление

Предисловие	4
Авторский коллектив	5
Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями	
Диагностика и лечение сахарного диабета типа 1 у детей и подростков	7
Ведение детей и подростков при развитии диабетического кетоацидоза и диабетической комы при сахарном диабете	41
Диагностика и лечение моногенных форм сахарного диабета у детей и подростков	71
Диагностика и лечение сахарного диабета типа 2 у детей и подростков	101
Ведение детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом	125
Диагностика и лечение несахарного диабета у детей и подростков	149
Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков	163
Диагностика и лечение врожденного гипотиреоза у детей	183
Диагностика и лечение болезни Грейвса у детей и подростков	215
Ведение детей и подростков с гипопаратиреозом	239
Диагностика и лечение гипогонадизма у детей и подростков	253
Ведение пациентов с преждевременным половым развитием	277
Ведение детей и подростков с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью	295
Ведение пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте	311
Диагностика и лечение гипопитуитаризма у детей и подростков	333
Ведение пациенток с синдромом Шерешевского—Тернера	371
Диагностика и лечение идиопатической низкорослости у детей и подростков	403
Приложение. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «детская эндокринология»	425

Предисловие

Клинические рекомендации (протоколы диагностики и лечения) по детской эндокринологии составлены согласно типовому макету клинических рекомендаций, утвержденному на совещании главных внештатных эндокринологов Министерства здравоохранения Российской Федерации 15 марта 2013 г. Данные клинические рекомендации разработаны ведущими специалистами в области детской эндокринологии, неоднократно обсуждены на заседаниях профильной комиссии по детской эндокринологии Министерства здравоохранения РФ, на совещаниях всех региональных главных эндокринологов России, на IX Всероссийской научно-практической конференции детских эндокринологов (22—23 июня 2013 г., Архангельск), на конференции детских эндокринологов совместно с педиатрами (12—13 декабря 2013 г., Москва), на X Всероссийской научно-практической конференции детских эндокринологов (24—25 мая 2014 г., Петергоф) и утверждены на заседании профильной комиссии по детской эндокринологии Всероссийского общества эндокринологов 27 мая 2014 г. в рамках Всероссийского съезда эндокринологов (Москва).

Клинические рекомендации основаны на анализе отечественных и зарубежных консенсусов, посвященных ведению детей с эндокринными заболеваниями, на анализе доказательной базы методов диагностики и лечения, на обобщенных данных мировых и отечественных публикаций, а также личном опыте ведущих детских эндокринологов России.

Эндокринология развивается стремительно, особенно в области понимания молекулярных механизмов болезней и внедрения новых технических методов в диагностику и лечение. Это обуславливает необходимость ежегодного внесения дополнений, а иногда — изменений в клинические рекомендации, что и планируется делать сообществом детских эндокринологов.

Клинические рекомендации имеют своей целью максимальную помощь врачу на всех этапах ведения ребенка (от первичного звена до ведущих клиник федерального значения): диагностика, назначение адекватного лечения, составление плана реабилитации. Большое внимание уделено также возможности и необходимости профилактики эндокринных заболеваний.

Считаю инициативу Министерства здравоохранения РФ в создании клинических рекомендаций очень полезной и необходимой для улучшения качества эндокринологической помощи детям.

*Главный внештатный специалист — детский эндокринолог,
директор Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ,
член-корреспондент РАМН
В. А. Петеркова*

Авторский коллектив

Научные редакторы

- Дедов И. И. академик РАН, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, вице-президент РАН, президент Российской ассоциации эндокринологов, главный внештатный специалист-эндокринолог Минздрава России
- Петеркова В. А. член-корреспондент РАН, директор Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-эндокринолог Минздрава России

Авторы

- Андрианова Е. А. к. м. н., ведущий научный сотрудник Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
- Безлепкина О. Б. д. м. н., заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по научно-лечебной работе
- Васюкова О. В. к. м. н., старший научный сотрудник Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
- Волеводз Н. Н. д. м. н., заместитель директора Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
- Емельянов А. О. к. м. н., ведущий научный сотрудник Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
- Зильберман Л. И. к. м. н., ведущий научный сотрудник Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
- Калинченко Н. Ю. к. м. н., ведущий научный сотрудник Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
- Карева М. А. к. м. н., заведующая отделением опухолей Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Кураева Т. Л.	д. м. н., заведующая отделением сахарного диабета у детей Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Меликян М. А.	к. м. н., научный сотрудник Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Нагаева Е. В.	к. м. н., ведущий научный сотрудник, руководитель Центра роста Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Орлова Е. М.	к. м. н., старший научный сотрудник Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Панкратова М. С.	к. м. н., старший научный сотрудник Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Петрайкина Е. Е.	д. м. н., заместитель главного врача Морозовской ДГКБ г. Москвы, главный внештатный детский специалист-эндокринолог г. Москвы
Стребкова Н. А.	к. м. н., ведущий научный сотрудник Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
Чикулаева О. А.	к. м. н., заместитель директора Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по лечебной работе

Федеральные
клинические
рекомендации
(протоколы)
по диагностике
и лечению
сахарного диабета
типа 1 у детей
и подростков

Список сокращений

АД	— артериальное давление
АПФ	— ангиотензин-превращающий фермент
ГПН	— уровень глюкозы в плазме натощак
ДКА	— диабетический кетоацидоз
НГН	— нарушенная гликемия натощак
НТГ	— нарушение толерантности к глюкозе
ОГТТ	— оральные тесты на толерантность к глюкозе
РКИ	— рандомизированные клинические исследования
СД	— сахарный диабет
СД1	— сахарный диабет типа 1
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
ЦНС	— центральная нервная система
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКГ	— электрокардиография
CGMS	— система длительного мониторинга глюкозы (continuous glucose monitoring system)
HLA	— антигены главного комплекса гистосовместимости человека (human leukocyte antigens)
MODY	— юношеский диабет взрослого типа (maturity-onset diabetes of the young)

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1, 2).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований «случай—контроль» или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований «случай—контроль» либо когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и со средней вероятностью причинно-следственной связи
2+	Хорошо проведенные исследования «случай—контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи
2–	Исследования «случай—контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и со средней вероятностью причинно-следственной связи
3	Неаналитические исследования (например: описание случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки качества рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов <i>Либо</i> группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2++
E	Доказательства уровня 3 или 4 <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы надлежащей практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая надлежащая практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методов валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать

ровать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были в предварительной версии представлены для дискуссии на Конгрессе эндокринологов 20—22 мая 2013 г. (Москва), на конференциях детских эндокринологов 22—23 июня 2013 г. (Архангельск) и 5—6 сентября 2013 г. (Сочи). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ФГБУ ЭНЦ, для того чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций будет рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы с целью удостовериться, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (А—Е) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение, диагностические критерии и классификация сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) — этиологически неоднородная группа метаболических заболеваний, которые характеризуются хронической гипергликемией, обусловленной нарушениями секреции или действия инсулина либо сочетанием этих нарушений. При СД отмечаются нарушения углеводного, жирового и белкового обмена, которые обусловлены нарушением действия инсулина на ткани-мишени.

Диагностические критерии

Диагностика СД основывается на изменениях уровня глюкозы в плазме и наличии или отсутствии характерных симптомов (Е) (табл. 3).

Таблица 3. Критерии диагностики сахарного диабета (ISPAD, 2009)

Характерные симптомы в сочетании со случайным выявлением уровня глюкозы в плазме $\geq 11,1$ ммоль/л^а. Случайным считается выявление в любое время дня без учета времени, прошедшего после последнего приема пищи

или

Уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 7,0$ ммоль/л^б. Состояние натощак определяется как прием пищи 8 ч назад и более

или

Уровень глюкозы в плазме через 2 ч после нагрузки при проведении орального теста на толерантность к глюкозе (ОГТТ) $\geq 11,1$ ммоль/л. Для нагрузки используется эквивалент 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде (или 1,75 г/кг до максимальной дозы 75 г)

^а Для капиллярной цельной крови $\geq 11,1$ ммоль/л, для венозной цельной крови $\geq 10,0$ ммоль/л.

^б $\geq 6,3$ ммоль/л как для венозной, так и для капиллярной цельной крови.

При наличии кетоновых тел в крови и моче показана срочная терапия.

При отсутствии явных симптомов СД или наличии легкой симптоматики случайно выявленная гипергликемия или гипергликемия, обнаруживаемая в условиях стресса (инфекционного, травматического и пр.), может быть транзиторной. Рекомендовано наблюдение.

ОГТТ не проводится в тех случаях, когда случайное исследование уровня глюкозы плазмы в течение дня или после еды подтверждает диагноз СД.

Диагностические критерии при исследовании уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН):

- ГПН $< 5,6$ ммоль/л — нормальный уровень;
- ГПН $5,6$ — $6,9$ ммоль/л — нарушенная гликемия натощак (НГН);
- ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л — предполагаемый диагноз СД, который должен быть подтвержден в соответствии с описанными выше критериями.

Диагностические критерии результатов ОГТТ (уровень глюкозы в плазме через 2 ч после нагрузки глюкозой [ГП2]):

- ГП2 $< 7,8$ ммоль/л — нормальная толерантность к глюкозе;
- ГП2 $7,8$ — $11,0$ ммоль/л — нарушение толерантности к глюкозе (НТГ);
- ГП2 $\geq 11,1$ ммоль/л — предполагаемый диагноз СД, который должен быть подтвержден в соответствии с описанными выше критериями.

НТГ и НГН рассматривают как промежуточные стадии между нормальным углеводным обменом и сахарным диабетом (Е).

Классификация сахарного диабета

Классификация сахарного диабета приведена в табл. 4.

Таблица 4. Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена (ISPAD, 2009)

I. Сахарный диабет типа 1 (СД1) может манифестировать в любом возрасте, но наиболее часто — в детском и юношеском.

А. Аутоиммунный сахарный диабет характеризуется гибелью бета-клеток, наличием аутоантител к бета-клеткам, абсолютной инсулиновой недостаточностью, полной инсулинозависимостью, тяжелым течением с тенденцией к кетоацидозу, ассоциацией с генами главного комплекса гистосовместимости (HLA).

В. Идиопатический сахарный диабет также протекает с гибелью бета-клеток и склонностью к кетоацидозу, но без признаков аутоиммунного процесса (специфических аутоантител и ассоциации с HLA-системой). Эта форма заболевания характерна для пациентов африканского и азиатского происхождения

II. Сахарный диабет типа 2 (СД2) — наиболее распространенный среди взрослых тип СД, характеризуется относительной инсулиновой недостаточностью с нарушениями как секреции, так и действия инсулина: от преобладающей инсулинорезистентности с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественно секреторного дефекта в сочетании или без сочетания с инсулинорезистентностью

III. Другие специфические типы сахарного диабета. В этот раздел включают ряд нозологически самостоятельных форм диабета (в основном это наследственные синдромы с моногенным типом наследования), объединенных в отдельные подтипы.

А. Генетические дефекты функции бета-клеток:

1. Хромосома 12, *HNFIА (MODY3)*.
2. Хромосома 7, *GCK (MODY2)*.
3. Хромосома 20, *HNFI4A (MODY1)*.
4. Хромосома 13, инсулиновый промоторный фактор — *IPF-1 (MODY4)*.
5. Хромосома 17, *HNFI1B (MODY5)*.
6. Хромосома 2, *NEUROD1 (MODY6)*.
7. Мутация митохондриальной ДНК.
8. Хромосома 6, *KCNJ11 (Kir6.2)*, *ABCC8 (Sur 1)*.
9. Некоторые другие, причина которых — моногенные дефекты синтеза инсулина.

В. Генетические дефекты действия инсулина:

1. Резистентность к инсулину типа А.
2. Лепречаунизм (синдром Донохью).
3. Синдром Рабсона—Менделхолла.
4. Липоатрофический диабет.
5. Некоторые другие формы сахарного диабета, развивающиеся вследствие мутации гена рецептора инсулина. Клинически проявляются нарушениями углеводного обмена от умеренной гипергликемии и гиперинсулинемии до явного сахарного диабета. Синдром Донохью и синдром Рабсона—Менделхолла манифестируют в детском возрасте и проявляются резко выраженной резистентностью к инсулину.

Таблица 4 (продолжение). Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена (ISPAD, 2009)

С. Заболевания экзокринной части поджелудочной железы

1. Панкреатит.
2. Травма, панкреатэктомия.
3. Новообразования поджелудочной железы.
4. Кистозный фиброз (муковисцидоз).
5. Гемохроматоз.
6. Фибро-калькулезная панкреатопатия.
7. Некоторые другие нозологически различные заболевания, при которых наряду со значительными нарушениями экзокринной функции поджелудочной железы наблюдается и недостаточность секреторной функции островковых клеток.

Д. Эндокринопатии

1. Акромегалия.
2. Синдром Кушинга.
3. Глюкагонома.
4. Феохромоцитома.
5. Гипертиреоз.
6. Соматостатинома.
7. Альдостерома.
8. Некоторые другие эндокринопатии вследствие контринсулярного действия выделяемых в избыточном количестве гормонов могут приводить к истощению функциональных компенсаторных резервов бета-клеток поджелудочной железы.

Е. Диабет, индуцированный некоторыми лекарственными препаратами или другими химическими веществами

1. Вакор.
2. Пентамидин.
3. Никотиновая кислота.
4. Глюкокортикоиды.
5. Тиреоидные гормоны.
6. Диазоксид.
7. Агонисты β -адренорецепторов.
8. Тиазиды.
9. Фенитоин.
10. Альфа-интерферон.
11. Другие препараты. Механизмы их действия различны: ухудшение периферического действия инсулина, усиление имеющейся инсулинорезистентности. В детском возрасте наибольшее значение имеет применение α -интерферона, под влиянием которого может развиваться аутоиммунный сахарный диабет с выраженной абсолютной недостаточностью инсулина.

Таблица 4 (окончание). Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена (ISPAD, 2009)

Г. Инфекции

1. Врожденная краснуха.
2. Цитомегаловирус.
3. Другие. Некоторые вирусные инфекции приводят к гибели бета-клеток с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности. Непосредственное поражение вирусом островкового аппарата встречается редко.

Г. Редкие формы сахарного диабета

1. Синдром ригидного человека (синдром мышечной скованности, stiff-man syndrome) — аутоиммунное поражение ЦНС, характеризующееся ригидностью аксиальных мышц с болезненным их спазмом; выявляются антитела к глутаматдекарбоксилазе, и почти в 50% случаев развивается сахарный диабет.
2. Аутоиммунный полигландулярный синдром I и II типов.
3. Другие заболевания, протекающие с образованием аутоантител к рецепторам инсулина, — системная красная волчанка, пигментно-сосочковая дистрофия кожи (acanthosis nigricans). При этом может наблюдаться выраженная резистентность к инсулину.

Н. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с сахарным диабетом

Сахарный диабет может быть компонентом многих генетических синдромов, в том числе:

1. Синдром Вольфрама.
2. Синдром Дауна.
3. Синдром Шерешевского—Тернера.
4. Синдром Клайнфельтера.
5. Синдром Лоуренса—Муна—Бидля.
6. Синдром Прадера—Вилли.
7. Атаксия Фридрейха.
8. Хорея Хантингтона.
9. Порфирия.
10. Миотоническая дистрофия.

В детском возрасте наиболее часто встречается синдром Вольфрама (DIDMOAD).

IV. Гестационный сахарный диабет (сахарный диабет беременных) — любые состояния с нарушением углеводного обмена (в том числе нарушенная толерантность к глюкозе), диагностированные при беременности. Выделение гестационного СД в отдельный тип обусловлено повышенным риском перинатальной смертности и врожденных уродств при нарушениях углеводного обмена у беременных

Возможность других типов СД у ребенка необходимо рассматривать при наличии:

- СД с аутосомно-доминантным наследованием в семье;

- экстрапанкреатических заболеваний (атрофия диска зрительного нерва, глухота, синдромальные состояния);
- мягкого течения диабета с невысокой потребностью в инсулине либо отсутствием таковой;
- сохранной секреции инсулина (С-пептида) после окончания фазы ремиссии;
- манифестации диабета в первые 6 мес жизни.

Сахарный диабет типа 1

Этиология и патогенез

Сахарный диабет типа 1 (СД1) — аутоиммунное заболевание, развивающееся у генетически предрасположенных к нему лиц, при котором хронически протекающий лимфоцитарный инсулит приводит к опосредованной Т-лимфоцитами деструкции бета-клеток с последующим развитием абсолютной инсулиновой недостаточности со склонностью к развитию кетоацидоза.

СД1 — многофакторное, полигенно наследуемое заболевание. Риск развития СД1 в различных случаях см. табл. 5.

Таблица 5. Риск развития СД1 у родственников больных

Родственная связь по отношению к пробанду с сахарным диабетом	Средний риск, %
Братья и сестры больных	4—5
Родители	5
Дети больных диабетом отцов	3,6—8,5
Дети больных диабетом матерей	1,1—3,6
Возраст матери при рождении ребенка > 25 лет	1,1
Возраст матери при рождении ребенка < 25 лет	3,6
Дети двух родителей, больных диабетом	30—34
Монозиготные близнецы	30—50
Дизиготные близнецы	5
Наличие диабета у брата/сестры и у ребенка от больного родителя	30
Наличие диабета у брата/сестры и одного из родителей	12
Наличие диабета у двух братьев/сестер и у двух родителей	40
В целом по популяции	0,2—0,4

Клинические проявления, методы лабораторной диагностики

Фазы течения

В течении СД1 выделяют следующие фазы:

- доклинический диабет;
- манифестация, или дебют сахарного диабета;
- частичная ремиссия, или фаза «медового месяца»;
- хроническая фаза пожизненной зависимости от инсулина;
- нестабильный этап препубертатного периода;
- стабильный период, наблюдающийся после периода полового созревания.

Доклинический диабет может длиться месяцы или годы.

Диагностика:

- маркеры аутоиммунности против бета-клеток (аутоантитела к клеткам островков Лангерганса, к глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе, инсулину). Увеличение титра двух и более видов антител означает риск развития сахарного диабета в последующие 5 лет, равный 25—50%.
- генетические маркеры СД1 (HLA);
- снижение 1-й фазы секреции инсулина (менее 10-го перцентиля для соответствующего возраста и пола) при в/в тесте на толерантность к глюкозе — в этом случае риск развития СД в последующие 5 лет составляет 60%.

Манифестация, или дебют сахарного диабета

Клиника сахарного диабета варьирует от неургентных проявлений до тяжелой дегидратации, диабетического кетоацидоза вплоть до развития коматозного состояния (Е). Клинические проявления сахарного диабета приведены в табл. 6.

Таблица 6. Проявления сахарного диабета

Неургентные	Ургентные
Полидипсия, полиурия	Тяжелая дегидратация (сухость кожных покровов и слизистых, сниженный тургор кожи, «запавшие глаза»)
Энурез	Множественная рвота
Прогрессирующее снижение массы тела	Дыхание Куссмауля — равномерное редкое дыхание с глубоким шумным вдохом и усиленным выдохом

Таблица 6 (окончание). Проявления сахарного диабета

Неурgentные	Ургентные
Рецидивирующие кожные инфекции	Запах ацетона в выдыхаемом воздухе
Слабость, утомляемость	Расстройство сознания (дезориентация, пре-коматозное или, реже, коматозное состояние)
Вульвит, баланит	

Диабетический кетоацидоз без лечения приводит к смерти. Больные нуждаются в немедленном лечении и оказании специализированной помощи (Е).

Частичная ремиссия, или фаза «медового месяца»

Наблюдается после начала лечения инсулином примерно у 80% детей, продолжительность составляет от нескольких недель до полугода, редко — год и дольше. Фаза ремиссии сахарного диабета является временной и не означает излечения (Е).

- полная ремиссия — прекращение введения инсулина без ухудшения показателей гликемии;
- частичная ремиссия — потребность в инсулине составляет менее 0,5 ЕД/кг, а концентрация гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови — менее 7%.

Лабораторные исследования

Гипергликемия — главный лабораторный признак СД.

Нормальные показатели уровня глюкозы в капиллярной крови:

- новорожденные — 1,6—4,0 ммоль/л;
- доношенные грудные дети — 2,78—4,4 ммоль/л;
- дети раннего возраста и школьники — 3,3—5,0 ммоль/л.

Глюкозурия. В норме у здорового человека глюкоза в моче отсутствует.

Глюкозурия при нормальном уровне глюкозы в крови может означать следующее:

- почечный диабет;
- наличие других сахаров (фруктозы, галактозы, лактозы, левулезы) при наследственных заболеваниях обмена веществ;
- раннюю стадию MODY3.

Кетоны. Определяют уровни ацетоацетата в моче и β -оксибутирата в крови. Уровень β -оксибутирата в крови выше 0,5 ммоль/л является повышенным.

Кетонурия при нормальном уровне глюкозы в крови может наблюдаться в следующих случаях:

- инфекционные заболевания с высокой температурой;
- рвота;
- рацион с низким содержанием углеводов, особенно у маленьких детей (ацетонемические состояния раннего возраста).

Уровень гликированного гемоглобина отражает состояние углеводного обмена в течение последних трех месяцев. Оценка уровня HbA_{1c} используется для подтверждения диагноза СД и оценки степени компенсации углеводного обмена у больных СД, получающих лечение. Нормальный уровень HbA_{1c} составляет 4–6%, HbA₁ — 5–7,8%.

Аутоантитела к антигенам бета-клеток (ICA, GADA, IAA, IA2) — иммунологические маркеры аутоиммунного инсулита.

С-пептид — маркер остаточной секреции инсулина.

- базальный уровень С-пептида у здоровых людей составляет 0,43—2,61 нмоль/л (1,1—4,4 нг/мл);
- при СД1 уровень С-пептида снижен или не определяется;
- после стимуляции глюкозой или стандартным углеводистым завтраком уровень С-пептида у больных СД1 значительно не повышается, а при СД2 — значительно возрастает.

Лечение СД1 у детей и подростков в условиях стационара

Помощь детям с СД1 осуществляется на амбулаторном и стационарном уровнях.

Лечение СД1 у детей складывается из следующих основных факторов:

- инсулинотерапия;
- правильное питание;
- физические нагрузки;
- обучение самоконтролю и проведение его в домашних условиях;
- психологическая помощь.

Цели лечения детей и подростков с СД1:

- достижение максимально близкого к норме уровня углеводного обмена;
- нормальное физическое и соматическое развитие ребенка;
- развитие самостоятельности и мотивации к самоконтролю;
- профилактика специфических осложнений сахарного диабета.

Инсулинотерапия

В России у детей и подростков применяются только препараты человеческого генно-инженерного инсулина и аналоги инсулина (табл. 7).

Таблица 7. Типы препаратов инсулина, применяемых в Российской Федерации у детей и подростков, и профиль их действия

Тип инсулина	Начало действия, ч	Пик действия, ч	Длительность действия, ч
Аналоги ультракороткого действия — аспарт (НовоРapid), глулизин (Аpidра), лизпро (Хумалог)	0,15—0,35	1—3	3—5
Простой — короткого действия (Актраpid НМ, Хумулин Регулар, Инсуман Рapid)	0,5—1	2—4	5—8
Средней длительности действия (Протафан НМ, Хумулин НПХ, Инсуман Базал)	2—4	4—12	12—24
Базальные аналоги инсулина			
Аналог инсулина гларгин (Лантус)	2—4	Нет	24
Аналог инсулина детемир (Левемир)	1—2	6—12 ^а	20—24 ^б

^а Для доз 0,2—0,4 ЕД/кг 50% максимальный эффект наступает в интервале от 3—4 до 14 ч после введения.

^б При дозе 0,4 ЕД/кг — 20 ч.

Другие препараты человеческого инсулина — короткого действия (Биосулин Р, Инсуран Р, Ринсулин Р, Росинсулин Р) и средней продолжительности действия (Инсуран НПХ, Биосулин Н, Ринсулин НПХ, Росинсулин С) у детей и подростков не исследованы. Смешанные человеческие инсулины не используются в педиатрической практике.

Инсулины короткого действия (простой инсулин) вводятся за 20—30 мин до еды.

Аналоги ультракороткого действия (Хумалог, НовоРapid и Аpidра) вводятся непосредственно перед приемом пищи (С), обладают сходными временными профилями действия вне зависимости от дозы (С). Применение аналогов ультракороткого действия снижает частоту гипогликемии (А, В).

Беспиковые аналоги инсулина продленного действия: Лантус вводится 1 раз в сутки, может назначаться 2 раза в сутки для обеспечения оптимального базального уровня инсулина в крови (С). При переходе на Лантус общая доза базального инсулина должна быть снижена на 20% во избежание гипогликемии (С). Левемир в большинстве случаев вводится 2 раза в сутки (А, Е). При переводе с НПХ на Левемир его начальная доза не меняется (Е). Наиболее важной характеристикой инсулина Лантус (А, В, С) и инсулина Левемир (А, В, С) является снижение частоты гипогликемий при их применении.

Внутривенное введение инсулина. Простой человеческий инсулин может вводиться в/в, что используется при ДКА и хирургических операциях. Ультракороткие аналоги инсулина также могут вводиться в/в (С). Эффективность ультракоротких аналогов при в/в введении не превосходит эффективности простого человеческого инсулина.

Доза инсулина

У каждого ребенка потребность в инсулине и необходимое ему соотношение инсулинов различной длительности определяются индивидуально. В первые 1—2 года заболевания потребность в инсулине в среднем составляет 0,5—0,6 ЕД/кг. Через 5 лет от начала заболевания у большинства больных потребность в инсулине повышается до 1 ЕД/кг, а в период полового созревания она может достигать 1,2—1,5 ЕД/кг.

Средства для введения инсулина

1. *Инсулиновые шприц-ручки* с заполненными инсулином картриджами, позволяющие изменять дозу инсулина с шагом в 0,5—1 ЕД.
2. *Одноразовые пластиковые инсулиновые шприцы с фиксированными иглами.* Градуировка инсулиновых шприцев должна соответствовать концентрации используемых инсулинов. Дети и подростки с СД и их родители должны уметь пользоваться инсулиновыми шприцами на случай появления неисправности других устройств для введения инсулина.
3. *Инсулиновые помпы* являются наиболее современным средством введения инсулина.

Инсулинотерапия при манифестации заболевания

Все дети с впервые диагностированным СД подлежат госпитализации:

- начальная доза инсулина короткого действия перед основными приемами пищи составляет 0,5—1 ЕД у детей первых лет жизни, 2—4 ЕД у младших школьников и 4—6 ЕД у подростков;
- коррекция дозы инсулина проводится в зависимости от динамики уровня глюкозы в плазме: при стабильном уровне глюкозы дозу инсулина повышают на 50%, при возрастании повышают на 100%, при снижении уменьшают на 25—50%;
- при выраженной гипергликемии проводятся дополнительные инъекции инсулина — перед вторым завтраком, полдником, вторым ужином, в 24.00, 3.00 и 6.00;
- при стабилизации уровня глюкозы — перевод на интенсифицированный режим инсулинотерапии.

Режимы введения инсулина:

- базисно-болюсный режим (интенсифицированный режим, или режим множественных инъекций) — использование аналогов инсулина

ультракороткого/короткого действия перед основными приемами пищи и инсулинов средней продолжительности действия/беспиковых аналогов 1—2 раза в сутки;

- режим постоянной п/к инфузии инсулина с использованием инсулиновой помпы позволяет максимально приблизить уровень инсулина в крови к физиологическому;
- в период частичной ремиссии режим инсулинотерапии определяется уровнем глюкозы в плазме.

Самоконтроль

Самоконтроль — регулярный контроль уровня глюкозы в плазме обученными пациентами или членами их семей, анализ полученных результатов, учет режима питания и физической активности, умение проводить самостоятельную коррекцию инсулинотерапии в зависимости от меняющихся условий:

- обучение самоконтролю по основным вопросам (симптомы сахарного диабета, принципы инсулинотерапии, правила подбора и коррекции доз инсулина, режим питания, подсчет количества углеводов, занятия спортом, поведение в случае возникновения гипогликемии, кетоацидоза, при интеркуррентных заболеваниях) проводится в Школе диабета;
- оптимально определение уровня глюкозы 4—6 раз в сутки;
- система длительного мониторингирования гликемии (CGMS, Continuous Glucose Monitoring System) используется как дополнение к традиционному самоконтролю в случае скрытых гипогликемий или при частых гипогликемических эпизодах (Е).

Диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома

Диабетический кетоацидоз (ДКА) — острая диабетическая декомпенсация обмена веществ, проявляющаяся резким повышением уровня глюкозы и концентрации кетоновых тел в крови, появлением их в моче и развитием метаболического ацидоза, сопровождающаяся различной степени нарушениями сознания или протекающая без них и требующая экстренной госпитализации больного.

Биохимические критерии ДКА:

- гипергликемия > 11 ммоль/л;
- рН венозной крови $< 7,3$ или уровень бикарбонатов < 15 ммоль/л;
- кетонемия или кетонурия.

Степень тяжести ДКА определяется степенью ацидоза:

- легкий ДКА — pH венозной крови $< 7,3$ или уровень бикарбонатов < 15 ммоль/л;
- умеренный ДКА — pH венозной крови $< 7,2$ или уровень бикарбонатов < 10 ммоль/л;
- тяжелый ДКА — pH венозной крови $< 7,1$ или уровень бикарбонатов < 5 ммоль/л.

Диагноз ДКА основывается на клинической картине, жалобах, наличии гипергликемии, глюкозурии и кетонурии. Основные лабораторные показатели при развитии ДКА представлены в табл. 8.

Таблица 8. Лабораторные показатели диабетического кетоацидоза

Показатель	В норме	При ДКА	Комментарий
Уровень глюкозы	3,3—5,5 ммоль/л	↑	Обычно выше 16,6
Уровень калия	3,8—5,4 ммоль/л	N или ↑	При внутриклеточном дефиците калия его уровень в плазме исходно нормальный или даже повышенный вследствие ацидоза. С началом регидратации и инсулинотерапии развивается гипокалиемия
Активность амилазы	< 120 ЕД/л	↑	Активность липазы остается в пределах нормы
Число лейкоцитов	$4-9 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$	↑	Даже при отсутствии инфекции (стрессорный лейкоцитоз)
Газовый состав крови			Метаболический ацидоз с частичной респираторной компенсацией
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 вазоконстрикция сосудов головного мозга, возможно развитие отека мозга
pH	7,36—7,42	↓↓	Снижается до 6,8
Уровень лактата	$< 1,8$ ммоль/л	N или ↑	Лактатацидоз вызывается гиперперфузией, а также активным синтезом лактата печенью в условиях снижения pH $< 7,0$
Активность КФК, АсАТ		↑	Как признак протеолиза

↑ — повышено; ↓ — снижено; N — нормальное значение; КФК — креатинфосфокиназа; АсАТ — аспаратаминотрансфераза.

Лечение

Лечение при тяжелом ДКА должно проводиться в центрах, где имеется возможность оценки и мониторинга симптомов, неврологического статуса и лабораторных показателей (С, Е). Ежечасно регистрируются пульс, частота дыхания, АД, определяется неврологический статус; проводится мониторинг ЭКГ. Ведется протокол наблюдения (в который заносятся результаты всех измерений содержания глюкозы в крови или плазме, кетоновых тел, электролитов, кальция, фосфата, креатинина в сыворотке, рН и газового состава артериальной крови, глюкозы и кетоновых тел в моче, объем вводимой жидкости, вид инфузионного раствора, способ и продолжительность инфузии, потери жидкости (диурез) и доза инсулина). В начале лечения лабораторные показатели определяют каждые 1—3 ч, в дальнейшем реже.

Лечение ДКА включает: регидратацию, введение инсулина, устранение электролитных нарушений, борьбу с ацидозом с помощью введения бикарбонатов, общие мероприятия, лечение состояний, вызвавших ДКА.

Регидратацию проводят 0,9% раствором NaCl для восстановления периферического кровообращения (Е), но не гипотоническим раствором. *Начинать введение жидкости следует до начала инсулинотерапии.* Регидратация у детей с ДКА должна проводиться более медленно и осторожно, чем в других случаях.

Инсулинотерапия. Введение инсулина начинают спустя 1—2 ч после начала регидратации (Е, С). Используются **малые дозы** в/в вводимого инсулина (А) короткого действия. Начальная доза — 0,1 ЕД/кг/ч (можно развести 50 ЕД инсулина в 50 мл физиологического раствора, тогда 1 ЕД = 1 мл). 50 мл смеси пропускают струйно через систему для в/в инфузий с целью абсорбции инсулина на стенках системы. Доза инсулина сохраняется на уровне 0,1 ЕД/кг/ч, по меньшей мере, до выхода больного из ДКА (рН выше 7,3, уровень бикарбонатов больше 15 ммоль/л или нормализация анионной разницы) (В). При быстром снижении уровня глюкозы в плазме и нормализации метаболического ацидоза доза инсулина может быть снижена до 0,05 ЕД/кг/ч или менее. У маленьких детей начальная доза может составлять 0,05 ЕД/кг/ч, а при тяжелой сопутствующей гнойной инфекции — увеличиваться до 0,2 ЕД/кг/ч.

При нормализации кислотно-щелочного состояния переходят на п/к введение инсулина каждые 2 ч. При отсутствии кетоза на 2—3-и сутки больного переводят на введение инсулина короткого действия 5—6 раз в сутки, а затем на обычную комбинированную инсулинотерапию.

Восстановление уровня калия. Заместительная терапия необходима вне зависимости от концентрации калия в сыворотке (А). Заместитель-

ная терапия калием основывается на данных его определения в сыворотке и продолжается в течение всего периода в/в введения жидкостей (Е).

Борьба с ацидозом. Бикарбонаты используются только в случае тяжелого ацидоза (рН крови ниже 7,0), который грозит подавлением внешнего дыхания (при рН ниже 6,8), при проведении комплекса реанимационных мероприятий.

Мониторинг состояния больного. Содержание глюкозы в капиллярной крови определяется каждый час. Каждые 2—4 ч проводится определение в венозной крови уровня глюкозы, электролитов, мочевины, газового состава крови.

Осложнения терапии ДКА: отек мозга, неадекватная регидратация, гипогликемия, гипокалиемия, гиперхлоремический ацидоз.

Помповая инсулинотерапия

Инсулиновая помпа — мобильное электронное устройство, постоянно носимое пациентом, весом 65—100 г. В ней используется только один вид инсулина, в основном быстродействующие аналоги инсулина, который подается в двух режимах — базисном и болюсном.

Преимущества инсулиновых помп:

- индивидуальный подбор базисной скорости введения инсулина;
- возможность уменьшить скорость базисной подачи при физической нагрузке вплоть до отмены;
- расширенные возможности болюсного режима (стандартный, пролонгированный и многоволновой);
- снижение вариабельности действия вследствие использования аналогов инсулина ультракороткого действия;
- возможность подачи малых доз инсулина с точностью до 0,01 ЕД;
- уменьшение количества инъекций.

Показания к использованию помповой терапии:

- невозможность достижения компенсации углеводного обмена, большая вариабельность уровня глюкозы в течение суток вне зависимости от уровня HbA_{1c} (С);
- «феномен утренней зари» (Е);
- снижение качества жизни (Е);
- частые гипогликемии (С);
- дети младшего возраста с низкой потребностью в инсулине, особенно младенцы и новорожденные — не существует возрастных ограничений использования помп (Е);
- иглофобия (Е);
- регулярные занятия спортом (Е).

Помпу можно применять при любой длительности СД, в том числе в дебюте заболевания (А). В большинстве случаев перевод на помповую инсулинотерапию следует осуществлять не ранее чем через 6 мес после манифестации СД, после того как пациенты и их родители овладеют навыками управления диабетом и приобретут определенный опыт (Е).

Противопоказания для перевода на помповую инсулинотерапию:

- больной и/или члены его семьи плохо соблюдают режим лечения вследствие недостаточной обученности либо нежелания или неумения применять эти знания на практике;
- психологические и социальные проблемы в семье (алкоголизм, асоциальные семьи, поведенческие особенности ребенка и др.) (Е).

Условия перевода на помповую терапию:

- достаточный уровень знаний у пациента и/или членов семьи;
- перевод в условиях стационара врачом, прошедшим специальное обучение по вопросам помповой терапии.

Условия прекращения помповой терапии (Е):

- ребенок или его родители (опекуны) желают вернуться к традиционной терапии;
- медицинские показания:
частые эпизоды кетоацидоза или гипогликемии вследствие неправильного управления помпой;
неэффективность помповой терапии по вине пациента (частые пропущенные болюсы, неадекватная частота самоконтроля, отсутствие корректировок доз инсулина);
частое инфицирование в местах установки катетера.

Лечение сахарного диабета в амбулаторных условиях

Успех ведения пациентов в амбулаторных условиях определяется не только адекватностью подобранной инсулинотерапии, но и опытом навыков самоконтроля в домашних условиях (Е). В первые 3—6 мес после манифестации диабета требуется достаточно частый контакт с детским эндокринологом поликлиники, в дальнейшем — 1 раз в 1—3 мес в зависимости от течения заболевания и появления сложностей в ведении пациента; для детей первых лет жизни контакт с эндокринологом также должен быть более частым.

В основные задачи эндокринолога на амбулаторном приеме входит:

- оценка физического развития — рост, вес, индекс массы тела;
- данные осмотра — места инъекций инсулина, АД, пальпация печени, щитовидной железы, оценка полового статуса;

- оценка качества гликемического контроля — уровень HbA_{1c} , показатели гликемии по данным Дневника, адекватность подсчета количества углеводов, учет физических нагрузок, коррекции дозы инсулина;
- скрининг специфических осложнений СД;
- у детей старше 11 лет с длительностью заболевания более 2 лет — направление к специалистам (окулист, невропатолог).

Целевые уровни углеводного обмена, адаптированные к возрасту (Российский консенсус 2010 г., адаптированные данные ISPAD, 2009; ADA, 2009)

В табл. 9 представлены адаптированные по возрасту показатели углеводного обмена, принятые в России.

Таблица 9. Целевые уровни углеводного обмена, адаптированные к возрасту (Российский консенсус 2010 г., адаптированные данные ISPAD, 2009; ADA, 2009)

Возрастная группа	Степень компенсации углеводного обмена	УГК, ммоль/л			HbA_{1c} , %
		Перед едой	После еды	Перед сном/ночью	
Дошкольники (0—6 лет)	Компенсация	5,5—9,0	7,0—12,0	6,0—11,0	< 8,5 (но > 7,5)
	Субкомпенсация	9,0—12,0	12,0—14,0	< 6,0 или > 11,0	8,5—9,5
	Декомпенсация	> 12,0	> 14,0	< 5,0 или > 13,0	> 9,5
Младшие школьники (6—12 лет)	Компенсация	5,0—8,0	6,0—11,0	5,5—10,0	< 8,0
	Субкомпенсация	8,0—10,0	11,0—13,0	< 5,5 или > 10,0	8,0—9,0
	Декомпенсация	> 10,0	> 13,0	< 4,5 или > 12,0	> 9,0
Подростки (13—19 лет)	Компенсация	5,0—7,5	5,0—9,0	5,0—8,5	< 7,5
	Субкомпенсация	7,5—9,0	9,0—11,0	< 5,0 или > 8,5	7,5—9,0
	Декомпенсация	> 9,0	> 11,0	< 4,0 или > 10,0	> 9,0

УГК — уровень глюкозы крови.

Для подбора оптимальной инсулинотерапии применяется также **система продолжительного глюкозного мониторинга — CGMS**, которая фиксирует уровень глюкозы в крови каждые 5 мин на протяжении 3 сут.

Для каждого ребенка должны быть **индивидуально** определены целевые показатели уровня глюкозы. Целевые показатели должны быть повышены у детей с рецидивирующими гипогликемиями или нечувствительностью к надвигающейся гипогликемии.

Гипогликемия

Гипогликемия — наиболее частое острое осложнение СД1, состояние, при котором уровень глюкозы в крови опасно низок:

- у новорожденных — менее 1,7 ммоль/л;
- у недоношенных — менее 1,1 ммоль/л;
- ухудшение самочувствия при СД — в пределах от 2,6 до 3,5 ммоль/л (в плазме — 3,1—4,0 ммоль/л);
- при хронической декомпенсации сахарного диабета ухудшение самочувствия может наблюдаться при показателях порядка 6—7 ммоль/л;
- относительная гипогликемия — появление типичных симптомов гипогликемии при уровне глюкозы в крови $> 3,9$ ммоль/л, купирующихся при приеме легкоусвояемых углеводов.

Причины гипогликемий:

- передозировка инсулина;
- недостаточное количество углеводов;
- физическая нагрузка;
- прием алкоголя;
- нарушения всасывания (целиакия, интеркуррентные заболевания с рвотой, поносом).

Патогенез:

- несоответствие между дозой инсулина, количеством и характером принятой пищи и уровнем недавней физической нагрузки;
- недостаточная секреция глюкагона и снижение адреналинового ответа при снижении уровня глюкозы в крови;
- нарушение функции печени и/или почек;
- прием тетрациклина и окситетрациклина, сульфаниламидов, ацетилсалициловой кислоты, β -адреноблокаторов, анаболических стероидов.

Клиническая картина

Клиническая картина гипогликемических состояний связана с энергетическим голоданием клеток ЦНС.

Нейрогликопенические симптомы:

- слабость, головокружение;
- сложности с концентрацией внимания;
- головная боль;
- сонливость;
- спутанность сознания;
- нечеткая речь;
- неустойчивая походка;
- судороги.

Автономные симптомы:

- тремор;
- холодный пот;
- бледность кожных покровов;
- тахикардия;
- повышение АД;
- чувство тревоги и страха.

Степени тяжести гипогликемических состояний

1 степень — легкая: потливость, дрожь, сердцебиение, беспокойство, нечеткость зрения, чувство голода, утомляемость, головная боль.

2 степень — средняя: нарушение координации, неразборчивая речь, сонливость, заторможенность, агрессия.

3 степень — тяжелая: судороги, кома.

Гипогликемическая кома возникает, если вовремя не принять меры к купированию тяжелого гипогликемического состояния (табл. 10).

Таблица 10. Степени тяжести гипогликемической комы

Степени тяжести	Лечение
1 степень — легкая	10—20 г быстродействующих углеводов внутрь (сахар, сок, кока-кола); при сохранении симптоматики повторить прием углеводов через 10—15 мин
2 степень — средняя	
3 степень — тяжелая	Глюкагон (в/м, п/к или в/в): 0,5 мг в возрасте до 12 лет, 1,0 мг — в более старшем возрасте; или в/в 20—80 мл 10% раствора глюкозы

Ведение больных сахарным диабетом при интеркуррентных заболеваниях

Необходим более частый и тщательный контроль уровня глюкозы в крови и кетонов в крови/моче.

Лечение интеркуррентного заболевания проводится так же, как у детей без СД.

Заболевания, протекающие с рвотой и диареей, сопровождаются снижением уровня глюкозы в крови. Для профилактики гипогликемий в этих случаях необходимо снизить дозы инсулинов короткого и пролонгированного действия на 20—50%; больному дают легкую, богатую углеводами пищу, соки.

При развитии гипергликемии и кетоза необходима коррекция инсулинотерапии (табл. 11).

Таблица 11. Коррекция инсулинотерапии

Уровень глюкозы в крови, ммоль/л	Уровень кетонов в крови, ммоль/л	Коррекция инсулинотерапии
> 14	0—1	Увеличение дозы инсулина короткого/ультракороткого действия на 5—10% от суммарной суточной дозы
	1—3	Увеличение дозы инсулина короткого/ультракороткого действия на 10—20% от суммарной суточной дозы
	> 3	Увеличение дозы инсулина короткого/ультракороткого действия на 10—20% от суммарной суточной дозы, госпитализация

У пациентов на помповой инсулинотерапии базальная доза инсулина может быть временно увеличена на 20—50—100% до снижения уровня глюкозы и исчезновения кетонов в крови.

Показания для госпитализации ребенка с интеркуррентными заболеваниями:

- продолжительная рвота (2 и более часа);
- неясный диагноз интеркуррентного заболевания;
- нарастание гипергликемии и кетоза несмотря на дополнительное введение инсулина;
- появление симптомов дегидратации, заторможенности, одышки, болей в животе;
- возраст младше 2—3 лет при наличии сопутствующих заболеваний.

Оперативные вмешательства у больных сахарным диабетом

Детям с СД1 различные хирургические вмешательства могут проводиться только в медицинских учреждениях, имеющих опыт лечения детей с данным заболеванием.

Дети с СД1, которые нуждаются в хирургической помощи, должны:

- быть госпитализированы в стационар, обладающий возможностями для проведения хирургических вмешательств под общим наркозом;
- получать адекватную инсулинотерапию во избежание кетоацидоза, даже если ребенок не ест;
- получать глюкозу в/в накануне проведения операции для предотвращения гипогликемии.

Плановая хирургия

Оперативные вмешательства у детей с СД должны осуществляться в плановом порядке, предпочтительнее утром. **Вечером накануне операции** необходимо несколько раз измерить уровень глюкозы в крови, особенно перед основными приемами пищи, перед перекусами и перед сном; необходимо также определить содержание кетоновых тел в моче. Как правило, инсулин пролонгированного действия перед ужином (или перед сном) вводится в обычной дозе, сохраняется второй ужин.

В случае если **операция запланирована на утро**, обычную утреннюю дозу инсулина не вводят. В/в введение жидкости и инсулина в день операции должно быть начато в ранние утренние часы.

Если **операция запланирована на послеполуденное время**, утром следует сделать инъекцию инсулина короткого (или ультракороткого) действия в дозе, составляющей 1/3 обычной утренней дозы, и дать ребенку легкий завтрак. Прием жидкостей разрешается вплоть до 4 ч перед анестезией. В/в инфузия жидкости и инсулина должна быть начата в 12.00.

При проведении **неотложного хирургического вмешательства** в/в введение жидкости и инсулина должно быть начато немедленно.

При проведении **малых хирургических процедур**, которые выполняются натошак, в обычную схему инсулинотерапии при необходимости вносятся изменения: например, введение утренней дозы инсулина откладывается до окончания процедуры.

Внутривенное введение жидкостей и инфузия инсулина

Внутривенное введение 5% или 10% раствора глюкозы с раствором хлорида калия концентрацией 20 ммоль/л (при условии, что у ребенка нет гиперкалиемии) должно осуществляться в постоянном режиме, обеспечивая ребенку необходимый уровень жидкости и электролитов. Простой инсулин короткого действия вводится (1 ЕД/мл) в 0,9% растворе хлорида натрия в/в капельно. Инфузия инсулина начинается из расчета 0,025 ЕД/кг/ч (если состояние ребенка крайне неудовлетворительно, доза составляет 0,05 ЕД/кг/ч) и при необходимости корректируется по показаниям гликемии. Уровень глюкозы крови в ходе операции должен составлять 5—12 ммоль/л; при его снижении менее чем до 5 ммоль/л проводится дополнительное в/в введение раствора глюкозы.

Скорость в/в инфузии глюкозы зависит от ОЦК, функции сердечно-сосудистой системы, возраста пациента и других факторов. Измерение уровня глюкозы крови должно проводиться каждый час в предоперационном периоде, каждые 30 мин во время операции вплоть до окончания действия наркоза, в послеоперационном периоде — каждый час на протяжении первых 4 ч, а затем каждые 2 ч.

В/в введение инсулина прекращается при снижении уровня глюкозы в крови менее чем до 3 ммоль/л.

Инфузия раствора хлорида калия диктует необходимость постоянного контроля уровней электролитов в плазме. Если уровень глюкозы крови постоянно превышает 15 ммоль/л, 5% или 10% раствор глюкозы заменяют 0,9% раствором хлорида натрия.

В/в инфузия должна продолжаться до тех пор, пока ребенок не начнет самостоятельно есть или пить. Обычное п/к введение инсулина возобновляется перед первым самостоятельным приемом пищи. Окончательно в/в инфузия прекращается 1 ч спустя.

Если после возобновления п/к введения инсулина у ребенка сохраняется гипергликемия, рекомендуется одно из следующих действий:

- увеличить дозу инсулина короткого действия, вводимую перед основными приемами пищи или перед сном;
- временно возобновить в/в введение инсулина (или использовать инсулиновую помпу) до нормализации гликемии;
- полностью возобновить режим в/в инфузии (особенно если состояние ребенка расценивается как крайне неудовлетворительное).

Осложнения сахарного диабета у детей и подростков

Специфическими осложнениями СД в детском и подростковом возрасте являются микрососудистые нарушения: диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая нейропатия.

Факторы риска осложнений:

- значительная длительность заболевания, старший возраст и пубертатный период;
- курение;
- артериальная гипертензия;
- дислипопропротеинемия;
- отягощенная наследственность в отношении развития осложнений;
- ожирение;
- сидячий образ жизни.

Патогенез специфических осложнений СД сложен: нарушения микроциркуляции, свертывающей и фибринолитической систем крови, систем антиоксидантной защиты, обмена белковых компонентов сосудистой стенки и проницаемости сосудов.

Начало скринирования ВСЕХ осложнений сахарного диабета должно проводиться у заболевших:

- в детском возрасте — с 11 лет при длительности заболевания 2 года и более, с 9 лет — при длительности заболевания 5 лет и более, далее ежегодно;
- в пубертатном возрасте — сразу при постановке диагноза, далее ежегодно;
- в постпубертатном возрасте — спустя 5 лет после дебюта СД1, далее ежегодно.

Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия — специфическое поражение сетчатки глаза и ее сосудов, характеризующееся образованием экссудативных очагов, ретинальными и преретинальными кровоизлияниями, ростом новообразованных сосудов, тракционной отслойкой сетчатки, развитием рубцозной глаукомы.

Патогенез

Хроническая гипергликемия активирует процессы неферментативного гликозилирования белков, полиоловый путь метаболизма глюкозы и прямую глюкозотоксичность.

Классификация (по E. Kohner и M. Porta)

Начальные изменения сетчатки (ангиопатия): нечеткость границ диска зрительного нерва, умеренное расширение вен, единичные геморрагии и микроаневризмы.

I стадия, непролиферативная: единичные микроаневризмы, точечные кровоизлияния, твердые экссудаты обычно в парамакулярной зоне. Возможен парамакулярный отек.

II стадия, препролиферативная: множество экссудатов, включая влажные, и крупных ретинальных геморрагий, сосудистые аномалии (резкое расширение капилляров в парамакулярной области, множество микроаневризм).

III стадия, пролиферативная (у детей редко): кровоизлияния ретинальные, преретинальные и в стекловидное тело, рост новообразованных сосудов в области диска зрительного нерва и других участков сетчатки. При прогрессировании — разрастание фиброзной ткани в зонах преретинальных кровоизлияний с еще более быстрым ростом новообразованных сосудов, с образованием витреоретинальных тяжей и тракционной отслойкой сетчатки. Возможны развитие вторичной глаукомы и резкая потеря зрения.

Основные методы скрининга

Основными методами выявления диабетической ретинопатии являются исследование глазного дна путем фотографирования с архивированием полученных данных или путем проведения офтальмоскопии только при условии расширенного зрачка.

Алгоритм диагностики диабетической ретинопатии — см. рис. 1.

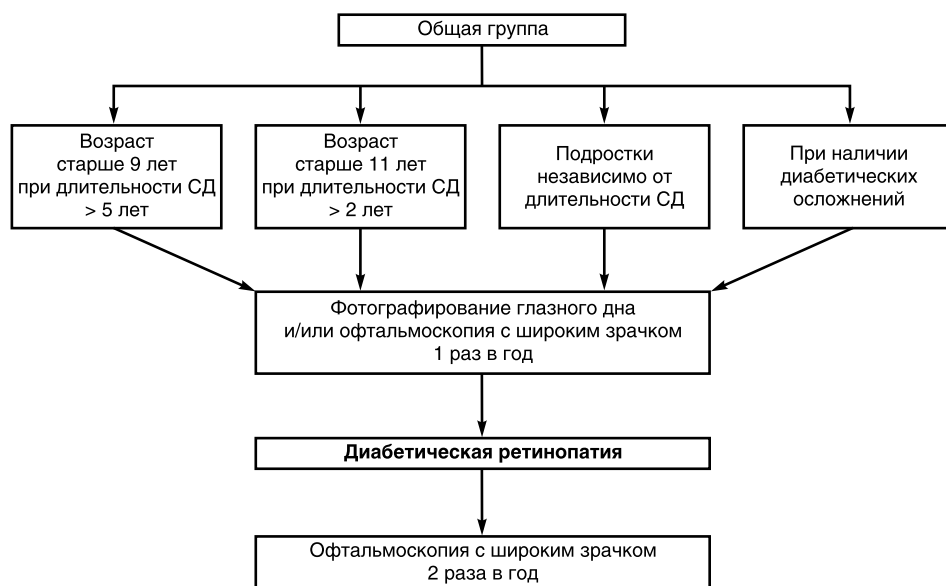


Рисунок 1. Алгоритм диагностики диабетической ретинопатии.

Показания к проведению лазерной коагуляции сетчатки

Абсолютные:

- пролиферативная диабетическая ретинопатия высокого риска;
- клинически значимый макулярный отек.

Возможные:

- пролиферативная диабетическая ретинопатия, не относящаяся к группе высокого риска;
- некоторые случаи препролиферативной диабетической ретинопатии;
- наличие на глазном дне твердых экссудативных очагов или роста новообразованных сосудов — показание к срочному проведению лазерной коагуляции!

Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия, или собственно диабетический гломерулосклероз, — поражение сосудов клубочков и канальцев почек с вовлече-

нием артериол, проявляющееся протеинурией, артериальной гипертензией и прогрессирующей почечной недостаточностью, терминальная стадия которой может развиваться много лет спустя, так что потребуются проведение гемодиализа или трансплантации почки.

Классификация (по С. Mogensen, 1983)

I стадия гиперфункции почек: функциональные изменения в дебюте СД отмечаются практически у всех больных — увеличение размера почек, клубочковая гиперфилтрация, возможна альбуминурия, обратимые при хорошем контроле гликемии.

II стадия начальных структурных изменений почек: через 1,5—2,5 года от начала СД у большинства больных выявляются утолщение базальной мембраны капилляров, расширение мезангиального матрикса. СКФ остается повышенной или соответствует норме. В анализах мочи — нормоальбуминурия.

III стадия начинающейся нефропатии: развивается через 5 лет и более — нарастание морфологических изменений, сохранение гиперфилтрации, появление микроальбуминурии. АД имеет тенденцию к повышению.

IV стадия выраженной нефропатии: развивается через 10—15 лет, первое проявление — протеинурия, с дальнейшим неизбежным снижением функции почек, быстрым нарастанием артериальной гипертензии, с прогрессированием до гломерулосклероза.

V стадия хронической почечной недостаточности: диффузный или узелковый гломерулосклероз.

Первые три стадии являются доклиническими. Диагноз диабетической нефропатии устанавливается только на III стадии (появление микроальбуминурии).

Методы скрининга

Основным методом скрининга диабетической нефропатии является тест на микроальбуминурию в утренней или суточной моче после исключения всех причин ложноположительного повышения уровня данного показателя.

Возможными причинами микроальбуминурии могут быть инфекция мочевыводящих путей, ортостатическая протеинурия, выраженная декомпенсация углеводного обмена с кетозом, проведение обследования на фоне физической нагрузки или на фоне интеркуррентного заболевания с фебрильной температурой.

Окончательное подтверждение диагноза — только на фоне компенсации или субкомпенсации углеводного обмена.

Алгоритм диагностики диабетической нефропатии — см. рис. 2.

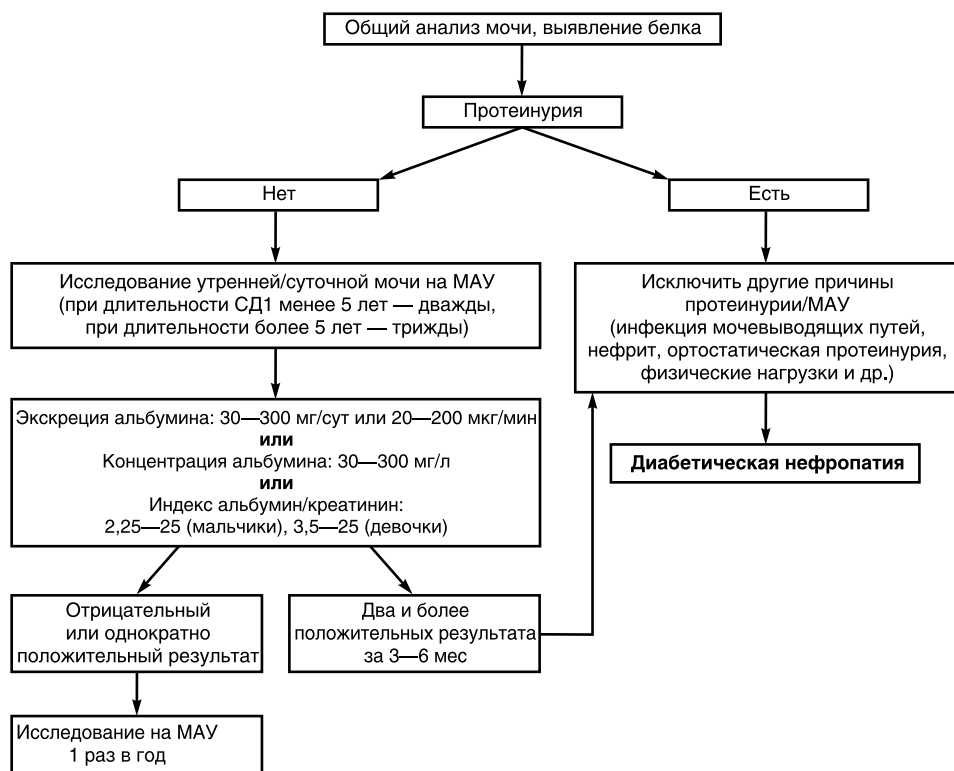


Рисунок 2. Алгоритм диагностики диабетической нефропатии. МАУ — микроальбуминурия.

Лечение: назначают ингибиторы АПФ — только при наличии двух и более положительных результатов теста на микроальбуминурию за последние 3—6 мес.

Диабетическая дистальная полинейропатия

Скрининг проводится при наличии специфических нейропатических жалоб. Используются следующие методы:

- оценка всех видов чувствительности;
- и/или данные электромиографического исследования.

Окончательное подтверждение диагноза — только на фоне компенсации или субкомпенсации углеводного обмена.

Алгоритм диагностики диабетической нейропатии — см. рис. 3.

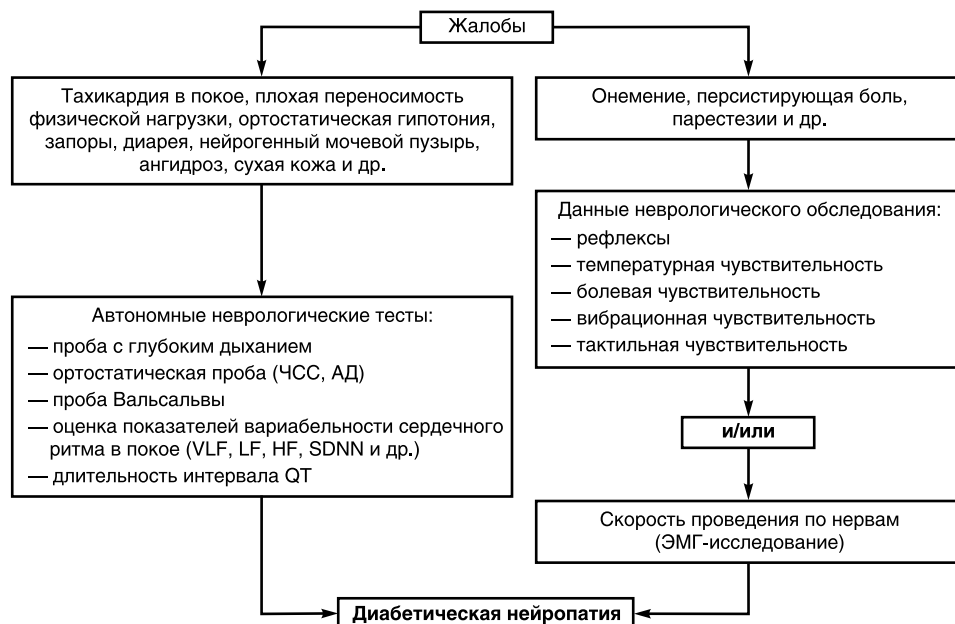


Рисунок 3. Алгоритм диагностики диабетической нейропатии (диагностика проводится на фоне компенсации или субкомпенсации).

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. Дедова И. И. и Шестаковой М. В. Издание четвертое, дополненное. 5-й выпуск. — М.: ФГБУ ЭНЦ, 2011.
2. Дедов И. И., Емельянов А. О., Петеркова В. А. и др. Инсулиновая помпа в лечении сахарного диабета у детей и подростков. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А. Инсулинотерапия сахарного диабета 1 типа у детей и подростков: пособие для врачей. — М.: ФГБУ ЭНЦ, 2003.
4. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А. Сахарный диабет у детей и подростков: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
5. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А. и др. Современная тактика инсулинотерапии сахарного диабета 1 типа у детей и подростков: пособие для врачей. — М.: ФГБУ ЭНЦ, 2004.
6. Дедов И. И., Петеркова В. А., Кураева Т. Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков. Фарматека 2010; № 3:7—14.

7. Дедов И. И., Петеркова В. А., Кураева Т. Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков. Сахарный диабет 2010; Спец-выпуск:1—8.
8. Емельянов А. О., Кураева Т. Л., Лаптев Д. Н. и др. Проспективное наблюдение эффективности и безопасности помповой инсулинотерапии у детей и подростков. Сахарный диабет 2010; № 3:143—146.
9. Емельянов А. О., Петеркова В. А., Кураева Т. Л. Трехлетний опыт использования инсулиновых помп в клинической педиатрической практике. Сахарный диабет 2007; № 4:6—8.
10. Кураева Т. Л. Сахарный диабет // В кн.: Справочник детского эндокринолога. — М.: ЛитТерра, 2011; с. 327—395.
11. Петеркова В. А., Емельянов А. О., Кураева Т. Л. Использование инсулиновых помп у детей и подростков, больных сахарным диабетом: пособие для врачей. — М.: Институт проблем управления здравоохранением, 2009.
12. Петеркова В. А., Кураева Т. Л., Андрианова Е. А. и др. Инсулиновые аналоги в лечении сахарного диабета 1 типа у детей и подростков: пособие для врачей. — М.: Институт проблем управления здравоохранением, 2009.
13. Петеркова В. А., Кураева Т. Л., Андрианова Е. А. и др. Помповая инсулинотерапия сахарного диабета у детей и подростков. Российский консенсус детских эндокринологов. Проблемы эндокринологии 2012; № 2:3—18.
14. Петеркова В. А., Кураева Т. Л., Емельянов А. О. Помповая инсулинотерапия в педиатрической практике. Педиатрия 2008; № 5:45—50.
15. Петеркова В. А., Кураева Т. Л., Емельянов А. О. и др. Помповая инсулинотерапия у детей и подростков. Методическое пособие для педиатров-эндокринологов. — М.: МЗ и СР РФ, 2011.
16. Петеркова В. А., Таранушенко Т. Е., Панфилова В. Н. и др. Алгоритм лечения детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа при проведении хирургических операций: методические рекомендации. — М.: 2010.
17. Петеркова В. А., Таранушенко Т. Е., Панфилова В. Н. и др. Лечение детей и подростков с сахарным диабетом при интеркуррентных заболеваниях: методические рекомендации. — М.: 2010.
18. Петеркова В. А., Таранушенко Т. Е., Панфилова В. Н. и др. Лечение острых осложнений сахарного диабета 1 типа у детей и подростков: методические рекомендации. — М.: 2010.
19. Сахарный диабет у детей и подростков. Консенсус ISPAD по клинической практике / Под ред. В. А. Петерковой. — ISPAD, 2009.
20. ADA Clinical Practice Recommendations 2006. Diabetes Care 2006; 29, Suppl. 1.
21. Beck R. W., Hirsch I. B., Laffel L. et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care 2009; 32:1378—1383.

22. Bergenstal R. M., Tamborlane W. V., Ahmann A. et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363:311—320.
23. Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents. Prepared by the Australasian Paediatric Endocrine Group for the Department of Health and Ageing. Approved by the NHMRC on 9 March 2005. ISBN Online: 0 642 82630 7.
24. DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the DCCT. *Amer J Med* 1991; 90:450—459.
25. Devadason B. Insulin Infusion Pumps and Continuous Monitoring. Frost & Sullivan Market Insight, 27 Oct 2010.
26. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *Pediatr* 1994; 125:177—188.
27. Diabetes in Childhood and Adolescence / Ed. F. Chiarelli, K. Dahl-Jorgensen, W. Kiess. — Basel, Freiburg, Paris, London, New York, Bangalore, Bangkok, Singapore, Tokyo, Sydney: Karger, 2005.
28. Fendler W., Baranowska A. I., Mianowska B. et al. Three-year comparison of subcutaneous insulin pump treatment with multi-daily injections on HbA_{1c}, its variability and hospital burden of children with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2012; 49: 363—370.
29. Fuld K., Conrad B., Buckingham B. et al. Insulin pumps in young children. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12 (Suppl 1):S67—71.
30. Rewers M., Pihoker C., Dohaghue K. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatr Diabet* 2009; 10 (Suppl 12):71—81.
31. Kernel A., Dedorsson I., Johansson B. et al. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescen with IDDM. A population-based multicentre study. *Diabetologia* 1997; 40:307—310.
32. King A. Insulin detemir: a better basal insulin for the management of diabetes? *Rev Endocrinol Metab* 2009; 4:15—23.
33. Nimri R., Weintrob N., Benzaquen H. et al. Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics* 2006; 117:2126—2131.
34. Pańkowska E., Błazik M., Dziechciarz P. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes* 2009; 10:52—58.
35. Phillip M., Battelino T., Rodriguez H. et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1653—1662.

-
36. Rudberg S., Osterby R. Diabetic glomerulopathy in young IDDM patients. *Horm Res* 1998; 50 Suppl 1:17—22.
 37. Scheiner A., Boyer B. A. Characteristics of basal insulin requirements by age and gender in Type-1 diabetes patients using insulin pump therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69:14—21.
 38. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2013; 36, Suppl 1.
 39. Tamborlane W. V., Beck R. W., Bode B. W. et al. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1464—1476.
 40. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. Clinical Guideline Developed by the National Collaborating Centre for Women's and Children's Health and the National Collaborating Centre for Chronic Conditions. July 2004.
 41. Wilson D. M., Kollman, Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Relationship of A1C to glucose concentrations in children with type 1 diabetes: assessments by high-frequency glucose determinations by sensors. *Diabetes Care* 2008; 31:381—385.
 42. Ziegler R., Heidtmann B., Hilgard D. et al. DPV-Wiss-Initiative. Frequency of SMBG correlates with HbA_{1c} and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011; 12:11—17.

Федеральные
клинические
рекомендации
(протоколы)
по ведению детей
и подростков
при развитии
диабетического
кетоацидоза
и диабетической комы
при сахарном диабете

Список сокращений

АД	— артериальное давление
АТФ	— аденозинтрифосфат
ГГНС	— гипергликемический гиперосмолярный некетотический синдром
ГТФ	— гуанозинтрифосфат
ДК	— диабетическая кома
ДКА	— диабетический кетоацидоз
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
КЩС	— кислотно-щелочное состояние
ОГМ	— отек головного мозга
ОЦК	— объем циркулирующей крови
СД	— сахарный диабет
СД1	— сахарный диабет типа 1
СД2	— сахарный диабет типа 2
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ШКГ	— шкала комы Глазго
ЭКГ	— электрокардиограмма
NAD	— никотинамидадениндинуклеотид

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровень	Описание
Сила рекомендации	
A	Сильные аргументы за применение этого метода
B	Убедительные аргументы за применение этого метода
C	Слабые аргументы за применение этого метода
D	Слабые аргументы против применения этого метода
E	Сильные аргументы против применения этого метода
Уровень доказательности	
I	Подтверждено более чем одним рандомизированным контролируемым исследованием
II	Подтверждено более чем одним нерандомизированным клиническим исследованием либо несколькими аналитическими исследованиями более чем из одного центра
III	Подтверждено мнением экспертов, клиническим опытом, описательными исследованиями, экспертными комиссиями

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается с целью убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т. е. по меньшей мере двумя членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Индикаторы надлежащей практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая надлежащая практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методов валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия будет также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения пациентов.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были в предварительной версии представлены для дискуссии на Конгрессе эндокринологов 20—22 мая 2013 г. (Москва), на конференции детских эндокринологов 22—23 июня 2013 г. (Архангельск). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ЭНЦ, для того чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы с целью удостовериться, что все замечания и комментарии экспертов приняты во

внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (А—Е, I—III) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение, этиология и патогенез ДКА

Определение

К острым осложнениям с высоким риском развития критического состояния при сахарном диабете (СД) относятся диабетический кетоацидоз (ДКА) и диабетическая кома (ДК), а также гипогликемия и гипогликемическая кома. Гипергликемический гиперосмолярный некетотический синдром (ГГНС) и лактатацидоз в детском и подростковом возрасте встречаются крайне редко, хотя состояние гиперосмолярности играет большую роль в развитии ДК у детей и подростков. Несмотря на современные достижения в области ведения больных сахарным диабетом типа 1 (СД1), ДКА остается основной причиной госпитализации, инвалидизации и смерти детей и подростков с СД1.

ДКА является следствием абсолютного дефицита инсулина или состояний, связанных с относительным дефицитом инсулина при сочетанном повышении уровней контринсулярных гормонов: катехоламинов, глюкагона, кортизола и гормона роста. Абсолютный дефицит инсулина развивается при манифестации СД1, а также если больному СД1 умышленно или непреднамеренно не вводят инсулин, особенно инсулин длительного действия при болюсно-базисном режиме терапии. Если при СД1 используется помповое введение инсулина, при прекращении по каким-либо причинам доставки инсулина может быстро развиваться ДКА.

Вторичный дефицит инсулина может возникнуть при повышении концентрации контринсулярных гормонов в ответ на стресс при различных сопутствующих состояниях, таких как сепсис, травма или нарушение работы ЖКТ с диареей и рвотой.

ДК — крайне тяжелая форма ДКА, с высоким риском летального исхода, если по каким-то причинам лечение ДКА задерживается или во время лечения развивается отек головного мозга (ОГМ). По литературным данным, 21—100% смертности при ДКА и 10—25% случаев инвалидизации при развитии ДКА у детей и подростков с СД1 в мире — следствие ОГМ. Также именно ОГМ является основной причиной смерти и инвалидизации детей и подростков при развитии тяжелой гипогликемии и гипогликемической комы.

Данные рекомендации посвящены ведению детей и подростков с СД при развитии ДКА и ДК, являющихся острыми осложнениями заболевания.

Этиология и патогенез

ДКА — это острое осложнение СД, которое при отсутствии адекватного лечения может привести к коме и смерти.

ДКА представляет собой сложную последовательность взаимосвязанных событий. Комбинация низкого уровня инсулина и высокого уровня контринсулярных гормонов в результате усиления катаболизма с повышением секреции глюкозы печенью (гликогенолиз, глюконеогенез) и почками (глюкозурия), снижение периферической утилизации глюкозы, приводящее к гипергликемии и гиперосмолярности, повышение липолиза и кетогенеза в конечном счете приводят к кетонемии и метаболическому ацидозу, которые являются диагностическими метаболическими признаками ДКА. Уровень глюкозы плазмы, превышающий почечный порог (примерно 10 ммоль/л, или 180 мг%, хотя и у здоровых людей, и у больных СД этот показатель очень индивидуален), и гиперкетонемия являются причиной осмотического диуреза, дегидратации с потерей электролитов, которая часто усугубляется наличием рвоты. Эти изменения метаболизма стимулируют гиперпродукцию стрессорных гормонов, являющихся контринсулярными, что усиливает инсулинорезистентность и, как следствие, гипергликемию и гиперкетонемию. Если этот замкнутый круг не прерывается введением экзогенного инсулина, восполнением дефицита жидкости и электролитов, опасные для жизни дегидратация и метаболический ацидоз будут усиливаться. ДКА может осложняться развитием лактатацидоза вследствие нарушения микроциркуляции в тканях или септического процесса.

Первичный фактор развития ДКА — относительная недостаточность инсулина; это не означает полного его отсутствия, скорее речь идет о внезапном и неожиданном возрастании потребности в этом гормоне. Причиной могут быть инфекция, травма, эмоциональный стресс на фоне имеющегося СД. Другой причиной ДКА при СД являются погрешности в инсулинотерапии.

При дефиците инсулина снижается утилизация глюкозы периферическими тканями, в основном мышечной и жировой. В увеличении уровня глюкозы плазмы играет роль и глюконеогенез. Когда уровень гликемии превышает почечный порог, развивается глюкозурия и возникает осмотический диурез. Это лежит в основе полиурии — первого симптома СД, известного еще в древности. Потеря воды и электролитов с мочой, не компенсируемая их поступлением в организм, приводит к дегидратации и гемоконцентрации (сгущению крови), что в свою

очередь приводит к недостаточности периферического кровообращения из-за резкого падения ОЦК (шоку). Одна из характерных особенностей шока при ДКА — это артериальная гипотония, приводящая к снижению почечного кровотока (иногда вплоть до полной анурии). Генерализованная аноксия тканей, приводящая к смещению метаболизма в сторону анаэробного гликолиза, обуславливает повышение концентрации лактата в крови.

Как аэробный, так и анаэробный процесс превращения глюкозы протекают одинаково вплоть до образования пирувата. Энергетический баланс также одинаков: две молекулы АТФ на одну молекулу глюкозы. При анаэробных условиях образующийся NADH^+ (восстановленная форма) окисляется вновь до NAD^+ при дальнейшем превращении пирувата в лактат, что не сопровождается образованием дополнительных молекул АТФ.

В аэробных условиях NADH^+ окисляется в дыхательной цепи, давая 3 молекулы АТФ, что означает 6 молекул АТФ на одну молекулу глюкозы. Образовавшийся NAD^+ вновь восстанавливается при окислительном декарбоксилировании пирувата, превращающего его в ацетил-КоА, а восстановленная форма кофермента снова подвергается окислению в дыхательной цепи, давая еще 6 молекул АТФ. Дальнейшее превращение 2 молекул ацетил-КоА в цикле Кребса дает 2 молекулы ГТФ, эквивалентные 2 молекулам АТФ. При работе дегидрогеназ цикла Кребса образуются одна молекула FADH_2 (что при окислении дает 4 молекулы АТФ на одну молекулу глюкозы) и 3 молекулы NADH^+ (что при окислении дает 18 молекул АТФ на одну молекулу глюкозы). Таким образом, в аэробных условиях в итоге образуется 38 молекул АТФ на одну молекулу глюкозы по сравнению с синтезом двух молекул АТФ в анаэробных условиях. Величина энергии, освобождающейся в аэробных процессах, более чем в 10 раз превышает величину энергии, освобождающейся в анаэробных условиях.

При ДКА концентрация ацетона в крови превышает концентрацию ацетоуксусной кислоты в 2—4 раза. Соотношение между уровнями β -оксималяной и ацетоуксусной кислот значительно колеблется и может достигать 3:1—5:1.

Развивающаяся кетонемия имеет два основных следствия:

- она усугубляет метаболический ацидоз, приводя тем самым к характерному глубокому и быстрому дыханию (дыхание Куссмауля), которое служит одним из диагностических признаков диабетического кетоацидоза;
- когда кетонемия превышает почечный порог реабсорбции кетоновых тел, последние появляются в моче. Их экскреция почками уменьшает содержание в организме связанных оснований, что ведет к дополнительной потере натрия. Это означает ослабление ионного «скеле-

та» внеклеточной жидкости и тем самым прогрессирующее уменьшение способности организма удерживать воду.

Дефицит инсулина и нарушение утилизации глюкозы приводит к снижению синтеза белка, вследствие чего начинает преобладать его распад, прежде всего в чувствительных к инсулину тканях, особенно в мышцах. Этот процесс сопровождается потерями азота, а также выходом ионов K^+ и других внутриклеточных ионов в кровь с последующей экскрецией K^+ почками.

Дефицит инсулина сказывается на функциях клеток не только из-за обмена белков, но и из-за других эффектов. Прогрессирующая потеря воды приводит к внутриклеточной дегидратации, которая способствует катаболическим процессам и диффузии электролитов во внеклеточную жидкость. Пока продолжается выделение мочи, существует опасность дальнейшей потери организмом K^+ , что может угрожать жизни. Несмотря на дегидратацию, у больных довольно длительное время могут сохраняться нормальное артериальное давление (АД) и достаточный объем выделяемой мочи, пока потери жидкости не станут критическими, что сопровождается резким снижением уровня почечного кровотока и СКФ.

При тяжелом ДКА больные люди и экспериментальные животные приобретают резистентность к инсулину. Лечение ДКА даже низкими дозами инсулина приводит к тому, что его концентрация в крови в 4—15 раз превышает норму. Инсулинорезистентность в данных условиях вызывается целым рядом процессов, в том числе высоким уровнем свободных жирных кислот в крови, высокими концентрациями физиологических антагонистов инсулина (глюкокортикоидов, глюкагона, катехоламинов, гормона роста), наличием ацидоза. Катберт и Альберти (Cuthbert & Alberti) на основании экспериментов у крыс с тяжелым ДКА пришли к заключению, что основной причиной инсулинорезистентности в этих условиях служат ионы водорода. Они обосновали этот вывод, опираясь на следующие факты: исчезновение инсулинорезистентности при введении бикарбоната натрия и появление инсулинорезистентности у здоровых крыс при воспроизведении у них ацидоза с помощью хлорида аммония. Ацидоз препятствует действию инсулина, нарушая взаимодействие гормона с рецепторами на плазматической мембране, а также угнетая гликолиз на этапе фосфофруктокиназы.

Бикарбонат натрия использовался в этих исследованиях в качестве экспериментального соединения. С его помощью нельзя устранить все метаболические нарушения и нарушения водно-электролитного баланса при ДКА, спорно его применение и в качестве дополнительного средства лечения.

Описанные выше нарушения обмена веществ, если они не устраняются введением экзогенного инсулина, восполнением потерь жидко-

стей и электролитов, приводят к опасной для жизни дегидратации и метаболическому ацидозу.

На рис. 1 представлена общая схема всех рассмотренных изменений при ДКА.

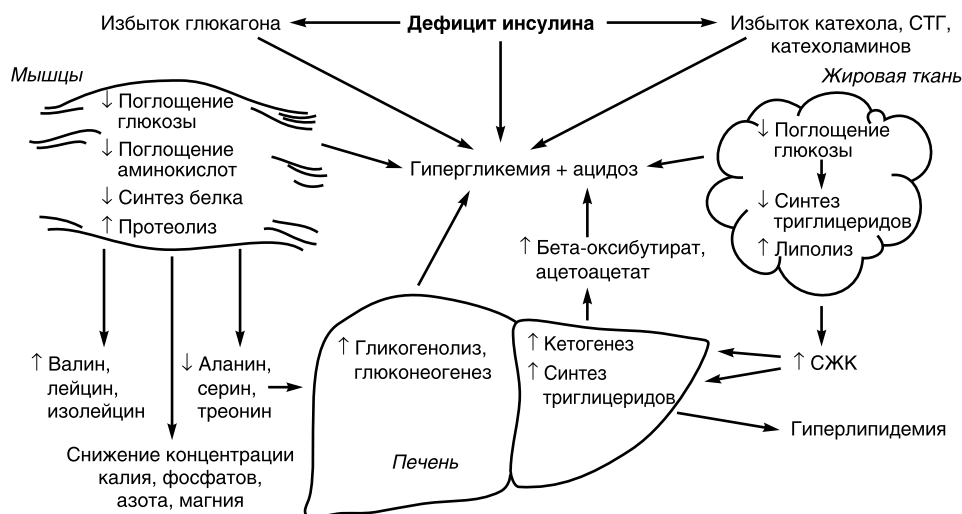


Рисунок 1. Патофизиология ДКА. Связь между тремя видами обмена веществ. СЖК — свободные жирные кислоты.

Клиническая картина и диагностика ДКА

По преобладающим симптомам можно выделить 3 варианта течения ДКА: абдоминальный; кардиоваскулярный; с преобладанием церебральных нарушений.

Абдоминальный синдром в период развития ДКА характеризуется клиникой острого поражения органов брюшной полости. Развитие синдрома, как правило, протекает бурно и нередко служит поводом для госпитализации с ошибочным диагнозом «острый живот». При этом кроме типичных симптомов начинающегося коматозного состояния отмечаются тошнота, рвота, боли в животе, напряжение мышц передней брюшной стенки. Эти симптомы чаще наблюдаются в начале развития ДКА.

При кардиоваскулярном синдроме на первый план выступают симптомы нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы в виде острой сердечно-сосудистой недостаточности. Как правило, дети поступают в приемное отделение в очень тяжелом состоянии (тяжелый

ДКА или ДК). Отмечаются одышка, снижение АД, резкая тахикардия, крепитирующие хрипы в легких, некоторые дети жалуются на боли в области сердца.

Коматозные состояния с преимущественно церебральными нарушениями обычно встречаются при сочетании острого диабетического кетоацидоза с выраженной гиперосмолярностью. Наличие последней можно заподозрить при уровне глюкозы плазмы выше 25—28 ммоль/л. Характерны резкое угнетение сознания или психомоторное возбуждение на фоне дезориентации больного, возможны менингеальный синдром, судороги, гипертермия.

Значительно реже встречается гиперлактацидемическая (молочно-кислая) кома, обусловленная лактатацидозом. В чистом виде молочно-кислая кома у детей практически не встречается (известны единичные случаи). Скорее можно говорить о преобладании лактатацидоза. На начальных этапах лактатацидоза дети жалуются на боли в области сердца, за грудиной, в мышцах рук и ног, что проявляется общим беспокойством ребенка на фоне резко выраженного токсического дыхания. Кожные покровы приобретают землисто-серый оттенок. Метаболические нарушения характеризуются умеренной гипергликемией, слабым кетозом, но резко выраженным метаболическим ацидозом, обусловленным, главным образом, значительным повышением уровня молочной кислоты (лактата) в сыворотке (экспесс-лактат синдром).

Тактика оказания помощи при СД1 определяется степенью декомпенсации заболевания. Для определения степени декомпенсации СД1 необходимо оценить: жалобы — полидипсия, полиурия, поллакиурия, похудание, полифагия или анорексия, тошнота, рвота, боли в животе; данные физикального осмотра — состояние сознания (сомнолентность, сопор, кома), рефлексы (кожные, брюшные, сухожильные, патологические), наличие менингеальных и очаговых неврологических симптомов, степень дегидратации (сухость кожи и слизистых, тургор тканей, истощение подкожной жировой клетчатки), наличие запаха ацетона изо рта, одышки, сердечно-сосудистых нарушений, абдоминальных симптомов, увеличения печени; лабораторные данные — показатели КЩС, уровень глюкозы плазмы, гематокрит, уровень ацетона в моче и в крови. Кроме того, необходимы ЭКГ, биохимический анализ крови с определением уровней общего белка, мочевины, креатинина, холестерина, билирубина, натрия, калия, кальция, фосфора, активности аминотрансфераз.

ДКА в своем развитии делится на три стадии (степени тяжести). В основе этого деления в отечественной практике лежит степень нарушения сознания: I степень — сомнолентность (сонливость); II степень — сопор; III степень — собственно кома. Иногда I и II степень ДКА называют прекоматозным состоянием.

Отмечается достаточно убедительная корреляция между степенью нарушения сознания и глубиной ацидоза. В СССР и Российской Федерации широко применяемый в западных странах показатель — уровень бикарбоната (HCO_3^-) — для мониторинга тяжести больных с неотложными состояниями, в т. ч. при СД1, не применялся и не применяется. Широкое распространение получил показатель дефицита оснований (ВЕ), который столь же полноценно, как и уровень бикарбоната, отражает тяжесть состояния при ДКА (табл. 2).

Таблица 2. Значения pH и дефицита оснований крови при разной степени ДКА

Степень ДКА	pH крови	Дефицит оснований (ВЕ)
1	7,15—7,25	(–12)—(–18)
2	7,0—7,15	(–18)—(–26)
3	< 7,0	> (–26)—(–28)

Классификация ДКА и ДК, предложенная в 1980 г. М. И. Мартыновой, полностью согласуется с современным делением ДКА по тяжести ацидоза согласно консенсусу Международного общества по изучению сахарного диабета у детей и подростков (ISPAD, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) от 2009 г. ДК по М. И. Мартыновой — это не кома в неврологическом понимании; таким образом делается попытка перенести акцент на изменения неврологического статуса больного как основной критерий при оценке тяжести состояния, риска развития ОГМ и адекватности терапии, поскольку шкала комы Глазго (ШКГ) при мониторинге состояния больных ДКА до настоящего времени широко не применяется.

Соответственно тяжести ДКА при развитии ДК нарастают и другие симптомы. При ДК 1 степени (ДКА слабой степени по критериям ISPAD) наблюдаются сонливость, тахипноэ, гипорефлексия, мышечная гипотония, тахикардия, тошнота, рвота, боли в животе, запах ацетона изо рта, полиурия, поллакиурия. При ДК 2 степени (ДКА средней степени тяжести по критериям ISPAD) — сопор, глубокое шумное дыхание (токсическая одышка Куссмауля), выраженные гипорефлексия и мышечная гипотония, значительная тахикардия, приглушение тонов сердца, артериальная гипотония, многократная рвота, боли в животе, имитирующие «острый живот», запах ацетона в выдыхаемом воздухе, ощущаемый на расстоянии. Полиурия на этой стадии может отсутствовать из-за быстро развивающейся дегидратации.

При ДК 3 степени (тяжелый ДКА по критериям ISPAD, кома по ШКГ) сознание отсутствует; наблюдаются арефлексия, коллапс, частый нитевидный пульс, резкая дегидратация, «мраморность» или серая

окраска кожи, цианоз, пастозность и отеки голеней, рвота цвета кофейной гущи, олигоанурия, глубокое шумное дыхание (дыхание Куссмауля) или периодическое дыхание (дыхание Чейна—Стокса).

При молочнокислом варианте ДК могут преобладать резкие боли в области грудной клетки, сердце, мышцах, животе. Отмечается быстрое появление и нарастание одышки, кетоз отсутствует или выражен слабо, гипергликемия умеренная (до 15—17 ммоль/л).

Для сочетания ДК с гиперосмолярностью характерны выраженная дегидратация, возбуждение, гиперрефлексия, гипертермия, очаговая неврологическая симптоматика, патологические рефлексy, судороги, гипергликемия с уровнем глюкозы выше 30 ммоль/л; возможны повышение уровней натрия и мочевины в сыворотке, глюкозурия, кетоз, ацидоз.

Следует помнить, что частой причиной развития ДК является острое инфекционное заболевание. Кроме того, на фоне тяжелого метаболического стресса, которым является коматозное состояние, нередко развиваются инфекции различной этиологии и локализации. Своевременная диагностика и лечение инфекции — важный фактор в комплексе проводимых мероприятий.

При первичном осмотре больного с ДКА следует определить степень нарушения жизненно важных функций (кровообращения, внешнего дыхания) и при необходимости обеспечить адекватную поддержку дыхания и сердечной деятельности.

ДКА характеризуется глубоким дефицитом воды и электролитов как внутри клетки, так и во внеклеточной среде. Уровень потерь продемонстрирован в табл. 3, где приведены обобщенные литературные данные. В каждом конкретном случае действительные потери могут быть меньше или больше, чем значения, представленные в таблице.

Таблица 3. Потери жидкости и электролитов при ДКА и суточная потребность в этих веществах у здоровых детей и при заместительной терапии

Вещество	Среднее значение (амплитуда колебаний) потери на кг веса	Нормальная суточная (24 ч) потребность
Вода	70 мл (30—100)	При весе ребенка 10 кг или менее — 100 мл/кг. При весе ребенка 11—20 кг — 1000 мл + 50 мл/кг на каждый кг от 11 до 20 кг. При весе ребенка более 20 кг — 1500 мл + 20 мл/кг на каждый кг более 20 кг
Натрий	6 ммоль (5—13)	2—4 ммоль на каждые 100 мл раствора для в/в инфузии

Таблица 3 (окончание). Потери жидкости и электролитов при ДКА и суточная потребность в этих веществах у здоровых детей и при заместительной терапии

Вещество	Среднее значение (амплитуда колебаний) потери на кг веса	Нормальная суточная (24 ч) потребность
Калий	5 ммоль (3—6)	2—3 ммоль на каждые 100 мл раствора для в/в инфузии
Хлориды	4 ммоль (3—9)	2—3 ммоль на каждые 100 мл раствора для в/в инфузии
Фосфаты	0,5—2,5 ммоль	1—2 ммоль на каждые 100 мл раствора для в/в инфузии

Упрощенно количество вводимой при ДКА жидкости рассчитывается так: при весе ребенка менее 10 кг — 4 мл/кг/ч; при весе ребенка 11—20 кг — 40 мл + 2 мл/кг/ч на каждый килограмм между 11 и 20 кг веса; при весе ребенка более 20 кг — 60 мл + 1 мл/кг/ч на каждый килограмм более 20 кг.

Выраженность специфических симптомов при ДКА индивидуальна и вариабельна, зависит от продолжительности и тяжести течения заболевания, предшествовавшего развитию критического состояния, от того, насколько сохранилась возможность приема воды и электролитов внутрь, от характера съеденного и выпитого до развития ДКА. Потребление напитков, содержащих большое количество углеводов (сок, сахаросодержащие безалкогольные напитки), усугубляет гипергликемию.

Клинические признаки ДКА и ДК — дегидратация; учащенное, глубокое, шумное дыхание (дыхание Куссмауля); тошнота, рвота, боли в животе, имитирующие симптоматику «острого живота»; прогрессирующее нарушение сознания вплоть до его потери; лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево; неспецифическое повышение активности сывороточной амилазы; лихорадка (только при присоединении инфекции).

Биохимическими критериями при диагностике ДКА являются следующие параметры: гипергликемия (уровень глюкозы плазмы более 11 ммоль/л (или 200 мг%); рН венозной крови менее 7,3 или уровень бикарбоната менее 15 ммоль/л. В российской клинической практике традиционно определяют капиллярные показатели рН и ВЕ. Выявляется кетонемия и/или кетонурия. При небольшом повышении уровня глюкозы плазмы, но наличии кетоацидоза регистрируется редко встречающийся «эугликемический кетоацидоз». В мировой диабетологии степени тяжести ДКА принято выделять по степени ацидоза: легкий (венозный рН менее 7,3 или уровень бикарбоната менее 15 ммоль/л); умеренный (рН менее 7,2 или уровень бикарбоната менее 10 ммоль/л); тяжелый (рН менее 7,1 или уровень бикарбоната менее 5 ммоль/л).

ГГНС крайне редко встречается при СД1 (чаще при СД2) и развивается при уровне глюкозы в плазме более 33,3 ммоль/л (600 мг%), нормальном или близком к норме рН (более 7,3), уровне бикарбоната более 15 ммоль/л, незначительном уровне ацетона в крови и моче (либо при отсутствии кетонурии и кетонемии), повышении эффективной осмолярности сыворотки более чем до 320 мОсм/кг при развитии stupора или комы. Гораздо чаще наблюдается ДКА с гиперосмолярным компонентом. У взрослых при ГГНС возможен легкий или умеренный ацидоз, а у детей — тяжелая гипергликемия при ДКА с развитием гипернатриемии, что требует индивидуального подхода к лечению каждого пациента.

При первичном обследовании ребенка с ДКА необходимо подтвердить диагноз и определить причины развития ДКА, оценить наличие признаков инфекции. Ребенка обязательно взвешивают, чтобы рассчитывать в дальнейшем дозы вводимых препаратов и растворов для инфузии. Необходимо также клинически оценить степень дегидратации. Существуют косвенные признаки, позволяющие выявить 5% дегидратацию, а также ацидоз у детей до 7 лет. Это удлинение времени заполнения капилляров (в норме примерно 1,5—2 с или менее), снижение тургора кожи или неэластичная кожа, гипервентиляция.

Степень нарушения сознания при ДКА и ДК оценивается по шкале комы Глазго (ШКГ). При нарушении сознания следует оценить проходимость дыхательных путей, опорожнить желудок посредством назогастральной аспирации для профилактики аспирационной пневмонии. Катетеризация мочевого пузыря обычно не требуется, но проводится, если ребенок без сознания или не может опорожнить мочевой пузырь по потребности (дети до 3 лет, частичный парез сфинктеров из-за гипокалиемии и др.). Пациентам с тяжелым нарушением кровообращения или в состоянии шока назначается кислородотерапия.

Берут образец крови для лабораторных исследований: общий развернутый клинический анализ крови, уровень глюкозы в сыворотке или плазме, все показатели КЩС, уровни электролитов — калия, натрия, кальция, уровни мочевины и креатинина, осмолярность. Обязательно проводят исследование мочи на кетоны, но лучше определять уровень β -оксимасляной кислоты в крови. Желательно определить также уровни фосфора, магния, HbA_{1c} в крови. Из инструментальных исследований проводят электрокардиографию (ЭКГ) — в т. ч. для дополнительной оценки калиевого статуса.

Уровни кетонов в крови предпочтительно определять, поскольку это позволяет в дальнейшем следить за эффективностью лечения по снижению уровня β -оксимасляной кислоты в крови, в то время как кетонурия может сохраняться даже после ликвидации ацидоза. Следует также учитывать, что лейкоцитоз в ответ на стресс характерен для ДКА,

связан с кетозом и не обязательно является признаком инфекции. Если же при общем анализе крови обнаружены и другие признаки инфекции, кроме лейкоцитоза, особенно при наличии фибриллитета, необходимо взять посевы крови, мочи и мазки из носа и зева для дальнейшей адекватной антибиотикотерапии.

Дополнительный риск развития ОГМ во время лечения имеют пациенты с тяжелым ДКА согласно метаболическим показателям (тяжелый ацидоз, низкий pCO_2 , высокий уровень мочевины в крови), длительной симптоматикой СД, предшествовавшей развитию ДКА, выраженными нарушениями кровообращения и сознания, в возрасте до 5—7 лет.

При дальнейшем клинико-метаболическом наблюдении за больным, частота которого должна быть не меньше чем 1 раз в 1—2 ч на фоне интенсивной инфузионной терапии, учитываются основные показатели состояния организма: частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхания (ЧД), АД; проводится неврологическое обследование, в том числе по ШКГ, с особым упором на симптомы, указывающие на развитие ОГМ: головная боль, брадикардия, повторная рвота, беспокойство, возбудимость, сонливость, недержание мочи, парез черепно-мозговых нервов, аномальные зрачковые рефлексы; оцениваются показатели КЩС, гематокрит, уровни в сыворотке электролитов (калия, натрия, кальция), магния, фосфора, мочевины, глюкозы, наличие кетонемии; учитывается в/в введение инсулина, объем введенной и выделенной жидкости. По уровню мочевины и гематокриту можно оценить, насколько выражен дефицит объема внеклеточной жидкости. В международных рекомендациях предлагается также оценить величину анионного промежутка: анионный промежуток = $Na^+_{\text{крови}} - (Cl^-_{\text{крови}} + HCO_3^-_{\text{крови}})$, нормальный показатель составляет 12 ± 2 ммоль/л. При ДКА анионный промежуток обычно равен 20—30 ммоль/л; анионный промежуток более 35 ммоль/л предполагает наличие сопутствующего лактатацидоза. Используются также показатели скорректированный натрий = $Na^+_{\text{крови}} + 2 \times (\text{уровень глюкозы плазмы} - 5,6)/5,6$ (ммоль/л); эффективная осмолярность = $2 \times (Na^+_{\text{крови}} + K^+_{\text{крови}}) + \text{глюкоза}$ (ммоль/л) (при ДКА составляет 300—350 ммоль/л). По уровню натрия в сыворотке степень снижения объема внеклеточной жидкости при ДКА определять нельзя из-за повышенного уровня глюкозы во внеклеточном пространстве, приводящего к перемещению молекул воды во внеклеточную жидкость по осмотическому градиенту, что симулирует более выраженную гипонатриемию. При ДКА понижено также содержание натрия в сыворотке на фоне гиперлипидемии. Скорректированный уровень натрия при терапии ДКА мониторируется с учетом того, что при снижении уровня глюкозы плазмы после начала адекватной в/в инфузионной терапии

и инсулинотерапии концентрация натрия в сыворотке должна увеличиваться без ухудшения гипертонического статуса крови, так как если уровень натрия в сыворотке на фоне лечения ДКА не растет или продолжает снижаться, это считается возможным признаком угрозы ОГМ. Помимо оценки степени дегидратации, подсчет эффективной осмолярности может быть полезен для решения вопросов о назначении жидкости и электролитов. Расчетные показатели скорректированного натрия и эффективной осмолярности бесспорно полезны по данным зарубежных источников, но широкого применения в российской клинической практике не нашли.

Лечение ДКА и ОГМ

«Московские» рекомендации по лечению ДКА и ДК разработаны на основании научно-практического опыта, накопленного в течение почти 50 лет работы эндокринологического отделения Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения Москвы. Оно является самым крупным в РФ эндокринологическим центром по лечению неотложных состояний, имеющим наибольший в России опыт лечения ДКА у детей и подростков. Ценность данных рекомендаций по сравнению с международными не только в их эффективности, но и в полной адаптированности к российской детской педиатрической практике и в доступности методики, описанной в рекомендациях, для лечения детей с ДКА во всех российских стационарах, даже с минимальным уровнем оснащенности и при отсутствии возможности экстренной консультации детского эндокринолога.

Рекомендуемая методика лечения ДКА и ДК у детей, разработанная и используемая в эндокринологическом отделении Морозовской ДГКБ, не противоречит международному консенсусу по лечению ДКА и основана не только на научно-исследовательских работах, но и на огромном клиническом опыте, исходя из которого тяжесть состояния при ДКА и ДК обусловлена в порядке убывания клинического значения:

- дегидратацией с выраженной гиповолемией;
- электролитными нарушениями;
- специфической «интоксикацией» кетоновыми телами и другими продуктами нарушенного метаболизма с развитием тяжелого ацидоза;
- гипергликемией, которая в сочетании с сопутствующими гипернатриемией и гиперазотемией может приводить к тяжелой гиперосмолярности.

Вспомогательными, но очень важными мерами, способствующими уменьшению эндогенной интоксикации, являются промывание желуд-

ка (при необходимости зонд оставляют на длительное время) и очистительная клизма. Обычно, если позволяет состояние больного, их проводят до начала основного лечения.

Основными лечебными мероприятиями, как и в консенсусе по ДКА, разработанном ISPAD, являются инфузионная терапия и в/в введение инсулина.

Основные цели при лечении ДКА в порядке их приоритета:

- 1) ликвидация дегидратации и гиповолемии.
- 2) ликвидация ацидоза.
- 3) нормализация электролитного состава крови.
- 4) снижение уровня глюкозы плазмы и удержание его на оптимальном (безопасном) уровне.
- 5) предупреждение развития осложнений или их лечение.
- 6) лечение сопутствующих заболеваний.

Выраженная дегидратация, гиповолемия, метаболический ацидоз и электролитные нарушения — основные факторы, определяющие тяжесть состояния больного. Гипергликемия, если уровень глюкозы не превышает 26—28 ммоль/л, не представляет непосредственной угрозы жизни больного. Поэтому следует помнить, что первоочередная цель лечения — не снижение уровня глюкозы в крови, а борьба с ацидозом, дегидратацией, нарушениями электролитного состава крови.

Оптимальный (безопасный) уровень глюкозы плазмы составляет 12—15 ммоль/л. Уровень ниже 8 ммоль/л на фоне тяжелого кетоацидоза опасен развитием гипогликемического состояния, особенно при быстром снижении уровня глюкозы (более 5 ммоль/л за час). При этом крайне высока вероятность развития ОГМ, что может привести к гибели больного.

При уровне глюкозы более 26—28 ммоль/л может развиваться синдром гиперосмолярности, особенно при сопутствующей гипернатриемии и гиперазотемии. Такое состояние требует дополнительных лечебных мер.

При составлении плана инфузионной терапии следует:

- 1) определить суточный объем вводимой жидкости.
- 2) определить состав инфузионных сред.
- 3) составить почасовой режим введения инфузионных растворов.
- 4) определить способ введения инсулина: с помощью шприцевого дозатора, в инфузионной среде, микроструйное болюсное введение каждые 1—2 ч.
- 5) определить примерные почасовые дозы инсулина (вероятнее всего, в процессе лечения потребуются их коррекция).
- 6) решить вопрос о необходимости назначения дополнительных медикаментозных средств (инотропные препараты, мочегонные, гормоны, антикоагулянты, антибиотики, витамины).

Для определения суточного объема вводимой жидкости следует учитывать физиологическую потребность, дефицит жидкости (степень дегидратации), ее продолжающиеся потери.

Суточная физиологическая потребность зависит от возраста ребенка и составляет: в возрасте 1 года 120—140 мл/кг; в возрасте 2 лет — 115—125 мл/кг; в возрасте 5 лет — 90—100 мл/кг; в возрасте 10 лет — 70—85 мл/кг; в возрасте 14 лет — 50—60 мл/кг; в возрасте 18 лет — 40—50 мл/кг. Более универсальным является расчет по площади поверхности тела — физиологическая потребность составляет 2 л/м²/сут.

К рассчитанной физиологической потребности в зависимости от степени дегидратации добавляется по 20—50 мл/кг/сут; учитываются также продолжающиеся потери.

Основными инфузионными растворами являются кристаллоиды. Коллоидные среды применяются исключительно по показаниям.

У детей, несмотря на гипергликемию, обязательно постоянное использование глюкозосодержащих растворов в сочетании с солевыми (физиологический раствор, раствор Рингера и т. п.). Постоянное введение глюкозы необходимо для профилактики резкого снижения ее уровня в плазме и ОГМ на фоне лечения, а также в качестве антилактацидемического средства. Концентрация глюкозы в растворе зависит от уровня глюкозы в плазме: 2,5% при уровне глюкозы в плазме более 25 ммоль/л; 5% — при уровне глюкозы 14—25 ммоль/л; 7,5—10% при уровне глюкозы ниже 14 ммоль/л.

Использование у детей в начале лечения (до достижения определенного уровня глюкозы в плазме) только физиологического раствора не оправдано, так как велик риск развития гипернатриемии с синдромом гиперосмолярности и возникновения дополнительных предпосылок для развития ОГМ. В связи с тем что дети, поступающие в состоянии ДК, часто имеют исходно нормальный или даже повышенный уровень натрия в сыворотке, дополнительное введение натрия в больших количествах может быть опасным.

Следующим важным моментом является ликвидация дефицита калия, который всегда развивается при диабетическом кетоацидозе. С этой целью используется раствор хлорида калия, который добавляется в основную инфузионную среду из расчета 3—5 мэкв/кг/сут (при выраженной гипокалиемии — до 6—8 мэкв/кг/сут). Начинать введение раствора нужно уже в начале лечения (при сохраненном диурезе), но в небольшой концентрации: 0,1—0,2 мэкв/кг/ч; затем ее увеличивают до 0,3—0,5 мэкв/кг/ч. Такое раннее введение калия основано на большом клиническом опыте. У детей, находящихся в состоянии ДК, практически никогда не регистрируются исходные высокие показатели уровня калия в сыворотке. Наоборот, часто отмечается дефицит калия, или он быстро развивается на фоне проводимого лечения.

В/в введение гидрокарбоната натрия, который ранее (около 15 лет назад) использовался для коррекции метаболического ацидоза, в настоящее время не применяется и не оправдано. Эффект от его применения нестойкий и кратковременный, а побочные действия неблагоприятные (усугубление гипокалиемии, увеличение проницаемости сосудистой стенки).

Введение жидкости в течение суток проводится неравномерно. В первые 8 ч лечения вводится примерно 50% расчетного объема, оставшиеся 50% — в течение остальных 16 ч. Такое распределение вводимой жидкости обеспечивает достаточно эффективную регидратацию. При этом отмечается хорошая переносимость лечения со стороны сердечно-сосудистой системы. При резко выраженной дегидратации и относительно устойчивой гемодинамике можно в первые 1—2 ч увеличить скорость инфузии до 5—10 мл/кг/ч. Приведенный выше расчет объема и скорости введения жидкости является примерным, составляет основу плана инфузионной терапии, и всегда необходимо проводить его коррекцию в соответствии с конкретной ситуацией при постоянном контроле уровня гемоглобина, гематокрита, почасового диуреза.

Инсулинотерапия — важнейший компонент лечения при диабетической коме. Инсулин вводится только в/в, причем рекомендуется вводить лишь препараты человеческого инсулина короткого действия или аналоги инсулина ультракороткого действия. Использовать пролонгированные препараты инсулина для лечения ДКА и ДК нельзя.

Для точного дозирования и обеспечения заданной скорости поступления инсулина в кровоток можно использовать автоматические шприцевые дозаторы. Кроме того, инсулин можно вводить болюсно в виде микроструйных инъекций каждые 1—2 ч либо добавлять его непосредственно в инфузионную среду. Важно соблюдать принцип «малых доз». Скорость введения инсулина не должна превышать 0,10—0,12 ед/кг/ч, что составляет от 1—2 до 4—6 ед/ч в зависимости от возраста ребенка и уровня глюкозы плазмы. Не следует резко увеличивать дозы инсулина, если в первые часы лечения уровень глюкозы не снижается. Гипогликемия на фоне кетоацидоза приводит к быстрому развитию ОГМ и многократно увеличивает риск гибели больного. При назначении инсулина необходимо учитывать обеспеченность каждой единицы инсулина в/в вводимой глюкозой (в пересчете на сухое вещество) — глюкозный эквивалент. Этот показатель помогает правильно подобрать концентрацию глюкозы в инфузионном растворе в зависимости от уровня глюкозы в плазме. Использование этого соотношения позволяет в процессе лечения удерживать уровень глюкозы в плазме на оптимальном уровне (12—15 ммоль/л).

В качестве иллюстрации ниже приводится табл. 4, где указаны соотношения глюкоза/инсулин.

Таблица 4. Соотношение вводимого количества глюкозы на 1 ед инсулина

Уровень глюкозы плазмы, ммоль/л	Раствор глюкозы, мл	Глюкоза в растворе в пересчете на сухое вещество, г	Инсулин для данного объема, ед	Глюкоза на 1 ед инсулина, г
26—30	2,5% — 200	5	6—8	0,6—0,9
21—25	5% — 200	10	4—6	1,6—2,5
16—20	5% — 200	10	4—6	1,6—2,5
10—15	10% — 200	20	3—5	4,0—6,6
< 10	10% — 200	20	2—3	6,6—10

Существенное (до 0,05—0,07 ед/кг/ч) уменьшение доз инсулина при значительном снижении уровня глюкозы плазмы возможно лишь в том случае, если практически ликвидирован ацидоз. Если ацидоз по-прежнему резко выражен, а уровень глюкозы в плазме низок, уменьшение дозы инсулина должно быть кратковременным, только на время повышения уровня глюкозы за счет введения более концентрированных растворов глюкозы. После этого следует вернуться к введению инсулина в прежних достаточно высоких дозах. Если этого не сделать, произойдет нарастание ацидоза.

Кроме основных инфузионных сред, инсулина и препаратов калия вводят ряд вспомогательных средств: гепарин, 150—200 ед/кг/сут для улучшения реологических свойств крови и предотвращения внутрисосудистого свертывания с образованием тромбов; кокарбоксилаза, до 800—1200 мг/сут; аскорбиновая кислота, до 300 мг/сут; панангин, до 40—60 мл/сут; при необходимости — препараты кальция, сульфат магния 25% — 1,0—3,0 мл (добавляется в инфузионную среду при снижении уровня глюкозы плазмы до 16 ммоль/л и ниже с целью выровнять осмотическое давление крови).

Далее в качестве примера приводится схема введения глюкозно-солевых растворов. Чаще всего чередуют два основных составных раствора.

Раствор № 1:

- глюкоза, 2,5—5—10 % — 200 мл (в зависимости от уровня глюкозы в плазме);
- хлорид калия, 4—5% — 15—30 мл (в зависимости от уровня K^+ в сыворотке);
- гепарин, 5000 МЕ/мл, 0,1—0,2 мл;
- инсулин, 2—6—8 ед (в зависимости от веса ребенка и уровня глюкозы в плазме).

Раствор № 2:

- физиологический раствор — 200 мл;

- глюкоза, 40% — 10—20—50 мл (в зависимости от уровня глюкозы в плазме);
- панангин, 5—10—15 мл;
- хлорид калия, 4—5% — 10—30 мл (в зависимости от уровня K^+ в сыворотке);
- сульфат магния, 25% — 0,5—2 мл;
- гепарин, 5000 МЕ/мл, 0,1—0,2 мл;
- инсулин, 2—6—8 ед (в зависимости от веса ребенка и уровня глюкозы в плазме).

При отсутствии готовых растворов, в зависимости от объема 40% раствора глюкозы, добавляемого в физиологический раствор, ее концентрация в общем составе может быть от 2,5 до 10% и более. Предпочтительнее использовать небольшие разовые объемы инфузионных растворов. Это позволяет более оперативно реагировать на изменяющуюся в процессе лечения клиническую и лабораторную ситуацию.

Рекомендуется измерять уровень глюкозы в плазме не реже чем 1 раз в час до улучшения состояния (как правило, это первые 6—8 ч лечения), а затем каждые 2—3 ч. Контроль КЩС крови и уровней электролитов проводится каждые 3—6 ч; биохимический анализ крови — каждые 6 ч (а при возникновении гипокалиемии — каждые 2—3 ч).

При угрозе ОГМ или развившемся ОГМ по жизненным показаниям необходимо назначение глюкокортикоидов: предпочтительнее дексаметазон, 0,4—0,5 мг/кг/сут, преднизолон, 1—2 мг/кг/сут в 4 приема. Гидрокортизон менее эффективен при ОГМ, с противоотечной целью его необходимо назначать в больших дозах, которые могут вызвать задержку натрия и усугубление гипокалиемии в силу выраженного минералокортикоидного действия этого препарата. Введение гормонов ведет к росту уровня глюкозы в плазме и требует увеличения доз инсулина в 1,5—2 раза. Кроме того, назначаются растворы маннитола, альбумина, мочегонные (фуросемид). При необходимости применяются инотропные средства: гликозиды, допамин. Обязательно назначаются антибиотики широкого спектра действия для предотвращения инфекционных осложнений. Инфузионная терапия и в/в введение инсулина проводятся постоянно до полной ликвидации ацидоза, улучшения состояния и появления возможности приема жидкости и кормления ребенка.

В первые сутки после выведения из кетоацидоза назначается питье (минеральная щелочная вода, разбавленные фруктовые соки, кефир). При отсутствии в течение 4—6 ч рвоты начинается щадящее питание гомогенизированной пищей. С этого времени, наряду с продолжением инфузионной терапии и в/в введением инсулина, можно начать подкожное введение инсулина в зависимости от возраста ребенка и количества съеденной им пищи.

Комментарии к международному Консенсусу по лечению ДКА (2009 г.)

В данном разделе текст собственно рекомендаций Консенсуса выделен курсивом.

Целями терапии ДКА являются: коррекция дегидратации — восстановление ОЦК, уровня натрия и объема внеклеточной жидкости, восстановление внутриклеточного дефицита воды; коррекция кетоза и ацидоза, улучшение клубочковой фильтрации с увеличением клиренса глюкозы и кетонов; нормализация уровня глюкозы плазмы; профилактика осложнений терапии и борьба с ними — снижение риска ОГМ, выявление и лечение любыхотячающих факторов. К этим целям терапии, заявленным в последних международных рекомендациях по лечению ДКА у детей, необходимо добавить лечение других электролитных нарушений, не только связанных с гипонатриемией. Кроме того, спорной представляется заявленная как цель лечения необходимость «нормализации уровня глюкозы», особенно у детей младшего возраста, из-за возможного развития гипогликемии и симптомов ОГМ с учетом предшествовавшего гипогликемического статуса.

Дефицит внеклеточной жидкости при ДКА обычно составляет примерно 5—10%, а шок с гемодинамическими нарушениями встречается крайне редко. Клинические оценки степени дегидратации субъективны и неточны. Считается, что при умеренно выраженном ДКА уровень дегидратации составляет 5—7%, а при тяжелом 7—10%. Терапия жидкостями и солями при ДКА имеет заместительный характер. Несмотря на огромные усилия по выявлению причин развития ОГМ при ДКА и его лечению, его патогенез остается не до конца понятным. В том числе нет убедительных данных о связи между введением жидкости и электролитов при терапии ДКА и развитием ОГМ. Потери жидкости с мочой не должны рутинно добавляться к объему жидкости при заместительной терапии, но их учет может потребоваться в редких случаях, например при задержке мочи или форсированном диурезе.

На сегодняшний день ведущие эксперты международных сообществ — Общества педиатров-эндокринологов им. Л. Уилкинса (Lawson Willkins Pediatric Endocrine Society, LWPES), Европейского общества педиатров-эндокринологов (European Society for Pediatric Endocrinology, ESPE) и ISPAD признали, что не существует определенной стратегии терапии ДКА, которую можно было бы рекомендовать и которая была бы лучше других подкреплена данными доказательной медицины, однако сформулировали и утвердили основные принципы лечения ДКА на основе всеобъемлющего анализа литературы и клинического опыта.

Однозначно необходимо возмещение жидкостей и электролитов путем в/в введения после оценки степени их дефицита и необходимых параметров восстановительной терапии. Спорным является вариант введения жидкости внутрь, обсуждаемый рядом авторов. Возможность введения жидкости внутрь без применения желудочного зонда при ДКА имеется лишь у отдельных больных старшего возраста с незначительным ацидозом. Но даже у них это крайне опасно из-за нарушений всасывания воды и характерной для ДКА интоксикации кетоновыми телами с риском развития повторной рвоты, углубления кетоза и ацидоза, повышения риска ОГМ. Даже если рассмотреть введение жидкости с помощью зонда (хотя цели этого и преимущества относительно в/в инфузионной терапии неясны), это опасно непредсказуемостью всасывания и задержкой жидкости в желудке и других отделах ЖКТ из-за замедления перистальтики, частичного пареза ЖКТ при ДКА, связанного с гипокалиемией.

Согласно последнему международному Консенсусу по лечению ДКА (2009 г.), *при тяжелых нарушениях ОЦК в отсутствие шока увеличение ОЦК должно начинаться немедленно с введения физиологического (изотонического) раствора для восстановления периферического кровообращения. У редких пациентов с ДКА в состоянии шока капиллярный объем восстанавливается с использованием изотонического раствора или раствора Рингера с лактатом в виде болюсов в дозе 20 мл/кг, вводимых практически струйно под динамическим наблюдением. Объем и скорость введения зависят от состояния ОЦК и клинического статуса больного. Обычно вводят по 10 мл/кг/ч в течение 1–2 ч, при необходимости введение повторяется.*

В лечении ДКА используются кристаллоидные, а не коллоидные растворы. Обоснованных данных о большей безопасности и эффективности коллоидных растворов по сравнению с кристаллоидными при лечении ДКА нет. Последующая инфузионная терапия (возмещение потерь жидкости и электролитов) должна проводиться 0,9% раствором хлорида натрия или раствором Рингера с ацетатом в течение по крайней мере 4–6 ч. Далее переходят на введение растворов, тоничность которых равна или больше тоничности 0,45% раствора хлорида натрия (гипотонический раствор хлорида натрия), с добавлением хлорида, фосфата или ацетата калия. Иногда требуется увеличить содержание натрия во вводимых жидкостях — если уровень натрия в сыворотке низок и его концентрация не увеличивается пропорционально снижению уровня глюкозы в плазме. Применение больших объемов 0,9% солевого раствора хлорида натрия может привести к развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза.

После первоначальной реанимации и восполнения 10% дегидратации скорость введения жидкостей (в/в и внутрь) должна учитывать дегидратацию; жидкость вводится равномерно на протяжении 48 ч.

В данном утверждении Международного консенсуса не должно столь категорично оговариваться время введения жидкости, так как продолжительность лечения ДКА в каждом индивидуальном случае зависит от тяжести состояния больного и унифицирована быть не может. Так как тяжесть дегидратации сложно оценить и ее часто недооценивают либо переоценивают, для инфузии используют объемы жидкости, в 1,5—2 раза превышающие обычную суточную потребность с учетом возраста, массы тела (или площади поверхности тела). При возможности энтерального ввода жидкостей (улучшение состояния пациента) объем жидкости, принимаемой внутрь, должен вычитаться из объемов рекомендованной в/в инфузии.

Поскольку причиной ДКА является дефицит инсулина, для нормализации показателей глюкозы в крови, супрессии липолиза и кетогенеза необходима инсулиноterapia.

Стандарт медицинской помощи при ДКА с позиций доказательной медицины — это «малые дозы» в/в вводимого инсулина (А). Международный консенсус по лечению ДКА рекомендует начинать инфузию инсулина через 1—2 ч после начала заместительной терапии жидкостями, то есть после того, как достигнуто первоначальное восполнение объема. Это положение спорно и противоречит большой клинической практике лечения ДКА, свидетельствующей об опасности развития ОГМ при стремлении к первоначальному восполнению ОЦК за 1—2 ч с момента лечения, особенно у детей младшего возраста. Введение инсулина в малых дозах с момента начала лечения обеспечивает плавное снижение уровня глюкозы в плазме при изначальном введении глюкозо-солевых растворов несмотря на гипергликемию, что снижает риск осложнений терапии. *Общепринятые дозы инсулина составляют 0,1 ед/кг/ч в/в до разрешения ДКА (рН выше 7,3, уровень бикарбоната более 15 ммоль/л и/или купирование дефицита оснований (BE)), что требует больше времени, чем нормализация уровня глюкозы.*

Введение инсулина может проводиться разными способами. Согласно последним международным рекомендациям, 50 ед простого (растворимого) инсулина растворяют в 50 мл изотонического раствора, введение 1 мл которого будет соответствовать введению 1 ед инсулина. Инсулин вводится капельно или с помощью дозатора, так как болюсное введение не рекомендовано из-за повышения риска ОГМ, особенно в начале терапии. *В случае выраженной чувствительности к инсулинотерапии при ДКА (дети до 7 лет, наличие ГГНС и некоторые дети старшего возраста с большой длительностью СД1) доза инсулина может снижаться до 0,05 ед/кг/ч или менее в зависимости от уровня глюкозы в плазме и степени метаболического ацидоза.*

После первоначального восполнения ОЦК уровень глюкозы в плазме резко снижается. После начала инсулинотерапии скорость снижения концент-

рации глюкозы в плазме обычно уменьшается до 2—5 ммоль/л/ч, в зависимости от длительности введения и количества назначаемой глюкозы. Но снижение уровня глюкозы в плазме в ходе лечения более чем на 1—2 ммоль/л/ч может привести к ОГМ (С). По-видимому, авторы рекомендаций также понимали спорность данного постулата, поэтому уже в следующем абзаце рекомендаций говорится о том, что для предотвращения чрезмерно быстрого снижения концентрации глюкозы в плазме и развития гипогликемии необходимо добавить к инфузионной терапии глюкозу, смешав 5% раствор глюкозы с 0,45% раствором хлорида натрия, когда уровень глюкозы в плазме снизится примерно до 14—17 ммоль/л (250—300 мг%), или быстрее, если скорость снижения уровня глюкозы очень высока. Авторы рекомендаций допускают использование 10% или даже 12,5% растворов глюкозы с продолжением введения инсулина для коррекции метаболического ацидоза, вплоть до рассмотрения вопроса о дополнительном введении глюкозы до того, как уровень глюкозы в плазме снизится до 17 ммоль/л, если скорость снижения составляет более 5 ммоль/л/ч. Но эти меры при быстром развитии гипогликемии в ходе лечения ДКА могут оказаться запоздалыми; по нашему мнению, адекватным способом избежать этого является введение глюкозо-солевых растворов с самого начала лечения, на фоне инсулинотерапии, несмотря на гипергликемию. Если биохимические показатели ДКА (рН, анионный промежуток) не улучшаются, рекомендуется повторно оценить состояние больного, скорректировать инсулинотерапию, выяснить, нет ли других причин нарушенной реакции на инсулин (инфекция, проблемы с препаратами инсулина).

Если длительное в/в введение инсулина невозможно, п/к или в/м введение аналогов инсулина короткого или ультракороткого действия каждый час или каждые 2 ч безопасно и может быть так же эффективно, как и в/в введение обычного инсулина; однако это противопоказано при нарушениях периферического кровообращения. При п/к введении первоначальная доза составляет 0,3 ед/кг, далее 0,1 ед/кг каждый час или 0,15—0,2 ед/кг каждые 2 ч. При снижении уровня глюкозы менее чем до 14 ммоль/л с сохранением метаболического ацидоза рекомендуется инфузия 5% раствора глюкозы с продолжением инсулинотерапии и попыткой поддержания концентрации глюкозы на уровне 11 ммоль/л до разрешения ДКА.

Относительно данного положения международных рекомендаций не совсем понятно, почему при возможности в/в инфузии жидкости невозможна в/в инсулинотерапия? Также не описана опасность отсроченного развития гипогликемии с учетом замедленного действия п/к или в/м вводимого инсулина при лечении ДКА с возможным развитием эффекта накопления препарата на фоне купирования ацидоза. Целевой уровень глюкозы 11 ммоль/л при лечении ДКА слишком низок — это нелогичная величина, ведь сами же авторы рекомендаций

требуют введения 5—12,5% растворов глюкозы при уровне глюкозы плазмы ниже 14—17 ммоль/л из-за риска гипогликемии и ОГМ при лечении ДКА.

У детей с ДКА отмечается тяжелый дефицит калия в организме, до 3—6 ммоль/л, причем наибольшие потери приходятся на внутриклеточный калий. Повышенная осмолярность плазмы, вторичный гликогенолиз и протеолиз, рвота и осмотический диурез приводят к переходу жидкости и калия из клетки в интерстициальную жидкость. Снижение ОЦК приводит к вторичному гиперальдостеронизму, а значит, усилению экскреции калия с мочой. Но, несмотря на генерализованные нарушения обмена калия в организме, уровень калия в сыворотке может быть нормальным, повышенным или пониженным. Гиперкалиемия может быть вызвана развитием почечной недостаточности на фоне гипергликемии со снижением экскреции калия или гемолизом. Назначение инсулина и коррекция ацидоза при лечении ДКА приводят к тому, что калий поступает обратно во внутриклеточное пространство, что способствует гипокалиемии в сыворотке с риском развития аритмий. Заместительная терапия калием при лечении ДКА проводится вне зависимости от его исходного уровня в сыворотке. При лечении ДКА необходимо постоянно следить за уровнем калия в сыворотке. При документированной гипокалиемии заместительную терапию препаратами калия, согласно международным рекомендациям, начинают одновременно с первичной терапией по увеличению ОЦК и до начала инсулинотерапии. Если гипокалиемия сохраняется несмотря на максимальную скорость введения препаратов калия, можно уменьшить скорость введения инсулина. Это положение рекомендаций требует дополнительного обсуждения, поскольку замещение калия лишено смысла без ликвидации главной причины развития гипокалиемии — гипергликемии и ацидоза в условиях дефицита инсулина. Если у пациента в начале лечения выявлена гиперкалиемия, заместительную терапию препаратами калия откладывают до документированного начала выделения мочи и контрольного определения уровня калия в сыворотке. Также для пациента полезен мониторинг ЭКГ: при гипокалиемии наблюдаются уплощение зубца Т, расширение интервала QT, появление U-волн; при гиперкалиемии — высокие, в виде пиков, симметричные зубцы Т, укорочение интервала QT.

Заместительная терапия калием начинается с концентрации калия в инфузате, равной 40 ммоль/л, далее ее корректируют в зависимости от уровня калия в сыворотке: если введение калия начинается с первичным восполнением объема, рекомендуется концентрация 20 ммоль/л. Максимально рекомендованная скорость в/в терапии препаратами калия составляет обычно 0,5 ммоль/кг/ч. Одновременно с хлоридом или ацетатом калия можно использовать фосфат калия; например, 20 ммоль/л хлорида калия и 20 ммоль/л фосфата калия или 20 ммоль/л фосфата калия и 20 ммоль/л аце-

тата калия. В данном требовании международных рекомендаций не очень понятно, почему указывается точная начальная концентрация в инфузомате и рекомендуемая скорость введения, особенно с учетом того, что до этого было показано — уровень калия в сыворотке как в начале лечения ДКА, так и в ходе лечения может быть любым. Непонятно также, зачем смешивать растворы различных солей калия. Если это нужно для заместительной терапии фосфатами при лечении ДКА, то такое смешивание увеличивает риск развития гипокальциемии.

Заместительная терапия препаратами калия при лечении ДКА должна проводиться в течение всего периода инфузионной терапии.

Нарушение внутриклеточного уровня фосфатов отмечается при ДКА вследствие потери фосфатов из-за осмотического диуреза, а также на фоне инсулинотерапии, которая способствует переходу фосфатов внутрь клетки. Несмотря на то что, по литературным данным, метаболические нарушения, связанные с обменом фосфатов, встречаются часто, клинически значимая гипофосфатемия при ДКА в литературе практически не описана. Сами авторы международных рекомендаций отмечают, что проспективные исследования не показали клинических преимуществ заместительной терапии фосфатами и гипофосфатемия может наступить, только если инфузионная терапия при ДКА длится более 24 ч без энтерального питания. *Существует мнение, что рассматривать вопрос о заместительной терапии фосфатами можно в случае выраженного снижения уровня фосфора в сыворотке в сочетании с необъяснимой слабостью.* Данное утверждение спорно и мало выполнимо, поскольку в большинстве стран мира уровень фосфатов в сыворотке при лечении ДКА не является показателем, за которым ведется постоянное наблюдение; кроме того, понятие «необъяснимой слабости» при ДКА различной степени тяжести трудно определить клинически. Введение фосфатов при лечении ДКА может вызвать гипокальциемию с опасностью развития судорог и ОГМ. Даже относительно безопасное использование фосфата калия в качестве альтернативы или его сочетания с хлоридом или ацетатом калия при заместительной терапии калием требует дополнительного наблюдения за уровнем кальция в сыворотке для предупреждения развития гипокальциемии.

Тяжелый ацидоз — состояние, которое обратимо при заместительной терапии жидкостями и инсулином; инсулинотерапия подавляет образование кетокислот и способствует их метаболизму с образованием бикарбоната. Лечение гиповолемии улучшает перфузию тканей и почечную функцию, увеличивая таким образом экскрецию органических кислот. Результаты контролируемых исследований показали, что назначение бикарбоната натрия не связано с клиническими преимуществами, но повышает вероятность развития парадоксального ацидоза и гипокалиемии с гиперосмолярностью и гипернатриемией, приводящей к ОГМ. Авторы междуна-

родных рекомендаций по лечению ДКА все же нашли возможным в некоторых случаях рекомендовать осторожное назначение бикарбоната натрия (щелочных растворов) в дозе 1—2 ммоль/кг в течение 60 мин: у пациентов с тяжелой ацидемией (уровень артериального рН ниже 6,9), со сниженной сократимостью миокарда и с периферической вазодилатацией, что может усугубить тканевую перфузию, а также у пациентов с угрожающей жизни гиперкалиемией. В то же время строго оговаривается, что в отсутствие выраженного ацидоза назначение бикарбоната не рекомендовано, так как это может негативно повлиять на эффекты адреналина/норадреналина при реанимации.

Осложнения терапии ДКА являются следствием неадекватной регидратации с развитием гипогликемии, гипокалиемии, гиперхлоремического ацидоза и ОГМ.

При выраженном улучшении состояния жидкости назначаются внутрь, даже если присутствует легкий кетоз или ацидоз. При хорошей переносимости энтерального введения жидкостей объем инфузионной терапии снижается. При возможности энтерального жидкого питания для профилактики повторной гипергликемии рекомендовано назначение инсулина п/к за 15—30 мин до еды (для инсулина ультракороткого действия) или за 1—2 ч до еды (для инсулина короткого действия) для того, чтобы инсулин успел поступить в системный кровоток до прекращения инфузии. Это обязательно должно проводиться на фоне инфузионной терапии с коррекцией дозы в/в вводимого инсулина и инфузионной терапии.

Для инсулинов средней продолжительности и длительного действия этот период времени должен быть дольше с постепенным снижением дозы в/в вводимого инсулина. Для пациентов на болюсно-базисном режиме инсулинотерапии базисная доза инсулина может быть назначена вечером, и в/в инфузия инсулина прекращена на следующее утро. Дозы и тип вводимого п/к инсулина выбираются в соответствии с местной клинической практикой. После перехода на п/к инсулинотерапию необходимо часто измерять уровень глюкозы в плазме для профилактики развития значимой гипергликемии и гипогликемии.

Литература

1. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А. и др. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство для врачей. — М.: Гэотар-Медиа, 2007.
2. Дедов И. И., Петеркова В. А. Сахарный диабет 1 типа // В кн.: Детская эндокринология, руководство для врачей. — М.: Универсум Пабблишинг, 2006; с. 479—587.
3. Касаткина Э. П. Острые осложнения // В кн.: Сахарный диабет у детей и подростков. — М.: Медицина, 1996; с. 239—245.

4. Фасс Б. Диабетический кетоацидоз и гиперосмолярная кома // В кн.: Эндокринология. — М.: Практика, 1999; с. 803—824.
5. Мартынова М. И., Смирнов В. В., Картелишев А. В. и др. Ошибки диагностики и клинико-биохимические особенности неотложных состояний при сахарном диабете у детей. Педиатрия 2005; № 6:103—105.
6. Потемкин В. В., Старостина Е. Г. Диабетический кетоацидоз // В кн.: Неотложная эндокринология: руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008; с. 11—125, 365—387.
7. Сапелкина Л. В., Пилютик В. Ф., Демидова Л. В. и др. Лечение диабетической комы у детей. Методические рекомендации (№16). — М.: Правительство Москвы, департамент здравоохранения г. Москвы, 2006.
8. Brown T. B. Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: Is treatment a factor? Emerg Med J 2004; 21:141—144.
9. Edge J. A., Hawkins M. M., Winter D. L. et al. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. Arch Dis Child 2001; 85:16—22.
10. Edge J. A., Jakes R. W., Roy Y. et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. Diabetologia 2006; 49:2002—2009.
11. Glazer N., Barnett P., Mccaslin I. et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of American Academy of Pediatrics. N Engl J Med 2001; 344:264—269.
12. Wolfsdorf J., Craig M. E., Daneman D. et al. ISPAD Clinical Practice Concensus Guidelines 2006—2007. Diabetic ketoacidosis. Pediatric Diabetes 2007; 8:28—42.
13. Wolfsdorf J., Glazer N., Sperling M. A. Diabetic ketoacidosis in infants, children and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care 2006; 29:1150—1159.

Федеральные
клинические
рекомендации
(протоколы)
по диагностике
и лечению
моногенных форм
сахарного диабета
у детей и подростков

Список сокращений

АДГ	— антидиуретический гормон
АлАТ	— аланинаминотрансфераза
АсАТ	— аспартатаминотрансфераза
ГПН	— уровень глюкозы в плазме натошак
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НГН	— нарушенная гликемия натошак
НТГ	— нарушение толерантности к глюкозе
ОГТТ	— оральный тест на толерантность к глюкозе
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
РКИ	— рандомизированные клинические исследования
СД	— сахарный диабет
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЦНС	— центральная нервная система
HLA	— антигены главного комплекса гистосовместимости человека (human leukocyte antigens)
MODY	— юношеский диабет взрослого типа (maturity-onset diabetes of the young)

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1, 2).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок
1—	Метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований «случай—контроль» или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований «случай—контроль» либо когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и со средней вероятностью причинно-следственной связи
2+	Хорошо проведенные исследования «случай—контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи
2—	Исследования «случай—контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и со средней вероятностью причинно-следственной связи
3	Неаналитические исследования (например: описание случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки качества рекомендаций

Сила	Описание
А	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов <i>Либо</i> группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2++
Е	Доказательства уровня 3 или 4 <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы надлежащей практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая надлежащая практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методов валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были в предварительной версии представлены для дискуссии на Конгрессе эндокринологов 20—22 мая 2013 г. (Москва), на конференциях детских эндокринологов 22—23 июня 2013 г. (Архангельск) и 5—6 сентября 2013 г. (Сочи). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ФГБУ ЭНЦ, для того чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций будет рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы с целью удостовериться, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (А—Е) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение, диагностические критерии и классификация сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) — этиологически неоднородная группа метаболических заболеваний, которые характеризуются хронической гипергликемией, обусловленной нарушениями секреции или действия инсулина либо сочетанием этих нарушений. При СД отмечаются нарушения углеводного, жирового и белкового обмена, которые обусловлены нарушением действия инсулина на ткани-мишени.

Подавляющее большинство (90%) всех случаев сахарного диабета в детском и подростковом возрасте приходится на сахарный диабет типа 1, который характеризуется абсолютной недостаточностью инсулина, вызванной разрушением бета-клеток поджелудочной железы.

Сахарный диабет не 1-го типа — это нарушение углеводного обмена, развившееся вследствие не соответствующей потребностям организма

секреции инсулина. Это может быть связано с инсулинорезистентностью, недостаточным уровнем секреции инсулина, нарушением процесса его секреции, врожденной несостоятельностью бета-клеток.

Диагностические критерии

Диагностические критерии сахарного диабета основываются на изменении уровня глюкозы плазмы и на наличии либо отсутствии характерных симптомов (Е).

Существуют три способа лабораторной диагностики сахарного диабета (табл. 3).

Таблица 3. Критерии диагностики сахарного диабета (ISPAD, 2009)

Характерные симптомы в сочетании со случайным выявлением уровня глюкозы в плазме $\geq 11,1$ ммоль/л^а. Случайным считается выявление в любое время дня без учета времени, прошедшего после последнего приема пищи

или

Уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 7,0$ ммоль/л^б. Состояние натощак определяется как прием пищи 8 ч назад и более

или

Уровень глюкозы в плазме через 2 ч после нагрузки при проведении орального теста на толерантность к глюкозе (ОГТТ) $\geq 11,1$ ммоль/л. Для нагрузки используется эквивалент 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде (или 1,75 г/кг до максимальной дозы 75 г)

^а Для капиллярной цельной крови $\geq 11,1$ ммоль/л, для венозной цельной крови $\geq 10,0$ ммоль/л.

^б $\geq 6,3$ ммоль/л как для венозной, так и для капиллярной цельной крови.

При сахарном диабете не 1-го типа у детей в 30% случаев отмечаются характерные симптомы: полиурия, полидипсия, нарушения зрения, снижение массы тела в сочетании с глюкозурией и кетонурией (С).

Диагноз обычно быстро подтверждается при выявлении значимого повышения уровня глюкозы в плазме. Если при этом в крови и моче присутствуют кетоновые тела, показана срочная терапия. Ждать до следующего дня для подтверждения гипергликемии может быть опасно, поскольку возможно быстрое развитие кетоацидоза.

Если случайное определение уровня глюкозы в плазме в течение дня или после еды подтверждает диагноз СД, ОГТТ не проводится (Е). В сомнительных случаях ведется длительное наблюдение с периодическим повторным тестированием.

При отсутствии симптомов СД диагноз ставится только на основании дважды достоверно установленной гипергликемии.

Диагностические критерии при исследовании уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН):

- ГПН < 5,6 ммоль/л — нормальный уровень;
- ГПН 5,6—6,9 ммоль/л — нарушенная гликемия натощак (НГН);
- ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л — предполагаемый диагноз СД, который должен быть подтвержден в соответствии с описанными выше критериями.

Диагностические критерии результатов ОГТТ (уровень глюкозы в плазме через 2 ч после нагрузки глюкозой [ГП2]):

- ГП2 < 7,8 ммоль/л — нормальная толерантность к глюкозе;
- ГП2 7,8—11,0 ммоль/л — нарушение толерантности к глюкозе (НТГ);
- ГП2 $\geq 11,1$ ммоль/л — предполагаемый диагноз СД, который должен быть подтвержден в соответствии с описанными выше критериями.

НТГ и НГН рассматривают как промежуточные стадии между нормальным углеводным обменом и сахарным диабетом (Е).

Классификация сахарного диабета

Классификация сахарного диабета приведена в табл. 4.

Таблица 4. Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена (ISPAD, 2009)

I. Сахарный диабет типа 1 (СД1) может манифестировать в любом возрасте, но наиболее часто — в детском и юношеском.

А. Аутоиммунный сахарный диабет характеризуется гибелью бета-клеток, наличием аутоантител к бета-клеткам, абсолютной инсулиновой недостаточностью, полной инсулинозависимостью, тяжелым течением с тенденцией к кетоацидозу, ассоциацией с генами главного комплекса гистосовместимости (HLA).

В. Идиопатический сахарный диабет также протекает с гибелью бета-клеток и со склонностью к кетоацидозу, но без признаков аутоиммунного процесса (специфических аутоантител и ассоциации с HLA-системой). Эта форма заболевания характерна для пациентов африканского и азиатского происхождения

II. Сахарный диабет типа 2 (СД2) — наиболее распространенный среди взрослых тип СД, характеризуется относительной инсулиновой недостаточностью с нарушениями как секреции, так и действия инсулина: от преобладающей инсулинорезистентности с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественно секреторного дефекта в сочетании или без сочетания с инсулинорезистентностью

III. Другие специфические типы сахарного диабета. В этот раздел включают ряд нозологически самостоятельных форм диабета (в основном это наследственные синдромы с моногенным типом наследования), объединенных в отдельные подтипы.

А. Генетические дефекты функции бета-клеток:

1. Хромосома 12, *HNFI A (MODY3)*.
2. Хромосома 7, *GCK (MODY2)*.

Таблица 4 (продолжение). Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена (ISPAD, 2009)

3. Хромосома 20, *HNF4A* (MODY1).
4. Хромосома 13, инсулиновый промоторный фактор — *IPF-1* (MODY4).
5. Хромосома 17, *HNF1B* (MODY5).
6. Хромосома 2, *NEUROD1* (MODY6).
7. Мутация митохондриальной ДНК.
8. Хромосома 6, *KCNJ11* (Kir6.2), *ABCC8* (Sur 1).
9. Некоторые другие, причина которых — моногенные дефекты синтеза инсулина.

В. Генетические дефекты действия инсулина:

1. Резистентность к инсулину типа А.
2. Лепречаунизм (синдром Донохью).
3. Синдром Рабсона—Менделхолла.
4. Липоатрофический диабет.
5. Некоторые другие формы сахарного диабета, развивающиеся вследствие мутации гена рецептора инсулина. Клинически проявляются нарушениями углеводного обмена от умеренной гипергликемии и гиперинсулинемии до явного сахарного диабета. Синдром Донохью и синдром Рабсона—Менделхолла манифестируют в детском возрасте и проявляются резко выраженной резистентностью к инсулину.

С. Заболевания экзокринной части поджелудочной железы

1. Панкреатит.
2. Травма, панкреатэктомия.
3. Новообразования поджелудочной железы.
4. Кистозный фиброз (муковисцидоз).
5. Гемохроматоз.
6. Фиброкалькулезная панкреатопатия.
7. Некоторые другие нозологически различные заболевания, при которых наряду со значительными нарушениями экзокринной функции поджелудочной железы наблюдается и недостаточность секреторной функции островковых клеток.

Д. Эндокринопатии

1. Акромегалия.
2. Синдром Кушинга.
3. Глюкагонома.
4. Феохромоцитома.
5. Гипертиреоз.
6. Соматостатинома.
7. Альдостерома.
8. Некоторые другие эндокринопатии вследствие контринсулярного действия выделяемых в избыточном количестве гормонов могут приводить к истощению функциональных компенсаторных резервов бета-клеток поджелудочной железы.

Таблица 4 (продолжение). Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена (ISPAD, 2009)

Е. Диабет, индуцированный некоторыми лекарственными препаратами или другими химическими веществами

1. Вакор.
2. Пентамин.
3. Никотиновая кислота.
4. Глюкокортикоиды.
5. Тиреоидные гормоны.
6. Диазоксид.
7. Агонисты β -адренорецепторов.
8. Тиазиды.
9. Фенитоин.
10. Альфа-интерферон.
11. Другие препараты. Механизмы их действия различны: ухудшение периферического действия инсулина, усиление имеющейся инсулинорезистентности. В детском возрасте наибольшее значение имеет применение α -интерферона, под влиянием которого может развиваться аутоиммунный сахарный диабет с выраженной абсолютной недостаточностью инсулина.

Ф. Инфекции

1. Врожденная краснуха.
2. Цитомегаловирус.
3. Другие. Некоторые вирусные инфекции приводят к гибели бета-клеток с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности. Непосредственное поражение вирусом островкового аппарата встречается редко.

Г. Редкие формы сахарного диабета

1. Синдром ригидного человека (синдром мышечной скованности, stiff-man syndrome) — аутоиммунное поражение ЦНС, характеризующееся ригидностью аксиальных мышц с болезненным их спазмом; выявляются антитела к глутаматдекарбоксилазе, и почти в 50% случаев развивается сахарный диабет.
2. Аутоиммунный полигландулярный синдром I и II типов.
3. Другие заболевания, протекающие с образованием аутоантител к рецепторам инсулина, — системная красная волчанка, пигментно-сосочковая дистрофия кожи (acanthosis nigricans). При этом может наблюдаться выраженная резистентность к инсулину.

Н. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с сахарным диабетом

Сахарный диабет может быть компонентом многих генетических синдромов, в том числе:

1. Синдром Вольфрама.
2. Синдром Дауна.
3. Синдром Шерешевского—Тернера.

Таблица 4 (окончание). Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена (ISPAD, 2009)

4. Синдром Клайнфельтера.
5. Синдром Лоуренса—Муна—Бидля.
6. Синдром Прадера—Вилли.
7. Атаксия Фридрейха.
8. Хорея Хантингтона.
9. Порфирия.
10. Миотоническая дистрофия.

В детском возрасте наиболее часто встречается синдром Вольфрама (DIDMOAD).

IV. Гестационный сахарный диабет (сахарный диабет беременных) — любые состояния с нарушением углеводного обмена (в том числе нарушенная толерантность к глюкозе), диагностированные при беременности. Выделение гестационного СД в отдельный тип обусловлено повышенным риском перинатальной смертности и врожденных уродств при нарушениях углеводного обмена у беременных.

Классификация СД не 1-го типа по Международной классификации болезней (МКБ-10)

В международной классификации болезней (МКБ-10) инсулинонезависимый сахарный диабет представлен в рубриках E11—E14.

E11 Инсулинонезависимый сахарный диабет

E11.0 Инсулинонезависимый сахарный диабет с комой

E11.1 Инсулинонезависимый сахарный диабет с кетоацидозом

E11.2 Инсулинонезависимый сахарный диабет с поражением почек

E11.3 Инсулинонезависимый сахарный диабет с поражением глаз

E11.4 Инсулинонезависимый сахарный диабет с неврологическими осложнениями

E11.5 Инсулинонезависимый сахарный диабет с нарушениями периферического кровообращения

E11.6 Инсулинонезависимый сахарный диабет с другими уточненными осложнениями

E11.7 Инсулинонезависимый сахарный диабет с множественными осложнениями

E11.8 Инсулинонезависимый сахарный диабет с неуточненными осложнениями

E11.9 Инсулинонезависимый сахарный диабет без осложнений

E12 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания.

E12.0 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с комой

- E12.1 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с кетоацидозом
- E12.2 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с поражением почек
- E12.3 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с поражением глаз
- E12.4 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с неврологическими осложнениями
- E12.5 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с нарушениями периферического кровообращения
- E12.6 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с другими уточненными осложнениями
- E12.7 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с множественными осложнениями
- E12.8 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с неуточненными осложнениями
- E12.9 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, без осложнений
- E13 Другие уточненные формы сахарного диабета
 - E13.0 Другие уточненные формы сахарного диабета с комой
 - E13.1 Другие уточненные формы сахарного диабета с кетоацидозом
 - E13.2 Другие уточненные формы сахарного диабета с поражением почек
 - E13.3 Другие уточненные формы сахарного диабета с поражением глаз
 - E13.4 Другие уточненные формы сахарного диабета с неврологическим нарушениями
 - E13.5 Другие уточненные формы сахарного диабета с нарушениями периферического кровообращения
 - E13.6 Другие уточненные формы сахарного диабета с другими уточненными осложнениями
 - E13.7 Другие уточненные формы сахарного диабета с множественными осложнениями
 - E13.8 Другие уточненные формы сахарного диабета с неуточненными осложнениями
 - E13.9 Другие уточненные формы сахарного диабета без осложнений
- E14 Сахарный диабет неуточненный
 - E14.0 Сахарный диабет неуточненный с комой
 - E14.1 Сахарный диабет неуточненный с кетоацидозом
 - E14.2 Сахарный диабет неуточненный с поражением почек
 - E14.3 Сахарный диабет неуточненный с поражением глаз
 - E14.4 Сахарный диабет неуточненный с неврологическими осложнениями

E14.5 Сахарный диабет неуточненный с нарушениями периферического кровообращения

E14.6 Сахарный диабет неуточненный с другими уточненными осложнениями

E14.7 Сахарный диабет неуточненный с множественными осложнениями

E14.8 Сахарный диабет неуточненный с неуточненными осложнениями

E14.9 Сахарный диабет неуточненный без осложнений

Моногенные формы сахарного диабета

Моногенные формы сахарного диабета являются наследственными заболеваниями. Наследование может быть аутосомно-доминантным или рецессивным; заболевание может развиваться также вследствие спонтанно возникшей мутации.

Заподозрить моногенную форму СД следует, если:

- СД развился у новорожденного или в возрасте менее 6 мес (В) — при СД1 это встречается менее чем в 1% случаев;
- имеется отягощенный семейный анамнез (болен один из родителей) — при СД1 это встречается в 2—4% случаев (С);
- имеется умеренная гипергликемия натощак (5,5—8,5 ммоль/л), особенно при семейной форме СД;
- отмечается низкая потребность в инсулине вне ремиссии, т. е. через 3 года после диагностики заболевания; больной может обходиться без инсулина;
- секреция С-пептида вне периода ремиссии составляет более 200 нмоль/л (Е);
- отсутствуют аутоантитела ICA, GADa, IA2, IAA, особенно в момент установления диагноза (Е);
- отсутствует ожирение (Е) — при СД2 встречается в 20% случаев;
- имеются экстрапанкреатические заболевания.

Неонатальный сахарный диабет

Неонатальный СД, как правило, является инсулинозависимым и диагностируется в первые три месяца жизни (В). Это редкое состояние (1 на 400 000 рождений) может ассоциироваться с задержкой внутриутробного развития (С).

Транзиторный неонатальный сахарный диабет вследствие аномалий импринтинга 6q24

Этиология

Аномалии импринтинга в локусе 6q24, затрагивающие гены *ZAC* и *HUAM1*, являются наиболее распространенной причиной неонатального сахарного диабета и приводят к транзиторному сахарному диабету (В). Наиболее распространенными аномалиями 6q24 являются унаследованные дупликации или партеногенетическая дисомия по линии отца, хотя чаще выявляются нарушения метилирования (Е).

Причиной 12% случаев неонатального сахарного диабета являются мутации гена *SURI*, которые также часто приводят к развитию транзиторного сахарного диабета.

Диагностика

СД обычно выявляется в течение первой недели жизни и проходит примерно через 12 нед (В). Уровень глюкозы в плазме в момент диагностики составляет до 57 ммоль/л. В 23% случаев выявляется макроглоссия (В).

В 50% случаев сахарный диабет проявляется снова через 10—14 лет (В).

Лечение и тактика ведения больных

При установлении диагноза — инсулинотерапия в интенсифицированном режиме. Показано динамическое наблюдение вследствие повышенной опасности рецидива сахарного диабета. При рецидиве у больных нет зависимости от инсулина, и их можно лечить посредством диеты, хотя впоследствии им часто требуется инсулин (Е). Реакция на пероральные сахаропонижающие препараты, такие как препараты сульфаниламидов или метформин, остается неясной.

Перманентный неонатальный сахарный диабет, транзиторный неонатальный сахарный диабет и сахарный диабет с диагнозом, поставленным в течение первых 6 месяцев жизни, обусловленные мутациями гена АТФ-чувствительного калиевого канала

Стимулированная глюкозой секреция инсулина требует закрытия АТФ-чувствительных калиевых каналов бета-клеток. Этот канал состоит из четырех подгрупп калиевых каналов (*Kir6.2*) и четырех подгрупп рецепторов, чувствительных к препаратам сульфаниламидов. Активирующие мутации генов, кодирующих эти рецепторы, приводят к тому, что каналы остаются открытыми, что препятствует секреции инсулина и приводит к развитию неонатального сахарного диабета. Мутации генов, кодирующих *Kir6.2*, являются вторыми по распространен-

ности среди больных с диагнозом сахарного диабета, поставленным в первые 6 мес жизни (В).

Перманентный неонатальный сахарный диабет ассоциируется с аплазией поджелудочной железы, активирующими мутациями *KCNJ11* (гена, кодирующего АТФ-чувствительную субъединицу Kir6.2 калиевого канала (7p15)), мутациями инсулинового промоторного фактора 1 (хромосома 7) с аплазией поджелудочной железы, гомозиготными мутациями гена глюкокиназы (хромосома 7) (С), мутациями гена *FOXP3* (транскрипционного фактора, регулирующего дифференцировку Т-лимфоцитов) как составляющей части IPEX-синдрома (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome, синдром нарушений регуляции иммунитета, полиэндокринопатии, энтеропатии, сцепленный с X-хромосомой) (С).

Клиническая картина

Гипергликемия, глюкозурия и в некоторых случаях обезвоживание появляются сразу после рождения. Иногда отмечается обменный ацидоз и очень редко — кетонурия и кетонемия. Степень гипергликемии различна и может достигать уровня 70—100 ммоль/л. У большинства больных имеется изолированный сахарный диабет, хотя у 20% наблюдаются неврологические нарушения. Несмотря на то что они несут мутацию в гетерозиготе, у большинства пациентов нет семейной истории сахарного диабета, так как в 90% случаев заболевание обусловлено спонтанными мутациями.

Наиболее тяжелым является синдром задержки развития, эпилепсии и неонатального сахарного диабета (DEND-синдром, developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome) (С); чаще встречается промежуточный синдром i-DEND, при котором пациенты страдают менее тяжелой формой задержки развития, и у них нет эпилепсии.

Перманентный неонатальный сахарный диабет требует постоянного лечения с момента установления диагноза.

Лечение

Проводится инсулинотерапия в интенсифицированном режиме. При наличии у больного определенных мутаций гена *KCNJ11* возможно лечение препаратами сульфанилмочевины; начальная доза глибенкламида составляет 0,5 мг/кг/сут, затем до 1 мг/кг/сут (С). С течением времени доза, необходимая для поддержания удовлетворительного гликемического контроля, значительно снижается (Е).

Динамическое наблюдение

1. Осмотр эндокринологом — 1 раз в месяц.
2. Определение уровня гликозилированного гемоглобина — 1 раз в 3 месяца.

3. Регулярное определение уровня глюкозы в плазме натощак и после еды (Е). При острых заболеваниях или при симптомах гипер- или гипогликемии показано более частое определение (Е). Пациентам на инсулинотерапии или на терапии препаратами сульфанилмочевины необходим мониторинг по поводу бессимптомной гипогликемии (Е).
4. Общий анализ крови — 1 раз в 6 месяцев.
5. Общий анализ мочи — 1 раз в 6 месяцев.
6. Биохимический анализ крови — 1 раз в год (АлАТ, АсАТ, уровень общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов).
7. Определение микроальбуминурии в трех порциях мочи — 1 раз в год.
8. УЗИ брюшной полости — 1 раз в год.
9. Консультация офтальмолога, невролога — 1 раз в год.
10. Госпитализация — 1 раз в год (или внеплановая госпитализация при декомпенсации заболевания).

Наблюдение за пациентом в стадии ремиссии

1. Осмотр эндокринологом — 1 раз в 3 месяца.
2. Определение уровня гликозилированного гемоглобина — 1 раз в 6 месяцев.
3. Определение уровня глюкозы в плазме — 1 раз в месяц или при изменении самочувствия (появление полиурии, полидипсии, похудание, ОРВИ и т. д.).

Сахарный диабет, тип MODY

Характеристика понятия

MODY — акроним английского названия Maturity-Onset Diabetes of the Young (юношеский диабет взрослого типа), термина, впервые введенного Tattersall в 1974 г. Сахарный диабет, тип MODY представляет собой гетерогенную группу заболеваний, вызванных мутациями различных генов. Нарушения углеводного обмена, как правило, обусловлены дисфункцией бета-клеток; заболевание развивается в молодом возрасте (до 25 лет) и передается аутосомно-доминантным путем (С).

Этиология и патогенез

Клиническая гетерогенность MODY обусловлена мутациями разных генов. Первый ген, вызывающий MODY (мутация гена глюкокиназы), был идентифицирован в 1992 г. К настоящему времени известно более 15 генов, мутации которых приводят к MODY (табл. 5).

Наиболее распространены MODY2 и 3, вклад остальных известных генов составляет менее 10%, у 15% пациентов мутации не идентифицированы, такие варианты названы MODY-X.

Таблица 5. Варианты MODY [59, с изменениями]

Тип	Ген	Белок	Функция
MODY1	<i>HNF4A</i>	Ядерный фактор гепатоцитов 4α	Бета-клетки: регуляция гена <i>INS</i> , транспорта и метаболизма глюкозы. Печень: синтез липопротеидов
MODY2	<i>GCK</i>	Глюкокиназа	Бета-клетки: фосфорилирование глюкозы. Печень: синтез гликогена
MODY3	<i>HNF1A</i> (<i>TCF1</i>)	Ядерный фактор гепатоцитов 1α	Бета-клетки: регуляция гена <i>INS</i> , транспорта и метаболизма глюкозы. Печень: синтез липопротеидов
MODY4	<i>IPF-1</i> (<i>PDX1</i>)	Инсулиновый промоторный фактор 1	Регуляция гена <i>INS</i> , эмбриогенез поджелудочной железы, регуляция глюкокиназы
MODY5	<i>HNF1B</i> (<i>TCF2</i>)	Ядерный фактор гепатоцитов 1β	Бета-клетки: регуляция гена <i>INS</i> , транспорта и метаболизма глюкозы. Печень: синтез липопротеидов
MODY6	<i>NEUROD1</i>	Фактор нейрогенной дифференцировки 1	Регуляция гена <i>INS</i> , эмбриогенез поджелудочной железы
MODY7	<i>KLF11</i>	«Крюппель»-подобный фактор 11	Регуляция гена <i>INS</i>
MODY8	<i>CEL</i>	Карбоксилэстергидролаза	Компонент панкреатического секрета

Эпидемиология и дифференциальная диагностика сахарного диабета тип MODY

В настоящее время считается, что около 10% всего СД в детском и подростковом возрасте составляет СД не 1-го типа. На первом месте в структуре СД не 1-го типа вышел СД типа 2, а затем сахарный диабет, тип MODY.

Дифференциальная диагностика MODY представлена в табл. 6, 7.

Таблица 6. Дифференциальный диагноз MODY и СД типа 1

Параметр	MODY	СД типа 1
Тип наследования	Моногенный аутосомно-доминантный	Полигенный, многофакторный
Возраст начала	Как правило, до 25 лет	В основном дети и подростки
Родословная	Как правило, имеются больные в нескольких поколениях	Как правило, нет больных родственников первой степени родства

Таблица 6 (окончание). Дифференциальный диагноз MODY и СД типа 1

Параметр	MODY	СД типа 1
Аутоантитела, ассоциированные с дебютом СД типа 1	Отсутствуют	При дебюте заболевания определяются в 80—85% случаев
HLA	Отсутствие ассоциации	Ассоциация с предрасполагающими гаплотипами
Кетоз	Отсутствует	Как правило, присутствует
Терапия	Низкая потребность в инсулине или возможность обходиться без него	Инсулинотерапия необходима

Таблица 7. Дифференциальный диагноз MODY и СД типа 2 [59, с изменениями]

Параметр	MODY	СД типа 2
Тип наследования	Моногенный аутосомно-доминантный	Полигенный
Возраст начала	Как правило, до 25 лет	40—60 лет, редко у подростков (при ожирении)
Родословная	Как правило, имеются больные в нескольких поколениях	Больные в нескольких поколениях имеются редко
Пенетрантность	80—95%	Вариабельная (по-видимому, 10—40%)
Ожирение	Нехарактерно	Типично
Метаболический синдром	Нехарактерен	Типичен

Сахарный диабет, тип MODY2

Гетерозиготные инактивирующие мутации гена *GCK*, кодирующего глюкокиназу (MODY2), приводят к нарушению чувствительности бета-клеток к глюкозе; механизм регуляции гомеостаза глюкозы у этих детей остается на высоком уровне. Секреция инсулина может достигать некоторого максимума, однако инсулиновый ответ не соответствует уровню глюкозы в плазме.

Клиническая картина

- умеренная гипергликемия натощак (5,5—8 ммоль/л), обычно не прогрессирует десятилетиями;
- симптомы заболевания обычно отсутствуют (С);
- диагноз может быть установлен в любом возрасте, чаще при проведении рутинного обследования по поводу другого заболевания;

- при проведении ОГТТ повышение уровня глюкозы в плазме по сравнению с базальным уровнем обычно не превышает 3,5 ммоль/л;
- уровень гликозилированного гемоглобина около верхнего предела нормы или слегка выше;
- отягощенная наследственность — у родителей имеются нарушения углеводного обмена (СД2, НТГ, НГН); в случае отсутствия у родителей очевидных признаков заболевания требуется определение у них уровня глюкозы натощак; это важно при рассмотрении диагноза мутации гена глюкокиназы (Е);
- микро- и макрососудистые осложнения наблюдаются редко (С).

План обследования пациента с подозрением на сахарный диабет, тип MODY2

1. Определение уровня глюкозы в плазме натощак и гликемического профиля.
2. ОГТТ.
3. Определение уровня гликозилированного гемоглобина.
4. Определение специфических аутоантител (GADa, IA2, ICA, IAA).
5. Биохимический анализ крови (активность АлАТ, АсАТ, уровни ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, общего холестерина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка).
6. Тщательный сбор анамнеза — составление генеалогического древа, при необходимости обследование родителей на нарушения углеводного обмена.
7. Молекулярно-генетические исследования.
8. Электрокардиография.
9. УЗИ органов брюшной полости.
10. УЗИ органов малого таза (по показаниям).

При наличии показаний — консультации других специалистов (офтальмолог, невролог, гинеколог, генетик).

По результатам обследования диагноз сахарного диабета, тип MODY2 устанавливается на основании следующих критериев:

1. Выявление нарушения углеводного обмена (СД, НТГ, НГН).
2. Уровень гликозилированного гемоглобина $\geq 6,0\%$.
3. Отсутствие кетоацидоза как в период выявления/манифестации заболевания, так и в дальнейшем.
4. Наличие родственников первой или второй степени родства с нарушением углеводного обмена (СД, НТГ, НГН).
5. Сохранная секреция инсулина и С-пептида более чем через 3 года от установления диагноза.
6. Отсутствие аутоиммунного процесса (титры аутоантител в пределах референсных значений или небольшое повышение титра одного из видов аутоантител).

7. Нет ассоциации с системой HLA.
8. Диагноз подтверждается при обнаружении мутаций в гене глюкокиназы.

Лечение

- диета с ограничением легкоусвояемых углеводов (С);
- достаточные физические нагрузки (Е);
- при недостаточной компенсации (уровень гликозилированного гемоглобина более 7,0%) возможно назначение инсулина, < 0,5 ед/кг/сут. У пациентов отмечается низкая чувствительность к инсулину (Е).

Ведение пациента в амбулаторно-поликлинических условиях

1. Осмотр эндокринологом — 1 раз в 6 месяцев.
2. Определение уровня гликозилированного гемоглобина — 1 раз в 6 месяцев.
3. Общий анализ крови — 1 раз в год.
4. Общий анализ мочи — 1 раз в год.
5. Биохимический анализ крови — 1 раз в год.
6. Госпитализация — 1 раз в год.
7. Внеплановая госпитализация при увеличении уровня гликозилированного гемоглобина более чем до 7,0% и/или стойко повышенном уровне глюкозы в плазме (более 7,5 ммоль/л натощак и более 11,1 ммоль/л в течение дня) и/или появлении симптомов сахарного диабета (полиурия, полидипсия, кетонурия).

Сахарный диабет, тип MODY3

При наличии мутации гена *HNFIА* в гетерозиготе развивается сахарный диабет, тип MODY3.

Клиническая картина

Характерна мягкая бессимптомная манифестация, первым признаком является появление гипергликемии после еды в результате недостаточного повышения уровня инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой (Е). Диагноз чаще устанавливается в подростковом возрасте, однако если ребенок рожден матерью с сахарным диабетом, диабет у него может быть диагностирован в значительно более раннем возрасте (С). Характерны гипергликемия натощак и после еды (до 12,0—14,0 ммоль/л). На ранних стадиях заболевания при проведении ОГТТ наблюдается повышение уровня глюкозы через 2 ч более чем на 6 ммоль/л, даже при нормальном уровне глюкозы натощак (В). Характерна глюкозурия при относительно нормальных уровнях глюкозы в плазме, так как у пациентов низкий почечный пороговый уровень (В).

При инсулинотерапии определяемый уровень С-пептида при уровне глюкозы плазмы > 8 ммоль/л более чем через 3 года после установления диагноза (Е).

Имеется наследственная предрасположенность к сахарному диабету (в родословной — СД2, СД1, выявленный во втором—четвертом десятилетии жизни, также заболевание у дедушек или бабушек после 45 лет) (С).

Наблюдается выраженная чувствительность к препаратам сульфаниламочевина, приводящая к гипогликемии (С).

Заболевание длительно протекает без инсулиновой зависимости, т. е. без кетоацидоза в отсутствие инсулина (Е), достигается хороший гликемический контроль при небольшой дозе инсулина или только при соблюдении диеты. Постепенно заболевание прогрессирует: после 45—50 лет требуется назначение инсулина, поскольку панкреатическая недостаточность прогрессирует; возможно развитие осложнений, как при СД1 (Е). Причины этого прогрессирующего ухудшения функции бета-клеток пока не поняты.

План обследования пациента с подозрением на сахарный диабет, тип MODY3

1. Определение уровня глюкозы в плазме натощак и гликемического профиля.
2. ОГТТ.
3. Определение уровня гликозилированного гемоглобина.
4. Определение специфических аутоантител (GADa, IA2, ICA, IAA).
5. Биохимический анализ крови (активность АлАТ, АсАТ, уровни ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, общего холестерина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка).
6. Тщательный сбор анамнеза — составление генеалогического древа, при необходимости обследование родителей на нарушения углеводного обмена.
7. Молекулярно-генетические исследования.
8. Электрокардиография.
9. УЗИ органов брюшной полости
10. УЗИ органов малого таза (по показаниям).

При наличии показаний — консультации других специалистов (офтальмолог, невролог, гинеколог, генетик).

По результатам обследования диагноз сахарного диабета, тип MODY3 устанавливается на основании следующих критериев:

1. Выявление нарушений углеводного обмена (СД, НТГ, НГН).
2. Уровень гликозилированного гемоглобина $\geq 6,0\%$.
3. Отсутствие кетоацидоза как в период выявления/манифестации заболевания, так и в дальнейшем.

4. Наличие родственников первой или второй степени родства с нарушением углеводного обмена (СД, НТГ, НГН).
5. Сохранная секреция инсулина и С-пептида более чем через 3 года от установления диагноза.
6. Отсутствие аутоиммунного процесса (титры аутоантител в пределах референсных значений или небольшое повышение титра одного из видов аутоантител).
7. Нет ассоциации с системой HLA.
8. Диагноз подтверждается при обнаружении мутаций гена *HNFI1A*.

Лечение

- диета с ограничением легкоусвояемых углеводов (С);
- достаточные физические нагрузки (Е);
- при недостаточной компенсации (уровень гликозилированного гемоглобина более 7,0%) возможно назначение препаратов сульфаниламочевины (доза подбирается индивидуально — начальная доза глибенкламида может составлять 0,25 мг 2 раза в сутки) или инсулина, < 0,5 ед/кг/сут (Е).

Ведение пациента в амбулаторно-поликлинических условиях

1. Осмотр эндокринологом — 1 раз в 3 месяца; если пациент получает медикаментозную терапию — 1 раз в месяц.
2. Определение уровня гликозилированного гемоглобина — 1 раз в 3 месяца.
3. Общий анализ крови — 1 раз в год.
4. Общий анализ мочи — 1 раз в год.
5. Биохимический анализ крови — 1 раз в год.
6. Госпитализация — 1 раз в год.
7. Внеплановая госпитализация при увеличении уровня гликозилированного гемоглобина более чем до 7,0% и/или стойко повышенном уровне глюкозы в плазме (более 7,5 ммоль/л натощак и более 11,1 ммоль/л в течение дня) и/или появлении симптомов сахарного диабета (полиурия, полидипсия, кетонурия).

Другие виды сахарного диабета, тип MODY

*MODY1 (мутация гена *HNFI4A*) характеризуется выраженной вариабельностью клинических проявлений — от бессимптомных преходящих нарушений до быстро прогрессирующих симптоматических форм с возможным развитием кетоза, нередко на фоне ожирения. Характерна низкая пенетрантность мутантного гена.*

Пациенты с мутациями гена *HNFI1B* (MODY5) имеют сопутствующий поликистоз почек, клинические проявления которого колеблются от незначительных нарушений функции почек до тяжелой урогени-

тальной патологии, что делает эту форму заболевания наиболее тяжелой. Заболевание почек нередко предшествует развитию сахарного диабета. У родственников больного часто выявляется патология почек с возможным развитием почечной недостаточности. Другие экстрапанкреатические проявления включают пороки развития матки и наружных половых органов, повышение активности печеночных ферментов, подагру, повышенную экскрецию уратов с мочой, желудочно-кишечные нарушения типа стеноза привратника. Сахарный диабет редко развивается до возраста 10 лет. Механизм развития сахарного диабета — комбинация печеночной инсулинорезистентности и дисфункции бета-клеток. Ухудшение функции бета-клеток прогрессирует быстрее, чем при диабете, вызванном мутациями гена *HNFI1A*; возможен диабетический кетоацидоз; отсутствует чувствительность к препаратам сульфаниламочевина. Многие пациенты в конечном счете нуждаются в инсулине.

MODY4 (мутация гена *IPF-1*) — наименее изученная форма вследствие ее редкости, манифестирует обычно в более позднем возрасте, от 17 до 60 лет и старше. При гомозиготных мутациях *IPF-1* наблюдается врожденная форма сахарного диабета с агенезией поджелудочной железы и резко выраженными проявлениями синдрома мальабсорбции.

Генетические синдромы, ассоциированные с сахарным диабетом

Синдром Вольфрама (DIDMOAD-синдром)

Среди синдромов, ассоциированных с сахарным диабетом, наиболее часто встречается синдром Вольфрама. Это тяжелое дегенеративное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования и прогрессирующим течением, которое включает в себя четыре основных составляющих: СД, несахарный диабет, атрофию зрительных нервов и нейросенсорную тугоухость. В основе заболевания лежит мутация гена *WFS1*, кодирующего белок вольфрамин.

Клиническая картина

Клиническая картина синдрома довольно вариабельна; существует неполная форма DIDMOAD-синдрома, характеризующаяся только сахарным диабетом и атрофией зрительных нервов, и полная форма, включающая в себя все четыре составляющие. Необходимым и доста-

точным клиническим критерием для постановки диагноза DIDMO-AD-синдрома является сочетание сахарного диабета и атрофии зрительного нерва, развившихся до возраста 16 лет.

Особенности течения сахарного диабета при синдроме Вольфрама:

- развивается вследствие апоптоза бета-клеток;
- всегда инсулинозависимый;
- отличается более легким течением с мягким началом, хорошей компенсацией и небольшой потребностью в инсулине;
- не носит аутоиммунного характера;
- сосудистые осложнения наблюдаются редко.

Лечение сахарного диабета — инсулинотерапия в интенсифицированном режиме.

Часто встречающийся компонент синдрома — поражение мочевыделительной системы (атония мочевыделительной системы). Развивается, как правило, в более поздние сроки (после 20—30 лет) и ухудшает прогноз.

К более редким проявлениям синдрома относятся неврологические симптомы, такие как стволовая атаксия, миоклональные судороги, тяжелые апноэ центрального генеза и слабоумие.

Прогноз при DIDMOAD-синдроме неблагоприятный из-за развития слепоты, тугоухости, тяжелых почечных и неврологических нарушений. Средняя продолжительность жизни составляет 30—40 лет.

Тактика ведения больного при DIDMOAD-синдроме описана в табл. 8.

Таблица 8. Тактика ведения больного с DIDMOAD-синдромом

Патология	Наблюдение специалиста	Частота наблюдения (раз в год)	Цель
Сахарный диабет	Эндокринолог	3	Компенсация углеводного обмена, обучение в школе самоконтроля, своевременная коррекция терапии, скрининг осложнений
Несахарный диабет	Эндокринолог	3	Ранняя диагностика несахарного диабета и своевременная терапия препаратами АДГ, регулярная коррекция терапии
Атрофия зрительного нерва	Офтальмолог	3	Ранняя диагностика атрофии зрительных нервов, назначение поддерживающей нейропротекторной терапии; наблюдение в отделении коррекционной педагогики, своевременное обучение по системе Брайля

Таблица 8 (окончание). Тактика ведения больного с DIDMOAD-синдромом

Патология	Наблюдение специалиста	Частота наблюдения (раз в год)	Цель
Нейросенсорная тугоухость	Сурдолог (отоларинголог)	2—3	Ранняя диагностика нейросенсорной тугоухости, назначение поддерживающей нейропротекторной терапии; своевременное проведение аппаратного или оперативного слухопротезирования; наблюдение в отделении коррекционной педагогики
Поражение мочевыделительной системы (гидронефроз, атония мочевого пузыря)	Уролог/нефролог	2—3	УЗИ органов мочевыделительной системы 2—3 раза в год, по необходимости дополнительное урологическое обследование, своевременная катетеризация мочевого пузыря
Поражение ЦНС (пирамидные нарушения)	Невролог Нейропсихолог, психиатр	2—3 По показаниям	МРТ головного мозга, симптоматическое неврологическое лечение

Чувствительная к тиамину мегалобластная анемия (синдром Роджера)

Чувствительная к тиамину мегалобластная анемия — редкий рецессивный генетический синдром, который характеризуется мегалобластной анемией с ранним началом, чувствительной к тиамину. Она ассоциируется с сахарным диабетом и нейросенсорной глухотой. В основе синдрома лежит мутация гена *SLC19A2*. Сахарный диабет, который по своей природе характеризуется недостаточностью инсулина, у некоторых пациентов демонстрирует реакцию на тиамин, хотя в долгосрочной перспективе у всех пациентов развивается потребность в инсулине (С). Глухота чувствительностью к тиамину не обладает.

Митохондриальный сахарный диабет

Передача от матери митохондриальной ДНК (mtDNA) с мутациями или делециями может приводить к унаследованному по материнской линии сахарному диабету, хотя обычно это проявляется не в детском возрасте.

Митохондриальный сахарный диабет часто ассоциируется с нейросенсорной глухотой и низким ростом. Данная разновидность сахарного диабета характеризуется прогрессирующей недостаточностью бета-клеток, не носящей аутоиммунного характера, и у больного за короткое время может развиваться потребность в инсулине.

Синдром Альстрема

Синдром Альстрема — заболевание, передающееся аутосомно-рецессивным путем. В состав синдрома входят: дистрофия сетчатки, нейро-сенсорная тугоухость, раннее ожирение (в возрасте до года), сахарный диабет, гиперлипидемия, кардиомиопатия, патология печени. Распространенность составляет менее 1:100 000.

Прогрессирующая дистрофия колбочек сетчатки вызывает нистагм и светобоязнь, наблюдающиеся с грудного возраста, и приводит к слепоте во втором десятилетии жизни; глухота развивается уже в детском возрасте. Возможна дилатационная кардиомиопатия, которая может развиваться в любом возрасте, начиная с грудного. Высок риск развития острой кардиомиопатии с летальным исходом в любом возрасте. Ожирение также развивается в грудном возрасте, а сахарный диабет с выраженным гиперинсулинизмом и инсулинорезистентностью возникает у 70% пациентов во втором—третьем десятилетии жизни. Клинически определяются *acanthosis nigricans*, артериальная гипертензия. Часто встречаются стеатоз печени, гипотиреоз, у больных мужского пола — гипогонадотропный гипогонадизм. Характерна макроальбуминурия, развивающаяся во втором десятилетии жизни.

Лечение требует междисциплинарного подхода. На начальном этапе возможна терапия сахарного диабета, характеризующегося инсулинорезистентностью, препаратами метформина; при отсутствии должной компенсации заболевания назначается инсулинотерапия.

Синдромы с инсулинорезистентностью: инсулинорезистентность типа А, лепречаунизм, синдром Рабсона—Менденхолла, липодистрофия

Ключевыми особенностями всех синдромов с инсулинорезистентностью являются акантокератодермия (*acanthosis nigricans*), избыток андрогенов и значительно повышенный уровень инсулина в отсутствие ожирения. Чем тяжелее инсулинорезистентность и чем раньше она возникает, тем более вероятен сахарный диабет (С).

Для синдрома Донохью (другое название — лепречаунизм) характерны тяжелая задержка внутриутробного развития, полное отсутствие подкожной жировой клетчатки при рождении, лицевой дисморфизм («эльфоподобное лицо» с большими шаровидными глазами, оттопыренными ушами и микрогнатией), вздутый живот и нарушение гомеостаза глюкозы, характеризующееся гипогликемией натощак и гипергликемией после еды. Обычно больные погибают в первые 2 года жизни.

Для синдрома Рабсона—Менденхолла характерны дисплазия десен и зубов, быстрый рост ногтей и гирсутизм. У пациентов развивается про-

грессирующий сахарный диабет с кетоацидозом; большинство больных доживают до подросткового возраста.

Инсулинорезистентность типа А развивается преимущественно у девушек-подростков. Помимо тяжелой инсулинорезистентности наблюдаются проявления гиперандрогении и acanthosis nigricans. Степень гиперандрогении может быть разной — от мягкого гирсутизма до тяжелой вирилизации. Сахарный диабет или нарушенная толерантность к глюкозе — одни из наиболее поздних проявлений синдрома и могут быть компенсированы метформином.

Тяжелая инсулинорезистентность с трудом поддается лечению; у большинства пациентов с таким сахарным диабетом плохой гликемический контроль и часто развиваются осложнения (С).

Применяются препараты, повышающие чувствительность к инсулину, например метформин, но при особенно тяжелой инсулинорезистентности их эффективность ограничена. Главным направлением лечения остается инсулинотерапия; обычно требуется использование инсулина (500 Ед) и инсулиновых помп (Е). В случае частичной липодистрофии положительный эффект может дать метформин, и на ранних стадиях можно обойтись без инсулина (С). При генерализованной липодистрофии может развиваться тяжелая декомпенсация диабета, поэтому попытки лечения бигуанидами могут предприниматься только в научно-исследовательских учреждениях.

Литература

1. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А. Сахарный диабет у детей и подростков. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. Дедов И. И., Ремизов О. В., Петеркова О. В. Генетическая гетерогенность и клинико-метаболические аспекты сахарного диабета с аутосомно-доминантным наследованием (тип MODY) у детей и подростков. Педиатрия 2000; № 6:77—83.
3. Кураева Т. Л., Зильберман Л. И. Неиммунные формы сахарного диабета у детей. Доктор.Ру 2009; № 6-2.
4. Кураева Т. Л., Зильберман Л. И., Титович Е. В. и др. Генетика моногенных форм сахарного диабета. Сахарный диабет 2011; № 1:1—4.
5. Сахарный диабет у детей и подростков. Консенсус ISPAD по клинической практике / Под ред. В. А. Петерковой. — ISPAD, 2009.
6. Afusco D., Stazi M. A., Cotichini R. et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. Diabetologia 2002; 45:798—804.
7. Babenko A. P., Polak M., Cave H. et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. N Engl J Med 2006; 355:456—466.

8. Barrett T. G., Bunday S. E., Macleod A. F. Neurode generation and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *The Lancet* 1995; 346:1458—1463.
9. Bellannechanelot C., Chauveau D., Gautier J. F. et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor A1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004; 140:510—517.
10. Bellannechanelot C., Clauin S., Chauveau D. et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factorA1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity onset diabetes of the young type 5. *Diabetes* 2005; 54:3126—3132.
11. Bingham C., Hattersley A. T. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor A1beta. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2703—2708.
12. Borg H., Marcus C., Sjoblad S. et al. Insulin autoantibodies are of less value compared with islet antibodies in the clinical diagnosis of autoimmune type 1 diabetes in children older than 3 yr of age. *Pediatr Diabetes* 2002; 3:149—154.
13. Byrne M. M., Sturis J., Menzel S. et al. Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY3 on Chromosome 12. *Diabetes* 1996; 45:1503—1510.
14. Codner E., Flanagan S., Ellard S. et al. High Dose Glibenclamide Can Replace Insulin Therapy Despite Transitory Diarrhea in Early Onset Diabetes Caused by a Novel R201L Kir6.2 Mutation. *Diabetes Care* 2005; 28:758—759.
15. Delepine M., Nicolino M., Barrett T. et al. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2Aalpha is mutated in patients with Wolcott—Rallison syndrome. *Nat Genet* 2000; 25:406—409.
16. Ehtisham S., Hattersley A. T., Dunger D. B. et al. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child* 2004; 89:526—529.
- 16a. Gardner R. J., Mackay D. J., Mungall A. J. et al. An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Mol Genet* 2000; 9:589—596.
17. Gloyn A. L., Pearson E. R., Antcliff J. F. et al. Activating mutations in the gene encoding the ATPAsensitive potassium channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350:1838—1849.
18. Gloyn A. L., Reimann F., Girard C. et al. Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in KCNJ11. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 925—934.
19. Hathout E. H., Sharkey J., Racine M. et al. Diabetic autoimmunity in infants and preschoolers with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2000; 1:131—134.
20. Hattersley A. T. Molecular genetics goes to the diabetes clinic. *Clin Med* 2005; 5:476—481.
21. Hattersley A. T., Ashcroft F. M. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes* 2005; 54:2503—2513.
22. Inagaki N., Gonoi T., Iv J. P. C. Reconstitution of IK ATP: an inward rectifier subunit plus the sulphonylurea receptor. *Science* 1995; 270:1166—1170.

-
23. Inoue H., Tanizawa Y., Wasson J. et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* 1998; 20:143—148.
 24. Isomaa B., Henricsson M., Lehto M. et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998; 41:467—473.
 25. Iyer S., Korada M., Rainbow L. et al. Wolcott—Rallison syndrome: a clinical and genetic study of three children, novel mutation in EIF2AK3 and a review of the literature. *Acta Paediatr* 2004; 93:1195—1201.
 26. Kristinsson S., Thorolfsson E., Talseth B. et al. MODY in Iceland is associated with mutations in HNF1alpha and a novel mutation in NeuroD1. *Diabetologia* 2001; 44:2098—2103.
 27. Lambert A., Ellard S., Allen L. I. et al. Identifying hepatic nuclear factor 1alpha mutations in children and young adults with a clinical diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:333—337.
 28. Mackay D., Coupe A., Shield J. P. et al. Relaxation of imprinted expression of ZAC and HYMAI in a patient with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Genet* 2002; 110:139—144.
 29. Malecki M., Jhala U., Antonellis A. et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of Type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics* 1999; 23:323—328.
 30. Massa O., Iafusco D., D'amato E. et al. KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum Mutat* 2005; 25:22—27.
 31. Moller A., Dalgaard L., Pociot F. et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor1alpha gene in Caucasian families originally classified as having Type I diabetes. *Diabetologia* 1998; 41:1528—1531.
 32. Musso C., Cochran E., Moran S. A. et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson—Mendenhall syndromes): a 30Ayear prospective. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:209—222.
 33. Njolstad P. R., Sagen J. V., Bjorkhaug L et al. Permanent neonatal diabetes mellitus due to glucokinase deficiency inborn error of glucose-insulin signalling pathway. *Diabetes* 2003; 52:2854—2860.
 34. Njolstad P., Sovik O., Cuestaamunoz A. et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *NEJM* 2001; 344:1588—1592.
 35. Owen K., Donohoe M., Ellard S. et al. Response to treatment with rosiglitazone in familial partial lipodystrophy due to a mutation in the LMNA gene. *Diabet Med* 2003; 20:823—827.
 36. Ozdemir M., Akcakus M., Kurtoglu S. et al. TRMA syndrome (thiamineAresponsive megaloblastic anemia): a case report and review of the literature. *Pediatr Diabetes* 2002; 3:205—209.
 37. Pearson E., Badman M., Lockwood C. R. et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor 1alpha and A1beta mutations. *Diabetes Care* 2004; 27:1102—1107.

38. Pearson E., Flechtner I., Njolstad P. R. et al. Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *New England Journal of Medicine* 2006; 355:467—477.
39. Pearson E., Liddell W., Shepherd M. et al. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diab Med* 2000; 17:543—545.
40. Pearson E., Pruhova S., Tack C. J. et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia* 2005; 48:878—885.
41. Pearson E., Starkey B., Powell R. J. et al. Genetic aetiology of hyperglycaemia determines response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003; 362:1275—1281.
42. Petersen K., Oral E., Dufour S. et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002; 109:1345—1350.
43. Polak M., Shield J. Neonatal and very early onset diabetes mellitus. *Semin Neonatol* 2004; 9:59—65.
44. Proks P., Arnold A., Bruining J. et al. A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. *Hum Mol Genet* 2006; 15:1793—1800.
45. Raeder H., Johansson S., Holm P. I. et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet* 2006; 38:54—62.
46. Sabbah E., Savola K., Kulmala P. et al. Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. The Childhood Diabetes In Finland Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1534—1539.
47. Sagen J., Raeder H., Hathout E. et al. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004; 53:2713—2718.
48. Senee V., Vatter K., Delepine M. et al. Wolcott—Rallison Syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity. *Diabetes* 2004; 53:1876—1883.
49. Shepherd M., Pearson E., Houghton J. et al. No deterioration in glycemic control in HNFA1alpha maturity onset diabetes of the young following transfer from long term insulin to sulphonylureas. *Diabetes Care* 2003; 26:3191—3192.
50. Stoffers D., Ferrer J., Clarke W. L. et al. Early onset type AII diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nature Genetics* 1997; 17:138—139.
51. Stoy J., Edghill E., Flanagan S. E. et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:5040—5044.
52. Stride A., Hattersley A. T. Different genes, different diabetes: lessons from maturity onset diabetes of the young. *Ann Med* 2002; 34:207—216.

-
53. Stride A., Vaxillaire M., Tuomi T. et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002; 45:427—435.
 54. Strom T., Hortnagel K., Hofmann S. et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet* 1998; 7:2021—2028.
 55. Temple I. K., Gardner R. J., Mackay D. J. et al. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000; 49:1359—1366.
 56. Tillil H., Kobberling J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes* 1987; 36:93—99.
 57. Tuomi T., Honkanen E., Isomaa B. et al. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3. *Diabetes Care* 2006; 29:189—194.
 58. Van Den Ouweland J., Lemkes H., Ruitenbeek W. et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nature Genetics* 1992; 1:368—371.
 59. Weedon M. N., Frayling T. M. Insights on pathogenesis of type 2 diabetes from MODY genetics. *Curr Diab Rep* 2007; 7:131—138.
 60. Zung A., Glaser B., Nimri R. et al. Glibenclamide Treatment in Permanent Neonatal Diabetes Mellitus due to an Activating Mutation in Kir6.2. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5504—5507.

Федеральные
клинические
рекомендации
(протоколы)
по диагностике
и лечению
сахарного диабета
типа 2
у детей и подростков

Список сокращений

АД	— артериальное давление
АлАТ	— аланинаминотрансфераза
АсАТ	— аспаратаминотрансфераза
АПФ	— ангиотензин-превращающий фермент
ГПН	— уровень глюкозы в плазме натощак
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИРИ	— индекс инсулинорезистентности
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НАЖДП	— неалкогольная жировая дистрофия печени
НГН	— нарушенная гликемия натощак
НТГ	— нарушение толерантности к глюкозе
ОГТТ	— оральный тест на толерантность к глюкозе
РКИ	— рандомизированные клинические исследования
СД	— сахарный диабет
СД1	— сахарный диабет типа 1
СД2	— сахарный диабет типа 2
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников
ТГ	— триглицериды
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЭКГ	— электрокардиография
HLA	— антигены главного комплекса гистосовместимости человека (human leukocyte antigens)
MODY	— юношеский диабет взрослого типа (maturity-onset diabetes of the young)

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1, 2).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок
1—	Метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований «случай—контроль» либо когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований «случай—контроль» или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и со средней вероятностью причинно-следственной связи
2+	Хорошо проведенные исследования «случай—контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи
2—	Исследования «случай—контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и со средней вероятностью причинно-следственной связи
3	Неаналитические исследования (например: описание случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки качества рекомендаций

Сила	Описание
А	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов. <i>Либо</i> группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов. <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов. <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2++
Е	Доказательства уровня 3 или 4. <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы надлежащей практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая надлежащая практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методов валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать

ровать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были в предварительной версии представлены для дискуссии на Конгрессе эндокринологов 20—22 мая 2013 г. (Москва), на конференциях детских эндокринологов 22—23 июня 2013 г. (Архангельск) и 5—6 сентября 2013 г. (Сочи). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ФГБУ ЭНЦ, для того чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций будет рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы с целью удостовериться, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (А—Е) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение, диагностические критерии и классификация сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) — этиологически неоднородная группа метаболических заболеваний, которые характеризуются хронической гипергликемией, обусловленной нарушениями секреции или действия инсулина либо сочетанием этих нарушений. При СД отмечаются нарушения углеводного, жирового и белкового обмена, которые обусловлены нарушением действия инсулина на ткани-мишени.

Подавляющее большинство (90%) всех случаев сахарного диабета в детском и подростковом возрасте приходится на сахарный диабет типа 1 (СД1), который характеризуется абсолютной недостаточностью

инсулина, вызванной разрушением бета-клеток поджелудочной железы.

Сахарный диабет не 1-го типа — это нарушение углеводного обмена, развившееся вследствие не соответствующей потребностям организма секреции инсулина. Это может быть связано с инсулинорезистентностью, недостаточным уровнем секреции инсулина, нарушением процесса его секреции, врожденной несостоятельностью бета-клеток.

Диагностические критерии

Диагностические критерии сахарного диабета основываются на изменении уровня глюкозы плазмы и на наличии либо отсутствии характерных симптомов (Е).

Существуют три способа лабораторной диагностики сахарного диабета (табл. 3).

Таблица 3. Критерии диагностики сахарного диабета (ISPAD, 2009)

Характерные симптомы в сочетании со случайным выявлением уровня глюкозы в плазме $\geq 11,1$ ммоль/л^а. Случайным считается выявление в любое время дня без учета времени, прошедшего после последнего приема пищи

или

Уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 7,0$ ммоль/л^б. Состояние натощак определяется как прием пищи 8 ч назад и более

или

Уровень глюкозы в плазме через 2 ч после нагрузки при проведении орального теста на толерантность к глюкозе (ОГТТ) $\geq 11,1$ ммоль/л. Для нагрузки используется эквивалент 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде (или 1,75 г/кг до максимальной дозы 75 г)

^а Для капиллярной цельной крови $\geq 11,1$ ммоль/л, для венозной цельной крови $\geq 10,0$ ммоль/л.

^б $\geq 6,3$ как для венозной, так и для капиллярной цельной крови.

При сахарном диабете не 1-го типа у детей в 30% случаев отмечаются характерные симптомы: полиурия, полидипсия, нарушения зрения, снижение массы тела в сочетании с глюкозурией и кетонурией (С).

Диагноз обычно быстро подтверждается при выявлении значимого повышения уровня глюкозы в плазме. Если при этом в крови и моче присутствуют кетоновые тела, показана срочная терапия. Ждать до следующего дня для подтверждения гипергликемии может быть опасно, поскольку возможно быстрое развитие кетоацидоза.

Если случайное определение уровня глюкозы в плазме в течение дня или после еды подтверждает диагноз СД, ОГТТ не проводится (Е). В сомнительных случаях ведется длительное наблюдение с периодическим повторным тестированием.

При отсутствии симптомов СД диагноз ставится только на основании дважды достоверно установленной гипергликемии.

Диагностические критерии при исследовании уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН):

- ГПН $< 5,6$ ммоль/л — нормальный уровень;
- ГПН $5,6\text{—}6,9$ ммоль/л — нарушенная гликемия натощак (НГН);
- ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л — предполагаемый диагноз СД, который должен быть подтвержден в соответствии с описанными выше критериями.

Диагностические критерии результатов ОГТТ (уровень глюкозы в плазме через 2 ч после нагрузки глюкозой [ГП2]):

- ГП2 $< 7,8$ ммоль/л — нормальная толерантность к глюкозе;
- ГП2 $7,8\text{—}11,0$ ммоль/л — нарушение толерантности к глюкозе (НТГ);
- ГП2 $\geq 11,1$ ммоль/л — предполагаемый диагноз СД, который должен быть подтвержден в соответствии с описанными выше критериями.

НТГ и НГН рассматривают как промежуточные стадии между нормальным углеводным обменом и сахарным диабетом (Е).

Классификация сахарного диабета

Классификация сахарного диабета приведена в табл. 4.

Таблица 4. Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена (ISPAD, 2009)

I. Сахарный диабет типа 1 (СД1) может манифестировать в любом возрасте, но наиболее часто — в детском и юношеском.

А. Аутоиммунный сахарный диабет характеризуется гибелью бета-клеток, наличием аутоантител к бета-клеткам, абсолютной инсулиновой недостаточностью, полной инсулинозависимостью, тяжелым течением с тенденцией к кетоацидозу, ассоциацией с генами главного комплекса гистосовместимости (HLA).

В. Идиопатический сахарный диабет также протекает с гибелью бета-клеток и со склонностью к кетоацидозу, но без признаков аутоиммунного процесса (специфических аутоантител и ассоциации с HLA-системой). Эта форма заболевания характерна для пациентов африканского и азиатского происхождения

II. Сахарный диабет типа 2 (СД2) — наиболее распространенный среди взрослых тип СД, характеризуется относительной инсулиновой недостаточностью с нарушениями как секреции, так и действия инсулина: от преобладающей инсулинорезистентности с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественно секреторного дефекта в сочетании или без сочетания с инсулинорезистентностью

Таблица 4 (продолжение). Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена (ISPAD, 2009)

III. Другие специфические типы сахарного диабета. В этот раздел включают ряд нозологически самостоятельных форм диабета (в основном это наследственные синдромы с моногенным типом наследования), объединенных в отдельные подтипы.

А. Генетические дефекты функции бета-клеток:

1. Хромосома 12, *HNFI A* (MODY3).
2. Хромосома 7, *GCK* (MODY2).
3. Хромосома 20, *HNFI 4A* (MODY1).
4. Хромосома 13, инсулиновый промоторный фактор — *IPF-1* (MODY4).
5. Хромосома 17, *HNFI B* (MODY5).
6. Хромосома 2, *NEUROD1* (MODY6).
7. Мутация митохондриальной ДНК.
8. Хромосома 6, *KCNJ11* (Kir6.2), *ABCC8* (Sur 1).
9. Некоторые другие, причина которых — моногенные дефекты синтеза инсулина.

В. Генетические дефекты действия инсулина:

1. Резистентность к инсулину типа А.
2. Лепречаунизм (синдром Донохью).
3. Синдром Рабсона—Менделхолла.
4. Липоатрофический диабет.
5. Некоторые другие формы сахарного диабета, развивающиеся вследствие мутации гена рецептора инсулина. Клинически проявляются нарушениями углеводного обмена от умеренной гипергликемии и гиперинсулинемии до явного сахарного диабета. Синдром Донохью и синдром Рабсона—Менделхолла манифестируют в детском возрасте и проявляются резко выраженной резистентностью к инсулину.

С. Заболевания экзокринной части поджелудочной железы

1. Панкреатит.
2. Травма, панкреатэктомия.
3. Новообразования поджелудочной железы.
4. Кистозный фиброз (муковисцидоз).
5. Гемохроматоз.
6. Фиброкалькулезная панкреатопатия.
7. Некоторые другие нозологически различные заболевания, при которых наряду со значительными нарушениями экзокринной функции поджелудочной железы наблюдается и недостаточность секреторной функции островковых клеток.

Д. Эндокринопатии

1. Акромегалия.
2. Синдром Кушинга.
3. Глюкагонома.
4. Феохромоцитома.

Таблица 4 (продолжение). Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена (ISPAD, 2009)

5. Гипертиреоз.
6. Соматостатинома.
7. Альдостерома.
8. Некоторые другие эндокринопатии вследствие контринсулярного действия выделяемых в избыточном количестве гормонов могут приводить к истощению функциональных компенсаторных резервов бета-клеток поджелудочной железы.

Е. Диабет, индуцированный некоторыми лекарственными препаратами или другими химическими веществами

1. Вакор.
2. Пентамин.
3. Никотиновая кислота.
4. Глюкокортикоиды.
5. Тиреоидные гормоны.
6. Диазоксид.
7. Агонисты β -адренорецепторов.
8. Тиазиды.
9. Фенитоин.
10. Альфа-интерферон.
11. Другие препараты. Механизмы их действия различны: ухудшение периферического действия инсулина, усиление имеющейся инсулинорезистентности. В детском возрасте наибольшее значение имеет применение α -интерферона, под влиянием которого может развиваться аутоиммунный сахарный диабет с выраженной абсолютной недостаточностью инсулина.

Ф. Инфекции

1. Врожденная краснуха.
2. Цитомегаловирус.
3. Другие. Некоторые вирусные инфекции приводят к гибели бета-клеток с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности. Непосредственное поражение вирусом островкового аппарата встречается редко.

Г. Редкие формы сахарного диабета

1. Синдром ригидного человека (синдром мышечной скованности, stiff-man syndrome) — аутоиммунное поражение ЦНС, характеризующееся ригидностью аксиальных мышц с болезненным их спазмом; выявляются антитела к глутаматдекарбоксилазе, и почти в 50% случаев развивается сахарный диабет.
2. Аутоиммунный полигландулярный синдром I и II типов.
3. Другие заболевания, протекающие с образованием аутоантител к рецепторам инсулина, — системная красная волчанка, пигментно-сосочковая дистрофия кожи (acanthosis nigricans). При этом может наблюдаться выраженная резистентность к инсулину.

Таблица 4 (окончание). Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена (ISPAD, 2009)

Н. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с сахарным диабетом

Сахарный диабет может быть компонентом многих генетических синдромов, в том числе:

1. Синдром Вольфрама.
2. Синдром Дауна.
3. Синдром Шерешевского—Тернера.
4. Синдром Клайнфельтера.
5. Синдром Лоуренса—Муна—Бидля.
6. Синдром Прадера—Вилли.
7. Атаксия Фридрейха.
8. Хорея Хантингтона.
9. Порфирия.
10. Миотоническая дистрофия.

В детском возрасте наиболее часто встречается синдром Вольфрама (DIDMOAD).

IV. Гестационный сахарный диабет (сахарный диабет беременных) — любые состояния с нарушением углеводного обмена (в том числе нарушенная толерантность к глюкозе), диагностированные при беременности. Выделение гестационного СД в отдельный тип обусловлено повышенным риском перинатальной смертности и врожденных уродств при нарушениях углеводного обмена у беременных

Классификация СД не 1-го типа по Международной классификации болезней (МКБ-10)

В международной классификации болезней (МКБ-10) неинсулинозависимый сахарный диабет представлен в рубриках E11—E14.

E11 Инсулинонезависимый сахарный диабет

E11.0 Инсулинонезависимый сахарный диабет с комой

E11.1 Инсулинонезависимый сахарный диабет с кетоацидозом

E11.2 Инсулинонезависимый сахарный диабет с поражением почек

E11.3 Инсулинонезависимый сахарный диабет с поражением глаз

E11.4 Инсулинонезависимый сахарный диабет с неврологическими осложнениями

E11.5 Инсулинонезависимый сахарный диабет с нарушениями периферического кровообращения

E11.6 Инсулинонезависимый сахарный диабет с другими уточненными осложнениями

E11.7 Инсулинонезависимый сахарный диабет с множественными осложнениями

- E11.8 Инсулинонезависимый сахарный диабет с неуточненными осложнениями
- E11.9 Инсулинонезависимый сахарный диабет без осложнений
- E12 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания
 - E12.0 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с комой
 - E12.1 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с кетоацидозом
 - E12.2 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с поражением почек
 - E12.3 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с поражением глаз
 - E12.4 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с неврологическими осложнениями
 - E12.5 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с нарушениями периферического кровообращения
 - E12.6 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с другими уточненными осложнениями
 - E12.7 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с множественными осложнениями
 - E12.8 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с неуточненными осложнениями
 - E12.9 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, без осложнений
- E13 Другие уточненные формы сахарного диабета
 - E13.0 Другие уточненные формы сахарного диабета с комой
 - E13.1 Другие уточненные формы сахарного диабета с кетоацидозом
 - E13.2 Другие уточненные формы сахарного диабета с поражением почек
 - E13.3 Другие уточненные формы сахарного диабета с поражением глаз
 - E13.4 Другие уточненные формы сахарного диабета с неврологическим нарушениями
 - E13.5 Другие уточненные формы сахарного диабета с нарушениями периферического кровообращения
 - E13.6 Другие уточненные формы сахарного диабета с другими уточненными осложнениями
 - E13.7 Другие уточненные формы сахарного диабета с множественными осложнениями
 - E13.8 Другие уточненные формы сахарного диабета с неуточненными осложнениями
 - E13.9 Другие уточненные формы сахарного диабета без осложнений

E14 Сахарный диабет неуточненный

E14.0 Сахарный диабет неуточненный с комой

E14.1 Сахарный диабет неуточненный с кетоацидозом

E14.2 Сахарный диабет неуточненный с поражением почек

E14.3 Сахарный диабет неуточненный с поражением глаз

E14.4 Сахарный диабет неуточненный с неврологическими осложнениями

E14.5 Сахарный диабет неуточненный с нарушениями периферического кровообращения

E14.6 Сахарный диабет неуточненный с другими уточненными осложнениями

E14.7 Сахарный диабет неуточненный с множественными осложнениями

E14.8 Сахарный диабет неуточненный с неуточненными осложнениями

E14.9 Сахарный диабет неуточненный без осложнений

Сахарный диабет типа 2: определение, клиническая картина и диагностика

Сахарный диабет типа 2 (СД2) характеризуется гипергликемией на фоне инсулинорезистентности разной степени выраженности. Как правило, развитие СД2 ассоциировано с т. н. метаболическим синдромом. Согласно определению ВОЗ, больной СД2 (либо человек с диагностированным нарушением толерантности к глюкозе, инсулинорезистентностью) имеет метаболический синдром при наличии двух из следующих признаков: абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, повышения уровней триглицеридов и/или снижения уровней ЛПВП в плазме, микроальбуминурии.

Клиническая картина

Клиническая картина СД2 у детей и подростков характеризуется следующими особенностями:

- заболевание имеет асимптоматическое, постепенное начало;
- диагностируется в возрасте старше 10 лет (средний возраст диагностики 13,5 года) (Е);
- характерны избыточный вес или ожирение (в 85%) (С);
- отсутствует ассоциация с предрасполагающими к развитию СД1 HLA-гаплотипами;

- иммунологические маркеры (аутоантитела ICA, GADa, IA2) не определяются, либо определяется только один вид, причем их титр невысок;
- в 30% случаев острая манифестация с кетозом (Е);
- сохранная секреция инсулина с гиперинсулинизмом и инсулинорезистентностью;
- частая ассоциация с составляющими метаболического синдрома: нефропатией (микро- или макроальбуминурией) — ко времени установления диагноза может присутствовать в 32% случаев (С); артериальной гипертензией (до 35% случаев) (Е); дислипидемией (до 72% случаев) (Е); неалкогольной жировой дистрофией печени (НАЖДП) — стеатогепатит может наблюдаться в 30% случаев; диабетической ретинопатией (до 9—12% случаев) (Е); системным воспалением — повышенным уровнем С-реактивного белка, цитокинов воспаления и лейкоцитов (Е).

Инсулинорезистентность — это нарушение биологического действия инсулина и реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин на пре- и пострецепторном уровнях, приводящее к хроническим метаболическим изменениям и сопровождающееся на первых этапах компенсаторной гиперинсулинемией (табл. 5).

Таблица 5. Индексы инсулинорезистентности

Индекс	Расчет индекса	Норма
НОМА-IR (homeostasis model assessment)	$(ИРИ \times Г)/22,5$	$< 3,2$
Caro	$Г/ИРИ$	$> 0,3$
Matsuda (при проведении ОГТТ)	$10000/\sqrt{ИРИ \times Г \times ИРИ_{ср} \times Г_{ср}}$	$> 2,5$

Г — уровень глюкозы крови натощак; Г_{ср} — средний уровень глюкозы при проведении ОГТТ; ИРИ — уровень иммунореактивного инсулина натощак; ИРИ_{ср} — средний уровень инсулина при проведении ОГТТ; ОГТТ — оральная тест на толерантность к глюкозе.

Инсулинорезистентность диагностируется при отклонении от нормы хотя бы одного индекса.

Диагностика

План обследования пациента с подозрением на СД2:

1. Установление диагноза СД в соответствии с критериями диагностики (табл. 3).
2. Определение уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак и/или на фоне нагрузки глюкозой (при необходимости).

3. Вычисление индексов инсулинорезистентности — HOMA, Caro и Matsuda.
4. Определение уровня гликированного гемоглобина.
5. Биохимический анализ крови (активность АЛАТ и АсАТ, уровни ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, общего холестерина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка).
6. Определение специфических аутоантител (ICA, GADa, к тирозин-фосфатазе).

Алгоритм дифференциальной диагностики СД у подростков приведен на рис. 1.

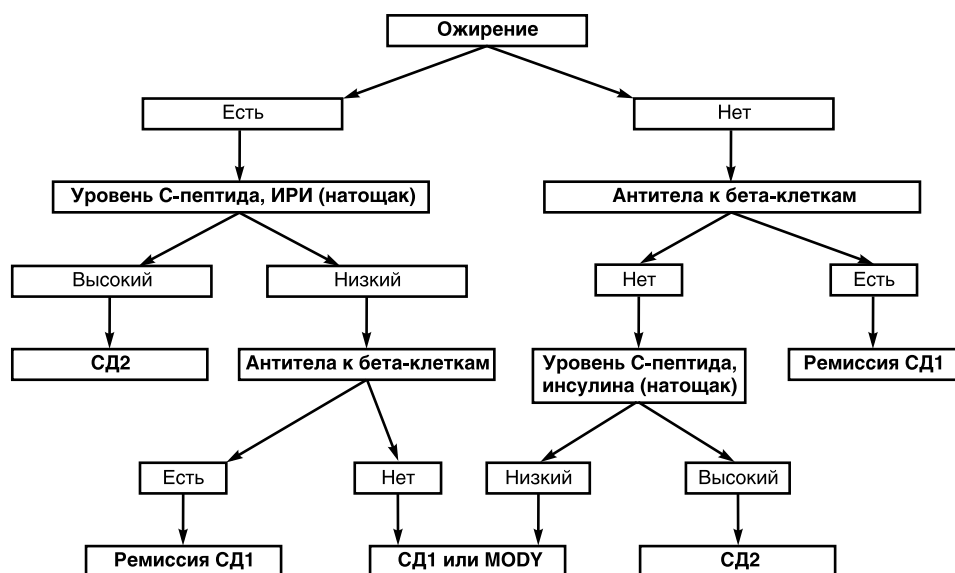


Рисунок 1. Алгоритм дифференциальной диагностики СД у подростков [7].

По результатам обследования диагноз СД2 у детей и подростков устанавливается на основании следующих критериев:

1. Дебют заболевания в возрасте старше 10 лет.
2. Повышение уровня глюкозы в крови натощак более чем до 7,0 ммоль/л и/или при проведении ОГТТ более чем до 11,1 ммоль/л через 2 ч (табл. 3).
3. Показатель гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$ (Е).
4. Уровень инсулина в пределах нормы или превышает референсные значения, наличие инсулинорезистентности (Е), при длительности заболевания более 2—3 лет (Е).
5. Наличие родственников первой и/или второй степени родства с нарушением углеводного обмена (СД, НТГ, НГН) (Е).

6. Наличие избыточной массы тела или ожирения (имеется в 85% случаев) (С).

Если пациент получает инсулинотерапию, то остаточную секрецию инсулина можно оценивать по уровню С-пептида — сохранная секреция С-пептида более чем через 3 года после манифестации заболевания не характерна для пациентов с СД1 (Е).

Дополнительные методы обследования при подтвержденном диагнозе СД2:

1. ЭКГ.
2. УЗИ органов брюшной полости.
3. УЗИ органов малого таза (при нарушениях становления пубертата или менструального цикла у девочек).
4. Холтеровское мониторирование АД (при повышении АД более 90%).
5. Консультации специалистов: окулиста, невролога, кардиолога, гинеколога (по показаниям), генетика (по показаниям).

Тактика ведения пациентов с подтвержденным диагнозом СД2

Ведение пациента в амбулаторно-поликлинических условиях

1. Осмотр эндокринологом — 1 раз в 3 месяца.
2. Определение уровня гликированного гемоглобина — 1 раз в 3 месяца.
3. Мониторинг уровня глюкозы крови — регулярное определение уровней глюкозы натощак и постпрандиально (Е). При острых заболеваниях или при симптомах гипер- и гипогликемии показано более частое определение (Е). Пациентам на инсулинотерапии или на терапии препаратами сульфаниламочевина необходим мониторинг по поводу асимптоматической гипогликемии (Е).
4. Общий анализ крови — 1 раз в 6 мес.
5. Общий анализ мочи — 1 раз в 6 мес.
6. Биохимический анализ крови — 1 раз в год (активность АлАТ и АсАТ, уровни общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, С-реактивного белка, мочевой кислоты).
7. Определение микроальбуминурии в 3 порциях мочи — 1 раз в год.
8. Контроль АД — при каждом визите к врачу.
9. УЗИ брюшной полости — 1 раз в год.
10. Консультация офтальмолога, невролога — 1 раз в год.
11. Госпитализация — 1 раз в год; при нарастании симптомов, характерных для СД (полиурия, полидипсия) и/или повышении уровня гликированного гемоглобина более 7,0% — внеплановая госпитализация.

Ведение пациента в стационаре

В стационаре проводится дополнительное обследование:

1. ЭКГ.
2. УЗИ органов брюшной полости.
3. УЗИ органов малого таза (по показаниям).
4. Холтеровское мониторирование АД (по показаниям).
5. МРТ (по показаниям).
6. Консультации специалистов — окулиста, невролога, гинеколога (по показаниям), генетика (по показаниям).

Терапевтическая тактика ведения пациентов с СД2

Первоначальная терапия определяется клинической симптоматикой, тяжестью гипергликемии и наличием или отсутствием кетоза/кетоацидоза. Как и при СД1, при наличии симптоматики, в частности рвоты, состояние может быстро ухудшаться (Е), поэтому первым назначаемым препаратом является инсулин (А).

При отсутствии выраженной симптоматики терапией выбора является метформин (Е). Первоначальная доза составляет 250 мг/сут в течение 3 сут, при хорошей переносимости дозу увеличивают до 250 мг 2 раза в сутки, при необходимости проводят титрацию дозы в течение 3—4 сут до достижения максимальной дозы — 1000 мг 2 раза в сутки.

Перевод с инсулина на метформин обычно может быть произведен в течение 7—14 дней, начиная со времени достижения метаболической стабилизации — обычно через 1—2 недели после установления диагноза. При каждом увеличении дозы метформина дозу инсулина постепенно снижают на 10—20% (Е).

После прекращения инсулинотерапии частоту определения уровня глюкозы крови можно сократить до 2 раз в сутки — натощак и через 2 ч после последнего приема пищи (Е).

Цели длительной терапии

- Снижение массы тела.
- Улучшение способности переносить физические нагрузки.
- Нормализация уровня глюкозы крови, достижение уровня гликированного гемоглобина менее 7,0%.
- Контроль сопутствующих заболеваний, включая артериальную гипертензию, дислипидемию, нефропатию и гепатоз.

Лечение

Важную роль при терапии СД2 играет обучение пациента и его семьи. Оно должно быть сфокусировано на изменении поведения (диета и физическая активность). Пациент и его семья должны быть обучены постоянному наблюдению за количеством и качеством потребляемой пищи, правильному пищевому поведению и режиму физической активности. Наилучшие результаты достигаются при обучении группой специалистов, включающей диетолога и психолога.

Меры по изменению образа жизни

Необходима диетотерапия: сокращение суточной калорийности рациона на 500 ккал; ограничение потребления жиров, особенно насыщенных, и легкоусвояемых углеводов (сладкие напитки, фаст-фуд), увеличение количества клетчатки, овощей, фруктов в рационе. Нужно строго соблюдать режим питания.

Физическая активность должна составлять не менее 50–60 мин в день; нужно ограничить просмотр телепрограмм и занятия на компьютере 2 часами в день.

Медикаментозная терапия

Фармакотерапия назначается, если не удалось достичь целевых показателей только с помощью изменения образа жизни (рис. 2).

Бигуаниды. Метформин действует на инсулиновые рецепторы в печени, мышцах и жировой ткани, сильнее всего его эффекты проявляются в печени. Первичный аноректический эффект может стимулировать снижение массы тела. Долговременное применение ассоциируется с 1% снижением уровня гликированного гемоглобина. Метформин может устранить овуляторные аномалии у девочек с СПКЯ и повысить риск наступления беременности (А).

Возможны побочные эффекты со стороны ЖКТ (периодические боли в животе, диарея, тошнота). В большинстве случаев их можно избежать посредством медленного титрования дозы в течение 3–4 недель и соблюдения рекомендаций по приему препаратов во время еды.

Риск развития лактацидоза при терапии метформином чрезвычайно низок. Метформин не должен назначаться пациентам с нарушениями функции почек, заболеваниями печени, при сердечной или легочной недостаточности или одновременно с рентгеноконтрастными препаратами. При желудочно-кишечных заболеваниях прием метформина должен быть временно приостановлен (А).

Инсулин. Если при терапии пероральными сахароснижающими препаратами не удастся достичь адекватного гликемического контроля, назначение аналога инсулина длительного действия без пиковых эф-

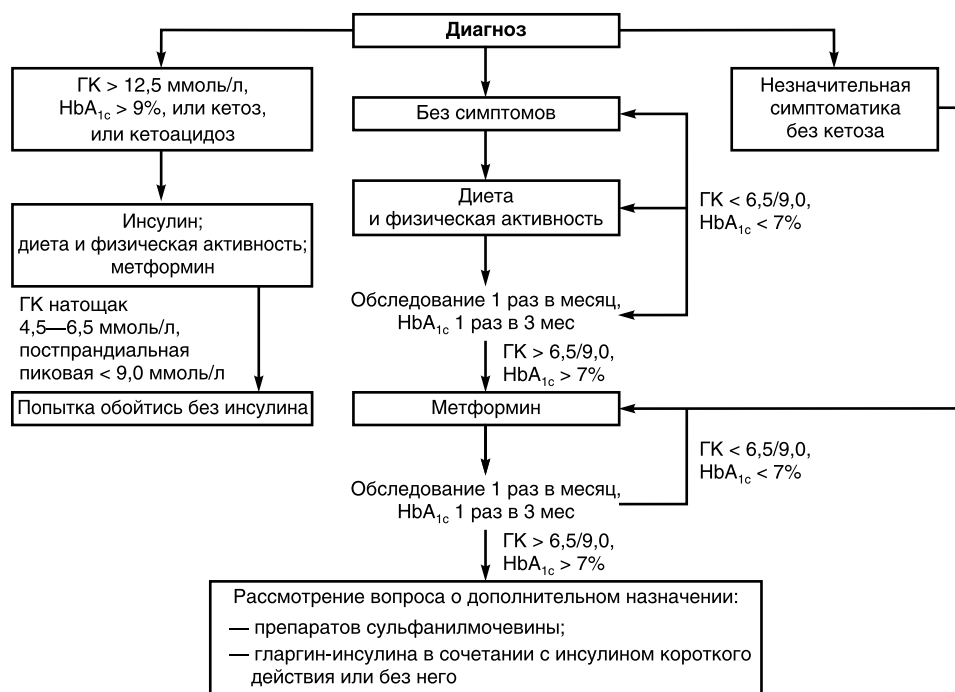


Рисунок 2. Алгоритм лечения детей и подростков с СД2 (Консенсус ISPAD, 2009). ГК — уровень глюкозы крови.

фактов может обеспечить удовлетворительный эффект терапии без необходимости назначения инсулина, связанного с приемами пищи (прандиального инсулина). Терапия метформином должна быть продолжена. Если постприанальная гипергликемия сохраняется, к схеме терапии можно добавить инсулин короткого действия.

К побочным эффектам инсулина относятся гипогликемия, которая нечасто встречается при СД2 на терапии инсулином, и увеличение массы тела.

Терапия осложнений

Дислипидемия, артериальная гипертензия и альбуминурия при СД2 встречаются чаще, чем при СД1, могут быть выявлены уже при установлении диагноза и должны оцениваться после оптимизации контроля уровня глюкозы в крови (рис. 3).

Артериальная гипертензия и альбуминурия

При подтвержденной артериальной гипертензии (АД > 95-го перцентиля) или альбуминурии проводится терапия ингибиторами АПФ или,



Рисунок 3. Комплексный подход к терапии СД2 у детей. ГК — уровень глюкозы крови; ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление.

в случае их непереносимости, блокаторами рецепторов ангиотензина (Е).

Если нормализовать АД и/или снизить альбуминурию при терапии с использованием одного препарата не удастся, может потребоваться комбинированная терапия (Е).

Побочные эффекты ингибиторов АПФ включают кашель, гиперкалиемию, головную боль и импотенцию.

Дислипидемия

Тест на наличие дислипидемии должен проводиться вскоре после установления диагноза, когда удастся достичь контроля уровня глюкозы в крови, а затем ежегодно (Е). Целевые показатели уровня ЛПНП — менее 2,6 ммоль/л.

При пограничном (2,6—3,4 ммоль/л) или повышенном уровне ЛПНП ($\geq 3,4$ ммоль/л) проводят повторное исследование липидного профиля через 6 мес и корректируют диету с целью снижения количества общих и насыщенных жиров.

Если уровень ЛПНП остается повышенным в течение 3—6 мес после попытки оптимизации, возможна медикаментозная терапия. Терапия статинами безопасна и эффективна у детей, хотя до настоящего времени нет данных по безопасности долговременной терапии (статины назначают после консультации кардиолога).

Литература

1. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А. Сахарный диабет у детей и подростков. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. Дедов И. И., Ремизов О. В., Петеркова О. В. Генетическая гетерогенность и клиничко-метаболические аспекты сахарного диабета с аутосомно-доминантным наследованием (тип MODY) у детей и подростков. Педиатрия 2000; № 6:77—83.
3. Дедов И. И., Ремизов О. В., Петеркова В. А. Сахарный диабет 2 типа у детей и подростков. Сахарный диабет 2001; № 4:26—32.
4. Еремина И. А., Зильберман Л. И., Дубинина И. А. и др. Особенности сахарного диабета 2 типа без ожирения у детей и подростков. Материалы VI всероссийского диабетологического конгресса, 19—22 мая 2013 г. С. 299.
5. Еремина И. А., Кураева Т. Л. Метформин в лечении сахарного диабета 2-го типа у детей и подростков. Проблемы эндокринологии 2013; № 1:8—13.
6. Adelman R. D., Restaino I. G., Alon U. S. et al. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. J Pediatr 2001; 138:481—485.
7. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents: Consensus conference report. Diabetes Care 2000; 23:381—389.
8. Banerjee S., Raghavan S., Wasserman E. et al. Hormonal findings in African American and Caribbean Hispanic girls with premature adrenarche: implications for polycystic ovarian syndrome. Pediatrics 1998; 102:E35.
9. Banerji M. A. Diabetes in African Americans: unique pathophysiologic features. Curr Diab Rep 2004; 4:219—223.
10. Berenson G. S., Srivivasan S. R. Cardiovascular risk factors in youth with implications for aging: the Bogalusa Heart Study. Neurobiol Aging 2005; 26:303—307.
11. Braun B., Zimmerman M., Kretchmer N. et al. Risk factors for diabetes and cardiovascular disease in young Australian aborigines: a 5-year follow-up study. Diabetes Care 1996; 19:472—479.
12. Chan J., Cheung C., Swaminathan R. et al. Obesity albuminuria, and hypertension among Hong Kong Chinese with noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). Postgrad Med J 1993; 69:204—210.
13. Dahlquist G., Blom L., Tuvemo T. et al. The Swedish childhood diabetes study—results from a nine year case register and a one year case - referent study indicating that type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated with both type 2 (noninsulin dependent) diabetes mellitus and autoimmune disorders. Diabetologia 1989; 32:2—6.
14. Dietz W. H., Gross W. L., Kirkpatrick J. A. Blount disease (tibia vara): another skeletal disorder associated with childhood obesity. Pediatr 1982; 101:735—737.
15. Drake A., Smith A., Betts P. R. et al. Type 2 diabetes in obese white children. Arch Dis Child 2002; 86:207—208.

16. Druet C., Tubianaarufi N., Chevenne D. et al. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:401—404.
17. Duncan G. E. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999—2002. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160:523—528.
18. Ehtisham S., Hattersley A., Dunger D. B. et al. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child* 2004; 89:526—529.
19. Eppens M., Craig M., Jones T. et al. Type 2 diabetes in youth from the Western Pacific region: glycemic control, diabetes care and complications. *Curr Med Res Opinion* 2006; 22:1013—1020.
20. Freedman D., Khan L., Dietz W. H. et al. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa heart study. *Pediatrics* 2001; 108:712—718.
21. Goldberg I. J. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:965—971.
22. Goran M., Bergman R., Avila Q. et al. Impaired glucose tolerance and reduced cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:7—212.
23. Gottlieb M. S. Diabetes in offspring and siblings of juvenile- and maturity-onset type diabetics. *J Chronic Dis* 1980; 33:331—339.
24. Gress T., Nieto F., Shahar E. et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Community Study*. *N Engl J Med* 2000; 342:905—912.
25. Hathout E., Thomas W., El-Sashahawy M. et al. Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107:E102.
26. Ibanez L., Potau N., Marcos M. V. et al. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4739—4741.
27. Invitti C., Guzzaloni G., Gilardini L. et al. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2003; 26(118A1):24.
28. Juonala M., Jarvisalo M., Makiatorkko N. et al. Riskfactors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2005; 112:1486—493.
29. Kadiki O., Reddy M., Marzouk A. Incidence of insulinindependent diabetes (IDDM) and non-insulindependent diabetes (NLDDM) (0-34 years at onset) in Benghazi, Libya. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 32:165—173.
30. Kirpichnikov D., Sowers J. R. Diabetes mellitus and diabetes-associated vascular disease. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12:225—230.
31. Kitagawa T., Owada M., Urakami T. et al. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr* 1998; 37:111—115.

-
32. Laakso M. Lipids in type 2 diabetes. *Semin Vasc Med* 2002; 2:59—66.
 33. Landinaolsson M. Latent autoimmune diabetes in adults. *Ann N Y Acad Science* 2002; 958:112—116.
 34. Lee S., Bacha F., Gungor N. et al. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr* 2006; 148:188—194.
 35. Lewy V., Danadian K., Witchel S. F. et al. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr* 2001; 138:38—44.
 36. Loder R. T., Aronson D. D., Greenfield M. L. The epidemiology of bilateral slipped capital femoral epiphysis. A study of children in Michigan. *J Bone Joint Surg* 1993; 75:1141—1147.
 37. McGrath N. M., Parker G. N., Dawson P. Early presentation of type 2 diabetes mellitus in young New Zealand Maori. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43:205—209.
 38. Miller J., Silverstein J., Rosenbloom A. L. Type 2 diabetes in the child and adolescent / In: *Endocrinology: Fifth edition.* — NY: Marcel Dekker, 2007; v. 1, pp. 169—188.
 39. Misra A., Vikram N., Arya S. et al. High prevalence of insulin resistance in postpubertal Asian Indian children is associated with adverse truncal body fat patterning, abdominal adiposity and excess body fat. *Int J Obesity* 2004; 28:1217—1226.
 40. Morales A., Rosenbloom A. L. Death caused by hyperglycemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes. *J Pediatr* 2004; 144:270—273.
 41. Norman R., Dewailly D., Legro R. S. et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007; 370:685—697.
 42. Pinhasahamiel O., Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 2005; 146:693—700.
 43. Pinhasahamiel O., Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369:1823—1831.
 44. Plourde G. Impact of obesity on glucose and lipid profiles in adolescents at different age groups in relation to adulthood. *BMC Fam Pract* 2002; 3:18.
 45. Poredos P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32:274—277.
 46. Ramachandran A., Snehalatha C., Satyavani K. et al. Type 2 diabetes in Asian-Indian urban children. *Diabetes Care* 2003; 26:1022—1023.
 47. Reinhard T., Schober E., Wiegand S. et al; on behalf of the DPVAWeiss Study Group. A cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child* 2006; 91:473—477.
 48. Rosenbloom A. L. Obesity, insulin resistance, beta cell autoimmunity, and the changing clinical epidemiology of childhood diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2954—2956.
 49. Rosenbloom A., Joe J., Young R. S. et al. The emerging epidemic of type 2 diabetes mellitus in youth. *Diabetes Care* 1999; 22:345—354.

50. Salomaa V., Strandberg T., Vanhanen H. et al. Glucose tolerance and blood pressure: long-term followup in middle-age men. *BMJ* 1991; 302:493—496.
51. Sayeed M., Hunsain M., Banu A. et al. Prevalence of diabetes in a suburban population of Bangladesh. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 34:149—155.
52. Shalitin S., Abrahami M., Lilos P. et al. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary care center in Israel. *Int J Obesity* 2005; 29:571—578.
53. Smith J., Field C., Braden D. S. et al. Coexisting health problems in obese children and adolescents that might require special treatment considerations. *Clin Pediatr* 1999; 38:305—307.
54. The STOPPAT2D Prevention Study Group. Presence of diabetes risk factors in a large US eighth-grade cohort. *Diabetes Care* 2006; 29:212—217.
55. Strauss R., Barlow S., Dietz W. H. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000; 136:727—733.
56. Sugihara S., Sasaki N., Kohno H. et al. The Committee for Medical Treatment of Childhood-onset Type 2 Diabetes mellitus, The Japanese Society for Pediatric Endocrinology. Survey of current medical treatments for childhood-onset Type 2 diabetes mellitus in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* 2005; 14:65—75.
57. Tounian P., Aggoun Y., Dubern B. et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001; 358:1400—1404.
58. Tresaco B., Bueno G., Moreno A. et al. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2003; 59:217—224.
59. Turner R., Stratton I., Horton V. et al., for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 25: Autoantibodies to islet cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997; 350:1288—1293.
60. UKPDS Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837—853.
61. Umpaichitra V., Banerji M., Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15:525—530.
62. Visser M., Bouter L., Mcquillan G. M. et al. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001; 107:13.
63. Wabitsch M., Hauner H., Hertrampf M. et al. Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. *Int J Obesity* 2004; 28:307—313.
64. Wei J., Sung F., Li C. et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care* 2003; 26:343—348.

-
65. Weiss R., Dufour S., Taksali S. E. et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003; 362:951—957.
 66. Wiegand S., Maikowski U., Blankenstein O. et al. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity - a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:199—206.
 67. Wierzbicki A. S., Nimmo L., Feher M. D. et al. Association of angiotensin-converting enzyme DD genotype with hypertension in diabetes. *J Hum Hypertens* 1995; 9:671—673.
 68. Winter W., Maclaren N., Riley W. J. et al. Maturity onset diabetes of youth in black Americans. *N Engl J Med* 1987; 316:285—291.
 69. The Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297:2716—2724.

Федеральные
клинические
рекомендации
(протоколы)
по ведению детей
и подростков
с врожденным
гиперинсулинизмом

Список сокращений

АДФ	—	аденозиндифосфат
АТФ	—	аденозинтрифосфат
ВГИ	—	врожденный гиперинсулинизм
ЗВУР	—	задержка внутриутробного развития
КТ	—	компьютерная томография
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
ПЭТ	—	позитронно-эмиссионная томография
РКИ	—	рандомизированные клинические исследования

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровень	Описание
Сила рекомендации	
A	Сильные аргументы за применение этого метода
B	Убедительные аргументы за применение этого метода
C	Слабые аргументы за применение этого метода
D	Слабые аргументы против применения этого метода
E	Сильные аргументы против применения этого метода
Уровень доказательности	
I	Подтверждено более чем одним рандомизированным контролируемым исследованием
II	Подтверждено более чем одним нерандомизированным клиническим исследованием либо несколькими аналитическими исследованиями более чем из одного центра
III	Подтверждено мнением экспертов, клиническим опытом, описательными исследованиями, экспертными комиссиями

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как возможных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается с целью убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации возможных ошибок каждое исследова-

ние оценивалось независимо, т. е. по меньшей мере двумя членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Индикаторы надлежащей практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая надлежащая практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методов валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия будет также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения пациентов.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были в предварительной версии представлены для дискуссии на Конгрессе эндокринологов 20—22 мая 2013 г. (Москва), на конференции детских эндокринологов 22—23 июня 2013 г. (Архангельск). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ФГБУ ЭНЦ, для того чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы с целью удостовериться, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (А—Е, I—III) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) — это наследственное заболевание, характеризующееся гиперсекрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемии.

ВГИ является редким заболеванием и встречается, по данным европейских авторов, в среднем с частотой 1:30 000—1:50 000 живых новорожденных (в популяциях с высоким уровнем близкородственных браков — 1:2500 живых новорожденных [1]). В РФ регистр ВГИ не ведется, однако по данным многоцентрового исследования, проведенного в Москве в 2009—2011 гг., распространенность в целом мало отличается от распространенности в Европе и составляет 1:45 000 живых новорожденных [2].

Несмотря свою редкость, ВГИ является одной из основных причин персистирующих гипогликемий у детей первого года жизни [3].

Классификация

ВГИ является гетерогенным заболеванием как этиологически, так и с точки зрения клинического течения и разнообразия морфологических форм. Основные принципы классификации гиперинсулинизма приведены в табл. 2 [4].

Таблица 2. Классификация врожденного гиперинсулинизма

С точки зрения течения гипогликемий		
Транзиторные	Персистирующие	
Этиологические варианты		
Мутации генов, участвующих в регуляции секреции инсулина: <i>KCNJ11, ABCC8, GCK, GLUD1, HADH, UCP2, INSR, HNF4A, SLC16A1</i>	Синдромальные формы: Синдром Беквита—Видемана Синдром Ашера Синдром Сотоса Синдром Кабуки Врожденные дефекты гликозилирования	Осложнения внутриутробного и перинатального периодов развития: Асфиксия при рождении Диабетическая фетопатия Задержка внутриутробного развития Внутриутробный сепсис
Морфологические формы		
Диффузная	Фокальная	Атипичная

Этиопатогенез

В настоящий момент в литературе описано 9 генов, мутации которых могут приводить к развитию ВГИ. Помимо этого известны синдромы, в симптомокомплекс которых могут входить гиперинсулинемические гипогликемии. Отдельную группу составляют транзиторные гиперинсулинемические гипогликемии новорожденных, развивающиеся как осложнение перинатального периода или как следствие задержки внутриутробного развития [1, 4].

Глюкозозависимый механизм секреции инсулина является сложным многоступенчатым процессом, который контролируется различными гормональными и ферментативными системами. В норме при поступлении глюкозы в клетку она фосфорилируется до своего активного метаболита глюкозо-6-фосфата. Данная реакция катализируется ферментом глюкокиназой. Одним из основных стимуляторов секреции инсулина является также лейцин, который служит специфичным активатором глутаматдегидрогеназы, катализирующей реакцию превращения глутамата в альфа-кетоглутарат. Глюкоза и лейцин активируют внутриклеточный цикл Кребса, в результате которого синтезируется АТФ. Увеличение соотношения АТФ/АДФ ингибирует работу АТФ-зависимых калиевых каналов, что влечет за собой деполяризацию мембраны и открытие вольтажзависимых кальциевых каналов. Вход интерстициального кальция в клетку стимулирует выброс инсулина (рис. 1).

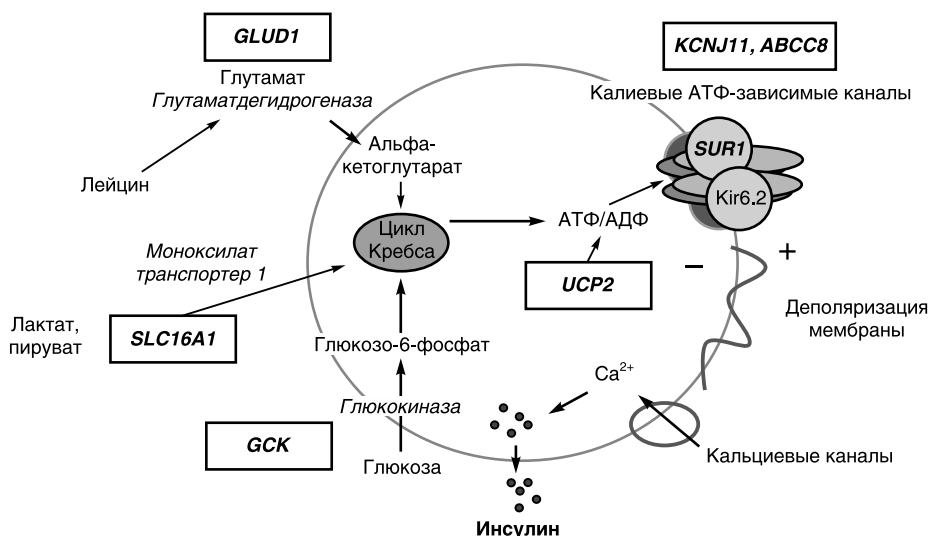


Рисунок 1. Регуляция секреции инсулина.

При снижении уровня глюкозы в крови ее внутриклеточный метаболизм тормозится, что уменьшает соотношение АТФ/АДФ и приводит к открытию калиевых и закрытию кальциевых каналов, тем самым блокируя секрецию инсулина.

Нарушения функции АТФ-зависимых калиевых каналов, а также дефекты регуляции внутриклеточного метаболизма глюкозы могут приводить к развитию гиперинсулинемических гипогликемий [1].

Наиболее частой причиной ВГИ являются инактивирующие мутации генов *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих белки калиевых каналов бета-клеток, которые приводят к снижению экспрессии АТФ-зависимых калиевых каналов на мембране, снижению их рецепторной чувствительности и закрытию каналов [5–8]. Складывается ситуация, при которой независимо от уровня гликемии мембрана бета-клетки находится в деполяризованном состоянии, что влечет за собой избыточное поступление в клетку кальция и гиперсекрецию инсулина [9–11].

Описаны как аутосомно-рецессивные, так и аутосомно-доминантные мутации указанных генов [12].

Активирующие аутосомно-доминантные мутации гена *GLUD1* являются второй по распространенности причиной ВГИ. Мутации этого гена выявляются в 10–15% случаев. В силу особенностей клинической картины данная форма ВГИ носит также название «гипераммониемическая лейцинчувствительная гипогликемия» [1,13,14].

Активирующие мутации гена *GCK*, кодирующего глюкокиназу, служат причиной ВГИ в 5–7% случаев [13, 15–23].

К редким генетическим причинам ВГИ относятся мутации генов *HADH*, *HNF4A*, *SLC16A1*, *INSR*, *UCP2*. Важно отметить, что более чем в 40% случаев молекулярно-генетическую основу ВГИ установить не удается [13, 24–26].

Генетические варианты ВГИ и их основные клинические характеристики приведены в табл. 3.

Таблица 3. Генетические варианты ВГИ и их основные фенотипические характеристики

Ген	Хромосомная локализация	Белок	Тип наследования	Фенотип
<i>KCNJ11</i> <i>ABCC8</i>	11p15.1	Kir 6.2 SUR1	АР	Тяжелые гипогликемии, резистентные к терапии. Дебют в первые дни жизни
			АД	Гипогликемии средней степени тяжести. Может быть эффективна консервативная терапия
			Импринтинг	Фокальные формы. Степень тяжести гипогликемии может варьировать

Таблица 3 (окончание). Генетические варианты ВГИ и их основные фенотипические характеристики

Ген	Хромосомная локализация	Белок	Тип наследования	Фенотип
<i>GCK</i>	7p13	Глюкокиназа	АД	Клиническая картина вариабельна. Может встречаться изолированная постпрандиальная гипогликемия. Большинство случаев с мягким течением. У непрооперированных взрослых высок риск развития СД
<i>GLUD1</i>	10q23.3	Глутаматдегидрогеназа	АД	Мягкое течение, чувствителен к медикаментозной терапии. Гипогликемия после белковой нагрузки. Повышен уровень аммиака крови. Характерны различные неврологические осложнения, не связанные напрямую с гипогликемическими приступами
<i>HADH</i>	4q25	3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа	АР	Мягкое течение, чувствителен к медикаментозной терапии. Протекает с кетозом (повышено содержание 3-гидроксibuтирата в крови и 3-гидроксиглутарата в моче)
<i>HNF4A</i>	20q13.12	Нуклеарный фактор гепатоцитов 4 альфа	АД	Макросомия при рождении. Мягкое течение, чувствителен к медикаментозной терапии. Гипогликемии чаще транзиторные, манифестируют в неонатальном периоде. У взрослых пациентов отмечается развитие НТГ и СД типа MODY
<i>SLC16A1</i>	1p13.2	Монокарбоксилат транспортер 1 типа	АД	Гипогликемии после анаэробной нагрузки
<i>INSR</i>	19p13.2	Рецептор инсулина	АД	Поздний дебют гипогликемии (3—30 лет), возможно развитие ИР во взрослом возрасте. Мягкое течение, чувствителен к медикаментозной терапии
<i>UCP2</i>	11q13.4	Несвязанный протеин 2 типа	АД	Мягкое течение, чувствителен к медикаментозной терапии. Транзиторные гипогликемии

АД — аутосомно-доминантный; АР — аутосомно-рецессивный; ИР — инсулинорезистентность; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД — сахарный диабет.

Клиническая картина

Как правило, ВГИ манифестирует в первые дни или недели жизни и проявляется тяжелыми, персистирующими гипогликемиями, для купирования которых требуются в/в инфузии глюкозы в крайне высоких дозах. Однако встречаются и более легкие формы с поздним дебютом (вплоть до трехлетнего возраста) и мягким течением. Как правило, при ВГИ гипогликемии наблюдаются натошак, хотя при некоторых формах гиперсекреция инсулина может быть индуцирована приемом пищи. Новорожденные с ВГИ зачастую рождаются крупными для своего гестационного возраста и при отсутствии адекватной терапии набирают избыточный вес [27—31].

Диагностика

Клиническое обследование

Характерные жалобы при ВГИ:

- судорожный синдром;
- мышечная гипотония (в неонатальном периоде);
- потеря сознания, летаргия;
- повышенный аппетит, прогрессирующее увеличение массы тела;
- у детей старшего возраста возможны приступы агрессии и неадекватного поведения при голодании.

При осмотре необходимо обратить внимание на:

- стигмы дисэмбриогенеза (характерны для синдромальных форм ВГИ);
- данные антропометрии (может выявляться макросомия).

При сборе анамнеза необходимо уточнить:

- перинатальный анамнез (наличие асфиксии, внутриутробного сепсиса);
- особенности течения беременности (наличие у матери диабета беременных);
- наличие у больного синдрома, одним из компонентов которого может быть ВГИ;
- наличие близких родственников, страдающих гипогликемическим синдромом, данные о ранней младенческой смертности в роду;
- наличие близкородственного брака;
- возраст проявления первых симптомов гипогликемии.

Консультации специалистов:

- эндокринолог;
- генетик (при наличии стигм дисэмбриогенеза);
- гастроэнтеролог (при наличии рефлюкс-эзофагита);
- диетолог.

Мониторинг уровня глюкозы крови

При выявлении гипогликемии рекомендован суточный мониторинг уровня глюкозы в крови, который может проводиться посредством портативного глюкометра (измерение уровня глюкозы каждые 1–2 ч) и/или системами суточного мониторингирования (Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)). Оценивать таким образом гликемический профиль рекомендуется в течение как минимум 1–3 сут. При мониторинге уровня глюкозы важно выяснить, когда и как часто у пациента развиваются гипогликемии: происходит ли это натощак или после еды, есть ли зависимость между гипогликемиями и физической нагрузкой [31].

Оценка потребности в глюкозе

Одним из дополнительных критериев диагностики ВГИ является высокая потребность в глюкозе (> 8 мг/кг/сут) для поддержания нормального уровня глюкозы крови ($> 3,5$ ммоль/л). Для пересчета этих показателей в мг/кг/мин, используются стандартные формулы:

$$\text{Глюкоза в/в (мг/кг/мин)} = (\% \text{ раствора глюкозы} \times \text{мл/кг/сут}) / 144$$

или

$$\text{Глюкоза в/в (мг/кг/мин)} = (\% \text{ раствора глюкозы} \times \text{мл/ч}) / (6 \times \text{кг}).$$

Если ребенок находится на энтеральном питании, необходимо учитывать содержание углеводов в пище (для грудного молока данный показатель в среднем составляет 7 г на 100 мл, для детской смеси — около 8 мг на 100 мл). Ниже представлен график соотношения потребляемого молока (мл/кг/ч) и поступающей в организм глюкозы (мг/кг/мин) у детей на грудном вскармливании (рис. 2).

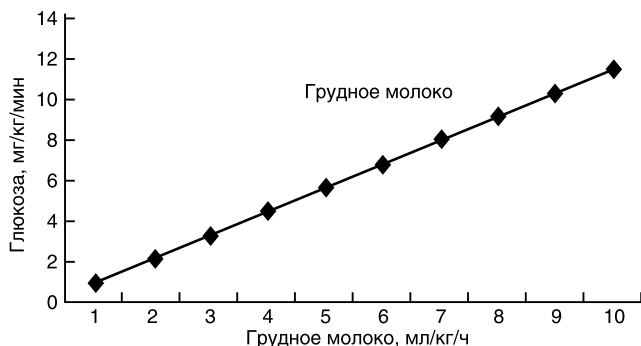


Рисунок 2. Соотношение между количеством потребляемого молока и количеством глюкозы у детей на грудном вскармливании.

Лабораторная диагностика

Диагностическая проба с голоданием (III)

Проба с голоданием является «золотым стандартом» для диагностики ВГИ [28, 29].

Продолжительность голодного промежутка зависит от возраста и веса ребенка. В настоящий момент не существует стандартизированных протоколов данного диагностического теста у детей. Нами рекомендовано использовать следующие временные промежутки:

- новорожденные со ЗВУР — 2,5—3 ч;
- новорожденные с нормальным весом — 3,5—4 ч;
- дети в возрасте 1—3 мес — 6 ч;
- дети в возрасте 3—6 мес — 8 ч;
- дети в возрасте 6—12 мес — 10—12 ч;
- дети в возрасте 1—2 лет — 15—18 ч;
- дети в возрасте 2—7 лет — 20 ч;
- дети старше 7 лет — 24 ч.

Мониторинг уровня глюкозы в крови в ходе пробы должен проводиться всем больным. У новорожденных с высокой потребностью во в/в инфузии глюкозы контроль уровня глюкозы необходим каждые 15—20 мин, у детей более старшего возраста уровень глюкозы можно измерять 1 раз в 30—60 мин. При наступлении гипогликемии пробу прекращают в любой момент.

На первом этапе обследования, в нулевой точке и на фоне индуцированной или спонтанной гипогликемии (уровень глюкозы < 3 ммоль/л) необходимо проанализировать следующие лабораторные показатели:

- уровни инсулина, С-пептида, кортизола, СТГ в сыворотке;
- уровень кетоновых тел в плазме или моче;
- уровень свободных жирных кислот в плазме;
- уровень аммония в сыворотке;
- содержание различных аминокислот и ацилкарнитинов (только на фоне голодания);
- уровень лактата в крови.

NB! Проба с голоданием должна проводиться в условиях стационара, под наблюдением квалифицированного медицинского персонала, только при наличии венозного доступа. Если ребенок в момент обследования получает инфузию глюкозы, резко прекращать ее не рекомендуется: необходимо плавное снижение скорости поступающего раствора (на 5 мл/ч каждые 15—20 мин). Забор крови для гормонального исследования проводится при снижении уровня глюкозы в крови менее чем до 3 ммоль/л.

NB! У новорожденных с ВГИ гипогликемия может развиваться стремительно, с минимальными клиническими проявлениями. С учетом это-

го при проведении пробы необходимо подготовить 10% раствор глюкозы для болюсного введения, а также глюкагон, введение которого может быть необходимым при потере венозного доступа.

Интерпретация результатов пробы с голоданием (D III)

При ВГИ:

1. Уровень **инсулина** в сыворотке на фоне гипогликемии будет иметь определяемые значения (> 2 мкЕд/мл). **Уровень инсулина не обязательно будет высоким!** Формально он может не выходить за пределы референсных значений [28, 31].
2. Базальный уровень **С-пептида** и уровень в момент гипогликемии будут нормальными или повышенными [28, 31].
3. Уровень **кортизола** в момент гипогликемии может быть ниже 500 нмоль/л, что не означает наличия у ребенка надпочечниковой недостаточности [32].
4. Уровень **СТГ** в момент гипогликемии будет нормальным или повышенным [32].
5. Уровни **кетоновых тел** и **свободных жирных кислот** на фоне голодания будут низкими, не будет отмечаться их адекватного нарастания при голодании по сравнению с базальными показателями [28, 31].
6. Уровень **ионов аммония** в крови может быть нормальным или значительно повышенным (при лейцинчувствительной гипогликемии) [14, 28, 31].
7. Должны сохраняться нормальные соотношения **аминокислот** и **ацилкарнитинов** [28, 31—33].
8. Уровень **лактата крови** — в пределах нормы.

Проба с глюкагоном (D III)

Может быть использована как дополнительный подтверждающий метод диагностики и завершать пробу с голоданием. Пациенту в/м или в/в вводится глюкагон в дозе 0,3—0,5 мг/кг (не более 1 мг). Уровень глюкозы в крови оценивается через 5, 10, 15 и 30 мин. **Уровень глюкозы должен возрасти не менее чем на 1,7 ммоль/л от исходного значения** [28, 29].

Стимуляционные пробы

В некоторых случаях гипогликемии при ВГИ могут носить постпрандиальный характер и не выявляться при диагностическом голодании. Для диагностики подобных состояний используются следующие стимуляционные пробы.

Проба с нагрузкой белком (D III)

Пробу желательно проводить после 3—6 ч голодного промежутка (если есть такая возможность). Белковая смесь дается перорально из расчета 1 г белка на 1 кг веса. Проба длится 2 ч. В начальный момент, а затем через 30, 60, 90 и 120 мин исследуются уровни глюкозы и инсулина в крови. **При развитии гипогликемии в любой момент пробу следует остановить и купировать гипогликемию.**

NB! Меры предосторожности такие же, как и при проведении пробы с голоданием. У детей с протеинзависимым ВГИ при проведении данного теста могут развиваться крайне тяжелые гипогликемии, требующие длительной инфузионной терапии раствором глюкозы.

Интерпретация результатов: наличие гипогликемии с определяемым уровнем инсулина в любой момент в ходе теста говорит в пользу протеинзависимого ВГИ [14, 28—31].

Пролонгированный оральный тест на толерантность к глюкозе (D III)

Раствор глюкозы дается перорально из расчета 1,75 г/кг. Измерение уровней глюкозы и инсулина в крови проводится в начальной точке и через 30, 60, 90, 120, 150 и 180 мин. **При развитии гипогликемии в любой момент пробу следует остановить и купировать гипогликемию** [34].

Тест с физической нагрузкой (может быть использован при наличии в анамнезе данных, указывающих на гипогликемии, индуцируемые физическими нагрузками) (D III).

Выполняются упражнения на велотренажере в течение 10 мин; необходимо достичь тахикардии, равной 200 мин⁻¹. Измеряют уровни глюкозы и инсулина в крови за 10 мин до начала теста, в начальный момент, затем через 10, 20, 30, 40, 50 и 60 мин. **При развитии гипогликемии в любой момент пробу следует остановить и купировать гипогликемию.**

Интерпретация результатов: наличие гипогликемии с определяемым уровнем инсулина в любой момент в ходе теста говорит в пользу ВГИ [35].

Генетическое обследование

После лабораторного подтверждения ВГИ и исключения транзиторных форм (ЗВУР, асфиксия при рождении) всем детям с ВГИ рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования генов *KCNJ11* и *ABCC8*. Проводят полное секвенирование указанных генов, а в случае выявления мутаций обследуют на предмет их носительства обоих родителей. Молекулярно-генетическое исследование этих генов принципиально, так как позволяет с высокой долей вероятности определить морфологическую форму заболевания [31].

Интерпретация результатов (D III)

- Наличие **гомозиготных** а также **компаундных гетерозиготных** мутаций подтверждает диагноз ВГИ и свидетельствует в пользу **диффузной формы** заболевания [1, 3, 5, 36].
- **Гетерозиготные мутации, унаследованные от отца** (в случае отсутствия у него клинической картины ВГИ), подтверждают диагноз ВГИ и свидетельствуют о наличии **фокальной формы** заболевания [1, 37].
- **Гетерозиготные мутации, возникшие de novo**, а также **унаследованные от матери** (в случае отсутствия у нее клинической картины ВГИ), с

высокой долей вероятности подтверждают диагноз ВГИ, однако могут наблюдаться как при диффузных, так и при атипичных формах заболевания [1, 3, 5].

- **Отсутствие мутаций** в указанных генах не исключает диагноза ВГИ и не исключает наличия фокальной формы заболевания, однако вероятность ее выявления в данной ситуации значительно ниже [1, 3, 5].

Дети с гипераммониемией и протеинзависимым характером гипогликемий могут быть обследованы на предмет мутаций гена *GLUD1* [13, 14].

Дети с гипогликемиями, развивающимися после еды (после теста на толерантность к глюкозе), могут быть обследованы на предмет мутаций гена *GCK* [15, 17].

При наличии характерных стигм дисэмбриогенеза, говорящих в пользу того или иного синдромального варианта ВГИ, необходимы консультация генетика и молекулярно-генетическое исследование соответствующего гена [1, 3, 13].

Дифференциальная диагностика фокальной и диффузной форм ВГИ (II—III)

Провести дифференциальную диагностику морфологической формы ВГИ, а также визуализировать патологический участок при наличии фокальной формы в настоящий момент возможно лишь с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -L-дигидроксифенилаланином (^{18}F -ДОПА). L-ДОПА вырабатывается в нейроэндокринных клетках и является предшественником катехоламинов. В бета-клетках поджелудочной железы L-ДОПА конвертируется в допамин при участии фермента ДОПА-карбоксилазы. Захват изотопа ^{18}F -ДОПА бета-клетками с высоким уровнем секреции инсулина выше, чем клетками с нормальной активностью. Таким образом, при фокальном ВГИ захват изотопа в области патологического фокуса значительно выше, что дает возможность установить его локализацию [38, 39]. Исследования, проведенные в различных медицинских центрах, подтвердили, что при визуализации фокальных форм данный метод дает достоверные результаты. По разным данным, чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ДОПА составляет от 88 до 94%, а специфичность — 100% [38—40].

Важно! Стандартные рутинные методы визуализации (такие как МРТ, мультиспиральная КТ, ангиография) при фокальных формах ВГИ неинформативны. В настоящий момент изотоп ^{18}F -ДОПА в Российской Федерации не производится, что делает невозможным проведение данного исследования в России.

Лечение

Основная задача лечения при ВГИ заключается в достижении стойкой эугликемии на фоне нормального режима питания. Стоит отметить, что добиться этого удастся отнюдь не всегда; в таких случаях возможны диетологические манипуляции, например использование обогащенных углеводами смесей, добавка к рациону кукурузного крахмала, а в некоторых случаях — гастростомия, чтобы обеспечить возможность непрерывного кормления в ночные часы [3, 4, 31,41].

Поскольку гипогликемии при ВГИ носят гипокетотический характер, любое, даже субклиническое снижение уровня глюкозы крови в детском возрасте может приводить к тяжелым неврологическим осложнениям [42, 43]. У детей с ВГИ рекомендуется поддерживать уровень глюкозы крови более 3,5—4 ммоль/л независимо от приема пищи [41].

Неотложная помощь при гиперинсулинемической гипогликемии [3, 4]

Если ребенок в сознании и может пить и есть:

- дать гель Гипостоп (специальный гель с глюкозой), 20% раствор глюкозы или таблетку глюкозы внутрь, затем накормить.

При сохранении гипогликемии или если ребенок без сознания:

- при наличии венозного доступа — ввести в/в болюсно (медленно в течение 3 мин) 10% раствор глюкозы, 1 мл/кг, затем начать в/в инфузию 10% раствора глюкозы из расчета 3 мл/кг/ч, увеличивать скорость введения и/или концентрацию раствора глюкозы в зависимости от уровня глюкозы в крови;
- при отсутствии венозного доступа — ввести глюкагон, 0,1 мг/кг (максимум 1 мг) п/к или в/м (*может отмечаться ребаунд-гипогликемия*).

ВАЖНО! Объем инфузии глюкозы и концентрация препаратов зависят от уровня глюкозы крови. Целевой уровень глюкозы при ВГИ — более 4 ммоль/л.

Медикаментозная терапия

Существует несколько препаратов, обладающих инсулиностатическим действием. Основные препараты, используемые для лечения ВГИ, приведены в табл. 4.

Препаратом выбора является диазоксид, однако, учитывая его способность вызывать задержку жидкости в организме, детям, получающим инфузию раствора глюкозы в больших количествах (более

Таблица 4. Препараты для лечения гипогликемий при ВГИ

Уровень доказательности	Препарат (коммерческое название); форма выпуска	Способ введения и кратность приема	Доза	Механизм действия	Побочные эффекты	Противопоказания	Комментарии
I	Диазоксид (Протликем): суспензия 50 мг/мл, капсулы 25 и 100 мг	Перорально 3—4 раза в сутки	5—20 мг/кг/сут. При ВГИ у детей со ЗВУР — 3—5 мг/кг/сут	Агонист АТФ-зависимых калиевых каналов	Часто: гипертрихоз, задержка жидкости. Редко: гиперурикемия, эозинофилия, лейкопения, артериальная гипотония	Большой объем инфузионной терапии (> 200 мл/кг/сут)	Препарат первой линии терапии. Не зарегистрирован в РФ
II	Гидрохлортиазид (Гипотиазид). Применяется в комбинации с диазоксидом	Перорально 2 раза в сутки	7—10 мг/кг/сут	Тиазидный диуретик. Активирует реноваторную систему АТФ-зависимых калиевых каналов, потенцирует действие диализида	Гипонатриемия, гипокалиемия, артериальная гипотония, полиурия	Гипокалиемия, гипонатриемия	Неэффективен при монотерапии
III	Нифедипин: таблетки	Перорально 3 раза в сутки	0,25—2,5 мг/кг/сут	Антагонист кальция	Артериальная гипотония (редко)		Ограниченные данные об эффективности
II	Глюкагон: раствор для инъекций 1 мг/мл	Как неотложная помощь однократно, повторно, в/м	0,1 мг/кг (максимум 1 мг)	Активирует гликогенолиз и глюконеогенез	Тошнота, рвота; редко: парадоксальный подъем уровня инсулина — ребаунд-гипогликемия		

Таблица 4 (окончание). Препараты для лечения гипогликемий при ВГИ

Уровень доказательности	Препарат (коммерческое название); форма выпуска	Способ введения и кратность приема	Доза	Механизм действия	Побочные эффекты	Противопоказания	Комментарии
			1—5 мкг/кг/ч				Разводится в 5% растворе глюкозы. Нельзя смешивать с растворами для парентерального питания. Необходим дополнительный венозный доступ
II	Аналоги соматостатина (Октреотид): раствор для инъекций 50, 100 или 500 мкг	П/к 3—4 раза в сутки. Постоянная подкожная инфузия	5—30 мкг/кг/сут	Активирует рецепторы к соматостатину 5 типа; ингибирует поступление Ca^{2+} в клетку, снижает активность ацетилхолина	Анорексия, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, холелитиаз; подавление секреции СТГ, ТТГ, АКТГ, глюкагона; задержка роста. Очень редко — острый некротический энтероколит (у новорожденных с инфекциями ЖКТ)	Заболевания ЖКТ	При использовании высоких доз в течение длительного времени возможно подавление секреции контринсулярных гормонов, что усиливает гипогликемию. В/в введение аналогов соматостатина не рекомендовано в связи с высоким риском осложнений

АКТГ — адренокортикотропный гормон; в/в — внутривенно; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; п/к — подкожно; СТГ — соматотропный гормон; ТТГ — тиреотропный гормон.

200 мл/кг/сут), рекомендовано начинать лечение с препаратов соматостатина и глюкагона [3, 4].

Указанные ниже препараты возможно применять в комбинации.

Для оценки эффективности проводимой терапии следует регулярно измерять уровень глюкозы плазмы. Стоит отметить, что эффект от проводимого лечения может быть достигнут не сразу, так, например, для диазоксиде необходимо выждать 3—4 сут после начала лечения и лишь после этого оценивать его эффективность [3, 31].

Критерием эффективности консервативного лечения является в первую очередь возможность достижения стойкой эугликемии ($> 3,5$ — 4 ммоль/л) на фоне отмены в/в введения глюкозы и глюкагона. Дополнительным критерием является способность ребенка выдерживать положенный для его возраста/веса или минимальный безопасный голодный промежуток.

В случае эффективности терапии рекомендовано проведение контрольного голодания на фоне терапии с оценкой уровня инсулина и кетоновых тел (в идеале в конце пробы, независимо от продолжительности голодания, если достигнута гипогликемия, уровень инсулина должен быть менее 2 ед/л, а концентрация кетоновых тел должна адекватно нарастать) [3, 31].

Оперативное лечение (D III)

Показания:

1. Фокальная форма ВГИ (всегда).
2. Диффузные формы ВГИ (при доказанной резистентности к медикаментозному лечению).

Виды оперативного лечения

1. При фокальных формах — частичная резекция поджелудочной железы с удалением патологического фокуса. *Исход операции — полное выздоровление* [44].
2. При диффузных формах — субтотальная панкреатэктомия. *Исход операции — в первые годы после оперативного лечения эугликемия (50—60%), гипогликемии (30—40%), сахарный диабет (10—20%); при отдаленных наблюдениях — в большинстве случаев (до 95%) развивается сахарный диабет. Экзокринная недостаточность* [31,44].

Выполнение операций возможно как лапаротомическим, так и лапароскопическим доступом.

Динамическое наблюдение за больными

Дети с ВГИ должны регулярно обследоваться с целью оценить степень компенсации заболевания и эффективность проводимого лечения.

Многие исследователи отмечают, что течение ВГИ с возрастом становится более мягким, а в некоторых случаях возможна даже полная ремиссия. Это, в первую очередь касается детей с транзиторными вариантами (последствия ЗВУР, перинатальной асфиксии). Такие пациенты, как правило, перестают нуждаться в терапии по достижении возраста 3—6 мес [3, 4, 31, 45].

Протокол динамического наблюдения детей с транзиторными мягкими формами ВГИ (последствия ЗВУР, перинатальной асфиксии)

Частота: 1 раз в 2—3 месяца.

Консультация/осмотр:

- эндокринолог;
- невролог;
- педиатр.

Лабораторные исследования:

- гликемический профиль, 1—3 дня на фоне терапии;
- контрольная проба с голоданием на фоне терапии.

При отсутствии гипогликемий и адекватной реакции на голод пробуют отменить диазоксид. Терапия отменяется за 3 дня до планируемой госпитализации. При госпитализации ребенку проводится проба с голоданием с оценкой продолжительности выдерживаемого голодного промежутка и измерением уровня инсулина и кетоновых тел на момент завершения пробы. При отсутствии данных, указывающих на гиперинсулинизм, необходимости в дальнейшем лечении таких пациентов нет.

Протокол динамического наблюдения детей с персистирующими фармакочувствительными формами ВГИ

Частота: 1 раз в 3 мес в первый год жизни, затем 1 раз в 6 мес до 3 лет, затем, в случае компенсации, 1 раз в год.

Осмотр:

- антропометрия (особенно внимательно, если ребенок получает терапию аналогами соматостатина);
- психомоторное развитие (наблюдение невролога).

Лабораторные исследования:

- гликемический профиль, 1—3 дня на фоне терапии;
- контрольная проба с голоданием на фоне терапии;
- стимуляционные пробы на фоне терапии (при наличии у больного доказанной конкретной формы ВГИ).

Важно! Коррекция доз должна быть основана в первую очередь на уровне глюкозы крови и результатах обследования, а не быть исключительно расчетной.

В пубертатном периоде может отмечаться декомпенсация заболевания, снижение комплаентности приема препаратов, что требует более внимательного обследования детей, а в некоторых случаях привлечения психологической поддержки.

Протокол динамического наблюдения детей после субтотальной панкреатэктомии

Частота: 1 раз в 3 мес в первый год жизни, затем 1 раз в 6 мес до 3 лет, затем, в случае компенсации, 1 раз в год.

Лабораторные обследования: комплексное обследование на предмет развития инсулинозависимого сахарного диабета (гликемический профиль, уровень гликированного гемоглобина, оральный тест на толерантность к глюкозе).

Наблюдение эндокринологом, гастроэнтерологом, диетологом.

Оценка экзокринной функции поджелудочной железы (копрология, активность эластазы 1 в кале), решение вопроса о присоединении ферментотерапии.

Обучение родителей

- Родители/опекуны детей с ВГИ в обязательном порядке должны уметь определять уровень глюкозы в плазме с помощью портативного глюкометра. Необходимо дать родителям четкие инструкции относительно частоты измерений и целевых значений уровня глюкозы.
- Необходимо рассказать родителям о возможных симптомах гипогликемии у детей разного возраста.
- В домашней аптечке обязательно должны иметься следующие гипергликемические средства для экстренного применения.
 1. Раствор глюкозы (20—40%), введение которого возможно пероральным путем. Применяется, если у ребенка гипогликемия и он в сознании. Важно предостеречь родителей от попыток самостоятельного парентерального введения раствора глюкозы, так как в/м инъекции растворов с высокой концентрацией могут приводить к развитию местных осложнений.
 2. Глюкогель или таблетки глюкозы (для перорального применения). Применяются, если у ребенка гипогликемия и он в сознании.
 3. Раствор глюкагона для в/м или п/к введения. Может применяться при тяжелых гипогликемиях с потерей сознания. Необходимо обучение технике разведения препарата и проведения инъекций.
- При поступлении ребенка в детский сад или школу необходимо информировать учителя/воспитателя/медицинскую сестру о его заболевании и путях купирования гипогликемических состояний.

- Родители должны знать о том, что в случае развития интеркуррентных заболеваний, сопровождающихся диареей, рвотой и отказом от еды, гипогликемии могут усугубляться и развиваться даже на фоне проводимого лечения. В подобных случаях детям с ВГИ может быть рекомендована госпитализация с целью проведения поддерживающей инфузионной терапии растворами глюкозы.
- Всем пациентам с ВГИ рекомендуется ношение браслета с указанием имени, телефона доверенного лица и рекомендациями по оказанию экстренной медицинской помощи.

Литература

1. Glaser B., Thornton P. S., Otonkoski T. et al. The genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child* 2000; 82:79—86.
2. Меликян М. А., Карева М. А., Петрайкина Е. Е. и др. Врожденный гиперинсулинизм. Результаты молекулярно-генетических исследований в российской популяции. *Проблемы эндокринологии* 2012; № 2:3—7.
3. Aynsley-Green A., Hussain K., Hall J. et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82:98—107.
4. Wolfsdorf J. I., Weinstein D. A. Hypoglycemia in Children // In: *Pediatric Endocrinology*, Fifth Edition. — NY: Marcel Dekker, 2007; v. 1, pp. 329—333.
5. Thomas P. M., Cote G. J., Wohilk N. et al. Mutations in the sulphonylurea receptor and familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* 1995; 268:426—429.
6. Thomas P. M., Yuyang Y., Lightner E. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier, Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum Mol Genet* 1996; 5:1809—1812.
7. Nestorowicz A., Inagaki N., Gono T. et al. A nonsense mutation in the inward rectifier potassium channel gene, Kir6.2, is associated with familial hyperinsulinism. *Diabetes* 1997; 46:1743—1748.
8. Dunne M. J., Kane C., Shepherd R. M. et al. Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med* 1997; 336:703—706.
9. Cartier E. A., Conti L. R., Vandenberg C. A. et al. Defective trafficking and function of KATP channels caused by a sulfonylurea receptor 1 mutation associated with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *PNAS* 2001; 98:2882—2887.
10. Crane A., Aguilar-Bryan L. Assembly, maturation, and turnover of K(ATP) channel subunits. *J Biol Chem* 2004; 279:9080—9090.
11. Yan F., Lin C. W., Weisiger E. et al. Sulfonylureas correct trafficking defects of ATP-sensitive potassium channels caused by mutations in the sulfonylurea receptor. *JBC* 2004; 279:11096—11105.

-
12. Flanagan S. E., Clauin S., Bellanne-Chantelot C. et al. Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K(ATP) channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and sulfonylurea receptor 1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum Mutat* 2009; 30:170–180.
 13. James C., Kapoor R. R., Ismail D. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 2009; 46:289–299.
 14. Stanley C. A., Lieu Y. K., Hsu B. Y. et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med* 1998; 338:1352–1357.
 15. Christesen H. B., Tribble N. D., Molven A. et al. Activating glucokinase (GCK) mutations as a cause of medically responsive congenital hyperinsulinism: prevalence in children and characterisation of a novel GCK mutation. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:27–34.
 16. Cuesta-Munoz A. L., Huopio H., Otonkoski T. et al. Severe Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia due to a De Novo Glucokinase Mutation. *Diabetes* 2004; 53:2164–2168.
 17. Sayed S., Langdon D. R., Odili S. et al. Extremes of clinical and enzymatic phenotypes in children with hyperinsulinism caused by glucokinase activating mutations. *Diabetes* 2009; 58:1419–1427.
 18. Kassem S., Bhandari S., Rodríguez-Bada P. et al. Large Islets, Beta-Cell Proliferation, and a Glucokinase Mutation. *N Engl J Med* 2010; 363:2178.
 19. Christesen H. B., Jacobsen B. B., Odili S. et al. The second activating glucokinase mutation (A456V): implications for glucose homeostasis and diabetes therapy. *Diabetes* 2002; 51:1240–1246.
 20. Gloyn A. L., Noordam K., Willemssen M. A. et al. Insights into the biochemical and genetic basis of glucokinase activation from naturally occurring hypoglycemia mutations. *Diabetes* 2003; 52:2433–2440.
 21. Wabitsch M., Lahr G., Van de Bunt M. et al. Heterogeneity in disease severity in a family with a novel G68V GCK activating mutation causing persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Diabet Med* 2007; 24:1393–1399.
 22. Barbetti F., Cobo-Vuilleumier N., Dionisi-Vici C. et al. Opposite Clinical Phenotypes of Glucokinase Disease: Description of a Novel Activating Mutation and Contiguous Inactivating Mutations in Human Glucokinase (GCK) Gene. *Molecular Endocrinology* 2009; 23:1983–1989.
 23. Beer N., Bunt M., Colclough K. et al. Discovery of a Novel Site Regulating Glucokinase Activity following Characterization of a New Mutation Causing Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Humans. *JBC* 2011; 21:19118–19126.
 24. Hussain K., Clayton P. T., Krywawych S. et al. Hyperinsulinism of infancy associated with a novel splice site mutation in the SCHAD gene. *J Pediatr* 2005; 146:706–708.
 25. Pearson E. R., Boj S. F., Steele A. M. et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med* 2007; 4:e118.

26. Gonzalez-Barroso M. M., Giurgea I., Bouillaud F. et al. Mutations in UCP2 in Congenital Hyperinsulinism Reveal a Role for Regulation of Insulin Secretion. *PLoS One* 2008; 3:e3850.
27. Rahier J., Guiot Y., Sempoux C. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82:F108—F112.
28. Kapoor R. R., Flanagan S. E., James C. et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 2009; 94:450—457.
29. Palladino A. A., Bennett M. J., Stanley C. A. Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. *Ann Biol Clin (Paris)* 2009; 67:245—254.
30. De Lonlay P., Fournet J. C., Touati G. et al. Heterogeneity of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. A series of 175 cases. *Eur J Pediatr* 2002; 161:37—48.
31. Kapoor R. R., James C., Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5:101—112.
32. Hussain K., Hindmarsh P., Aynsley-Gree K. Neonates with symptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia generate inappropriately low serum cortisol counter-regulatory hormonal responses. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4342—4347.
33. Davis M. R., Shamoon H. Counter-regulatory adaptation to recurrent hypoglycaemia in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:995—1000.
34. Brun J. F., Fedou C., Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes and Metabolism* 2000; 26:337—351.
35. Otonkoski T., Jiao H., Kaminen-Ahola N. et al. Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic Beta cells. *Am J Hum Genet* 2007; 81:467—474.
36. Rahier J., Guiot Y., Sempoux C. Morphologic analysis of focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg* 2011; 20:3—12.
37. Ryan F., Devaney D., Joyce C. et al. Hyperinsulinism: molecular aetiology of focal disease. *Arch Dis Child* 1998; 79:445—447.
38. De Lonlay P., Simon-Carre A., Ribeiro M. J. et al. Congenital hyperinsulinism: pancreatic [18F]fluoro-L-dihydroxyphenylalanine (DOPA) positron emission tomography and immunohistochemistry study of DOPA decarboxylase and insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:933—940.
39. Mohnike K., Blankenstein O., Minn H. et al. [F]-DOPA positron emission tomography for preoperative localization in congenital hyperinsulinism. *Horm Res* 2008; 70:65—72.
40. Hardy O. T., Hernandez-Pampaloni M., Saffer J. R. et al. Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4706—4711.
41. Hussain K., Blankenstein O., De Lonlay P. et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: biochemical basis and the importance of maintaining normoglycaemia during management. *Arch Dis Child* 2007; 92:568—570.

-
42. Meissner T., Wendel U., Burgard P. et al. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2003; 149:43—51.
 43. Filan P. M., Inder T. E., Cameron F. J. et al. Neonatal hypoglycemia and occipital cerebral injury. *J paediatrics* 2006; 148:552—555.
 44. Fekete C. N., De Lonlay P., Jaubert F. et al. The surgical management of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy. *J Pediatr Surg* 2004; 39:267—269.
 45. Mercimek-Mahmutoglu S., Rami B., Feucht M. et al. Long-term follow-up of patients with congenital hyperinsulinism in Austria. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21:523—532.

Федеральные
клинические
рекомендации
(протоколы)
по диагностике
и лечению
несахарного диабета
у детей и подростков

Список сокращений

АДГ	— антидиуретический гормон
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НД	— несахарный диабет
ННД	— нефрогенный несахарный диабет
ПП	— первичная полидипсия
РКИ	— рандомизированные клинические исследования
ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ЦНД	— центральный несахарный диабет
ЦНС	— центральная нервная система

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1, 2).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований «случай—контроль» или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований «случай—контроль» или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и со средней вероятностью причинно-следственной связи
2+	Хорошо проведенные исследования «случай—контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи
2–	Исследования «случай—контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и со средней вероятностью причинно-следственной связи
3	Неаналитические исследования (например: описание случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки качества рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов. <i>Либо</i> группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов. <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов. <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4. <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы надлежащей практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая надлежащая практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методов валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментиро-

ровать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Консультации и экспертная оценка

Настоящие рекомендации будут представлены к обсуждению на экспертном совете детских эндокринологов в рамках VII Научно-практической конференции «Эндокринологические аспекты в педиатрии» (12—13 декабря 2013 г., Москва). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ФГБУ ЭНЦ, для того чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций будет рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы с целью удостовериться, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (A—D) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение

Несахарный диабет (НД) является гетерогенным клиническим синдромом, в основе которого лежат нарушения секреции антидиуретического гормона (АДГ) (центральный несахарный диабет, ЦНД), резистентность почек к действию АДГ (нефрогенный несахарный диабет, ННД) или избыточное потребление жидкости (первичная полидипсия, ПП). Несахарный диабет проявляется полиурией с низкой осмоляльностью мочи (менее 300 мОсм/кг), полидипсией (объем потребляемой жидкости > 2 л/м²/сут) и плохой прибавкой в весе.

Полиурией считается выделение мочи в объеме, превышающем 2 л/м²/сут, или приблизительно 150 мл/кг/сут для новорожденных, 100—110 мл/кг/сут для детей до 2 лет, 40—50 мл/кг/сут для детей более старшего возраста и взрослых (D).

Классификация несахарного диабета

Несахарный диабет классифицируется следующим образом.

1. Центральный несахарный диабет.

- Семейный:
 - ауtosомно-доминантный (мутации гена препро-аргинин-вазопрессина [prepro-AVP2]);
 - ауtosомно-рецессивный (синдром Вольфрама [несахарный диабет, сахарный диабет, атрофия зрительных нервов, глухота]);
 - анатомические дефекты среднего мозга (септооптическая дисплазия, голопрозэнцефалия).
- Приобретенный:
 - травмы (травма головы, нейрохирургические вмешательства);
 - опухоли (краниофарингиома, герминома, глиома, метастазы различных опухолей);
 - гранулематозное поражение ЦНС (туберкулез, саркоидоз, гистиоцитоз X, лимфоцитарный гипопизит);
 - инфекции (энцефалит, менингит, абсцесс ЦНС);
 - сосудистые патологии (кровоизлияние, гипоксия, серповидно-клеточная анемия).

2. Нефрогенный несахарный диабет.

- Семейный:
 - рецессивный X-сцепленный (мутации гена V_2 -рецептора вазопрессина);
 - ауtosомно-рецессивный (мутации гена *AQP2* [аквапорин-2]).
- Приобретенный:
 - метаболический (гипокалиемия, гиперкальциемия);
 - хроническая почечная недостаточность;
 - осмотический (сахарный диабет);
 - нефрокальциноз;
 - обструкция мочевыводящих путей;
 - поликистоз почек.

3. Первичная полидипсия:

- психогенная — компульсивное потребление жидкости;
- дипсогенная — понижение порога осморорецепторов для жажды.

Диагностика центрального несахарного диабета

На первом этапе проводится анализ жалоб, симптомов, данных анамнеза.

Симптомы

Основными симптомами НД являются постоянные полиурия и полидипсия (критерии полиурии см. выше). Имеет место ночная полиурия (что иногда расценивают как проявления энуреза), при недостаточном восполнении потерь жидкости отмечаются сухость кожных покровов и слизистых оболочек.

У маленьких детей может развиваться выраженная дегидратация, наблюдаются рвота при приеме пищи, запоры, повышение температуры тела, нарушения сна, раздражительность, плохая прибавка в росте и весе.

Если развитие НД обусловлено внутримозговой опухолью (герминомой, краниофарингиомой, глиомой и др.), у пациентов часто наблюдаются неврологические нарушения (головные боли, протозия, косоглазие, нарушение походки и др.), зрительные нарушения (снижение остроты и/или выпадение полей зрения, диплопия), симптомы, связанные с выпадением или гиперсекрецией тех или иных гормонов аденогипофиза.

Данные анамнеза

Возраст, в котором появились полидипсия и полиурия, а также характер потребления жидкости имеют большое значение для дальнейшего диагностического поиска.

При семейном ЦНД заболевание манифестирует обычно в возрасте от 1 до 6 лет. Как правило, в течение нескольких первых лет заболевания симптомы усиливаются (D).

При синдроме Вольфрама несахарный диабет в подавляющем большинстве случаев манифестирует после 10 лет, его появлению предшествует развитие сахарного диабета и атрофии зрительных нервов (D).

Характер приема жидкости

При несахарном диабете пациенты предпочитают пить холодную негазированную воду; для пациентов с несахарным диабетом невозможно долго обходиться без воды (ребенку требуется жидкость каждые 15—30 мин) независимо от степени занятости или увлеченности чем-либо (игра, занятия в школе, просмотр телевизора и т. д.).

При наличии соответствующих жалоб и симптомов переходят к следующему этапу диагностики несахарного диабета.

1. Необходимо подтвердить наличие полиурии; для этого проводится сбор суточной мочи и/или анализ мочи по Зимницкому с определением ее общего количества и осмоляльности/относительной плотности по порциям; одновременно с этим подсчитывают количество

выпитой за сутки жидкости (для оценки адекватности водного баланса).

2. Определяют осмоляльность плазмы.
3. При биохимическом анализе крови определяют: для исключения осмотического диуреза — уровни натрия (в т. ч. для выявления противопоказаний к проведению пробы с сухоядением или при невозможности определить осмоляльность плазмы), глюкозы, хлоридов, мочевины, креатинина; для исключения наиболее частых причин нефрогенного несахарного диабета (гиперкальциемия, гипокалиемия, обструктивная уропатия) — уровни общего и свободного кальция, калия, белка.

Далее для дифференциальной диагностики между несахарным диабетом и первичной полидипсией проводится проба с сухоядением. Она показана, если:

- имеется подтвержденная гипоосмотическая полиурия (осмоляльность мочи < 295 мОсм/кг и/или относительная плотность мочи менее 1005 во всех порциях анализа по Зимницкому);
- уровень натрия в плазме ≤ 143 ммоль/л;
- осмоляльность крови выше осмоляльности мочи.

Важно! Если уровень натрия превышает 143 ммоль/л, а также при наличии у пациента опухоли хиазмально-селлярной области или гистиоцитоза из клеток Лангерганса проба с сухоядением не проводится, поскольку она может привести к опасному для жизни состоянию вследствие быстрого развития обезвоживания и гипернатриемии (D).

Алгоритм проведения пробы с сухоядением:

- в течение ночи ребенок может потреблять столько жидкости, сколько ему нужно;
- в 8.00 утра пациента взвешивают, измеряют осмоляльность плазмы и уровень натрия в плазме, а также осмоляльность (или удельный вес) и объем мочи, после чего ребенок прекращает прием жидкостей; все, что ребенок ест во время пробы, не должно содержать много воды и легкоусвояемых углеводов (целесообразно употреблять вареные яйца, зерновой хлеб, нежирные сорта мяса и рыбы, отжатый творог);
- взвешивание ребенка, определение уровня натрия в плазме и ее осмоляльности, осмоляльности или относительной плотности мочи, температуры тела, оценку состояния слизистых оболочек, общего самочувствия ребенка необходимо проводить каждые 2 ч или чаще, в зависимости от состояния пациента;
- важно тщательно следить за тем, чтобы ребенок не пил в ходе проведения теста. Для большинства пациентов достаточно ограничить прием жидкости на 7—8 ч (или меньше); в случае первичной полидипсии тест может продолжаться до 12 ч (C).

Тест прекращается, если:

- вес пациента снижается на 3—5% от исходного;
- повышается температура тела;
- ухудшается общее состояние пациента;
- пациент больше не может переносить жажду;
- и/или уровень натрия плазмы превышает 143 ммоль/л;
- осмоляльность плазмы превышает 295 мОсм/кг;
- и/или осмоляльность мочи возрастает до нормальных значений;
- и/или разница между осмоляльностью мочи в двух последовательных пробах (либо при повышении уровня натрия в плазме на 3 ммоль/л) составляет менее 30 мОсм/кг.

При наличии у ребенка несахарного диабета осмоляльность мочи, несмотря на повышение осмоляльности плазмы и/или уровня натрия в плазме в результате обезвоживания, не превышает осмоляльности плазмы, т. е. 300 мОсм/кг. При этом к концу пробы могут наблюдаться сухость кожных покровов и слизистых, тахикардия, повышенная раздражительность. Если осмоляльность плазмы к концу пробы практически не изменяется, а осмоляльность мочи увеличивается до 600—700 мОсм/кг и более, несахарный диабет любого генеза можно исключить.

Для дифференциальной диагностики между нефрогенным и центральным несахарным диабетом в конце пробы пациенту вводят десмопрессин, 10 мкг интраназально, или 0,1 мг перорально, или 60 мкг сублингвально. Перед приемом десмопрессина пациента просят полностью опорожнить мочевой пузырь. Через 2 и 4 ч необходимо собрать мочу для определения ее объема и осмоляльности (или относительной плотности). Пациенту разрешается есть и пить, при этом объем выпиваемой жидкости не должен превышать объема мочи, выделенной за время проведения пробы с сухоядением. Повышение концентрации мочи более чем на 50% говорит о центральном характере НД, а менее чем на 50% — о нефрогенном НД (табл. 3). При выявлении у ребенка нефрогенного НД дальнейшее обследование и лечение проводится специалистами-нефрологами.

Появление полиурии и жажды сразу же или через короткое время после нейрохирургического вмешательства (по поводу краниофарингиомы, глиомы, герминомы и др.) указывает на развитие центрального несахарного диабета и не требует проведения вышеуказанных диагностических процедур.

Если диагностирован центральный НД, необходимы дальнейшие исследования для определения этиологии заболевания.

МРТ головного мозга, в первую очередь хиазмально-селлярной области, позволяет выявить наличие опухолевого образования, аномалий стебля/воронки гипофиза, анатомические дефекты среднего мозга.

Таблица 3. Показатели при проведении пробы с сухоядением и последующим введением десмопрессина

Осмоляльность мочи, мОсм/кг		Диагноз
После пробы с сухоядением	После применения десмопрессина	
< 300	> 750	ЦНД
< 300	< 300	ННД
> 750	—	ПП
300—750	< 750	? парциальный ЦНД
		? парциальный ННД
		? парциальная ПП

ННД — нефрогенный несахарный диабет; ПП — первичная полидипсия; ЦНД — центральный несахарный диабет.

В норме на сагиттальных T_1 -взвешенных изображениях нейрогипофиз визуализируется в виде гиперинтенсивного сигнала. Отсутствие сигнала от нейрогипофиза является отличительным признаком гипоталамо-нейрогипофизарных нарушений и может указывать на наличие ранней стадии опухолевого процесса.

При выявлении утолщения стебля гипофиза или воронки более 6 мм показано определение уровня опухолевых маркеров (β -ХГЧ, α -фето-протеин) для исключения герминативно-клеточной опухоли. Если уровни онкомаркеров не повышены, необходимо 1 раз в 6 мес (или при появлении новых симптомов) проводить повторную МРТ на протяжении 3 лет, а затем 1 раз в 12 мес на протяжении 3—4 лет. Наличие на МРТ признаков утолщения стебля гипофиза или воронки может быть признаком инфильтративных заболеваний (в первую очередь, гистиоцитоза из клеток Лангерганса) или герминомы; не исключено также наличие гипофизита/инфундибулита. В таких случаях целесообразно проводить периодическое гормональное обследование для оценки тропных функций аденогипофиза. Нередко симптомы ЦНД появляются за несколько лет до неврологических и других проявлений герминомы или гистиоцитоза (D).

Терапия центрального несахарного диабета

Основная цель при терапии несахарного диабета у детей — снижение объема выделяемой мочи и (в большинстве случаев) уменьшение жажды, что в свою очередь позволит ребенку вести нормальный образ жизни.

ни. Специфическая терапия несахарного диабета зависит от этиологии заболевания.

Для достижения этих целей необходимы:

- обеспечение свободного доступа ребенка к воде;
- оптимизация рациона с целью уменьшения объема выделяемой жидкости (преимущественно у детей с ННД);
- при ЦНД — назначение синтетического аналога АДГ десмопрессина;
- при ННД — назначение препаратов, усиливающих реабсорбцию воды в почках;
- терапия основного заболевания.

Дети с НД всегда должны иметь свободный доступ к воде. При этом длительный прием большого количества жидкости может привести к дискинезии желчевыводящих путей, опущению желудка, развитию синдрома раздраженного кишечника, а также гидронефроза.

В настоящее время при лечении ЦНД препаратом выбора является десмопрессин (1-дезамино-8-D-аргининвазопрессин) (С). Десмопрессин — это синтетический аналог АДГ, в котором дезаминирован цистеин в 1 положении и замещен на D-изомер аргинин в 8 положении. За счет этого десмопрессин оказывает более выраженный антидиуретический эффект и обладает большей продолжительностью действия по сравнению с АДГ. Одновременно с этим вазопрессорный эффект десмопрессина в 2000—3000 раз меньше, чем у АДГ.

Десмопрессин применяют интраназально, в форме спрея или капель; внутрь в виде таблеток; сублингвально в форме таблеток с лиофилизированной (мелт) субстанцией. Интраназальная форма препарата наиболее часто применяется во время операций, в послеоперационном периоде, при наличии у ребенка тошноты и/или рвоты, при резко выраженном нежелании принимать таблетированные препараты. Преимуществами таблетированных форм являются хорошая всасываемость, более широкие возможности изменения дозы, в большинстве случаев — хорошее соблюдение больными режима приема препарата. Кроме того, возможность давать десмопрессин в таблетках в очень маленьких дозах (до 0,025 мг на один прием) сводит к минимуму риск передозировки у детей 3—5 лет и у пациентов с низкой потребностью в заместительной терапии. В табл. 4 перечислены формы выпуска десмопрессина, указаны средние дозы препаратов и частота их приема.

Следует помнить, что длительность и сила действия препарата могут в значительной степени варьировать, поэтому частота его приема и доза подбираются индивидуально. У детей до 3 лет лекарственная терапия центрального НД в большинстве случаев не применяется из-за опасности передозировки десмопрессина с развитием гипонатриемии. Гипонатриемия приводит к гипоосмолярности внеклеточной жидкости и переходу воды в клетки, в том числе в клетки головного мозга.

Таблица 4. Формы выпуска десмопрессина, средние дозы препаратов и кратность их приема

Форма выпуска	Дозировка	Частота приема (в среднем)	Средняя суточная доза
Таблетки для приема внутрь	100 мкг (0,1 мг) 200 мкг (0,2 мг)	2—3 раза в сутки	100—300 мкг (0,1—0,3 мг)
Таблетки для сублингвального применения (лиофи- лизированная форма)	60 мкг 120 мкг 240 мкг	2—3 раза в сутки	60—180 мкг
Капли в нос	100 мкг на 1 дозу	1—2 раза в сутки	100—200 мкг
Назальный спрей	10 мкг на 1 дозу	1—2 раза в сутки	10—20 мкг

Как следствие, возможно развитие грозного осложнения — отека мозга (D).

У маленьких детей достаточно сложно контролировать количество выделяемой мочи, поэтому целесообразно ориентироваться на объем потребляемой жидкости и/или уровень натрия в сыворотке. При выраженных симптомах НД повышенная жажда и частое мочеиспускание негативно влияют на развитие и состояние маленького ребенка; в этих случаях возможно очень аккуратное применение препаратов десмопрессина под строгим контролем уровня натрия и/или осмоляльности сыворотки. Целесообразно использовать десмопрессин в виде назального спрея, при этом препарат разводят физиологическим раствором в соотношении 1:10. Разведенный препарат дают через рот 1—2 раза в сутки.

У детей с ЦНД старше 3 лет терапию препаратами десмопрессина начинают с небольших доз, постепенно увеличивая их по мере необходимости. Кроме того, при первоначальном подборе терапии каждую следующую дозу препарата рекомендуется вводить после 1—2 ч диуреза в объеме 4 мл/кг/ч, т. е. после того, как у ребенка в течение некоторого времени развивается обильное мочеиспускание; моча при этом становится светлой. Это способствует выведению осмотически свободной мочи и предотвращению развития гипонатриемии.

При назначении препаратов десмопрессина проводятся тщательный ежедневный учет и запись количества выпитой и выделенной жидкости; ежедневно определяются уровни электролитов (натрия, калия) в сыворотке; при повышенном или сниженном уровне натрия определения проводятся несколько раз в сутки (обычно 2—3 раза); для контроля водного баланса пациента ежедневно взвешивают. Все эти мероприятия проводятся до стабилизации состояния больного. В дальнейшем контрольные определения уровней электролитов и оценка водного баланса проводятся 1 раз в 3—6 мес. Важно объяснять пациентам и их родителям

важность контроля водного баланса. Для предотвращения возможной передозировки препарата дозу десмопрессина для длительной заместительной терапии следует подбирать таким образом, чтобы суточное количество выделенной жидкости несколько превышало нормальные значения суточного диуреза (в норме количество выделяемой мочи составляет 15—30 мл/кг/сут). В среднем суточный диурез у детей с ЦНД в возрасте до 4—5 лет должен быть не меньше 1000 мл, в возрасте до 10 лет — 1200—1500 мл, у детей более старшего возраста — 1800—2000 мл.

Особенно тщательный подход к заместительной терапии препаратами десмопрессина и подбору дозы препарата требуется у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу опухоли гипоталамо-гипофизарной области или травму головного мозга. В этих случаях НД может иметь различные варианты развития.

Послеоперационный НД может начинаться остро с полиурии, со спонтанным разрешением в течение нескольких дней. Выраженное интраоперационное повреждение или серьезная травма могут привести к развитию перманентного НД. Несахарный диабет может также иметь «трехфазное» течение: первая фаза полиурии, вызванная повреждением гипоталамо-гипофизарной области и снижением уровня секреции АДГ, длится от нескольких часов (12—36 ч) до нескольких суток. Затем наступает вторая фаза, длящаяся от 2 до 14 сут, т. н. «антидиуретическая» фаза, которая сопровождается неконтролируемым выделением АДГ из поврежденных нейронов. Затем следует третья фаза — фаза полиурии. Во время второй фазы важно не вызвать у пациента гипергидратации, что на фоне неадекватной секреции АДГ приводит к развитию гипонатриемии. У пациентов, перенесших нейрохирургическое вмешательство, независимо от характера течения ЦНД после операции (при условии проведения адекватной инфузионной терапии, введения препаратов десмопрессина), при уровне натрия в сыворотке ≤ 145 ммоль/л симптомы НД чаще всего спонтанно исчезают (как правило, через 3—6 мес после операции). Если у пациентов в послеоперационном периоде уровень натрия в сыворотке ≥ 145 ммоль/л, высока вероятность развития перманентного НД. Эти особенности течения ЦНД в послеоперационном периоде важно учитывать при подборе дозы десмопрессина. Важно предупреждать пациентов и/или их родителей о необходимости контроля за количеством выпитой и выделенной жидкости, отмены препарата при появлении отеков и/или изменений водного баланса с последующей консультацией у лечащего эндокринолога (D).

В ряде случаев после объемного хирургического вмешательства по поводу опухоли гипоталамо-гипофизарной области у пациентов наряду с полиурией, вызванной развитием ЦНД, наблюдается олиго- или адипсия. Сочетание полиурии с недостаточным поступлением жидкости в организм приводит к быстрому развитию гипернатриемии и гиперосмоляр-

ного состояния. Для предотвращения подобных осложнений проводится принудительное выпаивание таких пациентов (часто, но небольшими объемами воды — 50—100 мл); параллельно подбирается доза десмопрессина, при необходимости проводится соответствующая инфузионная терапия. Целью этих манипуляций являются достижение эуволемического состояния и нормализация уровня натрия в плазме. У этой группы пациентов в течение первых 4—6 мес после операции необходимо определять уровень натрия в сыворотке и/или осмоляльность плазмы 1 раз в 10—14 дней, с соответствующей коррекцией дозы десмопрессина.

Литература

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фофанова О. В. Диагностика и лечение несахарного диабета. Методические рекомендации. — М.: 2003.
2. Дедов И. И., Петеркова В. А. Несхарный диабет // В кн.: Руководство по детской эндокринологии. — М.: Универсум паблишинг, 2006; с. 107—116.
3. Дедов И. И., Петеркова В. А. Заболевания гипофиза // в кн.: Справочник детского эндокринолога. — М.: ЛитТерра, 2011; с. 27—30.
4. Дзеранова Л. К., Пигарова Е. А. Центральный несахарный диабет: современные аспекты диагностики и лечения. Лечащий врач 2006; № 10:42—47.
5. Di Iorgi N., Napoli F., Allegri A. et al. Diabetes insipidus — diagnosis and management. *Horm Res Paediatr* 2012; 77:69—84.
6. Fjellestad-Paulsen A., Tubiana-Rufi N., Harris A. et al. Central diabetes insipidus in children. Antidiuretic effect and pharmacokinetics of intranasal and peroral 1-deamino-8-D-arginine vasopressin. *Acta Endocrinol* 1987; 115:307—312.
7. Kristof R., Rother M., Neuloh G. Incidence, clinical manifestations, and course of water and electrolyte metabolism disturbances following transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a prospective observational study. *J Neurosurg* 2009; 111:555—562.
8. Mishra G., Chandrashekhar S. Management of Diabetes Insipidus in Children. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 15:180—187.
9. Oiso Y., Robertson G. L., Norgaard J. P. et al. Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3958—3967.
10. Rizzo V., Albanese A., Stanhope R. Morbidity and mortality associated with vasopressin replacement therapy in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14:861—867.
11. Saborio P., Tipton G. A., Chan J. C. Diabetes insipidus. *Pediatr Rev* 2000; 21:122—129.
12. Shapiro M., Weiss J. P. Diabetes insipidus; a review. *J Diabetes Metab* 2012; S6.
13. Sigounas D., Sharpless J., Cheng D. et al. Predictors and incidence of central diabetes insipidus after endoscopic pituitary surgery. *Neurosurgery*. 2008; 62:71—78.

Федеральные
клинические
рекомендации
(протоколы)
по диагностике
и лечению
ожирения
у детей и подростков

Список сокращений

АД	— артериальное давление
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АлАТ	— аланинаминотрансфераза
АсАТ	— аспаратаминотрансфераза
ИМТ	— индекс массы тела
ИР	— инсулинорезистентность
КТ	— компьютерная томография
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЛФК	— лечебная физкультура
МКБ	— международная классификация болезней
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НАЖБП	— неалкогольная жировая болезнь печени
ОГТТ	— оральный тест на толерантность к глюкозе
ПТГ	— паратиреоидный гормон
СД	— сахарный диабет
СТГ	— соматотропный гормон
ТТГ	— тиреотропный гормон
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ЭКГ	— электрокардиография
ЭхоКГ	— эхокардиография
SDS	— коэффициент стандартного отклонения (standard deviation score)
T ₃	— трийодтиронин
T ₄	— тироксин

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровень	Описание
Сила рекомендации	
A	Сильные аргументы за применение этого метода
B	Убедительные аргументы за применение этого метода
C	Слабые аргументы за применение этого метода
D	Слабые аргументы против применения этого метода
E	Сильные аргументы против применения этого метода
Уровень доказательности	
I	Подтверждено более чем одним рандомизированным контролируемым исследованием
II	Подтверждено более чем одним нерандомизированным клиническим исследованием либо несколькими аналитическими исследованиями более чем из одного центра
III	Подтверждено мнением экспертов, клиническим опытом, описательными исследованиями, экспертными комиссиями

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации возможных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т. е. по меньшей мере двумя членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Индикаторы надлежащей практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая надлежащая практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методов валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия будет также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения пациентов.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были в предварительной версии представлены для дискуссии на Конгрессе эндокринологов 20—22 мая 2013 г. (Москва), на конференции детских эндокринологов 22—23 июня 2013 г. (Архангельск). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ЭНЦ для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы с целью удостовериться, что все замечания и комментарии экспертов приняты во

внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (А—Е, I—III) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение

Ожирение — это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме (В. А. Петеркова, О. В. Васюкова, 2013, в печати).

Эпидемиология

В последние десятилетия избыточная масса тела и ожирение стали одной из важнейших проблем для жителей большинства стран мира. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более миллиарда человек на планете имеют лишний вес, зарегистрировано более 300 млн больных ожирением. Избыточной массой тела характеризуются 30 млн детей и подростков, и 15 млн страдают ожирением [1].

Рост числа детей с ожирением и избыточной массой тела происходит также и в России. По данным эпидемиологических исследований, в Российской Федерации распространенность избыточной массы тела у детей в разных регионах колеблется от 5,5 до 11,8%, а ожирением страдают около 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% городских детей [2]. Детское ожирение влечет за собой как краткосрочные, так и долгосрочные неблагоприятные последствия для физического и психосоциального здоровья и во многом является фактором риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, ортопедических проблем и психических расстройств [3].

Критерии диагноза

Поскольку непосредственно оценить количество жировой ткани в организме сложно, наиболее информативным является определение индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста человека, выраженному в метрах. Доказано, что ИМТ коррелирует с количеством жировой ткани в организме как у взрослых, так и у детей.

Согласно критериям ВОЗ, у взрослых нормальной массе тела соответствует ИМТ 18,5—24,9, ИМТ 25—29,9 — избыточному весу, а ожирение диагностируется при ИМТ выше 30.

Критерии избыточной массы тела и ожирения у детей определяются по данным перцентильных таблиц или стандартных отклонений ИМТ (SDS — standard deviation score). В них учитываются не только рост и вес, но также пол и возраст ребенка. Это связано с тем, что значение ИМТ у детей по мере развития ребенка меняется: высокое в первый год жизни, затем оно снижается в период раннего детства (2—5 лет) и постепенно увеличивается в период полового развития, что в целом отражает изменения в количестве жировой ткани в организме.

Данные нормативы объединяются общим принципом: перцентили должны быть симметричны относительно медианы (50-й перцентиль). ВОЗ пользуется стандартными отклонениями -1 , -2 , -3 SDS, медиана и $+1$, $+2$, $+3$ SDS.

С учетом рекомендаций ВОЗ ожирение у детей и подростков следует определять как $+2,0$ SDS ИМТ, а избыточную массу тела от $+1,0$ до $+2,0$ SDS ИМТ (AI).

На сайте ВОЗ представлены новые нормативные значения роста и веса для детей в виде таблиц и кривых: для возраста 0—5 лет (<http://who.int/childgrowth/standards/ru>) и для возраста 5—19 лет (http://who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en); см. также рис. 1—4.

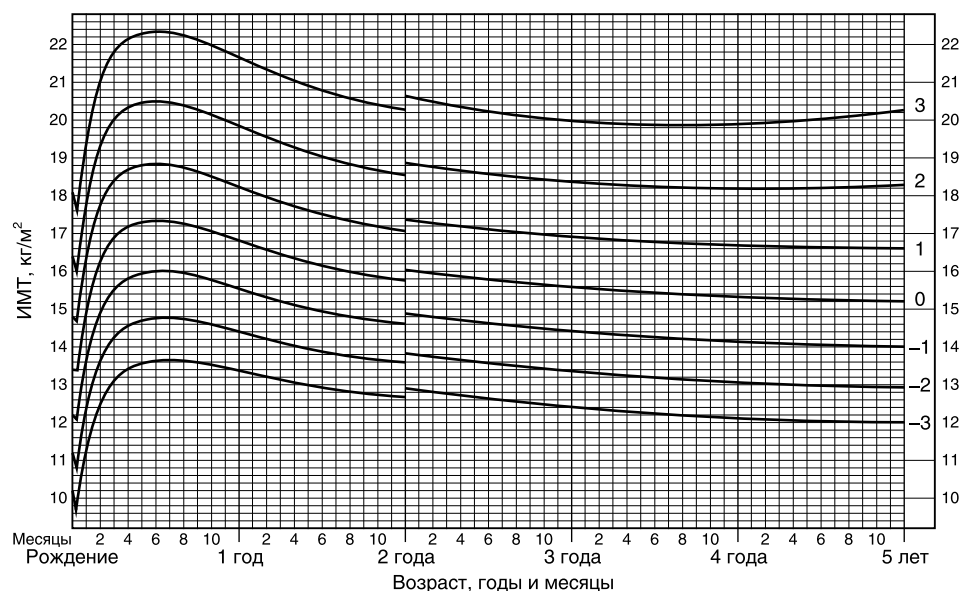


Рисунок 1. ИМТ в зависимости от возраста (z-критерии): мальчики от рождения до 5 лет.

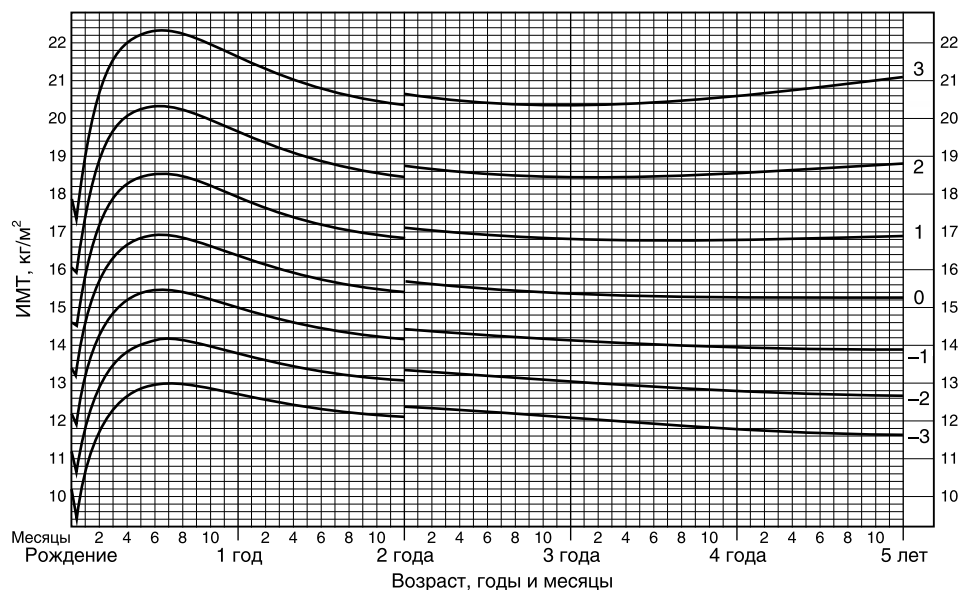


Рисунок 2. ИМТ в зависимости от возраста (z-критерии): девочки от рождения до 5 лет.

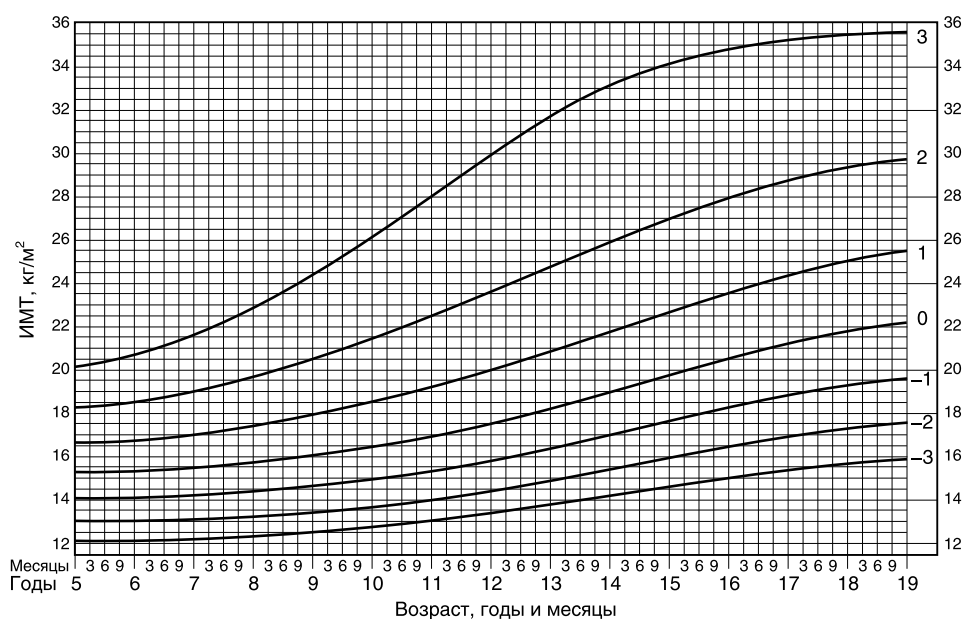


Рисунок 3. ИМТ в зависимости от возраста (z-критерии): мальчики в возрасте 5—19 лет.

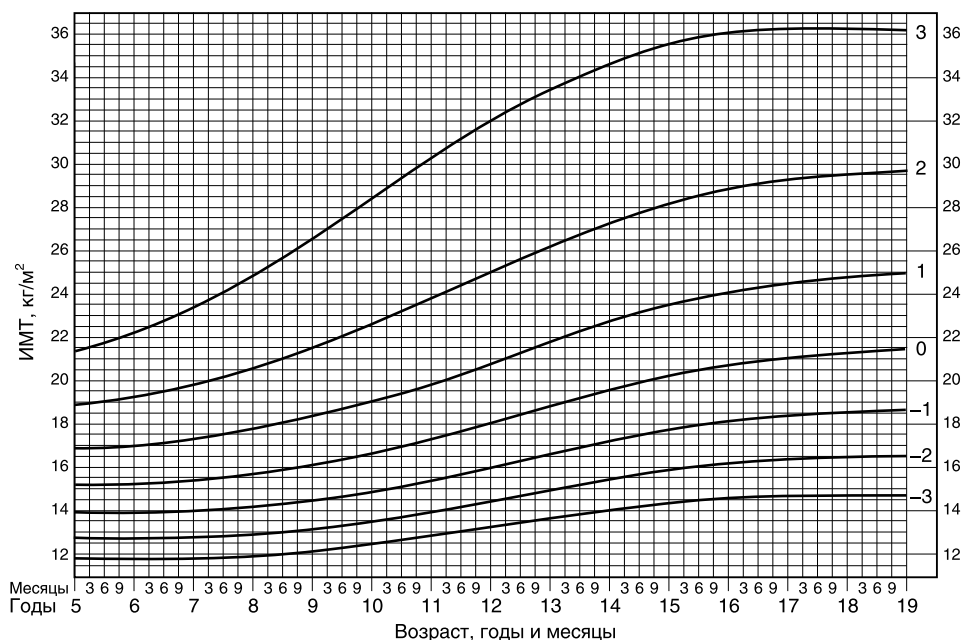


Рисунок 7.4. ИМТ в зависимости от возраста (z-критерии): девочки в возрасте 5—19 лет.

Классификация

Классификация ожирения, разработанная В. А. Петерковой и О. В. Васюковой (Петеркова В. А., Васюкова О. В., 2013, в печати), строится следующим образом.

1. По этиологии:

- простое (конституционально-экзогенное, идиопатическое) — ожирение, связанное с избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенности;
- гипоталамическое — ожирение, связанное с наличием и лечением опухолей гипоталамуса и ствола мозга, лучевой терапией опухолей головного мозга и гемобластозов, травмой черепа или инсультом;
- ожирение при нейроэндокринных заболеваниях (гиперкортицизме, гипотиреозе и др.);
- ожирение ятрогенное (вызванное длительным приемом глюкокортикоидов, антидепрессантов и других препаратов);
- моногенное ожирение — вследствие мутаций генов лептина, рецептора лептина, рецепторов меланокортинов 3-го и 4-го типа, проопиомеланокортина, проконвертазы 1-го типа, рецептора нейротрофического фактора — тропомиозин-связанной киназы В);

- синдромальное ожирение (при хромосомных и других генетических синдромах — Прадера—Вилли, хрупкой X-хромосомы, Альстрема, Кохена, Дауна, при псевдогипопаратиреозе и др.; см. табл. 2).

Таблица 2. Синдромы, характеризующиеся развитием ожирения (Farooqi S., O'Rahilly S., 2006)

Название синдрома	Характер ожирения	Клинические особенности	Генетический дефект
Остеодистрофия Олбрайта (псевдо-гипопаратиреоз типа 1А)	Умеренное	Низкий рост, сниженный интеллект, укорочение 4 и 5 карпальных и метакарпальных костей, гипокальциемия, гиперфосфатемия	<i>GNAS1</i> , 20q13.2
Лоуренса—Муна—Барде—Бидля	«С первых шагов»	Сниженный интеллект, дистрофия сетчатки, полидактилия, поликистоз почек, гипогонадизм, низкий рост	<i>BBS1</i> , 11q13. <i>BBS2</i> , 16q21. Ген не известен, 3p13. <i>BBS4</i> , 15q22. Ген не известен, 2q31. <i>BBS6 (MKKS)</i> , 20p12
Синдром хрупкой X-хромосомы	Раннее начало	Сниженный интеллект, макроорхидизм, выступающая нижняя челюсть, высокий голос	<i>FMRI</i> , Xq27.3
Альстрема синдром	С детства	Тугоухость, дегенерация сетчатки, сахарный диабет	<i>ALMS1</i> , 2p 13
Боресона—Форсмана—Лемана	С 6—7 лет, умеренное	Артериальная гипотония, задержка развития, сниженный интеллект, гипогонадизм, гинекомастия	<i>PHF6</i> , Xq26—27
Киллиана (Течлера—Николя) синдром	С первых лет	Задержка развития, гипотония, судороги	12pXXXX, мозаицизм 12p
Кохена синдром	С 8—10 лет, умеренное	Микроцефалия, артериальная гипотония, дистрофия сетчатки, выступающие передние зубы	<i>COH1</i> , 8q22—q23
Карпентера синдром	После 12 лет	«Башенная» форма черепа, синдактилия, полидактилия, гипогонадизм, сниженный интеллект	Ген не известен
Прадера—Вилли синдром	С первых лет, полифагия	Мышечная гипотония, задержка развития, сниженный интеллект, гипогонадизм	Ген не известен, 15q1—q13
Дауна синдром	С 12—14 лет, равномерное	Сниженный интеллект, пороки сердца, артериальная гипотония	21 XXX

2. По наличию осложнений и коморбидных состояний:

- нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак, инсулинорезистентность);
- неалкогольная жировая болезнь печени (жировой гепатоз и стеатогепатит как наиболее часто встречающиеся у детей состояния);
- дислипидемия;
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет типа 2;
- задержка полового развития (и относительный дефицит андрогенов);
- ускоренное половое развитие;
- гинекомастия;
- синдром гиперандрогении;
- синдром апноэ;
- нарушения опорно-двигательной системы (болезнь Блаунта, остеоартрит, спондилолистез и др.);
- желчнокаменная болезнь.

3. По степени ожирения:

- SDS ИМТ 2,0—2,5 — I степень;
- SDS ИМТ 2,6—3,0 — II степень;
- SDS ИМТ 3,1—3,9 — III степень;
- SDS ИМТ $\geq 4,0$ — морбидное.

Шифры МКБ

(Е 66.0) Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов

(Е 66.1) Ожирение, вызванное приемом лекарственных средств

(Е 66.2) Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией

(Е 66.8) Другие формы ожирения

(Е 66.9) Ожирение неуточненное

(Е 67) Другие виды избыточности питания

(Е 67.8) Другие уточненные формы избыточности питания

(Е 68) Последствия избыточности питания

Примеры формулировки диагноза с учетом шифра по МКБ

- (Е 66.0) Конституционально-экзогенное ожирение III степени (SDS ИМТ = 3,26). Дислипидемия. Нарушение толерантности к глюкозе.
- (Е 89.3) Краниофарингиома, состояние после удаления. Гипоталамическое морбидное ожирение (SDS ИМТ = 4,2). Гипопитуитаризм.
- (Е 66.8) Моногенное ожирение, обусловленное дефицитом проопиомеланокортина II степени (SDS ИМТ = 2,8). Вторичная надпочечниковая недостаточность.
- (Е 67.8) Синдром Прадера—Вилли: ожирение III степени (SDS ИМТ = 3,7), задержка психомоторного развития. Состояние после орхидопексии (05.2013). Дислипидемия.

План обследования пациента с ожирением

Анамнез

Выясняют вес при рождении, возраст, в котором началось развитие ожирения, психомоторное развитие, наследственный анамнез по ожирению (включая рост и вес родителей), сахарному диабету типа 2 и сердечно-сосудистым заболеваниям, динамику роста, наличие неврологических жалоб (головные боли, нарушение зрения).

Данные осмотра

Измеряют рост, вес, окружность талии, рассчитывают SDS ИМТ, определяют характер распределения подкожной жировой клетчатки, измеряют артериальное давление (АД), оценивают наличие и характер стрий, наличие фолликулярного кератоза, acanthosis nigricans, андрогензависимой дермопатии (у девочек — гирсутизм, акне, жирная себорея), определяют стадию полового развития, специфические фенотипические особенности (характерные для синдромальных форм ожирения).

Лабораторная диагностика (АИ)

Биохимический анализ крови

Всем больным проводят биохимический анализ крови, включающий липидограмму, определение активности печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ).

Критерии дислипидемии (о дислипидемии говорят при наличии 2 и более критериев):

- уровень холестерина $\geq 5,2$ ммоль/л;
- уровень триглицеридов $> 1,3$ ммоль/л (для детей до 10 лет); $\geq 1,7$ ммоль/л (для детей старше 10 лет);
- уровень ЛПВП $\leq 0,9$ ммоль/л (мальчики) и $\leq 1,03$ ммоль/л (девочки);
- уровень ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л.

Определение активности АлАТ и АсАТ в сочетании с УЗИ печени показано всем больным ожирением для выявления неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Жировой гепатоз имеется у 25—45% подростков с ожирением; при длительном ожирении с течением времени может прогрессировать и поражение печени: стеатогепатит, фиброз, цирроз. В США неалкогольная жировая болезнь печени — наиболее частая причина развития цирроза у подростков и самая частая причина трансплантации печени у взрослых [4].

Активность АЛАТ, превышающая верхнюю границу нормы, установленной для данной лаборатории, у детей с признаками НАЖБП по УЗИ в отсутствие других причин синдрома цитолиза (вирусные, метаболические поражения печени и др.) расценивается как проявление стеатогепатита [5]. В сомнительных случаях достоверная диагностика неалкогольного стеатогепатита возможна только после морфологического исследования ткани печени.

Тест на толерантность к глюкозе

Всем больным проводят также стандартный пероральный тест на толерантность к глюкозе (оральный глюкозотолерантный тест, ОГТТ), в ходе которого определяют уровень глюкозы в плазме натощак и через 2 ч после приема глюкозы (АП).

Условия проведения теста: утром натощак, после 8—14 ч голодания, пациент выпивает раствор глюкозы из расчета 1,75 г/кг, но не более 75 г, разведенной в 250 мл воды. В течение трех дней перед проведением пробы пациенту рекомендуется диета с содержанием углеводов не менее 250—300 г/сут и обычная физическая активность.

Оценка результатов теста:

- нормогликемия — уровень глюкозы натощак менее 5,6 ммоль/л, уровень глюкозы через 2 ч менее 7,8 ммоль/л;
- нарушение гликемии натощак — уровень глюкозы натощак 5,6—6,9 ммоль/л;
- нарушение толерантности к глюкозе — уровень глюкозы через 2 ч составляет 7,8—11,1 ммоль/л.

Диагноз СД типа 2 у детей выставляется, если:

- 1) уровень глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л либо уровень глюкозы через 2 ч $\geq 11,1$ ммоль/л;
- 2) имеются классические симптомы сахарного диабета (полиурия, полидипсия, необъяснимое снижение веса) в сочетании с уровнем глюкозы в плазме при случайном определении $\geq 11,1$ ммоль/л; случайным считается измерение уровня глюкозы в любое время дня без взаимосвязи со временем приема пищи.

Согласно эпидемиологическим исследованиям, лица с нарушением гликемии натощак и нарушением толерантности к глюкозе составляют группу риска по развитию сахарного диабета, а данные нарушения углеводного обмена расцениваются как «предиабет» [6—8].

Инсулинорезистентность (ИР) — нарушение реакции на инсулин инсулинчувствительных тканей на пре-, пост- и рецепторном уровнях, приводящее к хроническим метаболическим изменениям и сопровождающееся на первых этапах компенсаторной гиперинсулинемией.

«Золотым стандартом» диагностики ИР являются эугликемический и гипергликемический клэмп, а также внутривенный тест на толерант-

ность к глюкозе с частыми заборами крови, оцениваемый с помощью минимальной модели Бергмана. К сожалению, эти тесты неприменимы в повседневной практике, так как они инвазивны, весьма продолжительны и дороги, требуют специально обученного медицинского персонала и сложной статистической обработки результатов.

В повседневной практике для оценки инсулинорезистентности при ожирении у детей и подростков наибольшей диагностической значимостью обладают уровень инсулина при стимулированном выбросе и значение индекса Matsuda, определяемые по данным ОГТТ.

Тест проводится согласно описанной выше методике. Для уменьшения инвазивности исследования и снижения риска гемолиза предпочтительна установка внутривенного катетера. Измерение концентраций иммунореактивного инсулина и глюкозы в плазме проводится натощак, а также через 30, 60, 90 и 120 минут после нагрузки глюкозой с расчетом индекса Matsuda:

$$\text{Индекс Matsuda} = 10\,000 / \sqrt{(\text{ИРИ}_0 \times \text{Гл}_0 \times \text{ИРИ}_{\text{сред}} \times \text{Гл}_{\text{сред}})},$$

где ИРИ — концентрация иммунореактивного инсулина, мкЕд/мл; Гл — уровень глюкозы, мг/%; ИРИ₀, Гл₀ — уровни инсулина и глюкозы натощак; ИРИ_{сред}, Гл_{сред} — средние уровни инсулина и глюкозы при проведении ОГТТ [9]. Значения индекса ниже 2,6 свидетельствуют о наличии инсулинорезистентности [10, 11].

Следует отметить, что ввиду спорности метода оценки ИР, а также отсутствия на сегодняшний день официально одобренной медикаментозной терапии данного состояния оценка инсулинорезистентности проводится по показаниям и не является обязательной в рутинной практике. К показаниям для проведения ОГТТ с оценкой ИР можно отнести наличие у пациента ранее выявленных нарушений углеводного обмена, отягощенный семейный анамнез (по СД типа 2, гиперандрогении и др.), наличие объективных маркеров (acanthosis nigricans и др.).

Гормональные исследования

По показаниям проводятся также другие гормональные исследования (АИ):

- определение уровней тиреоидных гормонов (ТТГ, свободный Т₄) при подозрении на гипотиреоз;
- определение уровней кортизола и АКТГ, лептина при подозрении на моногенное ожирение;
- оценка секреции кортизола и АКТГ (суточный ритм, сбор суточной мочи на кортизол, проба с дексаметазоном) для исключения гиперкортицизма;
- определение уровней ПТГ, проинсулина при подозрении на синдромальные формы ожирения — псевдогипопаратиреоз, дефицит проконвертазы 1-го типа;

- определение уровня ИФР-1 при подозрении на гипоталамическое ожирение;
- оценка уровня пролактина при гипоталамическом ожирении, гинекомастии у мальчиков, дисменорее у девочек;
- определение уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, антимюллерова гормона при синдроме гиперандрогении, дисменорее у девочек и нарушениях полового развития у мальчиков;
- стимуляционные пробы на выброс СТГ — по показаниям, при подозрении на гипоталамическое ожирение;
- уровень альдостерона, активность ренина плазмы, содержание метанефринов и норметанефринов в суточной моче и др. для уточнения генеза впервые выявленной при обследовании пациента с ожирением артериальной гипертензии, в зависимости от клинических проявлений.

Оценка уровня артериального давления

Проводится всем больным согласно «Рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков», разработанным экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России. При оценке АД учитываются возраст, пол и рост ребенка. Следует отметить что для диагностики наличия артериальной гипертензии, выявленной при обычном измерении, предпочтительно проведение суточного мониторинга АД.

Оценка Дневника питания и двигательной активности (VII)

Дневник питания — это тетрадь (блокнот, файл в компьютере, телефоне), где пациент (или его родители) записывает все, съеденное и выпитое за день (в ложках, чашках, граммах), с указанием времени приема пищи, а также с пометкой, почему он это съел (испытывал чувство голода, нервничал, «за компанию» с друзьями, от «ничегонеделания» и т. д.). Это позволяет получить подробную исходную информацию о количестве и качестве пищи для составления персонифицированной диеты, а также контролировать и при необходимости корректировать рекомендации по питанию в процессе снижения веса.

В ряде случаев заполнение Дневника питания позволяет выявлять эмоциональные нарушения, что требует дополнительной помощи родителей и врача-психолога.

Инструментальные исследования

Биоимпедансометрия

Исходно проводится всем, а также для мониторингования.

Биоимпедансометрия — метод исследования состава тела, основанный на измерении электрического сопротивления тканей (импеданса) при прохождении через них низкоинтенсивного электрического тока. Прибор анализирует состав тела (количество жировой массы, безжировой массы, водного компонента), учитывая вес, рост, возраст, пол, телосложение человека. Биоимпедансометрия — недорогой и неинвазивный метод, хотя его точность остается предметом обсуждения. Для получения максимально точного результата биоимпедансометрию рекомендуется выполнять натощак, через 2 ч и более после приема жидкости, в состоянии покоя.

При первичном исследовании биоимпедансометрия позволяет разработать индивидуальные рекомендации по виду и интенсивности спортивных нагрузок, которые предпочтительны для достижения максимально полезного результата. Проведение исследования в динамике (например, с интервалами в 3—4 недели) позволяет контролировать эффективность терапии и определять, за счет чего происходит изменение веса — уменьшения жировой массы или просто количества воды в организме, а также оценивать изменение количества мышечной массы.

Другие методы оценки состава тела (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, КТ, МРТ) также позволяют оценить количество висцеральной жировой ткани, но являются менее доступными в связи с высокой стоимостью и большой длительностью исследования.

Другие инструментальные исследования

1. УЗИ брюшной полости — всем.
2. ЭКГ, ЭхоКГ — по показаниям.
3. Полисомнография — при морбидных формах ожирения, наличии жалоб на ночной храп, апноэ во сне, выраженную дневную сонливость.
4. МРТ головного мозга — при подозрении на гипоталамическое ожирение.
5. Оценка основного обмена (метаболографы) — по показаниям, в специализированных центрах, для персонализации диетотерапии.
6. Рентгенография кистей рук — по показаниям.
7. Офтальмологическое обследование — по показаниям, при подозрении на наличие артериальной гипертензии, гипоталамического ожирения, некоторых синдромальных форм ожирения.

Молекулярно–генетические исследования

Молекулярно-генетические исследования (определение кариотипа, поиск мутаций определенных генов) проводятся при подозрении на моногенное ожирение и синдромальные формы.

Особенностью **синдромальных форм** ожирения является наличие выраженной неврологической симптоматики — задержка психомоторного развития, сниженный интеллект и др (см. табл. 2). В данном случае желательны консультация генетика, проведение генетических исследований с учетом клинической картины и фенотипических особенностей (АП).

Моногенные формы ожирения отличаются ранним дебютом (с первых месяцев жизни), полифагией с развитием выраженного, нередко морбидного ожирения к возрасту 3—5 лет. Следует отметить, что самой частой из всех моногенных форм является ожирение, вызванное **мутацией гена рецептора меланокортинов 4-го типа (MC4R)**, что клинически характеризуется сочетанием раннего морбидного ожирения на фоне полифагии с высокорослостью. В связи с этим при наличии у ребенка до 3 лет выраженного ожирения показано исследование гена *MC4R*. Однако следует отметить, что частота встречаемости даже данной «самой частой» формы составляет не более 0,5—4%. Специфическая терапия разработана только для моногенной формы ожирения, обусловленной дефицитом лептина (препарат — рекомбинантный генноинженерный лептин для п/к инъекций, в Российской Федерации не зарегистрирован).

Консультации специалистов

Проводятся консультации специалистов: диетолога, врача ЛФК, психолога, по показаниям — невропатолога, кардиолога, отоларинголога, гастроэнтеролога, гинеколога, генетика.

Лечение

Основу терапии ожирения составляет комплекс мероприятий, включающих коррекцию пищевого поведения, диетотерапию и адекватные физические нагрузки — **мотивационное обучение с привлечением родителей и семьи (Школа ожирения)** (АП).

Меры по изменению образа жизни

Недавние метаанализы показали, что клинические меры, основанные на программах, направленных на изменение образа жизни, позволяют добиться снижения ИМТ, оцениваемого в педиатрической практике в стандартных отклонениях (SDS), не более чем на 0,03—0,05 SDS ИМТ в течение примерно 1 года наблюдения [12, 13, 14].

Диетотерапия — стол № 8 по Певзнеру.

Физическая нагрузка. Согласно рекомендациям ВОЗ, адекватная физическая активность для детей и подростков в возрасте 5—17 лет подразумевает ежедневные занятия продолжительностью не менее 60 мин. Физическая активность свыше 60 мин в день дает дополнительные преимущества для здоровья. Для снижения веса большая часть ежедневной физической активности должна быть посвящена аэробике. Под физической активностью понимаются игры, состязания, занятия спортом, поездки, оздоровительные мероприятия, физкультура или плановые упражнения в семье, школе и по месту жительства [15].

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия ожирения у подростков ограничена (ВП).

Единственный препарат, разрешенный для лечения ожирения у детей старше 12 лет в мире и Российской Федерации, — это **орлистат**. Орлистат является ингибитором желудочной и панкреатической липаз, которые участвуют в гидролизе триглицеридов и необходимы для всасывания жиров в тонком кишечнике. В результате действия препарата нарушается расщепление пищевых жиров и уменьшается их всасывание. После отмены препарата его действие быстро прекращается, а активность липаз восстанавливается. Эффективность орлистата в комплексной терапии ожирения у подростков оценена в контролируемых клинических исследованиях, согласно которым средняя динамика веса в группе, получавшей орлистат, составила от +0,53 кг (12 мес терапии, 12 мес наблюдения, 539 пациентов) [16] до –6,9 кг (6 мес терапии, 60 пациентов) [17]. Орлистат назначается по 1 капсуле (120 мг) перед основными приемами пищи, максимальная суточная доза составляет 360 мг (по 1 капсуле 3 раза в сутки). Длительность лечения может составлять от 3 до 12 мес; при назначении препарата дольше 3 мес к терапии рекомендовано добавлять поливитаминные комплексы, учитывая возможный риск снижения уровня жирорастворимых витаминов в сыворотке.

Применение препаратов **метформина** в педиатрической практике разрешено у детей старше 10 лет с установленным диагнозом сахарного диабета типа 2.

Использование препаратов **октреотида**, **лептина**, **гормона роста** ограничено рамками клинических и научных исследований и не может быть рекомендовано для применения в общей практике.

Применение **сибутрамина** запрещено во всем мире в связи с выявленными опасными для жизни побочными эффектами.

Исследования последних лет показывают, что мероприятия по борьбе с ожирением у детей и подростков, направленные на изменение образа жизни, включающие мотивационное обучение пациентов и их ро-

дителей, а также медикаментозную терапию, обладают краткосрочной эффективностью. В связи с этим лечение ожирения у детей и подростков должно быть длительным.

Бариатрическая хирургия

Бариатрическая хирургия как способ лечения морбидных осложненных форм ожирения у подростков применяется в некоторых странах мира (ВШП). Основные условия для проведения бариатрических вмешательств следующие.

1. Достигнутый конечный рост ребенка, стадия полового развития 4 или 5 по Таннеру.
2. Наличие морбидного осложненного ожирения (сахарный диабет типа 2, обструктивное апноэ во сне, артериальная гипертензия высокого риска и др.).
3. Низкая эффективность предыдущего консервативного лечения длительностью не менее 6 мес.
4. Адекватный психический (отсутствие психических заболеваний, включая нарушения пищевого поведения, а также отсутствие синдромальных форм ожирения, сопровождающихся сниженным интеллектом) и социальный статус пациента (наличие родителей, семьи).
5. Высокая степень мотивации пациента и его родителей — четкое понимание необходимости пожизненного соблюдения диеты и заместительной терапии витаминами после операции.
6. Для девушек — отказ от беременности на срок не менее 1 года после бариатрического вмешательства.
7. Наличие доступного для пациента специализированного центра с возможностью длительного наблюдения [18, 19].

Согласно результатам международных клинических исследований, бариатрическая хирургия у детей и подростков в сравнении со взрослыми чаще дает послеоперационные осложнения, характеризуется низкой приверженностью к лечению в послеоперационном периоде, высокой долей рецидивов набора веса.

В Российской Федерации проведение бариатрических операций для лечения ожирения у лиц младше 18 лет не разрешено.

Критерии эффективности терапии

Критериями эффективности терапии ожирения у детей и подростков являются:

- в краткосрочной перспективе — удержание значения SDS ИМТ в течение 6—12 мес наблюдения;

- в долгосрочной перспективе — уменьшение величины SDS ИМТ, достижение «избыточной массы тела» и «нормальной массы тела».

Ведение пациентов

В условиях стационара: первичное и мониторинговое комплексное обследование (скрининг метаболических, сердечно-сосудистых и других осложнений), обучение в Школе ожирения, лечение (диетотерапия и ЛФК).

В амбулаторно-поликлинических условиях: в первый год наблюдения обследование 1 раз в 3 мес, далее 1 раз в 6 мес:

- контроль роста, веса, измерение SDS ИМТ, окружности талии, АД, проведение биоимпедансометрии, биохимический анализ крови, анализ Дневника питания и физической активности, занятия с психологом, диетологом, врачом ЛФК;
- ОГТТ — 1 раз в год при исходной нормогликемии, 2 раза в год при нарушениях углеводного обмена;
- исследование липидограммы крови — 2—3 раза в год;
- ЭКГ, ЭхоКГ, суточный мониторинг АД — 1—2 раза в год;
- УЗИ брюшной полости — 1—2 раза в год;
- УЗИ малого таза — 1—2 раза в год по показаниям;
- рентгенография кистей рук — по показаниям.

Профилактика ожирения

1. Выявление детей с ИМТ более 1,0 SDS в возрасте 2—9 лет.
2. Обучение родителей вместе с детьми.
3. Грудное вскармливание минимум до 6 мес и обучение беременных.
4. Занятия по питанию и физической активности в школе.

Литература

1. Mladovsky P., Allin S., Masseria C. et al. Health in the European Union. Trends and analysis. — Copenhagen: WHO Regional office for Europe, 2009.
2. Петеркова В. А., Ремизов О. В. Ожирение в детском возрасте // В кн.: Ожирение. — М., 2004; с. 312—328.
3. Prevention and treatment of pediatric obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline based on expert opinion. JCEM 2008; 93:4576—4599.
4. Giorgio V., Graziano F., Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. BMC Pediatr 2013; 13:40.
5. Molleston J. P., Schwimmer J. B., Yates K. P. et al. NASH Clinical Research Network. Histological Abnormalities in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Normal or Mildly Elevated Alanine Aminotransferase Levels. J Pediatr 2014; 164:707—713.

6. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23:381—389.
7. Rosenbloom A. L., Silverstein J. H., Amemiya S. et al. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatric Diabetes* 2008; 9:512—526.
8. Drake A. J., Smith A., Betts P. R. et al. Type 2 diabetes in obese white children. *Arch Dis Child* 2002; 86:207—208.
9. Matsuda M., DeFronzo R. A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999; 22:1462—1470.
10. Васюкова О. В. Инсулин, лептин, липиды и периферические ростовые факторы при ожирении у детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. — М.: 2006.
11. Yeckel C. W., Weiss R., Dziura J. et al. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1096—1101.
12. Luttikhuis H. O., Baur L., Jansen H. et al. Interventions for treating obesity in children (Review). *The Cochrane Library* 2009; Issue 1.
13. Wilfley D. E., Tibbs T. L., Van Buren D. J. et al. Lifestyle interventions in the treatment of childhood overweight: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Health Psychol* 2007; 26:521—532.
14. McGovern L., Johnson J. N., Paulo R. et al. Clinical review: treatment of pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4600—4605.
15. Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья. — Geneva, WHO, 2010.
16. Chanoine J. P., Hampl S., Jensen C. et al. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:2873—2883.
17. Мельниченко Г. А., Петеркова В. А., Савельева Л. В. и др. Оценка эффективности применения Ксеникала в комплексной терапии ожирения у подростков с метаболическим синдромом. *Ожирение и метаболизм* 2012; № 4:36—42.
18. August G. P., Caprio S., Fennoy I. et al. Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4576—4599.
19. International Pediatric Endosurgery Group Standards and Safety Committee. IPEG guidelines for surgical treatment of extremely obese adolescents. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2008; 18:14—16.
20. Farooqi S., O'Rahilly S. Genetics of Obesity in Humans. *Endocr Rev* 2006; 7:710—718.

Федеральные
клинические
рекомендации
(протоколы)
по диагностике
и лечению
врожденного
гипотиреоза
у детей

Список сокращений

ВГ	— врожденный гипотиреоз
ГП	— гипопитуитаризм
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
MPT	— магнитно-резонансная томография
ППР	— преждевременное половое развитие
ТГ	— тиреоглобулин
ТРГ	— тиреотропин-рилизинг гормон
ТТГ	— тиреотропный гормон
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЩЖ	— щитовидная железа
ЭКГ	— электрокардиография
ЭхоКГ	— эхокардиография
ЭЭГ	— электроэнцефалография
SD	— стандартное отклонение
SDS	— коэффициент стандартного отклонения
T ₃	— трийодтиронин
T ₄	— тироксин

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1 и 2).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований «случай—контроль» или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований «случай—контроль» либо когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и со средней вероятностью наличия причинно-следственной связи
2+	Хорошо проведенные исследования «случай—контроль» либо когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и со средней вероятностью наличия причинно-следственной связи
2–	Исследования «случай—контроль» либо когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и со средней вероятностью наличия причинно-следственной связи
3	Неаналитические исследования (например: описание случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки качества рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов <i>Либо</i> группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4 <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы надлежащей практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая надлежащая практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были в предварительной версии представлены для дискуссии на Московской городской конференции детских эндокринологов 20—22 декабря 2013 г. (Москва). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ФГБУ ЭНЦ, для того чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций будет рецензирован также независимыми экспертами, которые прокомментируют доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы с целью удостовериться, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (A—D) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение, этиология, классификация

Врожденный гипотиреоз (ВГ) [код по МКБ-10 E03.0; E03.1] — одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний ЩЖ у детей, в основе которого лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, приводящая к задержке развития всех органов и систем.

Частота врожденного гипотиреоза колеблется от 1:3000—1:4000 новорожденных в Европе и Северной Америке до 1:6000—1:7000 новорожденных в Японии. У лиц негроидной расы заболевание встречается достаточно редко (примерно 1:30 000), а у латиноамериканцев, напротив, часто (1:2000). У девочек заболевание встречается в 2—2,5 раза чаще, чем у мальчиков (В).

Врожденный гипотиреоз представляет собой достаточно гетерогенную по этиологии группу заболеваний, обусловленных либо морфофункциональной незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы или ЩЖ, либо их повреждением во внутриутробном периоде.

Ниже приводится наиболее распространенная на сегодняшний день сокращенная классификация причин ВГ с указанием частоты встречаемости различных форм (табл. 3); более развернутая классификация ВГ представлена в приложении № 1.

Таблица 3. Этиология и распространенность основных форм врожденного гипотиреоза

Причины	Частота (%; на число новорожденных)
Первичный гипотиреоз	
1. Дисгенезия щитовидной железы	85—90; 1:4000
Агенезия (атиреоз)	
Гипогенезия (гипоплазия)	
Дистопия	
2. Дисгормоногенез	5—10; 1:30 000—1:50 000
Дефект рецептора ТТГ	
Дефект транспорта йода	
Дефект пероксидазной системы	
Дефект синтеза тиреоглобулина	
Центральный гипотиреоз (вторичный, третичный)	3—4; 1:75 000—1:100 000
Сочетанный дефицит гипофизарных гормонов	
Изолированный дефицит ТТГ	
Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам	Неизвестна
Транзиторный гипотиреоз	Неизвестна

По степени тяжести первичный гипотиреоз подразделяют на:

- латентный (субклинический) — повышенный уровень ТТГ при нормальном уровне свободного T_4 ;
- манифестный — гиперсекреция ТТГ при сниженном уровне свободного T_4 , с наличием клинических проявлений;
- компенсированный;
- декомпенсированный;
- тяжелого течения (осложненный), при котором имеются тяжелые осложнения: кретинизм, сердечная недостаточность, выпот в серозные полости, вторичная аденома гипофиза.

Осложненный гипотиреоз (как правило, вовремя не распознанные, запущенные случаи заболевания) без своевременно назначенной и правильно подобранной заместительной медикаментозной терапии может привести к развитию гипотиреоидной, или микседематозной, комы.

В подавляющем большинстве случаев (85—90%) имеет место **первичный** врожденный гипотиреоз. Среди случаев первичного гипотиреоза приблизительно 85% являются спорадическими, 15% — наследственными (С). Большинство спорадических случаев обусловлено дисгенезией (**эмбриопатией**) ЩЖ, причем случаи дистопии (эктопии) железы встречаются гораздо чаще, чем полное ее отсутствие (агенезия) или гипоплазия.

Виды эмбриопатий щитовидной железы:

- срединные кисты и свищи шеи, обусловленные сохранением или неполной облитерацией щитовидно-язычного протока;
- дистопия щитовидной железы, обусловленная нарушением миграции срединного зачатка щитовидной железы (чаще встречаются дистопия в корень языка и срединная дистопия; см. рис. 1, где представлены места наиболее типичного расположения ЩЖ при ее дистопии);
- добавочная (эктопированная) тиреоидная ткань;
- отсутствие (агенезия, аплазия) щитовидной железы.

На рис. 2 приведен алгоритм диагностики и лечения эмбриопатий ЩЖ.

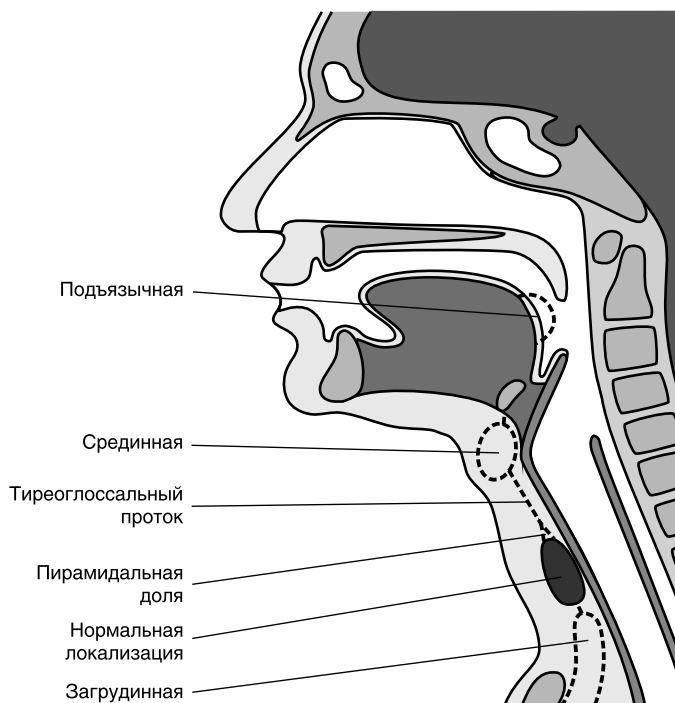


Рисунок 1. Места наиболее типичной локализации щитовидной железы при ее дистопии (для сравнения указано место нормальной локализации).

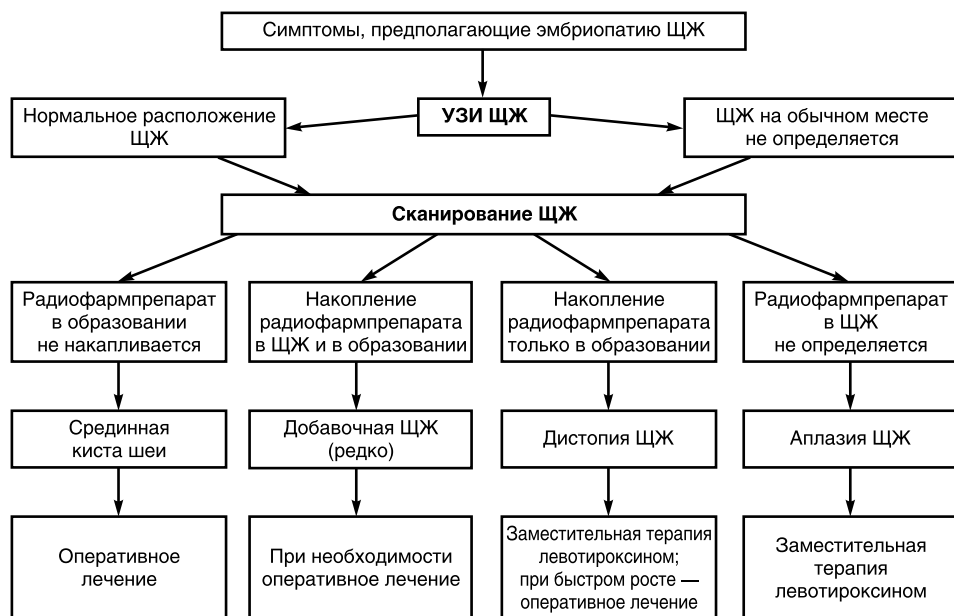


Рисунок 2. Алгоритм диагностики и лечения эмбриопатий ЩЖ.

Гораздо реже (5—10% случаев) встречаются **вторичный** или **третичный** врожденный гипотиреоз, проявляющиеся изолированным дефицитом ТТГ или гипопитуитаризмом.

Особой формой врожденного гипотиреоза является **транзиторный гипотиреоз новорожденных**. Эта форма заболевания чаще всего наблюдается в регионах, эндемичных по недостатку йода. Транзиторный гипотиреоз может возникнуть и в результате незрелости системы организации йода, особенно у недоношенных, незрелых новорожденных. К развитию транзиторного гипотиреоза у новорожденного может приводить прием матерью во время беременности тиреостатических и других препаратов, нарушающих синтез тиреоидных гормонов щитовидной железой плода. Описана трансплацентарная передача материнских блокирующих антител к рецептору ТТГ.

В последние годы в связи с развитием методов молекулярно-генетического анализа взгляды на этиологию врожденного гипотиреоза во многом изменились. На сегодняшний день идентифицирован ряд генов, мутации которых приводят к нарушениям закладки, миграции, дифференцировки ЩЖ; дефектам синтеза тиреоидных гормонов, нарушениям гипоталамо-гипофизарной оси (см. табл. 4). Отсутствие специфических симптомов, характерных для определенного генетического дефекта, не позволяет проводить изолированную диагностику одного гена для идентификации мутации.

Таблица 4. Дефекты генов, приводящие к врожденному гипотиреозу

	Частота встречаемости	Наследование	Ген	Зоб	T ₄	ТТГ	ТГ	Захват йода
Дисгенезия ЩЖ	1:4000	АР	<i>TTF1, TTF2, PAX-8</i>	—	↓	↑	↓	↓
Семейный дефицит ТТГ	Редко	АР	<i>TSHβ</i>	—	↓	↓	↓	↓
Гипопитуитаризм	?	АР?	<i>PROP-1, Pit-1</i>	—	↓	↓, N	↓	↓
Резистентность к ТТГ	Редко	АР	<i>TSH-R</i>	—	↓	↑	↓	N
Дефект транспорта йода	Редко	АР	<i>NIS?</i>	+	↓	↑	↑	↓
Дефект органификации йода	1:40 000	АР	<i>TPO</i>	+	↓	↑	↑	↑
Синдром Пендреда	1:50 000	АР	<i>PDS</i>	+	↑, N	↑	↑	↑
Дефект синтеза ТГ	1:40 000	АР	<i>TG</i>	+	↓	↑	↑, ↓	↑
Дефект дейодиназы	Редко	АР	Йодтирозин-дейодиназа	+	↓	↑	↑	↑
Резистентность к ТГ	1:100 000	АР АД	<i>TR-β, TR-α (?)</i>	+	↑	↑, N	↑	↑

АР — аутосомно-рецессивный тип наследования; АД — аутосомно-доминантный тип наследования; N — норма; ↑ — выше нормы; ↓ — ниже нормы.

Наиболее широко изучены варианты дисгенезии ЩЖ, однако показано, что нарушение закладки этого жизненно важного органа ассоциировано с мутациями генов только в 2% случаев, а в 98% случаев причина остается неизвестной (D).

Патогенез врожденного первичного гипотиреоза

Недостаточность тиреоидных гормонов (гипотироксинемия) приводит к развитию метаболических нарушений, снижению скорости окислительных процессов и активности ферментных систем, повышению трансмембранной клеточной проницаемости, накоплению в тканях недоокисленных продуктов обмена (B).

Дефицит тиреоидных гормонов грубо нарушает процессы роста, дифференцировки всех тканей и систем организма (В).

Больше других от недостатка тиреоидных гормонов у ребенка страдает центральная нервная система. Низкий уровень тиреоидных гормонов, особенно в первые месяцы жизни, приводит к задержке процессов миелинизации нервных волокон, снижает накопление липидов и гликопротеидов в нервной ткани, что в конечном итоге вызывает морфофункциональные нарушения в мембранах нейронов в проводящих путях мозга.

Необратимость повреждения центральной нервной системы при врожденном гипотиреозе без лечения связана, вероятно, с особенностями развития головного мозга новорожденного. Наиболее быстро мозг растет в первые 6 месяцев жизни. Именно в период быстрого роста и активного нейрогенеза мозг оказывается особенно чувствителен к неблагоприятным воздействиям, в том числе и к недостатку тироксина. Поэтому тиреоидная недостаточность в критический период наиболее быстрого роста мозга задерживает его созревание, приводя к необратимой психической отсталости.

Клинические проявления гипотиреоза

Клинические проявления гипотиреоза складываются из следующих основных синдромов.

Обменно-гипотермический синдром

Для больных гипотиреозом типично постоянное чувство зябкости, снижение температуры тела, гиперлиппротеидемия (повышается уровень холестерина и триглицеридов), умеренное увеличение массы тела (вследствие уменьшения липолиза и задержки воды).

Трофические нарушения кожи и ее придатков

Развитие этого синдрома связано с нарушением обмена гликозаминогликанов в условиях дефицита тиреоидных гормонов, следствием чего является повышение гидрофильности тканей. Характерны микседематозный плотный отек лица и конечностей, большие губы и язык с отпечатками зубов по латеральным краям, «старообразное лицо» с огрубевшими чертами. Кожа толстая, сухая, холодная, бледная с желтоватым оттенком, не собирается в складки, на локтях шелушится. Волосы тусклые, ломкие, выпадают на голове, бровях, конечностях, медленно

растут. Может наблюдаться тотальная алопеция. Ногти тонкие, с продольной или поперечной исчерченностью.

Поражение нервной системы и органов чувств

Развитие этого синдрома связано с угнетением высшей нервной деятельности и безусловных рефлексов в условиях недостатка тиреоидных гормонов. Характерны заторможенность, сонливость, снижение памяти, гипомимия. К симптомам поражения периферической нервной системы относятся парестезии, замедление сухожильных рефлексов.

Выявляется также дисфункция органов чувств: нарушения слуха (отек слуховых труб и среднего уха), обоняния (из-за набухания слизистой оболочки носа). Отмечается затруднение носового дыхания. Голос больных становится низким и грубым (из-за отека и утолщения голосовых связок).

Поражение сердечно-сосудистой системы

Изменения сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе связаны с уменьшением влияния на сердце тиреоидных гормонов и катехоламинов, а также с развитием дистрофических изменений в миокарде. Характерны брадикардия, снижение сердечного выброса, глухость тонов сердца. Для гипотиреоза типично пониженное артериальное давление со снижением пульсового.

Характерными изменениями на ЭКГ являются синусовая брадикардия, а также снижение вольтажа зубцов. Возможны изменения конечной части желудочкового комплекса: депрессия сегмента ST, снижение, двухфазность или инверсия зубца T. Аритмии при гипотиреозе встречаются очень редко, однако могут появляться на фоне заместительной терапии тиреоидными гормонами.

Одним из характерных симптомов длительного декомпенсированного гипотиреоза является наличие жидкости в перикарде (выявляется у 30—80% больных). Объем перикардialного выпота может быть различным: от минимального, выявляемого лишь при УЗИ, до выраженного, приводящего к кардиомегалии и сердечной недостаточности.

Свойственная гипотиреозу гиперлипидемия может способствовать ускорению атерогенеза и развитию ишемической болезни сердца.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта

Характерны запоры, дискинезия желчевыводящих путей, снижение аппетита. Часто развивается аутоиммунный гастрит.

Нарушения кроветворения (анемический синдром)

Одним из характерных проявлений гипотиреоза следует считать нарушения кроветворения. В настоящее время установлено, что дефицит тиреоидных гормонов приводит к качественным и количественным нарушениям эритропоэза, которые вызваны как собственно дефицитом тиреоидных гормонов, так и снижением образования эритропоэтинов. Кроме того, при гипотиреозе нередко наблюдаются В₁₂-дефицитная и железодефицитная анемия.

Помимо нарушений эритропоэза для гипотиреоза характерны нарушения функции тромбоцитов: их адгезивно-агрегационная функция снижается, хотя количество остается в нормальных пределах.

Нарушение работы почек

При гипотиреозе часто наблюдается снижение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, возможно появление небольшой протеинурии.

Дисфункция репродуктивной системы

При декомпенсированном гипотиреозе отмечается задержка полового созревания. У девочек возможны нарушения менструального цикла по типу олигопсоменореи или аменореи, ановуляторные циклы. В большинстве случаев эти нарушения сочетаются с галактореей и обусловлены повышенным уровнем пролактина (**синдром гиперпролактинемического гипогонадизма**, или **синдром персистирующей галактореи—аменореи**). Наличие этого синдрома у больных с первичным гипотиреозом известно как **синдром Ван-Вика—Хеннеса—Росса**.

Гиперпролактинемия при первичном гипотиреозе связана с действием гипоталамического тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ), синтез которого в условиях дефицита гормонов ЩЖ многократно возрастает по механизму отрицательной обратной связи. ТРГ способен стимулировать секрецию не только ТТГ, но и пролактина. Кроме того, развитию гиперпролактинемии при гипотиреозе способствует дефицит дофамина — основного гипоталамического ингибитора секреции пролактина. Гиперпролактинемия приводит к нарушениям цикличности выброса ЛГ и рецепции гонадотропинов в гонадах. Длительно существующая гиперпролактинемия способствует развитию вторичного поликистоза яичников.

Синдром Ван-Вика—Громбаха (J. Van Wyk и M. Grumbach) — вариант преждевременного полового созревания (ППР) у детей с первичным декомпенсированным гипотиреозом. У девочек первыми признаками

ППР являются увеличение молочных желез, иногда с лактореей, появление менархе. Лобковое и аксиллярное оволосение нехарактерны. У всех больных выявляются высокие уровни ТТГ и пролактина, уровни ЛГ и ФСГ увеличены умеренно. При УЗИ малого таза очень часто визуализируются кистозно измененные яичники.

Мужской вариант этого симптомокомплекса характеризуется макроорхизмом при отсутствии или слабой выраженности симптомов андрогенизации. У больных с макроорхизмом на фоне гипотиреоза значительно повышены уровни ТТГ, пролактина и гонадотропных гормонов. Однако уровень тестостерона, как правило, не превышает допустимых значений.

Поражение костно-мышечной системы

Для гипотиреоза типично резкое (в 2—3 раза) замедление процессов костного ремоделирования: угнетается как костная резорбция, так и костное образование. У детей с гипотиреозом в отсутствие лечения отмечается задержка дифференцировки костной ткани.

При гипотиреозе могут развиваться миопатии — как с гипертрофией мышц, так и с их атрофией.

Особенности течения врожденного гипотиреоза в различном возрасте

Давно замечено, что клинические проявления и течение гипотиреоза существенно различаются у лиц разного возраста.

В детском возрасте клиника гипотиреоза также зависит от возраста ребенка и времени начала заместительной терапии. Типичная клиническая картина ВГ у новорожденных и детей первого месяца жизни, когда крайне важно поставить диагноз, наблюдается всего в 10—15% случаев (В).

Симптоматика ВГ у новорожденных и грудных детей

ВГ у новорожденных проявляется следующими симптомами:

- перенесенная беременность (более 40 нед);
- большая масса тела при рождении (более 3500 г);
- отечное лицо, губы, веки, полуоткрытый рот с широким, «расплатанным» языком;
- локализованные отеки в виде плотных «подушечек» в надключичных ямках, тыльных поверхностях кистей, стоп;

- признаки незрелости при доношенной по сроку беременности;
- низкий, грубый голос при плаче, крике;
- позднее отхождение мекония;
- позднее отпадение пупочного канатика, плохая эпителизация пупочной ранки;
- затянувшаяся желтуха.

Для диагностики врожденного гипотиреоза у новорожденных педиатрами, неонатологами и эндокринологами используется шкала Апгар, помогающая выявить ВГ в ранние сроки (табл. 5).

Таблица 5. Шкала Апгар для диагностики врожденного гипотиреоза у новорожденных

Клинический признак	Количество баллов
Пупочная грыжа	2
Отечное лицо	2
Запоры	2
Женский пол	1
Бледность, гипотермия кожи	1
Увеличенный язык	1
Мышечная гипотония	1
Желтуха дольше 3 недель	1
Шелушение и сухость кожи	1
Открытый задний родничок	1
Беременность длилась более 40 недель	1
Масса тела при рождении более 3500 г	1

При сумме баллов более 5 следует заподозрить врожденный гипотиреоз.

Позднее, в возрасте 3—4 месяцев, наблюдаются следующие симптомы:

- сниженный аппетит, затруднения при глотании;
- плохая прибавка в весе;
- метеоризм, запоры;
- сухость, бледность, шелушение кожных покровов;
- гипотермия (холодные кисти, стопы);
- ломкие, сухие, тусклые волосы;
- мышечная гипотония.

Клиническая картина первичного ВГ у детей старшего возраста

У детей более старшего возраста (после 5—6 месяцев) клинические проявления гипотиреоза сходны с проявлениями у взрослых.

При отсутствии лечения у детей с ВГ на первый план выступает нарастающая задержка психомоторного, физического, а затем и полового развития.

В своем **психомоторном развитии** ребенок с тяжелым гипотиреозом значительно отстает от здоровых сверстников и в возрасте 1 года сходен с новорожденным. Отстает развитие моторики: дети вялы, часами могут лежать спокойно, не проявляя беспокойства при мокрой пеленке, голоде; не интересуются игрушками; поздно начинают сидеть, ходить.

Кожные покровы сухие, желтоватые, шелушатся из-за пониженной секреции потовых и сальных желез, имеют «мраморный» рисунок, холодные на ощупь. Волосы ломкие сухие, без блеска, усиленно выпадают. Характерна себорея волосистой части головы, лба, век. Ногти ломкие, с трещинами. Отмечается медленный рост волос и ногтей.

Характерен комплекс **респираторных симптомов**: затрудненное носовое дыхание, стридор; цианоз носогубного треугольника; низкий, грубый голос; частые простудные заболевания.

Выражены адинамия, **гипотония мышц**: выпуклый живот с пупочной грыжей, расхождение прямых мышц живота; осанка с поясничным лордозом, выступающими ягодицами и полусогнутыми коленями; частые запоры, метеоризм.

Для детей с гипотиреозом характерны выраженная **низкорослость** (рост ниже 3-го перцентиля или ниже 2 стандартных отклонений ($< -2,0$ SDS) от средней по популяции для данного хронологического возраста и пола), постнатальное отставание в росте, прогрессирующее замедление скорости роста (скорость роста более чем на 1 SD ниже (при хронологическом возрасте > 1 года) для данного хронологического возраста и пола. Методика оценки линейного роста представлена в клинических рекомендациях по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков.

Пропорции тела у детей с гипотиреозом приближаются к хондродистрофическим (коэффициент «верхний/нижний сегмент» больше нормальных значений; см. клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопитуитаризма у детей и подростков). При значительном отставании костного созревания, оценивая пропорциональность телосложения, необходимо учитывать костный возраст ребенка.

Характерны **недоразвитие костей лицевого скелета** при удовлетворительном росте костей черепа; широкая запавшая переносица, гиперте-

лоризм; позднее закрытие большого и малого родничков; позднее прорезывание зубов и их запоздалая смена.

При **аускультации сердца**: тоны сердца приглушены, отмечаются брадикардия (в первые месяцы жизни ЧСС может быть нормальной), функциональный шум; границы сердца расширены; артериальное давление снижено, пульсовое давление уменьшено.

Отмечается **задержка полового созревания**.

Транзиторный гипотиреоз новорожденных

Транзиторный гипотиреоз новорожденных — это состояние временной (преходящей) гипотироксинемии, сопровождающееся повышением уровня ТТГ в крови. Оно значительно увеличивает степень риска для новорожденных, что в дальнейшем (на поликлиническом этапе) требует пристального наблюдения для подтверждения или снятия диагноза.

Транзиторное повышение уровня ТТГ в большинстве случаев связано с функциональной незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы в постнатальном периоде. Данное состояние чаще всего встречается в следующих случаях:

- дефицит или избыток йода у матери (риск развития транзиторного гипотиреоза выше у недоношенных детей и маловесных новорожденных);
- дети, рожденные от матерей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (возможная трансплацентарная передача антител, блокирующих рецептор к ТТГ);
- дети, матери которых получали во время беременности большие дозы антигипотиреоидных средств по поводу болезни Грейвса, — у таких детей, как правило, при рождении имеется зоб, который имеет тенденцию к уменьшению по мере выведения лекарственных препаратов из крови ребенка;
- дети с внутриутробной (и постнатальной) гипотрофией, с внутриутробными вирусно-бактериальными инфекциями.

На этапе первичного скрининга практически невозможно различить врожденный и транзиторный гипотиреоз, хотя необходимо иметь в виду, что транзиторный гипотиреоз сопровождается относительно менее высокими уровнями ТТГ (от 9,0 до 40,0 мкЕд/мл), чем врожденный (уровень ТТГ в большинстве случаев больше 40,0 мкЕд/мл).

Разграничение этих состояний необходимо проводить на II этапе скрининга, то есть в поликлинических условиях, при повторном определении уровней ТТГ и свободного T_4 в сыворотке.

Дефицит йода у матери — самая частая причина гипотиреоза у новорожденных в районах, где встречается эндемический зоб, обусловленный недостатком йода в воде и пище. В областях с выраженным йодным дефицитом врожденный гипотиреоз может быть проявлением **эндемического кретинизма**.

Различают две формы эндемического кретинизма, неврологический и микседематозный. Наиболее часто встречается **неврологический эндемический кретинизм**, в клинике которого на первый план выходят неврологические (пирамидные и экстрапирамидные) и интеллектуальные нарушения. Клинические признаки гипотиреоза при этом отсутствуют или слабо выражены. Выраженная клиническая картина гипотиреоза отмечается лишь у 10% больных, чаще у них имеются лабораторные проявления гипопункции щитовидной железы (рост уровня ТТГ и его реакции на ТРГ).

Имеются данные, что формирование неврологического кретинизма начинается во втором триместре беременности, вероятно, под влиянием гипотиреоза у матери и задержки начала функционирования ЩЖ у плода. Развитие данной формы заболевания можно предотвратить, если профилактика йодом начата до наступления беременности, и невозможно — при начале профилактики после 2—3 месяцев гестации.

Терапия тиреоидными гормонами после рождения также не приводит к ликвидации проявлений неврологического кретинизма.

Классические симптомы этой формы заболевания:

- умственная отсталость;
- снижение слуха (следствие дефекта улитки) вплоть до глухонемоты;
- нервно-мышечные расстройства по спастическому или ригидному типу;
- нарушения походки, координации движений;
- дизартрия;
- косоглазие, миоз, нарушенная реакция зрачков на свет;
- зоб или другие формы нарушения развития ЩЖ и снижения ее функции;
- задержка роста (наблюдается не всегда);
- клинические признаки гипотиреоза отсутствуют или слабо выражены.

При другой форме заболевания, **микседематозном эндемическом кретинизме**, симптоматика гипотиреоза ярко выражена. Эта форма типична для территорий с выраженной йодной недостаточностью (частота ВГ более 40%; частота кретинизма составляет до 10%). Причиной заболевания, по-видимому, является функциональная несостоятельность ЩЖ плода в третьем триместре беременности. Микседематозный эндемический кретинизм характеризуется выраженными клиническими проявлениями врожденного гипотиреоза с микседемой, задержкой формирования скелета, роста и психомоторного развития. Глухонемота встречается редко.

Вторичный гипотиреоз

Вторичный гипотиреоз чаще всего является следствием гипопитуитаризма (ГП), поэтому наличие других типичных симптомов ГП (пороки развития головного мозга и черепа; гипогликемия; микропения, крипторхизм у мальчиков) позволяет поставить правильный диагноз. Вторичный гипотиреоз, обусловленный нарушением функции аденогипофиза или гипоталамуса (мутации генов *Pit-1*, *PROP-1*), сопровождается дефицитом не только ТТГ, но и других гормонов аденогипофиза. Врожденный изолированный дефицит ТТГ — очень редкое аутосомно-рецессивное заболевание, причиной которого являются мутации гена *TSHβ*.

Вторичный гипотиреоз характеризуется менее отчетливой клинической картиной, чем первичный, так как при дефиците ТТГ течение заболевания не такое тяжелое, как при первичном гипотиреозе (С).

Уровни общего и свободного T_4 снижены, а уровень ТТГ может быть умеренно повышенным, нормальным или сниженным (В). Для выбора лечения причина вторичного гипотиреоза не важна. Для дифференциальной диагностики гипофизарного и гипоталамического гипотиреоза при необходимости проводят пробу с тиролиберином.

Транзиторный вторичный гипотиреоз чаще выявляют у недоношенных и маловесных новорожденных; он может быть обусловлен незрелостью гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы или гипопитуитаризмом. Отличить эти состояния очень трудно. Снижение уровней T_4 и T_3 у недоношенных новорожденных отражает их адаптацию к стрессу и не является показанием для заместительной терапии тиреоидными гормонами. К первому-второму месяцу жизни уровни T_4 и T_3 в сыворотке постепенно увеличиваются и достигают нормальных значений, характерных для доношенных детей того же возраста. Истинные нарушения функции ЩЖ у таких детей можно выявить после нормализации их веса и развития.

Основные принципы неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз

В связи с достаточно высокой встречаемостью гипотиреоза, незначительной выраженностью его проявлений в первые дни и недели жизни, а также серьезными последствиями поздней диагностики с середины 70-х гг. во многих развитых странах мира была постепенно внедрена

государственная система неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз (В).

Скрининг позволяет поставить диагноз в первые дни жизни ребенка, до появления развернутой клинической картины заболевания, и избежать таким образом тяжелых последствий болезни, в первую очередь задержки умственного и физического развития ребенка (В).

Основная цель скрининга на врожденный гипотиреоз — как можно раньше выявить всех новорожденных с повышенным уровнем ТТГ в крови (С). Отобранные дети с аномально высоким уровнем ТТГ требуют в дальнейшем углубленного обследования с целью правильной диагностики заболевания.

Обследование и дальнейшее наблюдение детей осуществляется в три этапа:

- I этап — родильный дом;
- II этап — медико-генетическая лаборатория;
- III этап — детская поликлиника.

I этап — родильный дом

У всех доношенных новорожденных на 4—5-й день жизни (у недоношенных детей на 7—14-й день жизни) берется кровь (чаще из пятки) и в виде капель (6—8 капель) наносится на специальную пористую фильтровальную бумагу.

Все образцы крови отсылаются в специализированную медико-генетическую лабораторию.

II этап — медико-генетическая лаборатория

В лаборатории проводится определение уровня ТТГ в сухих пятнах крови. Полученные значения уровня ТТГ зависят от метода определения и имеющихся лабораторных наборов.

Например, для иммунодиагностической системы «Делфия» (метод лантанидного флюоресцентного анализа «Делфия неонатал ТТГ», DELFIA: dissociation enhanced lanthanide fluorescence immunoassay) фирма-производитель (WALLAC Oy, Турку, Финляндия) рекомендует следующие нормативы уровней ТТГ (пороговый уровень ТТГ подвержен колебаниям и устанавливается отдельно для каждой лаборатории, в зависимости от выбранного метода и лабораторных наборов; класс рекомендаций С), см. табл. 6.

Внимание: пороговый уровень зависит от диагностических наборов и популяций обследуемых новорожденных, и в каждой лаборатории рекомендуется устанавливать свои значения в зависимости от используемой методики.

Таблица 6. Нормативы уровней ТТГ для иммунодиагностической системы «Делфия»^а

Состояние	В крови, мкЕд/мл	В сыворотке, мкЕд/мл
Норма	< 9,0	< 20,0
Пороговый уровень	9,0—18,0	20,0—40,0
Гипотиреоз	> 18,0	> 40,0

^а Согласно инструкции, эти величины действительны для образцов крови, полученных от новорожденных на 2—6-й день после рождения.

Все образцы с уровнем ТТГ более 9 мкЕд/мл должны быть проверены повторно, уровень ТТГ более 40 мкЕд/мл позволяет заподозрить врожденный гипотиреоз, а уровень выше 100 мкЕд/мл с высокой степенью вероятности указывает на наличие заболевания (С).

Повторное определение уровня ТТГ в случае, если первоначально он составил более 9 мкЕд/мл, проводится по следующей схеме.

Если уровень ТТГ составляет от 9 до 40 мкЕд/мл, в лаборатории проводится повторное определение из того же образца крови в дубликate с 6 стандартами.

1. При повторном выявлении аналогично высокого уровня ТТГ поликлинику по месту жительства ребенка срочно уведомляют о необходимости взять кровь из вены для определения уровней ТТГ и свободного Т₄ в сыворотке.
2. Если уровень ТТГ в сыворотке **выше 20,0 мкЕд/мл**, а уровень свободного Т₄ ниже порогового значения для данной лаборатории, показано немедленное назначение заместительной терапии тиреоидными препаратами.
3. Если уровень ТТГ в сыворотке **выше 20,0 мкЕд/мл (до 40,0 мкЕд/мл), но уровень свободного Т₄ в норме**, лечение не назначается, за ребенком ведется наблюдение (если имеет место раннее обращение и отсутствие клинических проявлений ВГ).

В случае позднего обращения ребенка к врачу, при наличии минимальной клинической картины ВГ и сомнительных гормональных показателях принимается решение в пользу назначения левотироксина.

Повторные осмотры с определением уровней ТТГ, Т₄ проводятся через 1 неделю, далее через 3—4 недели; если уровень ТТГ нарастает, следует назначить заместительную терапию тиреоидными препаратами с дальнейшим пристальным наблюдением за ребенком.

Если уровень ТТГ составляет 40—100 мкЕд/мл, то с большой долей вероятности можно заподозрить врожденный гипотиреоз. В этих случаях проводится повторное определение уровней ТТГ и свободного Т₄ в первоначальных образцах крови и в сыворотке (взятой у

ребенка в поликлинике по месту жительства по вышеуказанной схеме).

Сразу же после взятия крови из вены, не дожидаясь результата, ребенку назначают заместительную терапию левотироксином с повторным осмотром врача после получения результатов гормональных исследований. Если при повторном анализе уровни ТТГ и свободного T_4 окажутся в пределах нормы, лечение следует прекратить; если уровень ТТГ будет превышать норму — лечение следует продолжать под регулярным наблюдением педиатра-эндокринолога.

Если уровень ТТГ превышает 100 мкЕд/мл, вероятность врожденного гипотиреоза очень велика, и следует, не дожидаясь результатов повторных анализов, сразу же начинать лечение; в остальном действуют как и в случаях, когда ТТГ находится в пределах 40—100 мкЕд/мл.

III этап — детская поликлиника

На этом этапе за детьми с врожденным гипотиреозом, выявленным по результатам неонатального скрининга, ведется динамическое наблюдение.

Контрольные исследования уровней гормонов (ТТГ, свободный T_4) в сыворотке проводятся каждые 2 недели после начала заместительной терапии (до нормализации уровня свободного T_4).

Дозы левотироксина подбираются индивидуально, с учетом клинических и лабораторных данных (расчет дозы левотироксина см. в разделе «Лечение»).

У детей первого года жизни ориентируются преимущественно на уровень свободного T_4 , так как в первые месяцы жизни возможно нарушение регуляции секреции ТТГ по принципу обратной связи. Оценка только уровня ТТГ может привести к назначению излишне высоких доз левотироксина. В случаях относительно невысоких уровней ТТГ и нормальных уровней свободного T_4 (индивидуально для каждой лаборатории) доза левотироксина может считаться адекватной.

Дальнейшие контрольные исследования уровней ТТГ и свободного T_4 следует проводить на первом году жизни каждые 2—3 месяца, после года каждые 3—4 месяца.

Диагностика врожденного гипотиреоза

Алгоритм диагностики гипотиреоза у детей приведен на рис. 3.

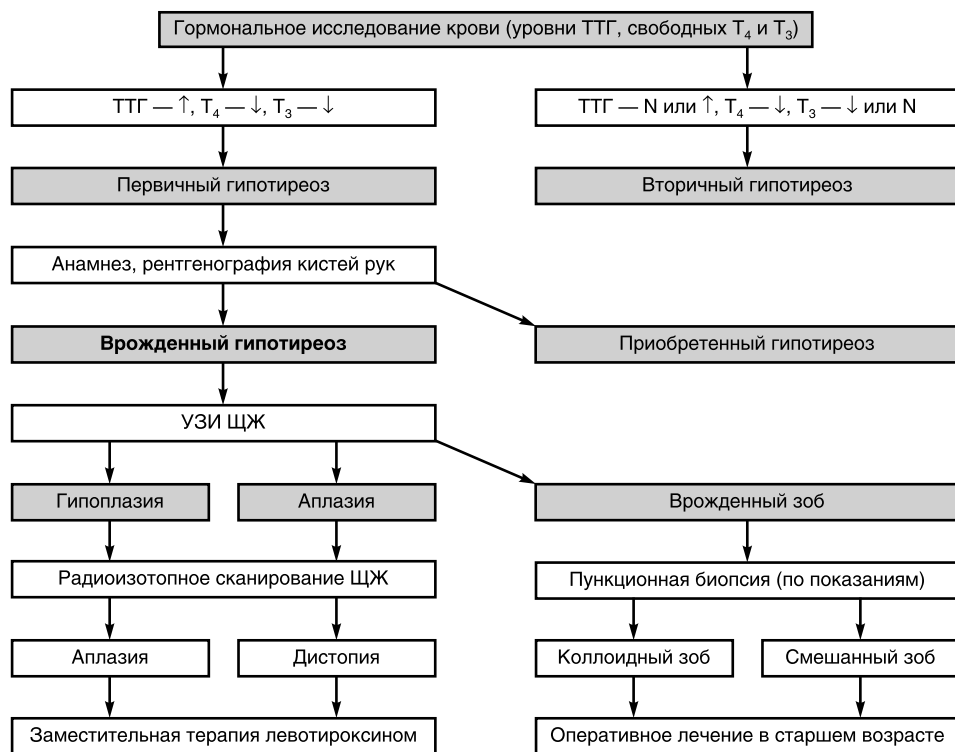


Рисунок 3. Алгоритм диагностики гипотиреоза у детей. N — норма; ↑ — повышение; ↓ — понижение.

Обязательные исследования

- оценка уровня ТТГ в цельной крови (неонатальный скрининг) (А);
- оценка уровней ТТГ, свободного Т₄ в сыворотке (А).

Низкий уровень свободного Т₄ и повышенный уровень ТТГ являются важнейшими биохимическими признаками первичного гипотиреоза. У новорожденных с компенсированным первичным гипотиреозом уровни общего и свободного Т₄ могут быть нормальными, но уровень ТТГ повышен. В случае транзиторного первичного гипотиреоза функция ЩЖ при повторных исследованиях нормализуется через несколько недель или месяцев. При вторичном гипотиреозе уровни общего и свободного Т₄ снижены, а уровень ТТГ обычно нормальный, но может быть несколько повышенным или сниженным.

Дополнительные гормональные исследования

Определяют уровни свободного T_3 , тиреоглобулина (ТГ), тиреоблокирующих антител (С).

Уровень ТГ значительно снижен при аплазии ЩЖ, умеренно снижен или в пределах нормы при ее эктопическом расположении и повышен при нарушениях синтеза T_4 и T_3 (за исключением нарушения синтеза ТГ). Определение ТГ в большинстве случаев не позволяет точно установить причину гипотиреоза, так как уровень ТГ лишь приблизительно соответствует массе функционирующей ткани ЩЖ.

Уровень тиреоблокирующих антител рекомендуется определять у новорожденных с гипотиреозом, когда у матери ребенка имеется аутоиммунное заболевание ЩЖ, а также при наличии в анамнезе транзиторного гипотиреоза у братьев и сестер новорожденного.

Общий и биохимический анализ крови

Позволяет выявить железодефицитную анемию, гиперхолестеринемию, дислипидемию (В).

ЭКГ

На ЭКГ выявляются синусовая брадикардия, удлинение систолы, уменьшение амплитуды комплексов QRS; отмечается замедление внутрипредсердной, предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости (В).

Определение костного возраста

Используется не только для диагностики, но и для оценки адекватности проводимой терапии ВГ (В).

Рентгенография коленных суставов и стоп помогает установить продолжительность внутриутробного гипотиреоза. Отсутствие центров оссификации (эпифизарный дисгенез) дистальных отделов бедренных костей, проксимальных концов большеберцовых костей и кубовидных костей стоп является косвенным доказательством врожденного гипотиреоза (оссификация костей имеется у большинства здоровых доношенных новорожденных).

Рентгенография кистей рук выявляет задержку появления ядер окостенения, их асимметрию, нарушение последовательности появления. Типично резкое отставание костного возраста от паспортного, при этом костный возраст задерживается даже в большей степени, чем рост.

УЗИ щитовидной железы

УЗИ применяют для подтверждения аплазии ЩЖ. Для диагностики эктопии ЩЖ результаты УЗИ малоинформативны (В). Если по данным исследования щитовидная железа в норме, то ВГ может быть обусловлен либо дефектами синтеза T_4 и T_3 , либо трансплацентарным переносом материнских тиреоблокирующих антител.

Радиоизотопное сканирование ЩЖ (с ^{99}Tc или ^{123}I)

Проводится по показаниям у детей старше 5 лет (за рубежом проводится всем детям с ВГ независимо от возраста, в том числе новорожденным).

Если при проведении радиоизотопного сканирования ЩЖ не визуализируется, диагноз не вызывает сомнений. Этот метод исследования (в отличие от УЗИ) позволяет выявить дистопически расположенную ткань железы (В). Установлено, что рудиментарная ткань ЩЖ при ее дистопии способна достаточно длительно продуцировать тиреоидные гормоны; ее функциональная активность значительно снижается после десятилетнего возраста, в этих случаях может быть диагностирован ВГ с поздними проявлениями (поздняя форма ВГ).

В литературе описаны различные варианты дистопии ЩЖ в корне языка или по ходу тиреоглоссального протока, при этом может наблюдаться самая различная степень тяжести ВГ.

Дифференциальную диагностику первичного ВГ проводят с другими эндокринопатиями: задержкой роста и нанизмом, энцефалопатиями, синдромом Дауна, хондродистрофией, рахитом, болезнью Гиршпрунга (табл. 7).

Таблица 7. Дифференциальная диагностика ВГ у детей грудного возраста

Признак	ВГ	Болезнь Дауна	Рахит	Желтухи	Анемии	Хондродистрофия
Клинические признаки						
Масса тела при рождении > 4000 г	+	—	—	—	—	±
Синдром затянувшейся желтухи	+	—	—	—	—	—
Сниженный аппетит	+	—	±	±	±	—
Вялость, сонливость	+	—	—	—	—	—
Плохая прибавка в весе	+	—	±	±	±	—
Запоры	+	—	±	—	—	—
Сухость кожи, холодные конечности	+	—	—	—	—	—

Таблица 7 (окончание). Дифференциальная диагностика ВГ у детей грудного возраста

Признак	ВГ	Болезнь Дауна	Рахит	Желтухи	Анемии	Хондродистрофия
Пупочная грыжа	±	±	±	—	—	—
Задержка психофизического развития	+	±	±	—	—	—
Низкий голос	+	±	—	—	—	—
Отечность кожи, слизистых	+	—	—	—	—	—
Позднее прорезывание зубов	+	±	±	—	±	—
Глухость сердечных тонов	±	±	±	—	±	—
Увеличение языка	+	+	—	—	—	—
Мышечная гипотония	+	—	—	—	—	—
Лабораторно-инструментальные признаки						
Уровень ТТГ повышен или в норме, уровень свободного Т ₄ снижен	+	—	—	—	—	—
Гиперхолестеринемия	+	—	—	—	—	—
Задержка появления ядер окостенения, эпифизарный дисгенез	+	—	—	—	—	—
ЭКГ: низкий вольтаж зубцов, брадикардия	+	—	—	—	—	—
Кариотип	Норма	Трисомия по 21-й хромосоме	Норма	Норма	Норма	Норма
Анемия	+	—	—	—	—	—

Лечение врожденного гипотиреоза

Сразу же после установления диагноза, а также в сомнительных случаях должна быть начата заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов (В). Лечение в большинстве стран начинают не позднее первого месяца жизни (в среднем на второй неделе), например в Германии лечение начинают на 8—9-й день жизни, в Великобритании — на 11—15-й день.

Левотироксин натрия (коммерческие названия Л-Тироксин, Эутирокс, Баготирокс) совершенно идентичен природному гормону человека тироксину, что является главным его преимуществом перед другими синтетическими препаратами. Кроме того, после приема левотироксина в крови создается «депо» этого препарата, которое расходуется по

мере необходимости путем дейодирования тироксина и превращения его в T_3 . Таким образом удается избежать высоких, пиковых уровней T_3 в крови.

Всю суточную дозу левотироксина необходимо давать утром за 30—40 мин до завтрака, с небольшим количеством жидкости. Маленьким детям препарат допустимо давать во время утреннего кормления в растолченном виде.

В случаях тяжелых форм гипотиреоза лечение следует начинать с минимальных доз левотироксина, не более 25 мкг/сут, увеличивая дозу каждые 7—10 дней, пока она не дойдет до оптимальной.

Расчет дозы левотироксина:

- у доношенных новорожденных 10,0—15,0 мкг/кг/сут или 150—200 мкг/м²;
- у недоношенных новорожденных 8,0—10,0 мкг/кг/сут;
- у детей старше 1 года 100—150 мкг/м².

См. также табл. 8.

Таблица 8. Ориентировочные дозы левотироксина у детей с врожденным гипотиреозом

Возраст	В мкг/кг/сут	В мкг/сут
Недоношенные новорожденные	8,0—10,0	
0—3 мес	10,0—15,0	15,0—50,0
3—6 мес	8,0—10,0	15,0—50,0
6—12 мес	6,0—8,0	50,0—75,0
1—3 года	4,0—6,0	75,0—100,0
3—10 лет	3,0—4,0	100,0—150,0
10—15 лет	2,0—4,0	100,0—150,0
Старше 15 лет	2,0—3,0	100,0—200,0

Об адекватности дозы левотироксина судят по клиническому состоянию ребенка (отсутствие симптомов гипо- и гипертиреоза), уровням свободного T_4 и ТТГ в сыворотке. При ВГ у детей до 1 года абсолютным показателем адекватности лечения служит нормальный уровень свободного T_4 , у детей более старшего возраста — нормальный уровень ТТГ.

Критерии адекватности лечения ВГ:

- нормальный уровень свободного T_4 (нормализуется через 1—2 недели после начала лечения);
- нормальный уровень ТТГ (нормализуется через 3—4 недели после начала лечения);

- показатели физического развития в пределах нормальных значений (SDS роста, скорости роста, массы тела);
- психомоторное развитие ребенка соответствует возрасту;
- нормальные показатели дифференцировки скелета (соответствие костного возраста паспортному).

Лечение транзиторного гипотиреоза

С учетом тяжелых осложнений ВГ при отсутствии раннего лечения рекомендуется начинать терапию как можно раньше в соответствующих возрасту дозах с постоянным контролем гормонального профиля.

Транзиторная гипотироксинемия может проходить самостоятельно при исчезновении вызвавшей ее причины.

В сомнительных случаях в возрасте после 1 года проводится уточнение диагноза. Ребенку на 3—4 недели отменяют левотироксин и на «чистом фоне» определяют уровни ТТГ и свободного Т₄. При получении нормальных показателей лечение не возобновляется, а контрольные осмотры с определением уровня гормонов в сыворотке проводятся через 2 недели, 1 и 6 месяцев после прекращения лечения.

Если диагноз ВГ подтверждается, лечение левотироксином продолжают с постоянным контролем за адекватностью получаемой ребенком дозы препарата.

Внимание: если уровень ТТГ на фоне терапии когда-либо повышался вследствие недостаточной дозы левотироксина или нарушения схемы его приема, прерывать лечение для уточнения диагноза не рекомендуется.

В этом случае диагноз ВГ не вызывает сомнения.

Диспансерное наблюдение и прогноз

Дети с ВГ требуют постоянного комплексного углубленного наблюдения у специалистов разного профиля (эндокринолога, невропатолога, сурдолога, логопеда, нейропсихолога и др.). Сроки диспансерного наблюдения детей с ВГ приведены в табл. 9.

Прогноз в отношении нейропсихического развития при ВГ зависит от множества факторов.

Исследователи во всех странах сходятся во мнении, что определяющим фактором оптимального прогноза, безусловно, являются сроки начала заместительной терапии ВГ, хотя ряд авторов указывают, что даже при раннем начале лечения у небольшой части детей те или иные нарушения интеллекта все же сохраняются. Очень важным фактором является адекватность лечения на первом году жизни. У детей, получавших недостаточное лечение в первый год жизни, результаты были хуже вне зависимости от тяжести исходного гипотиреоза. Таким обра-

Таблица 9. Диспансерное наблюдение детей с врожденным гипотиреозом

	Сроки проведения	Возможные выявляемые дефекты
Осмотр детского эндокринолога (педиатра)	После установления диагноза — каждые 2 нед до 3 месяцев, далее 1 раз в 2—3 месяца в 1-й год жизни. Со 2—3-го года — 1 раз в 6 месяцев	Задержка роста (при отсутствии лечения на 3—6-м месяце жизни), хондродистрофические пропорции; отставание психомоторного развития; частые респираторные заболевания, анемия
Гормональные исследования (ТТГ, свободный Т ₄)	После установления диагноза — каждые 2 нед до 3 месяцев, далее 1 раз в 2—3 месяца в 1-й год жизни. Со 2—3-го года — 1 раз в 6 месяцев (при нормальном уровне ТТГ)	При первичном ВГ уровень ТТГ значительно повышен, уровень свободного Т ₄ снижен. При вторичном ВГ уровень ТТГ в норме (может быть снижен или умеренно повышен), уровень свободного Т ₄ снижен
Общий анализ крови	В течение 1-го года жизни, частота определяется индивидуально	Анемия — нормохромная нормоцитарная, гипохромная железододефицитная, макроцитарная, В ₁₂ -дефицитная
Биохимический анализ крови	В течение 1-го года жизни, частота определяется индивидуально	Гиперхолестеринемия, дислипидемия
Исследование уровня тиреоглобулина	По показаниям	Значительно снижен при аплазии ЩЖ. Умеренно снижен при эктопии ЩЖ
ЭКГ	В течение 1-го года жизни	Уменьшение амплитуды комплексов QRS, брадикардия
УЗИ щитовидной железы	После установления диагноза; контроль — в возрасте 1 года. При наличии зоба — 1 раз в 6—12 месяцев	Аплазия, гипоплазия, эктопия ЩЖ, многоузловой зоб
ЭхоКГ	В течение 1-го года жизни	Врожденные пороки развития; выпотный перикардит, снижение сократительной способности миокарда
УЗИ почек	В течение 1-го года жизни	Врожденные пороки развития
Рентгенография кистей рук	1 раз в год	Отставание костного возраста

Таблица 9 (окончание). Диспансерное наблюдение детей с врожденным гипотиреозом

	Сроки проведения	Возможные выявляемые дефекты
Рентгенография коленных суставов, стоп	В период новорожденности	Нарушение оссификации эпифизов бедренных костей, кубовидных костей стоп
ЭЭГ	В 5 лет	Диффузное замедление ритма, снижение его амплитуды, удлинение латентного периода вызванных зрительных и слуховых потенциалов
Осмотр невропатолога	На 1-м году жизни — 1 раз в 3—6 месяцев; далее по показаниям	Задержка психомоторного развития; атаксия, нарушение координации движений, спастическая диплегия, гипотония
Осмотр окулиста	На 1-м году жизни — 1—2 раза в год; далее по показаниям	Косоглазие
Осмотр отоларинголога	В течение 1-го года жизни, далее по показаниям	Наличие эктопированной ЩЖ в корне языка
Осмотр сурдолога	В 12 месяцев (ранее — по показаниям)	Нейросенсорная тугоухость
Осмотр логопеда	В 4—5 лет	Нарушения речи (от легких до тяжелых)
Радиоизотопное сканирование ЩЖ	В 5 лет	Аплазия, эктопия ЩЖ
Осмотр психолога, нейропсихолога	Первичный в 1—1,5 года; повторно в 5 лет (при необходимости раньше)	Задержка интеллектуального развития; снижение общего интеллекта; ухудшение кратковременной памяти
МРТ головного мозга	По показаниям	Гиперплазия гипофиза при декомпенсированном ВГ; уменьшение размеров гиппокампа, нарушение структуры головного мозга
Пункционная биопсия ЩЖ	По показаниям (при многоузловом зобе)	Наличие аденоматоза ЩЖ; исключение малигнизации

зом, за некоторым исключением, все дети с врожденным гипотиреозом при раннем и адекватном лечении имеют возможность достичь оптимального интеллектуального развития.

Литература

1. American Academy of Pediatrics, Section on Endocrinology, Committee on Genetics; American Thyroid Association, Committee on Public Health. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993; 91:1203—1209.
2. Ayyad A. H., Hashemipour M., Hovsepian S. et al. The relation between serum and filter paper TSH level in neonates with congenital hypothyroidism. *Adv Biomed Res* 2014; 3:23.
3. Barreiro J., Alonso-Fernández J. R., Castro-Feijoo L. et al. Congenital Hypothyroidism with Neurological and Respiratory Alterations: A Case Detected Using a Variable Diagnostic Threshold for TSH. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011; 3:208—211.
4. Castanet M., Polak M., Bonaiti-Pellie C. et al. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2009—2014.
5. Congenital Hypothyroidism: Initial Clinical Referral Standards and Guidelines. UK Newborn Screening Programme Centre; 1 April 2013. www.newbornbloodspot.screening.nhs.uk.
6. Deladoey J., Belanger N., Van Vliet G. Random variability in congenital hypothyroidism from thyroid dysgenesis over 16 years in Quebec. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3158—3161.
7. Fugazzola L., Persani L., Vannucchi G. et al. Thyroid scintigraphy and perchlorate test after recombinant human TSH: a new tool for the differential diagnosis of congenital hypothyroidism during infancy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:1498—1503.
8. Gaudino R., Garel C., Czernichow P. et al. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:444—448.
9. Glorieux J., Dussault J., Van Vliet G. Intellectual development at age 12 years of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Pediatr* 1992; 121:581—584.
10. Jones J. H., Donaldson M. D. C. Guideline for the management of congenital hypothyroidism in Scotland. — Glasgow: National Newborn Screening Laboratory, 2010—2012.
11. Jones J. H., Donaldson M. D. C. Audit of initial management of congenital hypothyroidism in the United Kingdom — comparison of UK practice with European and UK guidelines. *J Ped Endocrinol Metab* 2009; 22:1017—1025.
12. Jones J. H., Gellen B., Paterson W. F. et al. Effect of high versus low initial doses of L-thyroxine for congenital hypothyroidism on thyroid function and somatic growth. *Arch Dis Child* 2008; 93:940—944.

13. Jones J. H., Mackenzie J., Croft G. A. et al. Improvement in screening performance and diagnosis of congenital hypothyroidism in Scotland 1979—2003. *Arch Dis Child* 2006; 91:680—685.
14. Mathai S., Cutfield W. S., Gunn A. J. et al. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:142—147.
15. Olivieri A., Stazi M. A., Mastroiacovo P. et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991—1998). Study Group for Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:557—562.
16. Perry R. J., Maroo S., MacLennan A. C. et al. Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. *Arch Dis Child* 2006; 91:972—976.
17. Rastogi M. V., LaFranchi S. H. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5:17.
18. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. *Horm Res* 1999; 52:49—52.
19. Rose S. R., Brown R. S., Foley T. et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117:2290—2303.
20. Samardzic M., Gligorovic-Barhanovic N. Newborn screening program for congenital hypothyroidism in Montenegro. *Paediatrics Today* 2013; 9:158—162.
21. Salerno M., Militeri R., Bravaccio C. et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12:45—52.
22. Selva K. A., Harper A., Downs A. et al. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of dose and time to reach target T_4 and TSH. *J Pediatr* 2005; 147:775—780.
23. Selva K. A., Mandel S. H., Rien L. et al. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2002; 141:786—792.
24. Skordis N., Toumba M., Savva S. C. et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990—2000. *J Pediatr Endocrinol* 2005; 18:453—461.
25. Smith L. Practice Guidelines Updated AAP Guidelines on Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Am Fam Physician* 2007; 76:439—444.
26. Hung W., Sarlis N. J. Molecular Genetics of Thyroid Disorders in the Neonate: A Review. *J Endocrin Genetics* 2001; 1:193—213.

Приложение 1. Классификация врожденного гипотиреоза [20]

1. Первичный гипотиреоз

А. Дисгенезия щитовидной железы: эктопия, аплазия, гипоплазия, гемиагенезия

Ассоциированы с мутациями генов *TTF1*, *TTF2*, *NKX2.1*, *NKX2.5*, *PAX-8*, *PAX-9* — в 2% случаев.

Причины неизвестны — в 98% случаев.

Б. Дисгормоногенез (нарушение синтеза тиреоидных гормонов)

Ассоциирован со следующими генетическими дефектами:

- дефект натрий-йодного симпортера (*NIS*);
- дефекты пероксидазы:
 - дефекты синтеза перекиси водорода (мутации генов *DUOX2*, *DUOX2*);
 - дефект пендрина (синдром Пендред — мутация гена *PDS*);
 - дефект синтеза тиреоглобулина (мутация гена *TG*).

В. Резистентность к ТТГ

Ассоциирована с мутациями генов:

- дефект гена рецептора ТТГ;
- мутации G-протеина: псевдогипопаратиреоз типа 1a.

2. Центральные гипотиреоз (вторичный гипотиреоз)

А. Изолированная недостаточность ТТГ (мутации гена, кодирующего β -субъединицу ТТГ).

Б. Недостаточность ТРГ: изолированная, синдром повреждения гипоталамической ножки, повреждение гипоталамуса (например, гамартома).

В. Резистентность к ТРГ (мутации рецептора ТРГ).

Г. Гипотиреоз, вызванный недостаточностью факторов транскрипции, вовлеченных в процессы развития или функционирования гипофиза (мутации генов *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *PIT1*, *PROPI*).

3. Периферический гипотиреоз

А. Резистентность к тиреоидным гормонам (мутации тиреоидного рецептора β).

Б. Нарушение транспорта тиреоидных гормонов (синдром Allan—Herdon—Dudley — мутация гена *MCT8*).

4. Синдромальные формы гипотиреоза

А. Синдром Пендред (гипотиреоз, глухота, зоб) — мутация гена *PDS* (дефект пендрина).

Б. Синдром Бамфорда—Лазаруса (гипотиреоз, расщелина мягкого неба, волосы с острыми прядями) — мутация гена *TTF2*.

В. Кохера—Дебера—Семиланжа синдром (мышечная псевдогипертрофия, гипотиреоз).

Г. Эктодермальная дисплазия, гипогидроз, гипотиреоз, цилиарная дискинезия.

Д. Доброкачественная хорей, гипотиреоз.

Е. Хореоатетоз, (гипотиреоз — неонатальный респираторный дистресс-синдром) — мутации генов *NKX 2.1/TTF1*.

Ж. Ожирение, колит (гипотиреоз — гипертрофия миокарда — задержка психического развития).

5. Транзиторный гипотиреоз

А. Прием матерью антигипотиреоидных препаратов.

Б. Трансплацентарный перенос блокирующих антител к рецептору ТТГ.

В. Дефицит или избыток йода у матери или новорожденного.

Г. Гетерозиготные мутации генов *THOX2* или *DUOX2*.

Д. Врожденная гемангиома печени или гемангиоэндотелиома.

Федеральные
клинические
рекомендации
(протоколы)
по диагностике
и лечению
болезни Грейвса
у детей и подростков

Список сокращений

АлАТ	— аланинаминотрансфераза
АсАТ	— аспартатаминотрансфераза
АТ-рТТ	— антитела к рецепторам тиреотропного гормона
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
ПТГ	— паратиреоидный гормон
ТТГ	— тиреотропный гормон
УЗИ	— ультразвуковое исследование
T ₃	— трийодтиронин
T ₄	— тироксин

Методология

Методы, использованные для сбора доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 10 лет. Базовым документом для данных рекомендаций послужили опубликованные в ноябре 2011 г. рекомендации Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению тиреотоксикоза «Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists».

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Тип оценки	Описание оценки	
Сила рекомендаций	1	Сильная рекомендация («за» или «против»): подходит для большинства пациентов в большинстве ситуаций. Результативность во много раз превышает риски (или наоборот)
	2	Слабая рекомендация («за» или «против»): наилучший вариант ведения пациента зависит от обстоятельств и состояния пациента. Эффективность метода и риски сопоставимы или находятся в состоянии неопределенности
Качество обоснования	+++	Высокое качество; доказательная база не является смещенной оценкой, обычно такая рекомендация подтверждается высококачественными рандомизированными исследованиями, которые дают постоянный результат, напрямую применимый в каждом конкретном случае
	++	Среднее качество; рекомендации основаны на исследованиях, имеющих методологические неточности, и/или показывающих непостоянный результат
	+	Низкое качество; описание клинических случаев или несистематичные клинические наблюдения

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- клинические рекомендации Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов по диагностике и лечению тиреотоксикоза;

- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как возможных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается с целью убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов.

На процессе оценки сказываются и субъективные моменты. Для минимизации возможных ошибок каждое исследование оценивалось по меньшей мере двумя членами рабочей группы. Имеющиеся различия обсуждались всей группой экспертов.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы использованные для формулировки рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Индикаторы надлежащей практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая надлежащая практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке клинических рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методов валидации рекомендаций

Предварительная версия клинических рекомендаций была разослана независимым экспертам для оценки того, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания. Полученные замечания и комментарии со стороны практических врачей в отношении доходчивости изложения материала были учтены при доработке рекомендаций.

Предварительная версия клинических рекомендаций была направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения пациентов.

Все комментарии, полученные от экспертов, были систематизированы и позже обсуждены членами рабочей группы и учтены при подготовке окончательной версии клинических рекомендаций.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в данные клинические рекомендации были внесены для обсуждения на VII Московской городской научно-практической конференции «Эндокринологические аспекты в педиатрии» 12 декабря 2013 г. Предварительная версия была опубликована для широкого обсуждения на сайте ФГБУ ЭНЦ Минздрава России.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (1 и 2), качество обоснования (+++, ++, +) и индикаторы надлежащей практики (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Определение

Тиреотоксикоз (гипертиреоз) — состояние, обусловленное повышенным уровнем тиреоидных гормонов в крови. Наиболее частой причиной гипертиреоза (в 95% случаев) как у детей, так и у взрослых является болезнь Грейвса. Все известные на сегодня причины гипертиреоза представлены в табл. 2.

Таблица 2. Причины повышения уровня тироксина (T_4) в сыворотке

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса): гипертиреоз, обусловленный выработкой антител к рТТГ ($\uparrow\uparrow T_4$, $\downarrow\downarrow$ ТТГ, $\uparrow\uparrow\uparrow$ антитела к рТТГ)

Эндогенный гипертиреоз:

- болезнь Мак-Кьюна—Олбрайта;
- соматические активирующие мутации рТТГ;
- функциональная автономия щитовидной железы;
- многоузловой токсический зоб не встречается

ТТГ-зависимый гипертиреоз:

- ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза ($-T_4$, $\uparrow\uparrow\uparrow$ ТТГ);
- резистентность к тиреоидным гормонам ($-T_4$, \uparrow или нормальный уровень ТТГ)

Таблица 2 (окончание). Причины повышения уровня тироксина (T_4) в сыворотке

Тиреотоксикоз без гипертиреоза ($\uparrow T_4$, \downarrow ТТГ):

- хронический аутоиммунный тиреоидит;
- подострый тиреоидит, безболевого тиреоидит;
- передозировка препаратов тиреоидных гормонов

Повышение уровня β -ХГЧ:

- беременность;
- внематочная беременность;
- пузырный занос

Повышение уровня тироксин-связывающего глобулина ($\uparrow T_4$, ТТГ в пределах нормы):

- прием оральных контрацептивов;
 - беременность
-

pТТГ — рецепторы ТТГ; ТТГ — тиреотропный гормон; T_4 — тироксин; β -ХГЧ — β -субъединица хорионического гонадотропина человека.

Болезнь Грейвса (болезнь Базедова, диффузный токсический зоб) — системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), клинически проявляется поражением щитовидной железы с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (офтальмопатия, поражение сердечно-сосудистой системы, сопровождающееся тахикардией, и др.). Болезнь Грейвса является многофакторным заболеванием, при котором генетически обусловленная иммунная реакция опосредуется факторами окружающей среды. Наряду с этнически ассоциированной генетической предрасположенностью в патогенезе болезни Грейвса определенное значение придается психосоциальным и экологическим факторам.

В России в качестве синонима термина «болезнь Грейвса» традиционно используется термин «диффузный токсический зоб», хотя это не всегда так: с одной стороны, увеличения щитовидной железы может не быть, с другой — зоб может быть недиффузным. Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса встречается не всегда и не является обязательным для постановки диагноза. В большинстве случаев наибольшее клиническое значение при болезни Грейвса имеет поражение щитовидной железы.

Болезнь Грейвса впервые была описана в 1786 г. К. Парри. Первое эффективное лечение — тиреоидэктомия — было разработано и в дальнейшем усовершенствовано Т. Кохером, за что он был удостоен Нобелевской премии в области медицины и физиологии в 1904 г. В 1941 г. Хертц и Робертс (Массачусетский госпиталь) и Гамильтон с Лоуренсом

(Университет в Беркли, Калифорния) впервые использовали радиоактивный изотоп йода ^{131}I для лечения гипертиреоза. В 1951 г. Т. Аствуд впервые показал эффективность тионамидов при гипертиреозе.

В США и Англии частота новых случаев болезни Грейвса варьирует от 30 до 200 на 100 000 населения в год. Лица женского пола заболевают болезнью Грейвса в 10—20 раз чаще.

Диагностика

Клиническая картина

Клиническая картина болезни Грейвса определяется синдромом тиреотоксикоза, для которого характерны: похудание (часто на фоне повышенного аппетита), потливость, тахикардия и ощущение сердцебиения, внутреннее беспокойство, нервозность, дрожание рук, а иногда и всего тела, общая и мышечная слабость, быстрая утомляемость. Классическая триада: зоб, тахикардия и экзофтальм, описанная еще К. Базедовым, встречается примерно у 50% пациентов.

В ряде случаев при болезни Грейвса на первое место могут выходить проявления эндокринной офтальмопатии (выраженный экзофтальм, иногда имеющий несимметричный характер, диплопия при взгляде в одну из сторон или вверх, слезотечение, ощущение «песка в глазах», отечность век). Наличие у пациента выраженной офтальмопатии позволяет практически безошибочно поставить диагноз, поскольку среди заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, эндокринная офтальмопатия наблюдается только при болезни Грейвса.

Лабораторная диагностика

При наличии характерной клинической картины и подозрении на болезнь Грейвса необходимо определить:

- уровень ТТГ высокочувствительным методом (функциональная чувствительность не менее 0,01 мЕд/л);
- уровни свободных T_4 и T_3 .

Патогномоничным для болезни Грейвса является очень низкий уровень ТТГ. В случае низкого уровня ТТГ и повышения уровня хотя бы одного из периферических тиреоидных гормонов (T_4 или T_3) следует диагностировать манифестный тиреотоксикоз, при нормальных уровнях T_4 и T_3 — субклинический тиреотоксикоз.

Таким образом, повышение уровня свободного T_4 и/или свободного T_3 и снижение уровня ТТГ подтверждают наличие тиреотоксикоза.

Патогномоничным признаком, позволяющим подтвердить болезнь Грейвса, является повышенный уровень АТ-рТТГ. Это позволяет

дифференцировать болезнь Грейвса от заболеваний, протекающих с деструктивным тиреотоксикозом (тиреотоксическая фаза аутоиммунного тиреоидита, безболевого тиреоидит), не требующих тиреостатической терапии, и от редких неаутоиммунных причин тиреотоксикоза.

Доступные тест-системы для определения АТ-рТТГ различаются по своей чувствительности и специфичности, поэтому врач должен быть знаком с методом, используемым в его медицинском учреждении (лаборатории), и его референсными значениями.

Инструментальные методы диагностики

УЗИ щитовидной железы является простым и достаточно информативным методом, позволяющим с высокой точностью определить объем щитовидной железы, ее эхогенность, наличие узлов и особенности кровотока. При болезни Грейвса УЗИ щитовидной железы примерно в 80% случаев выявляет:

- диффузное увеличение щитовидной железы;
- снижение ее эхогенности;
- усиление кровотока в щитовидной железе.

Сцинтиграфию щитовидной железы проводят при дифференциальной диагностике, например при пограничном уровне АТ-рТТГ. В качестве радиофармпрепарата для проведения сцинтиграфии используют ^{123}I или $^{99\text{m}}\text{Tc}$. При болезни Грейвса наблюдается усиленный диффузный захват радиоизотопа всей щитовидной железой, что позволяет отличить истинный гипертиреоз от:

- деструктивного (подострого) тиреоидита, когда в результате разрушения фолликулов избыток T_4 выходит в кровяное русло (низкий захват изотопа щитовидной железой);
- автономного узла в щитовидной железе (локальное накопление изотопа).

Однако, с учетом достаточно высокой стоимости, облучения ребенка и наличия других диагностических методов, сцинтиграфия щитовидной железы для диагностики болезни Грейвса у детей используется достаточно редко, только в целях дифференциальной диагностики.

Лечение

Общие принципы лечения болезни Грейвса

Оптимального способа лечения болезни Грейвса у детей и подростков (как и у взрослых) на сегодняшний день не существует. С учетом отсутствия специфической иммунотерапии, направленной на подавление

выработки или снижение активности АТ-рТТГ, существующее лечение направлено на блокирование синтеза тиреоидных гормонов тиреостатиками, на удаление щитовидной железы посредством тиреоидэктомии или ее разрушение радиоактивным йодом.

Каждый способ лечения имеет свои преимущества и недостатки в отношении эффективности, ближайших и отдаленных осложнений, времени, необходимого для устранения гипертиреоза, и соблюдения условий, необходимых для лечения тем или иным способом.

Цель лечения при болезни Грейвса — достижение ремиссии, стойкая нормализация уровня тиреоидных гормонов.

Существуют три основных метода лечения болезни Грейвса как у детей, так и взрослых:

- медикаментозная терапия антитиреоидными средствами (тиамазол, пропилтиоурацил);
- хирургическое лечение (тиреоидэктомия);
- терапия радиоактивным йодом (^{131}I).

Лечение детей с болезнью Грейвса значительно отличается в разных учреждениях, у разных специалистов и в разных странах. Однако в подавляющем большинстве случаев лечение заболевания начинают с медикаментозной терапии антитиреоидными средствами.

Основное преимущество антитиреоидных препаратов (по сравнению с хирургическим вмешательством и назначением радиоактивного йода) состоит в том, что в случае наступления ремиссии восстанавливается нормальное функционирование гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Однако стойкая, длительная ремиссия после отмены тиамазола возникает только у 30% детей с болезнью Грейвса, включая тех, кого лечили многие годы.

Если стойкой ремиссии достичь не удастся, следует рассмотреть другие методы лечения, а именно хирургическое вмешательство или терапию ^{131}I . Зарубежный опыт свидетельствует о том, что в настоящее время антитиреоидные препараты у детей применяются чаще, а радиоактивный йод используется реже, по сравнению с 90-ми годами прошлого столетия.

Радиоактивный йод у детей с болезнью Грейвса при правильном применении является эффективным средством. Терапии ^{131}I необходимо избегать у очень маленьких детей (младше 5 лет), у детей в возрасте 5—10 лет применение ^{131}I вполне допустимо, если расчетная назначенная активность препарата составляет менее 10 мКи. Ситуации, когда возможно применение радиоактивного йода у очень маленьких детей, тоже существуют: например, при наличии серьезных побочных реакций на антитиреоидные препараты, наличии противопоказаний к хирургическому лечению.

Медикаментозная терапия

Дозировка и режим приема тиамазола

У детей препаратом выбора при медикаментозной терапии болезни Грейвса является **тиамазол** (торговые названия Мерказолил, Тирозол) (1/++).

Тиамазол выпускается в таблетках по 5 или 10 мг.

Начальная доза тиамазола у детей и подростков обычно составляет 0,2—0,5 мг/кг/сут (от 0,1 до 1,0 мг/кг/сут, максимальная суточная доза — 40 мг).

Средние суточные дозировки тиамазола у детей в зависимости от возраста составляют:

- до 1 года — 1,25 мг/сут;
- от 1 до 5 лет — 2,5—5,0 мг/сут;
- от 5 до 10 лет — 5—10 мг/сут;
- от 10 до 18 лет — 10—20—30 мг/сут.

В случае тяжелого клинического и биохимического гипертиреоза дозы могут быть увеличены на 50—100%.

Режим приема — обычно 2—3 раза в сутки, допустимо принимать препарат 1 раз в сутки. Многочисленные наблюдения у взрослых больных не подтверждают необходимости многократного приема препарата.

Лечение «начальной дозой» тиамазола должно продолжаться до нормализации уровней гормонов щитовидной железы. Затем возможны два варианта лечения:

1. **Монотерапия** (режим «блокируй», или «титрационный») — последовательное (в течение 2—3 нед) снижение дозы тиамазола на 30—50% от исходной и в дальнейшем длительный прием «поддерживающей» дозы тиамазола. Снижение начальной дозировки обычно начинается не раньше чем через 6 нед от начала приема препарата, после достижения стойкого эутиреоза. Дозу снижают на 5 мг 1 раз в неделю; после того как суточная доза достигает 10 мг — на 2,5 мг в неделю. Обычно поддерживающая доза составляет 2,5—5 мг/сут, и эта дозировка оставляется минимум на 1,5—2 года.

Поскольку побочные эффекты антитиреоидных препаратов являются дозозависимыми, преимуществом монотерапии является использование невысоких доз тиамазола.

2. **Режим «блокируй и замещай»** (у детей применяется достаточно редко) — после достижения эутиреоза и нормализации уровней ТТГ и свободного Т₄ к тиамазолу добавляется небольшая доза тироксина, и далее лечение продолжается двумя препаратами. Большинство мета-анализов, в том числе и у детей, свидетельствует о более частых рецидивах при использовании режима «блокируй и замещай» по сравнению с «титрационным» режимом (1/++).

Длительность терапии

Минимальная длительность лечения тиамазолом у детей должна составлять не менее 1,5—2 лет (1/++).

Если тиамазол выбран в качестве терапии «первой линии» при болезни Грейвса у детей (а так бывает в подавляющем большинстве случаев), длительность его приема должна составлять не менее 1,5—2 лет, после чего препарат отменяют или его дозу снижают до минимальной, чтобы оценить, наступила ли ремиссия.

Вопрос о том, как **максимально долго** может применяться тиамазол у детей, окончательно не решен. Проспективные исследования у взрослых показывают, что, если ремиссия не достигается после 12—18 мес терапии, ее вероятность при продолжении терапии очень невелика. Однако у детей и подростков (особенно в препубертатном возрасте) заболевание характеризуется более торпидным течением, чем у взрослых, и более высоким риском рецидива после прекращения тиреостатической терапии. В одном из ретроспективных исследований было показано, что после 13—24 мес медикаментозной терапии уровень АТ-рТТГ нормализовался менее чем у 20% детей (у большинства взрослых нормализация АТ-рТТГ происходит после 6 мес лечения). Результаты многочисленных исследований у детей свидетельствуют о низком проценте ремиссии при болезни Грейвса (25—30%) после 2 лет лечения.

Таким образом, средняя продолжительность лечения для достижения стабильной ремиссии у детей и подростков составляет 3—4 года. При более продолжительной терапии отмечена более высокая частота ремиссии (1/++).

Риск рецидива тиреотоксикоза повышен при:

- исходно более тяжелом тиреотоксикозе (уровень свободного $T_4 > 3,9$ нг% (50 пмоль/л));
- высоком уровне АТ-рТТГ в момент дебюта заболевания;
- раннем возрасте на момент дебюта заболевания (дети младше 12 лет, особенно до 5 лет);
- приеме тиреостатиков в течение менее чем 2 лет;
- большом объеме щитовидной железы в момент дебюта заболевания (более чем в 2,5 раза превышающем верхнюю границу нормы для соответствующего возраста);
- низком индексе массы тела.

Риск рецидива тиреотоксикоза понижен при:

- быстром ответе на терапию тиамазолом (восстановлении эутиреоза в первые 3 мес лечения);
- снижении уровня АТ-рТТГ к 6-му месяцу лечения.

Перед отменой тиреостатической терапии необходимо определить уровень АТ-рТТГ, так как это помогает прогнозировать исход лечения:

больше шансов на стойкую ремиссию имеют пациенты с низким уровнем АТ-рТТГ. Это положение носит рекомендательный характер, так как независимо от уровня АТ-рТТГ после отмены тиреостатиков необходимо определять функцию щитовидной железы в динамике.

Наблюдение за детьми, принимающими тиамазол

После начала терапии тиамазолом 1 раз в месяц (не реже) следует проводить:

- осмотр ребенка;
- определение уровней свободного T_4 и свободного T_3 ;
- общий анализ крови (обязательно с определением лейкоцитарной формулы);
- биохимический анализ крови (обязательно с определением активности АсАТ и АлАТ, уровня билирубина).

После нормализации уровней свободного T_4 (свободного T_3) и перехода на поддерживающую дозу препарата эти исследования следует проводить каждые 2—4 мес, добавив к ним определение уровня ТТГ.

Определение уровня АТ-рТТГ носит скорее прогностический характер, поэтому его следует проводить 1 раз в 3 мес.

По показаниям (например, в случаях интеркуррентных заболеваний, в т. ч. ОРВИ) лабораторные исследования, в частности общий анализ крови, и осмотры должны проводиться чаще, в зависимости от состояния ребенка (2/+).

Назначение пропилтиоурацила детям

Краткий курс пропилтиоурацила (под тщательным наблюдением врача) может быть назначен только в двух случаях:

- наличие серьезных побочных эффектов тиамазола;
- в качестве предоперационной подготовки в случае длительно сохраняющихся высоких уровней T_3 .

Пропилтиоурацил у детей ассоциируется с высоким риском гепатотоксичности (риск развития печеночной недостаточности, описаны случаи некроза печени вплоть до летального исхода). Некоторым пациентам, принимавшим пропилтиоурацил, понадобилась трансплантация печени. Индуцированное пропилтиоурацилом поражение печени имеет быстрое начало и может стремительно прогрессировать, при этом биохимическая оценка функции печени, в т. ч. активности трансаминаз, неинформативна при оценке риска гепатотоксичности.

Побочные эффекты анти tireоидных препаратов

Дети и их родители (опекуны) должны быть обязательно проинформированы о возможных побочных эффектах тиреостатиков, о необходи-

мости немедленного прекращения приема препаратов в этих случаях и оповещения своего лечащего врача в случаях появления:

- зудящей сыпи;
- желтухи;
- ахолического стула или темной мочи;
- артралгий, болей в животе;
- тошноты;
- лихорадки (фарингита).

Возможные побочные эффекты и их частота приведены в табл. 3. Общая частота побочных эффектов антитиреоидных препаратов у детей составляет 6—35% (1/+).

Таблица 3. Возможные побочные эффекты тиреостатиков

Побочные эффекты	Частота, %
<i>Незначительные</i>	
Кожная сыпь	4—6
Артралгии, миалгии	1—5
Нарушения деятельности ЖКТ	1—5
<i>Тяжелые</i>	
Полиартрит	1—2
Системные васкулиты, артерииты	Редко
Агранулоцитоз	Редко
Гепатит	0,1—0,2 (пропилтиоурацил)
Холестаз	Редко (тиамазол)

Побочные эффекты тиамазола чаще всего проявляются аллергическими реакциями в виде кожной сыпи, реже — миалгий и артралгий. Побочные эффекты тиамазола обычно развиваются в течение первых 6 мес терапии, но могут возникнуть и позже. Вероятность развития холестаза у детей меньше, чем у взрослых.

Убедительных данных о частоте агранулоцитоза у детей нет, она оценивается как очень низкая. У взрослых агранулоцитоз зависит от доз тиамазола и при малых дозах возникает редко. Если агранулоцитоз развивается, то в 95% случаев это происходит в первые 100 сут терапии.

Если у детей, принимающих пропилтиоурацил, появляются анорексия, кожный зуд, сыпь, желтуха, светлоокрашенный стул или потемнение мочи, боли в суставах, боли в правом верхнем подреберье, тошнота или выраженное общее недомогание, прием препарата следует немед-

ленно прекратить и обследовать ребенка, учитывая возможное гепатотоксическое действие препарата.

Прием пропилтиоурацила следует также прекратить, если на фоне лечения активность трансаминаз превышает верхнюю границу нормы в 2—3 раза и не нормализуется в течение недели (1/+).

Лечение аллергических реакций, вызванных тиамазолом

При появлении кожных реакций в ходе терапии тиамазолом назначают антигистаминные препараты или (в тяжелых случаях) прекращают прием тиамазола с последующим проведением оперативного лечения (тиреоидэктомия) или перехода на терапию радиоактивным йодом.

В случае тяжелой аллергической реакции на тиамазол назначение другого антигипераллергического препарата не рекомендуется, так как при переводе пациента с тиамазола на пропилтиоурацил не менее чем в половине случаев аллергические реакции сохраняются, а риск, связанный с приемом пропилтиоурацила, выше, чем риск операции или лечения радиоактивным йодом. Пропилтиоурацил может применяться только в качестве краткосрочной терапии в период подготовки к операции (1/+).

Применение β-адреноблокаторов при болезни Грейвса у детей

У детей с выраженными симптомами тиреотоксикоза (тахикардия, мышечная слабость, тремор, нервно-психические изменения) рекомендуется назначение β-адреноблокаторов (атенолол, пропранолол или метопролол) в соответствующих возрасту ребенка дозах (1/+).

Бета-адреноблокаторы обычно назначают в начале лечения, одновременно с назначением тиамазола; они позволяют в максимально короткие сроки уменьшить тахикардию, тремор, улучшить нервно-психическое состояние ребенка. Длительность приема β-адреноблокаторов обычно составляет 3—4 нед, в тяжелых случаях до 6 нед, затем их отменяют. К этому сроку, как правило, проявляется и выраженный эффект тиреостатиков.

Хирургическое лечение

Безусловным преимуществом этого способа лечения является быстрая ликвидация тиреотоксикоза.

Показания к оперативному лечению:

- неэффективность медикаментозной терапии (отсутствие стойкой ремиссии);
- наличие серьезных побочных эффектов тиамазола (пропилтиоурацила);
- зоб большого размера (масса щитовидной железы > 80 г), т. к. в этих случаях реакция на ^{131}I может быть недостаточно выраженной;

- выраженная эндокринная офтальмопатия, при которой терапия ^{131}I противопоказана;
- отказ от терапии радиоактивным йодом при неэффективности медикаментозной терапии.

Подготовка детей с болезнью Грейвса для тиреоидэктомии

Перед оперативным лечением прежде всего следует достичь стойкого эутиреоза (применение тиамазола в течение минимум 1—2 мес).

Условия проведения тиреоидэктомии

Операцией выбора является только **тотальная** или **субтотальная тиреоидэктомия** (1/++).

Дети с болезнью Грейвса (особенно маленькие дети) должны быть направлены для оперативного лечения в специализированный центр с наличием многопрофильной команды, которая включает в себя педиатра-эндокринолога, хирурга с большим опытом операций на щитовидной железе и анестезиолога.

Послеоперационные осложнения

Частота хирургических осложнений у детей при проведении тиреоидэктомии выше, чем у взрослых; у детей младшего возраста выше, чем у детей старшего возраста. У детей младшего возраста риск возникновения транзиторного гипопаратиреоза выше, чем у подростков или взрослых.

Наиболее частым осложнением хирургического лечения (10—20% случаев) является транзиторная гипокальциемия. В подавляющем большинстве случаев она остается бессимптомной и незамеченной, если не проводить повторные определения уровня свободного кальция. Вероятность развития стойкого гипопаратиреоза в учреждениях, специализирующихся на хирургическом лечении патологии щитовидной железы, после тиреоидэктомии (в случае первой операции на щитовидной железе) составляет менее 2%. К более частым осложнениям относятся образование келоидного рубца (2,8% случаев), паралич возвратного гортанного нерва (2% случаев).

Послеоперационный период

После оперативного лечения у большинства пациентов развивается гипотиреоз, требующий пожизненной терапии левотироксином. При неполном удалении щитовидной железы возможен рецидив тиреотоксикоза, поэтому необходимо длительное наблюдение.

После тиреоидэктомии по поводу болезни Грейвса рекомендуется:

- отменить прием антитиреоидных препаратов и β -адреноблокаторов;

- начать прием левотироксина в суточной дозе, соответствующей массе тела пациента (1,7 мкг/кг), через 6—8 нед после начала приема левотироксина определить уровень ТТГ и при необходимости провести коррекцию дозы (прием левотироксина является пожизненной заместительной терапией, определение уровня ТТГ следует проводить не реже 2—3 раз в год);
- в первые дни после операции необходимо определить уровень кальция (предпочтительно — свободного кальция) и ПТГ и, при необходимости, назначить препараты кальция и витамина D.

При гипопаратиреозе основным методом лечения являются препараты гидроксилированного витамина D (альфакальцидол, кальцитриол).

Подбор дозы производится строго индивидуально на основании уровня кальция в сыворотке, который определяют 1 раз в 3 сут. Стартовая доза препарата зависит от уровня свободного кальция (менее 0,8 ммоль/л: 1—1,5 мкг/сут; 0,8—1,0 ммоль/л: 0,5—1 мкг/сут).

Ограничений по минимальной или максимальной дозе витамина D не существует. Критерий адекватной дозы — уровень кальция не выше 1,2 ммоль/л в течение 10 сут; после подбора адекватной дозы контроль уровня кальция проводится постоянно 1 раз в 2—4 нед, при необходимости проводится коррекция дозы препарата.

Дополнительно назначают препараты кальция в дозе 500—3000 мг/сут для обеспечения достаточного поступления кальция в организм.

В дальнейшем наблюдать за детьми, перенесшими тиреоидэктомию и получающими заместительную терапию левотироксином, следует обычным образом, как за пациентами с гипотиреозом (гипопаратиреозом).

Терапия радиоактивным йодом

В Российской Федерации этот метод лечения у детей в силу разных причин применяется редко. Наиболее широкое применение терапия радиоактивным йодом получила в США.

Преимуществами этого вида терапии является простота использования, хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов, связанных с хирургическим лечением. С осторожностью следует применять терапию радиоактивным йодом при выраженной офтальмопатии и при очень больших размерах щитовидной железы.

В связи с тем что число детей, наблюдающихся после лечения радиоактивным йодом в течение длительного времени, крайне мало (по сравнению со взрослыми), многими исследователями обсуждается предположение, что впоследствии у детей может быть повышен риск развития злокачественных опухолей, однако оно не имеет четкой доказательной базы. Не опубликовано ни одного исследования, подтверждающего ближайшее или отдаленное канцерогенное действие методов

лечения тиреотоксикоза, применявшихся у детей и подростков. В то же время опубликованы результаты длительных наблюдений (около 36 лет) за детьми, получавшими радиоактивный йод, в которых подобных эффектов не обнаружено. Риск развития злокачественных опухолей в отдаленные сроки увеличивается пропорционально увеличению введенной активности препарата.

В последнее десятилетие, по данным Американской ассоциации тиреоидологов, лечение радиоактивным йодом предпочитают около 59% специалистов, таким образом, применение антитиреоидных препаратов становится все более распространенным, а использование радиоактивного йода — менее распространенным по сравнению с 90-ми годами прошлого столетия.

Показаниями к терапии радиоактивным йодом являются:

1. Послеоперационный рецидив тиреотоксикоза.
2. Рецидивирующее течение тиреотоксикоза на фоне лечения тиреостатиками.
3. Непереносимость тиреостатиков.

Подготовка детей к терапии ^{131}I

У детей с выраженным тиреотоксикозом при уровне общего $T_4 > 20 \text{ мкг\%}$ (260 нмоль/л) или свободного $T_4 > 5 \text{ нг\%}$ (60 пмоль/л) перед проведением терапии радиоактивным йодом необходимо назначение тиамазола и β -адреноблокаторов для нормализации этих показателей (2/+).

Медикаментозное лечение тиреостатиками обычно прекращается за 10 сут до назначения ^{131}I (в случаях тяжелого тиреотоксикоза возможно прекращение лечения за 3—5 сут). Тиреостатики не отменяются перед терапией радиоактивным йодом у пациентов с тяжелым тиреотоксикозом и/или при зобе большого размера для предотвращения тиреотоксического криза.

Применение ^{131}I при болезни Грейвса у детей

Если в качестве метода лечения болезни Грейвса у детей выбрана терапия ^{131}I , он назначается однократно, в дозе, достаточной для достижения стойкого гипотиреоза (1/+++).

Цель терапии радиоактивным йодом при болезни Грейвса заключается в том, чтобы вызвать гипотиреоз, а не эутиреоз, т. к. активность ^{131}I ниже определенного уровня вызывает низкодозное облучение ткани щитовидной железы, что повышает риск развития новообразований.

Методика расчета дозы различается: в некоторых центрах всем детям назначается фиксированная активность ^{131}I — 15 мКи, в других активность рассчитывают исходя из оценки или прямого измерения размера железы и теста захвата ^{123}I или ^{131}I .

Поскольку с недостаточным уровнем облучения щитовидной железы связаны повышенный риск злокачественных опухолей щитовидной железы, а также низкая частота ремиссии, важно, чтобы у детей активность ^{131}I составляла не менее 150 мкКи на 1 г ткани щитовидной железы. У больных с большим размером железы (50—80 г) целесообразно назначение более высоких активностей ^{131}I (из расчета 200—300 мкКи на 1 г ткани железы).

Для оценки размеров щитовидной железы, особенно при железе больших размеров, рекомендуется УЗИ. У пациентов с очень большим зобом существует риск недооценки размера железы и назначения в связи с этим недостаточного количества радиоактивного йода. Поэтому у пациентов с размером щитовидной железы более 80 г считается предпочтительным хирургическое лечение.

Убедительных данных о более высокой эффективности назначения дозиметрически рассчитанной активности ^{131}I у детей нет. При условии введения активности ^{131}I из расчета > 150 мкКи на 1 г ткани щитовидной железы частота развития гипотиреоза составляет около 95%.

Наблюдение после терапии ^{131}I

Уровень гормонов щитовидной железы у детей начинает снижаться в течение первой недели после терапии радиоактивным йодом. Несмотря на то что некоторые врачи возобновляют лечение антитиреоидными средствами после терапии ^{131}I (через 7—10 сут), в детской практике это встречается редко. Частота краткосрочных ухудшений гипертиреоза после предварительного лечения антитиреоидными средствами не известна, имеются редкие сообщения о появлении у детей с тяжелым гипертиреозом тиреотоксического криза после назначения ^{131}I . Назначение антитиреоидных средств может затруднить оценку состояния пациента, которое в таких случаях может быть связано с применением тиамазола, а не с терапией ^{131}I . Прием β -адреноблокаторов после терапии радиоактивным йодом продолжается до тех пор, пока не нормализуется уровень свободного T_4 .

Радиоактивный йод выделяется из организма в основном с мочой, в меньшей степени со слюной и с калом. После лечения в щитовидной железе в течение нескольких дней сохраняется значительная радиоактивность. Поэтому важно, чтобы пациенты и их семьи после терапии ^{131}I придерживались рекомендаций по радиационной безопасности.

После проведения терапии ^{131}I уровни тиреоидных гормонов должны измеряться ежемесячно. Уровень ТТГ может длительное время оставаться сниженным.

Гипотиреоз обычно развивается через 2—3 мес после лечения, при его выявлении необходимо немедленно назначить левотироксин.

Побочные эффекты терапии ^{131}I у детей

Побочные эффекты терапии ^{131}I у детей встречаются редко, если не считать развитие гипотиреоза, который собственно и является целью терапии. Менее 10% детей жалуются на небольшую болезненность над щитовидной железой в течение первой недели после терапии; это можно эффективно устранить с помощью НПВС.

Через 4—10 сут после терапии радиоактивным йодом может повыситься уровень тиреоидных гормонов вследствие высвобождения ранее синтезированных гормонов из разрушающейся щитовидной железы; в этот период возможно назначение β -адреноблокаторов.

Если после терапии радиоактивным йодом у ребенка выявляется остаточная ткань щитовидной железы, существует теоретическая возможность развития в дальнейшем рака щитовидной железы.

Учитывая низкую заболеваемость раком щитовидной железы у детей (1 на 1 000 000) и сравнительно невысокую заболеваемость у взрослых (1 на 100 000), а также длительный латентный период развития опухоли, прирост заболеваемости в небольших исследованиях обнаружить сложно. Необходимо проведение совместных исследований с участием большого количества пациентов для более надежного определения отдаленных последствий терапии ^{131}I у детей.

В табл. 4 приводятся теоретические прогнозы риска онкологических заболеваний, связанных с терапией ^{131}I , и смертности от них в зависимости от возраста.

Заключение

Таким образом, все три метода лечения болезни Грейвса на сегодняшний день сохраняются в клинической практике, поскольку ни один из них не доказал своего подавляющего преимущества.

В подавляющем большинстве случаев у детей с болезнью Грейвса терапией первого выбора остается медикаментозное лечение. При регулярном приеме антитиреоидных препаратов и при отсутствии осложнений и проблем с режимом приема в случае наступления ремиссии может восстановиться гипоталамо-гипофизарно-тиреоидный гомеостаз.

Целью тиреостатической терапии является достижение иммунологической ремиссии или временное достижение эутиреоза, позволяющее провести радикальное лечение в том возрасте, когда это будет наиболее безопасно и/или будет лучше переноситься.

Целью терапии радиоактивным йодом или тиреоидэктомии является достижение гипотиреоза с последующей терапией левотироксином, поскольку заместительная терапия гипотиреоза не представляет собой сложности. У некоторых детей и подростков в случае рецидивирова-

Таблица 4. Теоретические прогнозы риска онкологических заболеваний, связанных с терапией ^{131}I при гиперфункции щитовидной железы, и смерти от них в зависимости от возраста

Возраст на момент облучения, годы	Общая доза ¹³¹ I (бэр или рад)	Атрибутивный риск смерти от злокачественной опухоли на протяжении жизни				Риск онкологических заболеваний на протя- жении жизни (из рас- чета 15 мкКи ¹³¹ I)		Относительный риск развития злокачественной опухоли в течение жизни (из расчета 15 мкКи ¹³¹ I)			
		на 100 000 (на 0,1 Гр или Зв)		на 1 000 000 (на рад или бэр)		Сред- нее	Сред- нее				
		Муж- чины	Жен- щины	Муж- чины	Жен- щины						
	На 1 мКи	На 15 мКи				Случаев на 100 000 населения	%				
0	11,1	167	1099	1770	1435	110	177	143	23 884	23,9	1,96
1	4,6	69,0	1099	1770	1435	110	177	143	9898	9,9	1,40
5	2,4	36,0	852	1347	1100	85	135	110	3958	3,96	1,16
10	1,45	21,8	712	1104	908	71	110	91	1975	1,97	1,08
15	0,9	13,5	603	914	759	60	91	76	1024	1,02	1,04
20	0,85	12,8	511	762	637	51	76	64	812	0,81	1,03
40	0,85	12,8	377	507	442	38	51	44	564	0,56	1,02
60	0,85	12,8	319	409	364	32	41	36	464	0,46	1,02

ющего течения болезни Грейвса возможен прием небольших доз тиамазола 1 раз в сутки в течение неопределенно долгого времени (при отсутствии побочных эффектов). С другой стороны, при необходимости длительной терапии высокими дозами тиреостатиков вопрос следует решать в пользу радикального лечения. **Тиреоидэктомия** (самый старый способ лечения болезни Грейвса), в случае отсутствия стойкой ремиссии и наличия квалифицированного детского хирурга, является радикальным методом лечения данного заболевания.

Терапия **радиоактивным йодом** тоже имеет свою «нишу» в лечении болезни Грейвса, например у подростков, не соблюдающих режим лечения, у детей, которые собираются учиться вдали от родителей (например, в колледже). Рекомендуются избегать терапии радиоактивным йодом у маленьких детей (младше 5 лет).

Более старшим детям, нуждающимся в радикальной терапии и предпочитающим избегать хирургического вмешательства в связи со стрессом, дискомфортом, послеоперационными рубцами и риском развития послеоперационных осложнений, следует проводить терапию радиоактивным йодом.

Литература

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Синдром тиреотоксикоза // В кн.: Эндокринология. Национальное руководство, краткое издание. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; с. 345—353.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Болезнь Грейвса—Базедова // В кн.: Эндокринология. Национальное руководство, краткое издание. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; с. 368—375.
3. Петеркова В. А., Безлепкина О. Б., Смирнова Г. Е. Диффузный токсический зоб // В кн.: Детская эндокринология. — М.: УП-Принт, 2006; с. 161—173.
4. Ajjan R. A., Weetman A. P. Techniques to quantify TSH receptor antibodies. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:461—468.
5. Bahn R. S., Burch H. B., Cooper D. S. et al. ATA Guidelines: Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21:593—630.
6. Bergman P., Auldist A. W., Cameron F. Review of the outcome of management of Graves' disease in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:176—182.
7. Brown R. S. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21:523—528.
8. Cappelli C., Gandossi E., Castellano M. et al. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study. *Endocr J* 2007; 54:713—720.

-
9. Cooper D. S., Rivkees S. A. Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1881—1882.
 10. Glaser N. S., Styne D. M. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics* 2008; 121:481—488.
 11. Hamburger J. I. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:1019—1024.
 12. Hermesen D., Eckstein A., Schinner S. et al. Reproducibility of Elecsys anti-TSHR test results in a lot-to-lot comparison. *Horm Metab Res* 2010; 42:295—297.
 13. Kaguelidou F., Alberti C., Castanet M. et al. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3817—3826.
 14. Kaguelidou F., Carel J. C., Leger J. Graves disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy. *Horm Res* 2009; 71:310—317.
 15. Lippe B. M., Landaw E. M., Kaplan S. A. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1241—1245.
 16. Lytton S. D., Kahaly G. J. Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: an update. *Autoimmun Rev* 2010; 10:116—122.
 17. Pedersen I. B., Handberg A., Knudsen N. et al. Assays for thyroid-stimulating hormone receptor antibodies employing different ligands and ligand partners may have similar sensitivity and specificity but are not interchangeable. *Thyroid* 2010; 20:127—133.
 - 17a. Rahhal S. N., Eugster E. A. Thyroid stimulating immunoglobulin is often negative in children with Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21:1085— 1088.
 18. Raza J., Hindmarsh P. C., Brook C. G. Thyrotoxicosis in children: thirty years' experience. *Acta Paediatr* 1999; 88:937—941.
 19. Rivkees S. A., Cornelius E. A. Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children. *Pediatrics* 2003; 111:745—749.
 20. Rivkees S. A., Dinauer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:797—800.
 21. Rivkees S. A., Sklar C., Freemark M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3767—3776.
 22. Rivkees S. A., Stephenson K., Dinauer C. Adverse events associated with methimazole therapy of graves' disease in children. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 2010:176970.
 23. Rivkees S. A., Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3260—3267.
 24. Ron E., Lubin J. H., Shore R. E. et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141:259—277.

25. Segni M., Leonardi E., Mazzoncini B. et al. Special features of Graves' disease in early childhood. *Thyroid* 1999; 9:871—877.
26. Sherman J., Thompson G. B., Lteif A. et al. Surgical management of Graves disease in childhood and adolescence: an institutional experience. *Surgery* 2006; 140:1056—1061; discussion 1061—1062.
27. Shulman D. I., Muhar I., Jorgensen E. V. et al. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid* 1997; 7:755—760.
28. Smith J., Brown R. S. Persistence of thyrotropin (TSH) receptor antibodies in children and adolescents with Graves' disease treated using antithyroid medication. *Thyroid* 2007; 17:1103—1107.
29. Smith B. R., Sanders J., Furmaniak J. TSH receptor antibodies. *Thyroid* 2007; 17:923—938.
30. Zophel K., Roggenbuck D., Wunderlich G. et al. Continuously increasing sensitivity over three generations of TSH receptor autoantibody assays. *Horm Metab Res* 2010; 42:900—902.

Федеральные
клинические
рекомендации
(протоколы)
по ведению детей
и подростков
с гипопаратиреозом

Список сокращений

АКТГ	—	адренокортикотропный гормон
АлАТ	—	аланинаминотрансфераза
АПС	—	аутоиммунный полигландулярный синдром
АсАТ	—	аспартатаминотрансфераза
КТ	—	компьютерная томография
ПТГ	—	паратиреоидный гормон
РКИ	—	рандомизированные клинические исследования
ТТГ	—	тиреотропный гормон
ХНН	—	хроническая надпочечниковая недостаточность
цАМФ	—	циклический аденозинмонофосфат
ЭКГ	—	электрокардиография

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровень	Описание
Сила рекомендации	
A	Сильные аргументы за применение этого метода
B	Убедительные аргументы за применение этого метода
C	Слабые аргументы за применение этого метода
D	Слабые аргументы против применения этого метода
E	Сильные аргументы против применения этого метода
Уровень доказательности	
I	Подтверждено более чем одним рандомизированным контролируемым исследованием
II	Подтверждено более чем одним нерандомизированным клиническим исследованием либо несколькими аналитическими исследованиями более чем из одного центра
III	Подтверждено мнением экспертов, клиническим опытом, описательными исследованиями, экспертными комиссиями

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как возможных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается с целью убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации возможных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т. е. по меньшей мере двумя членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций

- консенсус экспертов.

Индикаторы надлежащей практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая надлежащая практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методов валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия будет также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения пациентов.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были в предварительной версии представлены для дискуссии на Конгрессе эндокринологов 20—22 мая 2013 г. (Москва), на конференции «Эндокринология в педиатрии» (Москва, 13 декабря 2013 г.). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ФГБУ ЭНЦ, для того чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы с целью удостовериться, что все замечания и комментарии экспертов приняты во

внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (А—Е, I—III) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение и этиология

Гипопаратиреоз — синдром, который проявляется гипокальциемией и обусловлен нарушением синтеза, секреции или периферического действия паратгормона (паратиреоидного гормона, ПТГ).

Гипопаратиреоз — этиологически гетерогенное заболевание. У детей и подростков его причиной чаще является одно из наследственных заболеваний, сопровождающихся нарушением эмбриогенеза или аутоиммунной деструкцией паращитовидных желез, а также дефектами рецепторов, обеспечивающих периферическое действие ПТГ в тканях-мишенях. Кроме того, у детей встречается послеоперационный гипопаратиреоз как осложнение тиреоидэктомии или тотальной паратиреоидэктомии (табл. 2).

Таблица 2. Этиология гипопаратиреоза

Нозология	Клинические особенности	Ген, с мутациями которого связаны проявления гипопаратиреоза	Тип наследования
Наследственные варианты			
<i>С низким уровнем ПТГ</i>			
Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа	Хронический кандидоз кожи и слизистых, надпочечниковая недостаточность, алопеция и другие аутоиммунные нарушения	<i>AIRE</i>	АР
Синдром Ди Джорджа (велокардиофасциальный синдром, CATCH22-синдром)	Аплазия тимуса и паращитовидных желез, пороки сердца, пороки лицевого скелета	Делеция 22q11, делеция 10p3	В основном спорадические случаи, редко АД
Семейный изолированный гипопаратиреоз	Нет других проявлений	<i>PTH, GCM2, ргероPTH</i>	АД, АР
Синдром Бараката (HRD-синдром)	Нейросенсорная тугоухость, аномалии почек	<i>GATA3</i>	АД
Синдром Кенни—Каффи или Саньяд—Сакати	Задержка умственного развития, низкорослость, микроцефалия, врожденные аномалии глаз	<i>TBCE</i> (тип1), <i>FAM111A</i> (тип 2)	АР (тип 1), АД (тип 2)

Таблица 2 (окончание). Этиология гипопаратиреоза

Нозология	Клинические особенности	Ген, с мутациями которого связаны проявления гипопаратиреоза	Тип наследования
Митохондриальная энцефалопатия (MELAS-синдром)	Лактацидоз, инсультоподобные состояния	Дефекты митохондриальной ДНК	
Гипомагниемия	Нефрокальциноз с гиперкальциурией и гипермагниурией; патологии глаз (колобома, миопия, нистагм)	Claudin 16, 19, <i>TRPM6</i>	АР, АД
Синдром Кернса—Сейра	Наружная офтальмоплегия, кардиомиопатия, птоз, сахарный диабет	Дефекты митохондриальной ДНК	Наследование по материнской линии
<i>С нормальным или низким уровнем ПТГ</i>			
Аутосомно-доминантная гипокальциемия	Гиперкальциурия	<i>CaSR</i>	АД
<i>С высоким уровнем ПТГ</i>			
Псевдогипопаратиреоз типа 1a (остеодистрофия Олбрайта)	Ожирение, лунообразное лицо, низкорослость, задержка умственного развития, брахидактилия (укорочение IV и V метакарпальных и метатарзальных костей), подкожные кальцификаты	<i>GNAS</i>	АД
Псевдогипопаратиреоз типа 1b		Дефекты метилирования гена <i>GNAS</i>	АД
Остеопетроз (мраморная болезнь)		<i>TNFSF11, CA2, CLCN7, OSTM1, CLCN</i> и др.	АР, АД
Приобретенные варианты			
Послеоперационный гипопаратиреоз	Последствия тиреоидэктомии, паратиреоидэктомии	—	—

АД — аутосомно-доминантный тип наследования; АР — аутосомно-рецессивный тип наследования.

Диагностика

План обследования пациента с гипокальциемией — см. рис. 1.

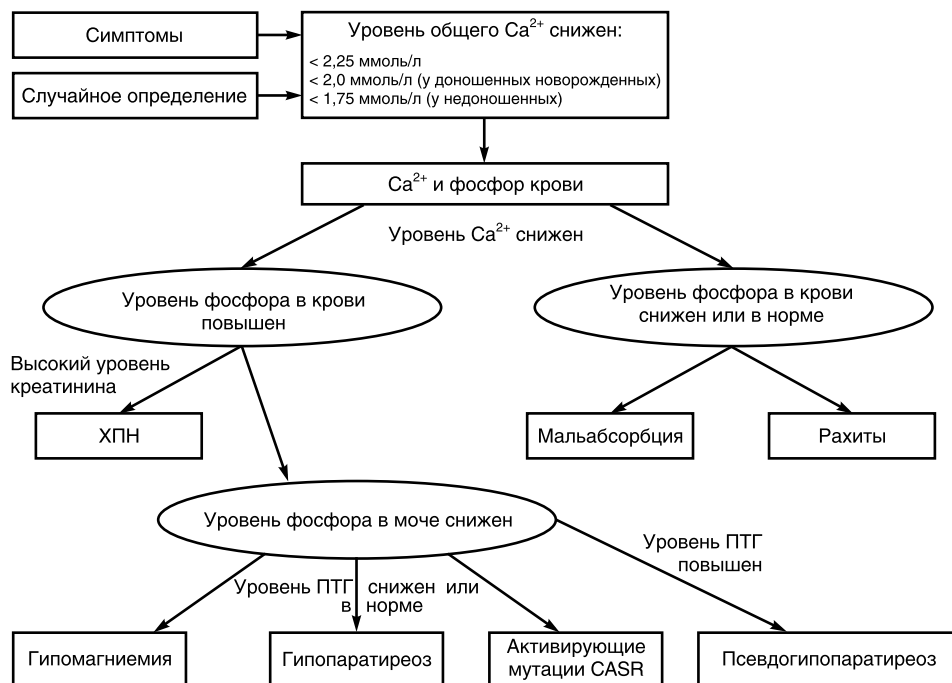


Рисунок 1. Алгоритм первичного обследования пациента с гипокальциемией. ПТГ — паратиреоидный гормон; ХПН — хроническая почечная недостаточность; CASR — кальций-чувствительный рецептор.

I этап. Первичная диагностика гипопаратиреоза

Одним из основных проявлений гипопаратиреоза является гипокальциемия — низкий уровень ионизированного кальция в сыворотке.

Первичному обследованию с целью диагностики гипопаратиреоза подлежат пациенты с клиническими проявлениями, характерными для гипокальциемии.

Симптомы гипокальциемии в основном обусловлены нарушением нервно-мышечной передачи:

- судороги (в том числе генерализованные тонико-клонические);
- спазмы отдельных мышц лица, кистей, карпопедальный рефлекс («рука акушера») в виде сведения пальцев с ульнарной девиацией кисти;

- мышечная слабость;
- боли и парестезии в мышцах голени, стоп, предплечья кистей, лица (например, типично онемение вокруг рта);
- ларингоспазм;
- нарушения сердечного ритма (синдром удлиненного интервала QT и др.);
- у новорожденных гипокальциемия может проявляться только плохим набором веса и обильным срыгиванием, но возможны также генерализованные судороги, апноэ и острая сердечно-сосудистая недостаточность.

При осмотре могут определяться:

- симптом Хвостека — сокращение мимических мышц при постукивании над верхнечелюстной дугой вдоль проекции лицевого нерва;
- симптом Труссо — сдавление манжетой тонометра в области плеча (на 5—15 мм рт. ст. выше систолического давления) в течение 2—3 мин провоцирует карпопедальный спазм (сведение пальцев с ульнарной девиацией кисти).

В случае длительно существующей гипокальциемии при первичной диагностике могут обнаруживаться осложнения:

- кальцинаты в области базальных ганглиев (синдром Фара), выявляется при КТ головного мозга;
- катаракта;
- гипоплазия зубной эмали (у детей младшего возраста).

Ни один из этих симптомов не является специфическим критерием гипопаратиреоза и требует лабораторного подтверждения. Любой из вышеперечисленных симптомов является основанием для измерения уровня кальция в сыворотке (ВП).

Данные анамнеза:

- наличие у пациента заболевания, одним из компонентов которого может быть гипопаратиреоз;
- хирургические вмешательства в области шеи;
- наличие близких родственников, страдающих наследственными заболеваниями, одним из компонентов которых может быть гипопаратиреоз.

Пациентам без каких-либо клинических проявлений гипопаратиреоза, но имеющим заболевание, компонентом которого может быть гипопаратиреоз, а также их родственникам с такими заболеваниями необходимо генетическое консультирование — специфическое обследование, включающее в себя генетическую диагностику и/или проведение уточняющей диагностики на наличие субклинической гипокальциемии (см. II этап диагностики).

На первом этапе обследования необходимо проанализировать следующие лабораторные показатели (ВП):

- уровень общего кальция в сыворотке;
- уровень ионизированного кальция в сыворотке [Ca^{2+} ммоль/л + $0,02 \times (40 - \text{альбумин г/л})$];
- уровень органического фосфора в сыворотке;
- уровень паратгормона;
- активность щелочной фосфатазы;
- экскреция кальция с мочой: уровень кальция мочи /уровень (креатинина мочи \times уровень креатинина плазмы);
- уровень витамина D в сыворотке;
- уровень магния в сыворотке;
- экскреция цАМФ с мочой (тест Элсворса—Говарда)¹.

Основные инструментальные исследования, применяемые при диагностике причин и осложнений гипокальциемии (ВПГ):

- ЭКГ;
- рентгенография черепа, грудной клетки, костей таза, нижних конечностей²;
- офтальмологическое исследование²;
- КТ головного мозга¹.

Оценка результатов лабораторных исследований

Низкий уровень кальция на фоне низкого уровня фосфора в крови не характерен для гипопаратиреоза и может быть следствием дефицита витамина D, мальабсорбции, приема некоторых лекарственных препаратов (противосудорожные средства, бисфосфонаты, кальцитонин, химиотерапевтические препараты и др.), хронических заболеваний печени.

Низкий уровень кальция в сочетании с высоким уровнем фосфора в крови является диагностическим критерием гипопаратиреоза.

Уровень фосфора в моче при гипопаратиреозе, напротив, снижен, что отражает дефицит ПТГ, который в норме усиливает экскрецию фосфора почками. Низкий уровень ПТГ при низком уровне кальция и высоком уровне фосфора в крови и низком уровне фосфора в моче свидетельствует о гипопаратиреозе, вызванном нарушением синтеза или секреции ПТГ. Высокий уровень ПТГ, напротив, характерен для псевдогипопаратиреоза (резистентность к ПТГ).

Если уровень фосфора повышен и в крови, и в моче, это означает, что гипопаратиреоза нет, и указывает на избыточное поступление фосфора в организм (прием препаратов фосфора, распад опухоли, рабдомиолиз). Гипокальциемия и гиперфосфатемия с очень высоким уровнем креатинина и повышенным уровнем ПТГ свидетельствует о

¹ Не обязателен, имеет значение для диагностики типа псевдогипопаратиреоза.

² Не относятся к экстренным диагностическим мероприятиям.

патологии почек с развитием хронической почечной недостаточности (см. рис. 1).

После установления диагноза гипопаратиреоза дальнейшее обследование должно быть направлено на уточнение его конкретной нозологической формы.

II этап. Диагностика нозологической формы

У детей гипопаратиреоз практически всегда является следствием редкого наследственного заболевания (за исключением послеоперационного гипопаратиреоза). Установить причину развития гипопаратиреоза и определить наследственный синдром необходимо, чтобы правильно выбрать дальнейшую тактику ведения пациента, определить прогноз заболевания и возможность семейного консультирования.

Известные на сегодняшний день синдромы, которые проявляются гипопаратиреозом, суммированы в табл. 2.

Данные анамнеза (в том числе тщательно собранный семейный анамнез) и фенотипические признаки при внимательном осмотре могут служить хорошей диагностической подсказкой.

- Перенесенные операции в области шеи, щитовидной железы указывают на приобретенный послеоперационный гипопаратиреоз и позволяют не проводить дальнейший диагностический поиск.
- Самой частой причиной гипопаратиреоза у детей старше трех лет является аутоиммунное поражение как одно из проявлений кандидо-полиэндокринного синдрома — аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа (АПС 1 типа). Выявление других компонентов АПС 1 типа — хронического кандидоза слизистых, онихомикоза, надпочечниковой недостаточности, алопеции, витилиго и др. — является прямым указанием на наличие этого заболевания. Но даже при отсутствии других компонентов синдрома манифестация гипопаратиреоза у ребенка старше трех лет является поводом для исключения АПС 1 типа и проведения генетической или иммунологической диагностики (исследование на наличие мутаций гена *AIRE* или специфических антител к интерферону ω).
- Характерными признаками синдрома Ди Джорджа являются: гипоплазия нижней челюсти, гипертелоризм, короткий фильтр, низко посаженные ушные раковины, расщелина верхнего неба, пороки сердца (тетрада Фалло, пороки крупных сосудов и др.), врожденный иммунодефицит (недостаточность Т-клеточного звена иммунитета).
- Характерными признаками псевдогипопаратиреоза типа 1a являются: ожирение, лунообразное лицо, низкорослость, задержка умствен-

ного развития, брахидактилия (укорочение IV и V метакарпальных и метатарзальных костей), подкожные кальцификаты, гипотиреоз (резистентность к ТТГ), гипогонадизм (резистентность к гонадотропин-рилизинг гормону), дефицит гормона роста (резистентность к соматолиберину).

- Наличие наружной офтальмоплегии, птоза, кардиомиопатии требует в первую очередь исключить синдром Кернса—Сейра, относящийся к группе митохондриальных болезней.
- Выявление высокого уровня кальция в моче (гиперкальциурии), высокого кальций-креатининового индекса свидетельствует о дефекте кальций-чувствительного рецептора *CASR* (активирующие мутации гена *CASR*). Учитывая аутосомно-доминантный характер наследования заболевания, в этом случае необходимо обследовать родителей не только на наличие мутации, но и на субклиническую гипокальциемию и гиперкальциурию.

Определение конкретной нозологической формы гипопаратиреоза позволяет предсказать течение заболевания, определить вероятность развития патологии других органов и систем и выбрать тактику лечения. Установление генетического дефекта при наследственных формах гипопаратиреоза дает возможность определить риск рождения больных детей в семье пациента, проводить пренатальную диагностику (VIII).

При отсутствии дополнительных клинических компонентов, которые позволяют заподозрить наличие ХНН, необходимо:

1. Всем пациентам с изолированным гипопаратиреозом неясной этиологии, возникшей в возрасте старше 1 года, провести исследование гена *AIRE* для исключения аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа (сначала поиск частой для российской популяции мутации R257X, при ее отсутствии — полное секвенирование гена) и/или исследование на антитела к интерферону ω (VI).
2. В зависимости от наличия дополнительных компонентов или особенностей семейного анамнеза провести исследования по выявлению мутаций известных генов, ответственных за развитие синдромов, проявляющихся гипопаратиреозом. Решение о клиническом значении генетического исследования и его необходимости в каждом конкретном случае принимают совместно специалист-эндокринолог, генетик и родители (см. табл. 2) (VIII).

Наблюдение за больным гипопаратиреозом

1. Контроль уровня ионизированного кальция и оценка адекватности терапии — 1 раз в 2—4 недели.
2. Обследование с учетом причины гипокальциемии для выявления новых компонентов синдрома или коррекции уже назначенной терапии совместно с другими специалистами (ВП).

Пример: при аутоиммунном полигландулярном синдроме 1 типа — уровни кортизола, АКТГ, проба с АКТГ (синактеном), уровни ТТГ, свободного T_4 , активность АлАТ и АсАТ, уровень глюкозы крови, клинический анализ крови, а также — по показаниям — другие исследования.

Больные редкими наследственными вариантами гипопаратиреоза должны наблюдаться не только по месту жительства, но и в специализированных медицинских центрах, имеющих опыт наблюдения за пациентами с редкой эндокринной патологией.

Лечение гипокальциемии

Экстренные мероприятия в острых случаях

Показания: генерализованные судороги, выраженные мышечные спазмы, потеря сознания, ларингоспазм, нарушения сердечного ритма.

Лечение. Глюконат кальция 10%, 10 мл в/в болюсно (у новорожденных — 1,0 мл/кг), вводят медленно в течение 5—10 мин. Затем продолжают в/в капельное введение в дозе 3—6 мл/кг/сут (максимальная доза 8,8 ммоль/л/сут) до нормализации уровня кальция. После купирования тяжелых симптомов гипокальциемии нужно по возможности стремиться к переходу с парентерального на энтеральное введение кальция. Не допускать попадания раствора в подкожную жировую клетчатку, что приведет к некрозу тканей с необходимостью пластической коррекции в дальнейшем.

Контроль эффективности терапии проводится на основании уровня кальция в сыворотке и ЭКГ. На фоне введения кальция возможно развитие брадикардии.

Постоянная поддерживающая терапия

При гипопаратиреозе и псевдогипопаратиреозе любой этиологии основным методом лечения является назначение препаратов гидроксид-

лированного витамина D (альфакальцидол, кальцитриол). Подбор дозы производится строго индивидуально на основании уровня кальция крови (измеряют 1 раз в 3 сут). Стартовая доза препарата зависит от уровня ионизированного кальция (менее 0,8 ммоль/л — 1–1,5 мкг/сут; 0,8–1,0 ммоль/л — 0,5–1 мкг/сут) (VIII).

Не существует ограничений по минимальной или максимальной дозе витамина D. Критерии правильного подбора дозы — уровень кальция в течение 10 сут не выходит за пределы диапазона от нижней границы нормы до средних референсных значений, принятых в данной лаборатории; после того как доза подобрана, контроль уровня кальция проводится 1 раз в 2–4 нед, на основании чего доза препарата при необходимости корректируется.

Дополнительным средством при лечении являются препараты кальция в дозе 500–3000 мг/сут для обеспечения достаточного поступления кальция в организм (VIII).

При гипомагниемии назначают также магния глицерофосфат внутрь в дозе 0,2 ммоль/кг 3 раза в сутки. Если препараты для приема внутрь неэффективны или возникают тяжелые побочные реакции (диарея), рекомендуются в/м инъекции 50% раствора сульфата магния.

Литература

1. Справочник детского эндокринолога. — М.: ЛитТерра, 2011.
2. Bassett A. S., McDonald-McGinn D. M., Devriendt K. et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium. J Pediatr 2011; 159:332–339.
3. Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents Endocrine Development / Eds.: Allgrove J., Shaw N. — NY: S. Karger Pub., 2009.
4. Cusano N. E., Rubin M. R., Sliney J. Jr. et al. Mini-review: new therapeutic options in hypoparathyroidism. Endocrine 2012; 41:410–414.
5. Díaz-Soto G., Mora-Porta M., Nicolau J. et al. Efficacy and safety of long term treatment of unresponsive hypoparathyroidism using multipulse subcutaneous infusion of teriparatide. Metab Res 2012; 44:708–711.
6. Hannan F. M., Thakker R. V. Calcium-sensing receptor (CaSR) mutations and disorders of calcium, electrolyte and water metabolism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013; 27:359–371.
7. Husebye E. S. Functional autoantibodies cause hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:4655–4657.
8. Husebye E. S., Perheentupa J., Rautemaa R. et al. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. J Intern Med 2009; 265:514–522.

-
9. Katsanos K. H., Elisaf M., Bairaktari E. et al. Severe hypomagnesemia and hypoparathyroidism in Kearns—Sayre syndrome. *Am J Nephrol* 2001; 21:150—153.
 10. Lima K., Abrahamsen T. G., Wolff A. B. et al. Hypoparathyroidism and autoimmunity in the 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011; 165:345—352.
 11. Mantovani G. J. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3020—3030.
 12. Upadhyay J., Steenkamp D. W., Milunsky J. M. The syndrome of hypoparathyroidism, deafness, and renal anomalies. *M Endocr Pract* 2013; 19:1035—1042.

Федеральные
клинические
рекомендации
(протоколы)
по диагностике
и лечению
гипогонадизма
у детей и подростков

Список сокращений

АМГ	— антимюллеровый гормон
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИФР-1	— инсулиноподобный фактор роста 1
КЗРП	— конституциональная задержка полового развития
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
МРТ	— магнитно-резонансная томография
РКИ	— рандомизированные клинические исследования
СТФ	— синдром текстикулярной феминизации
ТТГ	— тиреотропный гормон
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХГч	— хорионический гонадотропин человека
Э2	— эстрадиол

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровень	Описание
Сила рекомендации	
A	Сильные аргументы за применение этого метода
B	Убедительные аргументы за применение этого метода
C	Слабые аргументы за применение этого метода
D	Слабые аргументы против применения этого метода
E	Сильные аргументы против применения этого метода
Уровень доказательности	
I	Подтверждено более чем одним рандомизированным контролируемым исследованием
II	Подтверждено более чем одним нерандомизированным клиническим исследованием либо несколькими аналитическими исследованиями более чем из одного центра
III	Подтверждено мнением экспертов, клиническим опытом, описательными исследованиями, экспертными комиссиями

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как возможных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается с целью убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказа-

тельств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации возможных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т. е. по меньшей мере двумя членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Индикаторы надлежащей практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая надлежащая практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методов валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия будет также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения пациентов.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были в предварительной версии представлены для дискуссии на Конгрессе эндокринологов 20—22 мая 2013 г. (Москва), на конференции детских эндокринологов 22—23 июня 2013 г. (Архангельск). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ЭНЦ, для того чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы с целью удо-

стовериться, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (А—Е, I—III) приводится при изложении текста рекомендаций.

Гипогонадизм: определение, классификация

Гипогонадизм — патологическое состояние, обусловленное снижением продукции половых гормонов в яичках у лиц мужского пола и в яичниках у лиц женского пола или резистентностью к половым гормонам органов-мишеней.

В подростковом возрасте гипогонадизмом называют отсутствие вторичных половых признаков у девочек после 13 лет, у мальчиков после 14 лет.

Клиническая картина гипогонадизма вариабельна и зависит от многих факторов: возраста диагностики, причин возникновения и выраженности проявлений гипогонадизма. Диагностика гипогонадизма в детском возрасте невозможна вследствие физиологически обусловленной низкой продукции половых гормонов у детей. Исключением являются случаи пангипопитуитаризма, когда наличие дефицита других тропных гормонов позволяет заподозрить дефицит ЛГ, ФСГ у пациента уже в детском возрасте.

В зависимости от уровня поражения и возраста возникновения гипогонадизм разделяют на:

I. Первичный (гипергонадотропный) — обусловлен первичным поражением гонад.

1. Врожденные формы

- Хромосомные аномалии, приводящие к дисгенезии гонад (синдром Тернера, синдром Клайнфельтера, дисгенезия гонад 46,XX, дисгенезия гонад 46,XY, различные формы мозаицизма).
- Дефекты ферментов, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов: липоидная гиперплазия коры надпочечников, дефект 17- α -гидроксилазы, дефект 17- β -гидроксистероиддегидрогеназы III типа, дефект 17,20-лиазы.
- Резистентность к гонадотропинам: гипоплазия клеток Лейдига (нечувствительность к ЛГ у мужчин), нечувствительность к ФСГ у женщин, псевдогипопаратиреоз типа 1A (резистентность к ЛГ и ФСГ вследствие мутации гена *GNAS*).

2. Приобретенные формы (вследствие повреждения или дисфункции гонад)

- Перекрут яичек.

- Синдром регрессии яичек.
- Анорхизм.
- Орхит.
- Преждевременное истощение яичников.
- Травмы.
- Операции.
- Лучевая терапия.
- Химиотерапия.
- Аутоиммунные заболевания.
- Инфекции, передаваемые половым путем.
- Прием токсичных веществ (наркотики, алкоголь и т. д.).
- Прием лекарственных препаратов, блокирующих синтез половых гормонов (блокаторы стероидогенеза, блокаторы ароматазы и т. д.).

II. Вторичный гипогонадизм (гипогонадотропный) — обусловлен нарушениями гипоталамо-гипофизарной системы, приводящими к снижению секреции гипоталамических и/или гипофизарных гормонов, стимулирующих работу гонад.

1. Врожденные формы

- **Изолированные формы:** синдром Кальманна с аносмией/без аносмии, синдром фертильных евнухов.
- **В составе дефицита других тропных гормонов.**
- **При синдромальных патологиях:** синдром Прадера—Вилли, синдром Барде—Бидля, синдром Лоренса—Муна, синдром Рода, синдром Мэдока.
- **Мозжечковые атаксии с гипогонадизмом:** атаксия Фридрейха, синдром Маринеско—Шегрена, синдром Луи—Барр, синдром Буше—Нойхаузера, атаксия Холмса, синдром Оливера—МакФарлана.
- **Гипоплазия надпочечников в сочетании с гипогонадизмом (мутация гена *DAX-1*).**

2. Приобретенные формы (повреждение гипоталамо-гипофизарной области)

- Травмы.
- Операции.
- Лучевая терапия.
- Химиотерапия.
- Аутоиммунные заболевания.
- Прием опиоидов, половых гормонов.
- Прием психотропных препаратов.

III. Транзиторный (симптоматический) гипогонадизм.

- Конституциональная задержка роста и полового развития.
- Как осложнение на фоне неблагоприятных эндогенных или экзогенных факторов.

Эпидемиология и патогенез

Распространенность различных форм гипогонадизма зависит от патогенеза заболевания: среди врожденных форм основная роль отводится хромосомным и генетическим аномалиям, среди приобретенных — травмам и токсическим воздействиям, а также опухолям головного мозга.

Наиболее частой причиной развития гипогонадизма как у мужчин, так и у женщин являются хромосомные аномалии, приводящие к нарушению закладки гонад и развитию их дисгенезии. Так, среди женщин распространенность синдрома Шерешевского—Тернера, обусловленного аномалией X-хромосомы, колеблется от 1:2000 до 1:5000 новорожденных девочек. Среди мужчин частота синдрома Клайнфельтера, обусловленного наличием дополнительной одной и более X-хромосомы у лиц мужского пола, колеблется от 1:300 до 1:600 новорожденных мальчиков. Другие формы врожденного первичного гипогонадизма, такие как дефекты ферментов, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов, и резистентность к гонадотропинам, встречаются крайне редко. В основном они диагностируются в семьях с близкородственным браком или в изолированных группах населения, т. к. большинство этих форм имеет аутосомно-рецессивный характер наследования.

Распространенность врожденных форм гипогонадотропного гипогонадизма колеблется от 1:8000—1:10 000 новорожденных с изолированными формами до 1:4000—1:10 000 новорожденных при сочетанном дефиците тропных гормонов, в зависимости от популяции. Распространенность гипогонадотропного гипогонадизма среди мужчин в 5 раз выше, чем среди женщин.

Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм обусловлен нарушением закладки или развития гонадотрофов в случае изолированных форм либо двух и более других гормон-продуцирующих клеток аденогипофиза (тиреотрофов, соматотрофов, кортикотрофов, лактотрофов) — в случаях дефицита двух и более тропных гормонов. Наиболее частой причиной дефицита всех тропных гормонов является мутация гена *PROPI*.

Следующей по частоте причиной развития гипогонадотропного гипогонадизма являются оперативные вмешательства на гипоталамо-гипофизарной области.

В последние десятилетия в связи с улучшением качества лечения и ростом выживаемости при онкологических заболеваниях отмечается увеличение частоты приобретенных форм как первичного, так и вторичного гипогонадизма среди больных с онкологическими заболеваниями в анамнезе. Это обусловлено использованием препаратов для

химиотерапии, обладающих токсическим воздействием как на герминативные клетки, так и на клетки гипофиза, лучевой терапией области гонад, головы или тотальным облучением всего тела.

Реже встречается нормогонадотропный гипогонадизм, который характеризуется низкой продукцией половых стероидов при нормальном уровне гонадотропинов. Предполагают, что в его основе лежат смешанные нарушения функции репродуктивной системы.

Транзиторный (симптоматический) гипогонадизм возникает на фоне тяжелой соматической патологии (при ряде заболеваний эндокринной системы — синдром Иценко—Кушинга, тиреотоксикоз, пролактинома, соматотропинома, нервная анорексия и т. д.) при нарушениях функции печени, почек или под действием лекарственных препаратов (ятрогенный гипогонадизм).

Клиническая картина

Симптомы гипогонадизма зависят не только от степени недостаточности половых гормонов, но и от сроков возникновения их дефицита. Различают внутриутробные, допубертатные и постпубертатные клинические проявления гипогонадизма.

Внутриутробно гонады мальчиков и девочек обладают разной функциональной активностью. Яичники девочек не продуцируют стероиды, тогда как яички у мальчиков активно функционируют, синтезируя антимюллеровый гормон (АМГ), приводящий к регрессии мюллеровых протоков, и тестостерон, концентрация которого достигает в этот период пубертатных значений. Тестостерон и его активный метаболит дигидротестостерон отвечают за формирование наружных и внутренних мужских половых органов. Таким образом, у мальчиков дефицит тестостерона во внутриутробном периоде до 14-й недели развития будет приводить к нарушениям формирования пола различной степени выраженности (гипоспадия различной степени тяжести, женское строение наружных половых органов).

Дефицит тестостерона, развившийся после 14-й недели внутриутробного развития, будет приводить к недоразвитию наружных половых органов, часто в сочетании с крипторхизмом. У девочек дефицит половых стероидов во внутриутробном периоде не сопровождается отклонениями в постнатальном периоде.

В допубертатном возрасте нормальным уровнем половых гормонов — ЛГ, ФСГ, эстрадиола (Э2), тестостерона являются уровни, близкие к нулю, в связи с чем диагностика гипогонадизма в данной возрастной группе невозможна. Гипогонадизм в этом возрасте может быть заподозрен у мальчиков при наличии микропениса, особенно в сочетании с

крипторхизмом. В таком случае рекомендуется повторный осмотр ребенка и исследование гормонального статуса при достижении возраста полового созревания (см. ниже).

В период полового созревания (с 8 до 13 лет у девочек, с 9 до 14 лет у мальчиков) гипогонадизм проявляется отсутствием или слабой выраженностью развития вторичных половых признаков: отсутствием или скудным оволосением на лобке, отсутствием развития молочных желез у девочек, отсутствием увеличения объема яичек и наружных половых органов у мальчиков. При врожденном изолированном гипогонадотропном гипогонадизме и синдроме Клайнфельтера часто формируются евнухоидные пропорции тела: высокий рост, длинные конечности, относительно укороченное туловище. Для синдромов Нунан и Шерешевского—Тернера характерна выраженная задержка роста. Для мальчиков-подростков при гипогонадизме характерно избыточное отложение подкожной жировой клетчатки с перераспределением по геноидному типу, развитие истинной гинекомастии.

Таким образом, основным проявлением гипогонадизма в период пубертата является отсутствие появления вторичных половых признаков — скудное лобковое оволосение, а также:

- у девочек — отсутствие роста молочных желез в возрасте старше 13 лет;
- у мальчиков — объем яичек менее 4 мл в возрасте старше 14 лет.

Постпубертатные формы гипогонадизма характеризуются исчезновением вторичных половых признаков у исходно здоровых половозрелых людей: уменьшением оволосения на лице и теле, истончением волос на голове, гипоплазией яичек и нарушением половых функций у мужчин, нарушением (прекращением) менструального цикла у женщин. У некоторых больных наблюдаются вегетативно-сосудистые расстройства, повышенная утомляемость.

Диагностика

Подробный семейный анамнез: этническая принадлежность, степень родства родителей (многие дефекты стероидогенеза имеют аутосомно-рецессивный характер наследования), похожие симптомы у родственников (исключение наследственных форм гипогонадизма, синдрома тестикулярной феминизации), бесплодие у членов семьи.

Важной составляющей обследования является сбор **анамнеза жизни пациента:** перенесенные травмы, оперативные вмешательства на головном мозге, по поводу крипторхизма. Наличие аносмии, гипосмии, дефектов средней части лица позволяет предположить синдром Кальманна. Онкологические заболевания в анамнезе с применением высо-

кодовой химиотерапии, облучения являются частой причиной приобретенного гипогонадизма. Перенесенный орхит в анамнезе в 30—50% случаев приводит к развитию гипогонадизма.

Физикальный осмотр

Оценивают состояние кожных покровов (снижение тургора, дряблость часто отмечают при гипогонадизме любого генеза; наличие стрий, пигментации позволяет заподозрить наличие сопутствующей патологии, приводящий к транзиторному гипогонадизму); наличие стигм дисэмбриогенеза требует исключения синдромальных патологий, сочетающихся с гипогонадизмом.

Проводят антропометрические исследования — измерение роста, пропорций тела (включает измерение длины конечностей, соотношение верхний сегмент туловища к нижнему сегменту туловища, размаха рук).

Оценивают степень развития и характер распределения подкожной жировой клетчатки.

У мальчиков с гипогонадизмом часто отмечается наличие истинной гинекомастии. Мышечная масса часто снижена. Степень полового созревания у мальчиков определяется по шкале Таннера (табл. 2).

Таблица 2. Стадии полового созревания по Таннеру у мальчиков

Стадия	Развитие яичек, признаки	Рост волос на лобке, признаки
I	Препубертатная длина яичек (менее 2,5 см)	Препубертатный (отсутствие волос)
II	Яичко больше 2,5 см в длину. Мошонка тонкая и красноватая	Редкий рост слегка пигментированных и слегка выходящих волос, в основном у корня полового члена
III	Рост полового члена в длину и ширину и дальнейший рост яичек	Более толстые, выходящие волосы, распространяющиеся на лобок
IV	Дальнейшее увеличение полового члена, яички большие, пигментация мошонки	Взрослый тип оволосения, не распространяющийся на медиальную поверхность бедер
V	Половые органы взрослого по размеру и форме	Оволосение взрослого типа, распространяющиеся на медиальную поверхность бедер

Обязательными являются осмотр наружных половых органов: выявление аномалий строения наружных половых органов, оценка состояния, размера и положения яичек относительно мошонки (объем яичек измеряется с помощью орхидометра Прадера): объем препубертатных

яичек 2—4 мл или 2 см в длину, объем яичек в начале полового созревания 4 мл и более 2 см в длину, объем яичек половозрелого мужчины — 20—30 мл, длина — 4,5—6,5 см, ширина — 2,8—3,3 см.

Увеличение размера яичек является основным маркером начала полового созревания у мальчиков (AI), т. к. до 85% ткани яичка представлено герминативными клетками. При гипогонадизме яички уменьшены в размерах. Крипторхизм может являться одним из проявлений вторичного гипогонадизма.

У девочек проявлением начала полового созревания является увеличение молочных желез (AI), степень развития которых оценивается по шкале Таннера (табл. 3).

Таблица 3. Стадии полового созревания по Таннеру у девочек

Стадия	Развитие молочных желез	Рост волос на лобке, признаки
I	Препубертатное; увеличение только соска	Препубертатное (отсутствие волос)
II	Уплотнение грудных желез заметно или пальпируется; увеличение ареол	Редкие волосы, длинные, прямые или слегка вьющиеся, минимум пигментированных волос, в основном на половых губах
III	Дальнейшее увеличение грудных желез и ареол без выделения их контуров	Более темные и грубые волосы, распространяющиеся по лобку
IV	Выступление ареолы и соска над грудной железой	Густые, взрослого типа волосы, не распространяющиеся на медиальную поверхность бедер
V	Взрослые контуры грудной железы с выступанием только соска	Волосы взрослого типа, распространяющиеся в форме классического треугольника

Лабораторные исследования

Кариотипирование — при подозрении на гипогонадизм у детей допубертатного возраста (особенно мальчиков с объемом яичек менее 1 мл или отсутствием яичек в мошонке, микропенисом при рождении), при наличии стигм дисэмбриогенеза, всем больным с первичным гипогонадизмом при отсутствииотягощенного анамнеза (травмы, операции, облучение и т. д.) (AI).

Гормональные исследования. Все гормональные исследования должны проводиться в утренние часы, для исключения влияния суточных колебаний уровня гормонов в крови (AI). Гипофизарные гормоны ЛГ, ФСГ секретируются в пульсирующем режиме, 1 раз в 60—90 мин, при-

чем ФСГ циркулирует в крови дольше, чем ЛГ, поэтому однократное определение уровня ЛГ и ФСГ в плазме не всегда отражает истинную картину состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.

При определении уровня половых гормонов в крови важно использовать референсные значения для соответствующей возрастной группы и проводить анализ в лаборатории, имеющей достаточную чувствительность приборов, позволяющую определять низкие уровни гормонов у детей. Спектр анализов определяется возрастом на момент обследования:

- у мальчиков в возрасте 0—5 мес — ЛГ, ФСГ, тестостерон, АМГ (АI);
- у девочек в возрасте 0—1,5 года — ЛГ, ФСГ, Э2 (АI).

В этот период (период минипубертата) уровень стероидных и гипофизарных гормонов у мальчиков определяется в пределах нормально-низких значений для подростков, у девочек уровень гонадотропных гормонов достаточно высок. Выявление низких уровней стероидных и гонадотропных гормонов в данной возрастной группе позволяет заподозрить гипогонадотропный гипогонадизм (ВIII), высоких значений гонадотропных гормонов при низких значениях половых стероидов — гипергонадотропный гипогонадизм (ВII).

Исследование АМГ как маркера нормально функционирующей тестикулярной ткани в период минипубертата показано мальчикам с подозрением на анорексию, крипторхизм (ВIII).

В возрасте старше 5—6 мес у мальчиков и после 1—1,5 года у девочек и до начала периода полового созревания (8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков) рутинное исследование гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы для исключения гипогонадизма не показано, поскольку в это время наступает так называемая «ювенильная пауза» или «физиологический гипогонадизм». Исключением являются некоторые формы гипергонадотропного гипогонадизма (синдром Тернера, синдром Клайнфельтера и т. д.), при которых не всегда происходит физиологическое снижение уровня гонадотропных гормонов до характерных для допубертатного периода значений.

В период полового созревания, который у девочек может начинаться в возрасте от 8 до 13 лет, а у мальчиков — от 9 до 14 лет, при отсутствии каких-либо показаний (травмы половых органов, стигмы дисэмбриогенеза, сопутствующая эндокринная патология, химиотерапия, крипторхизм) рутинное исследование гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы также не показано, т. к. начало полового созревания и скорость его развития среди подростков значительно варьируют и исследование гормонов в это время может привести к неправильной интерпретации результатов и необоснованному расширенному обследованию ребенка (проведение стимуляционных проб, частый динамический контроль показателей крови и т. д.).

При наличии показаний (травмы половых органов, стигмы дисэмбриогенеза, сопутствующая эндокринная патология, химиотерапия, крипторхизм, необоснованный набор веса, гинекомастия у мальчиков) в этот период возможно исследование уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы с целью исключения гипергонадотропного гипогонадизма, поскольку повреждение гонад может приводить к растормаживанию гипоталамо-гипофизарной оси и резкому росту уровней ЛГ и ФСГ (VIII). Гипогонадотропный гипогонадизм в данной возрастной категории выявить невозможно вследствие физиологической разницы в сроках начала полового созревания у детей.

Задержка пубертата — отсутствие вторичных половых признаков у детей, достигших верхней границы нормы для сроков начала полового созревания (14 лет для мальчиков и 13 лет для девочек).

Клиническими критериями начала полового созревания являются: увеличение молочных желез у девочек и увеличение объема яичек > 4 мл у мальчиков. Оценку увеличения молочных желез проводят визуально, объем яичек измеряется с помощью орхидометра Прадера.

Появление аксиллярного и лобкового оволосения без увеличения молочных желез у девочек и роста объема яичек у мальчиков не является маркером начала истинного полового созревания (VII), поскольку это признаки продукции андрогенов в основном надпочечникового происхождения. Чаше увеличение продукции надпочечниковых андрогенов по срокам совпадает с началом полового созревания, однако до 20—30% детей демонстрируют раннее (с возраста 6—7 лет) начало повышения синтеза андрогенов надпочечников без активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

После 13 лет у девочек и 14 лет у мальчиков при низких базальных уровнях гипофизарных и половых гормонов и отсутствии признаков начала полового созревания показано проведение стимуляционных проб для оценки состояния гипоталамо-гипофизарной системы. В настоящее время проводятся следующие исследования: определение уровня **пролактина**, **ТТГ**, **свободного Т₄**, **ИФР-1**, отклонения от нормальных значений которых могут приводить к транзиторному или симптоматическому гипогонадизму.

Стимуляционная проба с гонадолиберином

После определения базальных уровней ЛГ и ФСГ вводят гонадолиберин короткого действия и определяют уровни ЛГ и ФСГ через 1 ч и 4 ч после введения препарата. Используемые препараты: Диферелин, 100 мкг п/к (AI), Бусерелин 100—300 мкг интраназально (VII).

Интерпретация: подъем уровня ЛГ выше 10 мЕд/л позволяет исключить вторичный гипогонадизм (AI). **Примечание:** при конституциональной задержке пубертата, при костном возрасте менее 13 лет у девочек и 14 лет

у мальчиков отрицательная проба с гонадолиберинном требует повторного проведения пробы через 1—2 года (ВП).

Проба с человеческим хорионическим гонадотропином (ХГЧ) — проводится у мальчиков с целью оценки функционального состояния яичек. В настоящее время существует несколько протоколов проведения пробы. В нашей стране используется трехдневная проба с в/м введением 1500 Ед ХГ и последующим исследованием уровня тестостерона через 24—48 ч после последней инъекции.

Интерпретация: подъем уровня тестостерона у детей выше 3,5 нмоль/л позволяет исключить первичный гипогонадизм (ВП).

Показания к проведению пробы: подозрение на первичный гипогонадизм при низких уровнях ЛГ, ФСГ.

Тест с антагонистами Гн-РГ — применяют кломифен (у подростков используется редко). Принимают внутрь по 100 мг/сут кломифена в течение 7 сут.

Интерпретация: подъем уровней ЛГ, ФСГ на 20—50% после отмены препарата свидетельствует о сохранности гипоталамо-гипофизарной оси (ВП).

Показания: подозрение на вторичный гипогонадизм.

Тест с прогестероном (у девочек). Ежедневно в течение 6 сут микронизированный прогестерон, 100—200 мг, или синтетические гестагены, 10—20 мг.

Интерпретация: появление кровянистых выделений через 3—7 сут после окончания приема препарата свидетельствует об удовлетворительной насыщенности организма эстрогенами.

Анализ спермы (спермограмма) — целесообразно проводить после наступления 18 лет. Исследование эякулята позволяет оценить состояние репродуктивной функции яичек. Нормальный эякулят свидетельствует о достаточном уровне половых гормонов в организме пациента. Это самый простой и доступный метод, позволяющий косвенно судить о гормональном статусе половой системы у мужчин.

Дополнительные обследования

Ультразвуковое исследование органов малого таза у девочек и органов мошонки и простаты у мальчиков — простой, доступный метод, позволяющий оценить развитие гонад, исключить наличие патологических образований и следить за ходом полового созревания. Рекомендуются проводить всем девочкам с любыми формами гипогонадизма (АП). Признаками гипогонадизма являются: гипоплазия матки, гипоплазия яичников со скудно развитым фолликулярным аппаратом (табл. 4).

Таблица 4. Размеры матки и яичников в зависимости от стадии пубертата по Таннеру

Стадия	Объем матки, мл	Объем яичника, мл
I	0,5—1,5	0,2—0,9
II	1,5—3,0	0,9—1,5
III	3,0—10,0	1,5—2,5
IV	10,0—30,0	2,5—3,0
V	30,0—80,0	3,0—10,0

У мальчиков УЗИ проводят при подозрении на наличие патологических образований и для оценки положения яичек при их отсутствии в мошонке.

Оценка костного возраста. Наиболее простым и доступным косвенным способом диагностики гипогонадизма является рентгенологическое определение костного возраста. Половые стероиды (эстрогены в большей степени) влияют на структуру костной ткани. Поскольку созревание скелета зависит от насыщенности организма половыми гормонами, то оценка костного возраста косвенно позволяет оценить степень половой зрелости организма. Наиболее показательны эти процессы в костях лучезапястного сустава и кисти. Костный возраст определяется путем сопоставления рентгенограмм кистей (выявление фаз и стадий остеогенеза) с соответствующими нормативами (AI). При определении костного возраста следует учитывать и другие признаки нарушения остеогенеза (асимметрия окостенения, извращение порядка остеогенеза и др.) и обращать внимание на крайние его варианты (наиболее ранний и наиболее поздний срок появления точек окостенения и развития синостозов), что может быть обусловлено различными факторами, в т. ч. наследственными. Так, увеличение объема яичек у мальчиков или увеличение молочных желез у девочек (первый признак пубертата) соответствует костному возрасту 13,5—14 лет или 10—11 лет соответственно, а пубертатный скачок роста происходит при костном возрасте 14 лет у мальчиков и 12 лет у девочек. После активации функции гонад в пубертате наступает синостоз эпифиза с метафизом в I пястной кости.

Сроки окостенения — см. табл. 5.

Денситометрия (по показаниям) — при подозрении на гипогонадизм денситометрия в подростковом возрасте рутинно не проводится. Показанием к ней может быть позднее обращение больного (после 16—18 лет); в этих случаях она проводится для оценки степени снижения костной плотности и, соответственно, рисков патологических переломов (крайне редко), а в дальнейшем для оценки эффективности проводимого лечения (VIII).

Таблица 5. Сроки окостенения различных частей скелета у мальчиков и девочек

Локализация ядер окостенения	Сроки появления ядер окостенения					
	Наиболее ранние		Наиболее поздние		Средние	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
Головки II—V пястных костей	8 мес	7 мес	3 года	2 года	2 года	1 год
Головчатая кость	18 сут	18 сут	7 мес	5 мес	3 мес	1 мес
Дистальный эпифиз лучевой кости	6 мес	5 мес	2 года	1 год	11 мес	9 мес
Дистальный эпифиз локтевой кости	5 лет	4 года	9 лет	7 лет	7 лет	6 лет
Крючковидная кость	18 сут	18 сут	7 мес	5 мес	4 мес	2 мес
Ладьевидная кость	3 года	2 года	9 лет	7 лет	6 лет	4 года
Основание дистальных фаланг	9 мес	8 мес	3 года	2 года	2 года	1 год
Основание I пястной кости	1 год	11 мес	4 года	3 года	3 года	2 года
Основание проксимальных фаланг II—V пальцев	8 мес	7 мес	3 года	2 года	1 год	11 мес
Основание средних фаланг	9 мес	8 мес	3 года	2 года	2 года	1 год
Полулунная кость	1 год	10 мес	7 лет	5 лет	4 года	3 года
Сесамовидные кости I пястно-фалангового сустава	10 лет	9 лет	16 лет	14 лет	14 лет	11 лет
Трапецевидные кости	3 года	2 года	9 лет	7 лет	7 лет	5 лет
Треугольная кость	6 мес	5 мес	7 лет	5 лет	3 года	2 года

МРТ головного мозга (по показаниям) — проводится при подозрении на гипогонадотропный гипогонадизм в сочетании со снижением функции других тропных гормонов для оценки состояния анатомических структур гипоталамуса и передней доли гипофиза (ВП).

Консультация детского гинеколога — по показаниям.

Консультация андролога — по показаниям (СПП).

Дифференциальная диагностика

При дифференциальной диагностике гипогонадизма необходимо прежде всего исключить заболевания, приводящие к транзиторным нарушениям функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Тщательный сбор анамнеза, жалобы больного, физикальный осмотр часто позволяют уже до лабораторных исследований предположить причину гипогонадизма и исключить его симптоматические формы.

При проведении лабораторных исследований у пациентов с гипергонадотропным гипогонадизмом будут выявляться высокие уровни ЛГ и ФСГ в сочетании со сниженным уровнем половых стероидов; у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом нормально-низкие уровни ЛГ и ФСГ при низких уровнях половых стероидов (AI).

В подростковом возрасте наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику между гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой пубертата.

Конституциональная задержка роста и полового развития (КЗРП): составляет до 80% от всех причин задержки полового созревания. Значительно чаще встречается у мальчиков, чем у девочек (в соотношении 8:1). В большинстве случаев КЗРП носит наследственный характер, т. н. **наследственный вариант КЗРП**, причем это не зависит от того, у кого из родителей наблюдался поздний пубертат. При отсутствии отягощенной наследственности говорят о **спорадическом варианте КЗРП**, который может быть **идиопатическим** (т. е. причина задержки пубертата неизвестна) или же проявлением влияния **сопутствующих эндогенных или экзогенных факторов**:

- патология беременности, перинатальная травма, низкий рост и вес при рождении;
- наличие хронических заболеваний ЖКТ, особенно сопровождающихся нарушениями всасывания (мальабсорбцией), бронхолегочной патологии, пороков развития органов сердечно-сосудистой системы, системных заболеваний, заболеваний иммунной системы;
- декомпенсация эндокринных заболеваний (гипотиреоз, хроническая надпочечниковая недостаточность, гиперпролактинемия, сахарный диабет, гипоталамо-гипофизарная дисфункция);
- длительная терапия глюкокортикоидами в анамнезе или в момент обращения больного к врачу, особенно при использовании супрафизиологических доз (лечение системных заболеваний, в составе химиотерапии, длительное использование неадекватных доз при лечении хронической надпочечниковой недостаточности);
- недостаточное поступление энергии с пищей (нервная анорексия) или несбалансированное питание;

- очень высокие энергозатраты, например избыточные физические нагрузки при занятиях спортом;
- неблагоприятная социальная обстановка: хронический стресс, алкоголизм в семье и т. д.

До настоящего времени четких критериев дифференциальной диагностики между гипогонадотропным гипогонадизмом и КЗРП до 17—18 лет нет. Положительный результат пробы с гонадолиберинном (подъем уровня ЛГ > 10 мЕд/л) позволяет исключить гипогонадотропный гипогонадизм, однако отрицательные результаты пробы до возраста 17—18 лет не являются диагностическим критерием гипогонадотропного гипогонадизма (ВП).

В пользу КЗРП может свидетельствовать также: сочетание отягощенного семейного анамнеза (наличие позднего пубертата у ближайших родственников) с началом отставания в росте от сверстников с возраста 9—11 лет и отставанием костного возраста от паспортного на 1,5—3 года.

Формы гипергонадотропного гипогонадизма

Синдром Шерешевского—Тернера — см. соответствующий протокол.

Синдром Клайнфельтера — наиболее частая причина гипергонадотропного гипогонадизма. Обусловлен наличием дополнительной X-хромосомы (одной и более) при мужском кариотипе и фенотипе (47,XXY, 47,XXY/46,XY, 48,XXXY и т. д.). Распространенность синдрома составляет 1:500—1:700 новорожденных мальчиков (0,2% мужчин). Наличие дополнительной X хромосомы обусловлено нарушением мейоза в процессе формирования половых хромосом либо нарушением митоза в период развития зиготы (характерно для мозаичных вариантов). Классическими проявлениями синдрома Клайнфельтера являются маленькие, дряблые яички (менее 2,5 см), гинекомастия, евнухоидные пропорции. В допубертатном возрасте синдром Клайнфельтера может быть заподозрен при наличии крипторхизма и микропениса. В период полового созревания у части пациентов наблюдается спонтанный пубертат с хорошей вирилизацией. В этом случае подозрение на синдром Клайнфельтера возникает при наличии несоответствия между степенью вирилизации и маленьким объемом яичек с дряблой консистенцией.

Гормональный профиль: высокие уровни ЛГ, ФСГ при низком уровне тестостерона. У больных с синдромом Клайнфельтера часто имеются пороки развития внутренних органов: нарушение функции сердечно-сосудистой, мочевыводящей системы, органов зрения; у части пациентов могут наблюдаться задержка умственного развития, трудности контакта со сверстниками, трудности в обучении (особенно это относится к гуманитарным наукам). При синдроме Клайнфельтера повышен риск новообразований.

Синдром Нунан — относительно частое заболевание, наследующееся аутосомно-доминантно и имеющее общие фенотипические черты с синдромом Шерешевского—Тернера при нормальном кариотипе. Распространенность составляет 1:1000—1:2500 новорожденных; синдром Нунан одинаково часто встречается у девочек и у мальчиков. Характерны задержка полового развития, гипогонадизм, бесплодие, соматические нарушения: короткая шея с крыловидными складками, «бочкообразная» грудная клетка, легкий птоз, аномалии кистей, ушных раковин, мочевыводящей и сердечно-сосудистой систем (80% больных имеют пороки сердца). Наиболее типичным проявлением данного заболевания является низкорослость при отсутствии дефицита гормона роста; половая и репродуктивная функция у женщин страдает незначительно, тогда как у мальчиков могут наблюдаться крипторхизм, гипоплазия яичек, и в пубертатном возрасте — гипергонадотропный гипогонадизм.

Синдром нечувствительности к андрогенам (синдром резистентности к андрогенам, синдром Морриса, синдром тестикулярной феминизации [СТФ]) — врожденное нарушение полового развития, вызванное мутацией гена андрогенового рецептора у пациентов с кариотипом 46,XY. Клиническая картина сильно варьирует в зависимости от степени нарушения функции рецептора, от полностью нормального женского фенотипа (полная форма синдрома), гипоспадии различной степени тяжести (неполная форма синдрома) до изолированного нарушения сперматогенеза (синдром Рейфенштейна). Полная форма СТФ в детском возрасте чаще выявляется случайно при обнаружении во время оперативного лечения по поводу двусторонних паховых грыж у девочки в грыжевых мешках тестикул. В подростковом возрасте полную форму СТФ можно заподозрить при отсутствии менструаций на фоне хорошей эстрогенизации (хорошо развитые молочные железы). В гормональном фоне выявляются высокий уровень тестостерона и Э2, повышение уровня ЛГ и, в меньшей степени, ФСГ. Диагноз верифицируется путем молекулярно-генетического исследования гена рецептора к андрогенам (обнаружение мутаций в гене рецептора подтверждает диагноз) (см. соответствующий протокол).

Синдром регрессии яичек (синдром «исчезнувших яичек») — патологическое состояние, обусловленное регрессией в период внутриутробного развития нормально функционирующих яичек. В пользу этого свидетельствует обнаружение структур семенного канатика при диагностической лапароскопии. Распространенность синдрома среди пациентов с двусторонним крипторхизмом составляет менее 3—5%. Основными этиопатогенетическими факторами считаются васкулярные нарушения, приводящие к нарушению питания яичек, перекрут яичек в процессе их опускания, а также генетические дефекты — мута-

ция гена *SFI*. Клинические проявления синдрома исчезнувших яичек варьируют от нормальных мужских наружных половых органов при непальпируемых яичках, различной степени нарушений строения по типу гипоспадии до полностью нормальных женских наружных половых органов, что определяется сроками регрессии яичек в период внутриутробного развития.

Синдром 46,XX-male (синдром де ля Шапеля) — редкая форма нарушения формирования пола, характеризующаяся несоответствием между женским кариотипом (46,XX) и правильным мужским строением внутренних и наружных половых органов. Распространенность синдрома составляет 1:20 000—1:100 000 новорожденных с мужским фенотипом. В большинстве случаев причиной является транслокация гена *SRY* с Y-хромосомы на X-хромосому в процессе мейоза. Однако описаны случаи мужчин с кариотипом 46,XX и отсутствием гена *SRY*, патогенез этих форм синдрома остается до конца неизученным. Клиническая картина синдрома де ля Шапеля напоминает синдром Клайнфельтера, но в отличие от последнего пациенты невысокого роста и не имеют евнухоидных пропорций тела. Основной жалобой является бесплодие. Соматической патологии обычно не выявляется. Интеллект не нарушен.

Микроделеции Y-хромосомы — в зависимости от участка делеции клиническая картина может варьировать от гипогонадизма в сочетании с крипторхизмом до изолированных форм бесплодия.

Врожденные тестикулярные дисгенезии — см. протокол «Нарушения формирования пола».

Дефект рецептора к ЛГ — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся аплазией и гипоплазией клеток Лейдига у мальчиков, нарушением фолликулогенеза и аменореей у девочек.

Различные формы нарушения стероидогенеза — см. протокол «Нарушения формирования пола».

Синдром преждевременного истощения яичников — чаще диагностируется во взрослом возрасте, диагностика в период пубертата является казуистикой.

Приобретенные формы — орхит (при эпидемическом паротите, туберкулезе, бруцеллезе, сифилисе), хирургическая кастрация, травмы яичка, эпидидимит (редко), перекрут яичка, радиационный аутоиммунный орхит, медикаментозно индуцированные формы гипогонадизма (цитостатики, антиметаболиты, барбитураты и т. д.).

Формы гипогонадотропного гипогонадизма

Врожденные формы: пангипопитуитаризм (см. соответствующий протокол).

Изолированные формы гипогонадотропного гипогонадизма: синдром Кальманна и другие генетические дефекты. В настоящее время известно более 10 генов, отвечающих за закладку, миграцию и развитие гонадотрофов, мутации которых будут приводить к гипогонадотропному гипогонадизму у лиц обоих полов.

Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм в составе синдромальной патологии — синдром Прадера—Вилли, синдром Лоуренса—Бардет—Бидля (см. соответствующие протоколы).

Заболевания гипоталамо-гипофизарной области:

- постэнцефалитические изменения;
- посттравматические изменения;
- опухолевые процессы;
- гранулематозные заболевания (туберкулез, саркоидоз), сопровождающиеся поражением гипоталамо-гипофизарной области.

Хронические (системные) заболевания: сердечно-сосудистые, почечные, эндокринные (гипотиреоз, гиперкортизолизм, гиперпролактинемия), ожирение.

Гемохроматоз — передозировка препаратами железа (лечение некоторых форм анемии, β -талассемии, частые гемотрансфузии) может приводить как к первичному гипогонадизму вследствие избыточного отложения железа в гонадах, так и ко вторичному, вследствие накопления железа в гипофизе.

Лечение гипогонадизма: общие принципы

Если гипогонадизм является проявлением другой эндокринной патологии, необходимо проводить лечение основного заболевания (пролактинома, гипотиреоз, тиреотоксикоз, болезнь Иценко—Кушинга и др.). В дополнительном назначении половых гормонов такие пациенты не нуждаются.

Если гипогонадизм является самостоятельным заболеванием или входит в симптомокомплекс заболевания (пангипопитуитаризм и др.), пациенты нуждаются в проведении постоянной заместительной терапии препаратами андрогенов у мужчин или эстроген-прогестагенными препаратами у женщин (первичный и вторичный гипогонадизм) либо препаратами гонадотропинов (вторичный гипогонадизм), т. е. назначение препаратов носит пожизненный характер. Цель заместительной гормональной терапии половыми стероидами — полная нормализация состояния, исчезновение симптомов заболевания и восстановление вторичных половых признаков.

Сроки начала заместительной гормональной терапии при подтвержденных формах гипогонадизма определяются индивидуально с учетом этнических, семейных, психологических, социальных аспектов; в среднем у девочек терапию начинают с 12—13 лет, у мальчиков с 13,5—15 лет (D). Начинают заместительную терапию с минимальных доз с целью имитации темпов развития полового созревания и предупреждения преждевременного закрытия зон роста, которое наблюдается при использовании высоких (взрослых) доз половых стероидов.

Начало лечения гипогонадизма у мальчиков: используются пролонгированные формы эфиров тестостерона для парентерального введения (Сустанон-250, Омнадрен-250). Начальная доза составляет 50—100 мг на 6—8 мес с постепенным увеличением на 50 мг 1 раз в 6—8 мес (D). После достижения дозы 250 мг 1 раз в 3—4 нед возможно использование пролонгированных форм тестостерона, которые вводятся 1 раз в 3—4 мес.

Доза лекарственного средства подбирается индивидуально под контролем уровня тестостерона в крови, который на фоне проводимой терапии всегда должен находиться в пределах нормальных показателей (13—33 нмоль/л). Контроль уровня тестостерона в крови проводится через 3 нед после инъекции. Если уровень тестостерона в крови находится на нижней границе нормы или ниже, частоту инъекций увеличивают до 250 мг 1 раз в 2 нед (D).

Начало лечения гипогонадизма у девочек: инициацию пубертата у девочек проводят препаратами эстрогенов. Для этих целей используются препараты конъюгированных эстрогенов (D) (Премарин, 625 мкг/сут) и препараты природных эстрогенов: производные β -эстрадиола — Эстрофем (НовоНордиск), производные эстрадиола валериата — Прогинова (Шеринг). Препараты природных эстрогенов назначают в стартовой дозе 0,3—0,5 мг/сут. Возможно применение трансдермальных эстрогенов, выпускаемых в виде гелей — Дивигель (Орион Фарма), который наносят 1 раз в сутки на кожу нижней части передней стенки живота.

Через 1—2 года монотерапии эстрогенами переходят к циклической заместительной терапии эстроген-прогестагенными препаратами. С этой целью используются препараты, содержащие естественные эстрогены: Дивина (Орион Фарма), Цикло-прогинова (Шеринг), Трисеквенс (НовоНордиск) и т. д. (D).

Лечение вторичного гипогонадизма: поскольку при вторичном гипогонадизме возможно восстановление фертильности путем введения гонадотропинов, тактика лечения определяется актуальностью вопроса фертильности для пациента в настоящее время.

Последнее время в литературе обсуждается вопрос о преимуществах начала терапии вторичного гипогонадизма у мальчиков с ФСГ, т. к. данный подход имитирует начало созревания клеток Сертоли в период

полового созревания и установление взаимосвязи между клетками Сертоли и Лейдига, что может позволить в будущем поддерживать сперматогенез без дополнительного введения ФСГ (D).

Существует несколько протоколов лечения гонадотропинами.

1. Начинают с препаратов ФСГ, 75—150 Ед в/м 1 раз в 2—3 сут в течение не менее чем 6 мес, с последующим добавлением хорионического гонадотропина, 1000—3000 Ед 1 раз в 3—4 сут, длительно.
2. Начинают с хорионического гонадотропина, 1000—3000 Ед 1 раз в 3—4 сут, до достижения уровня тестостерона не менее 12 нмоль/л, в дальнейшем добавляют препараты ФСГ, 75—150 Ед в/м 1 раз в 2—3 сут, под контролем уровней АМГ и ингибина В, спермограммы.
3. Сразу же начинают с сочетанного назначения препаратов ФСГ, 75—150 Ед в/м 1 раз в 2—3 сут, и хорионического гонадотропина, 1000—3000 Ед 1 раз в 3—4 сут, длительно.

Прогноз

Адекватная заместительная терапия, как правило, приводит к улучшению самочувствия и уменьшению симптоматики.

Литература

1. Conway G. S., Kaltsas G., Patel A. et al. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996; 64:337—341.
2. Coulam C. B., Adamson S. C., Annegers J. F. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67:604—606.
3. Goswami D., Conway G. S. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2005; 11:391—410.
4. Harrington J., Palmert M. R. Distinguishing Constitutional Delay of Growth and Puberty from Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism: Critical Appraisal of Available Diagnostic Tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3056—3067.
5. Hickey M., Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Hum Reprod Update* 2003; 9:493—504.
6. Jonard S., Pigny P., Jacquesson L. et al. The ovarian markers of the FSH insufficiency in functional hypothalamic amenorrhea. *Hum Reprod* 2005; 20:101—107.
7. Lee P. A. Normal ages of pubertal events among American males and females. *J Adolesc Health Care* 1980; 1:26—29.
8. Li H. W., Anderson R. A., Yeung W. S. et al. Evaluation of serum antimullerian hormone and inhibin B concentrations in the differential diagnosis of secondary oligoamenorrhea. *Fertil Steril* 2011; 96:774—779.
9. Liu P. Y., Baker H. W., Jayadev V. et al. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:801—808.

-
10. Marshall W. A., Tanner J. M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45:13—23.
 11. Martin M. M., Martin A. L. Constitutional delayed puberty in males and hypogonadotropic hypogonadism: a reliable and cost-effective approach to differential diagnosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:909—916.
 12. Palmert M. R., Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med* 2012; 366:443—453.
 13. Raivio T., Falardeau J., Dwyer A. et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 2007; 357:863—873.
 14. Sedlmeyer I. L., Palmert M. R. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1613—1620.
 15. Street M. E., Bandello M. A., Terzi C. et al. Leuteinizing hormone responses to leuprolide acetate discriminate between hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty. *Fertil Steril* 202; 77:555—560.
 16. Sybert P. V., McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:1227—1238.

Федеральные
клинические
рекомендации
(протоколы)
по ведению пациентов
с преждевременным
половым развитием

Список сокращений

АКТГ	—	адренокортикотропный гормон
ВДКН	—	врожденная дисфункция коры надпочечников
ГнРГ	—	гонадотропин-рилизинг-гормон
ДГЭА	—	дегидроэпиандростерон
ДГЭАс	—	дегидроэпиандростерона сульфат
ИФР-1	—	инсулиноподобный фактор роста 1
КТ	—	компьютерная томография
ЛГ	—	лютеинизирующий гормон
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
ОГТТ	—	оральный тест на толерантность к глюкозе
ППР	—	преждевременное половое развитие
СТГ	—	соматотропный гормон
Т	—	тестостерон
ТТГ	—	тиреотропный гормон
ФСГ	—	фолликулостимулирующий гормон
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
цАМФ	—	циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	—	центральная нервная система
ХГЧ	—	хорионический гонадотропин
Э2	—	эстрадиол
17ОНР	—	17ОН-прогестерон
SD	—	стандартное отклонение
T ₄	—	тироксин

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровень	Описание
Сила рекомендации	
A	Сильные аргументы за применение этого метода
B	Убедительные аргументы за применение этого метода
C	Слабые аргументы за применение этого метода
D	Слабые аргументы против применения этого метода
E	Сильные аргументы против применения этого метода
Уровень доказательности	
I	Подтверждено более чем одним рандомизированным контролируемым исследованием
II	Подтверждено более чем одним нерандомизированным клиническим исследованием либо несколькими аналитическими исследованиями более чем из одного центра
III	Подтверждено мнением экспертов, клиническим опытом, описательными исследованиями, экспертными комиссиями

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации возможных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т. е. по меньшей мере двумя членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Индикаторы надлежащей практики практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая надлежащая практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методов валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия будет также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения пациентов.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были в предварительной версии представлены для дискуссии на Конгрессе эндокринологов 20—22 мая 2013 г. (Москва), на конференции детских эндокринологов 22—23 июня 2013 г. (Архангельск). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ЭНЦ для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы с целью удостовериться, что все замечания и комментарии экспертов приняты во

внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (А—Е, I—III) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение

Преждевременным половым развитием считается появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет.

Эпидемиология

Распространенность преждевременного полового развития зависит от нозологического варианта синдрома, пола и возраста ребенка. Гонадотропинзависимые формы ППР у девочек встречаются значительно чаще, чем у мальчиков. По литературным данным, распространенность центральных форм ППР в мире у девочек до 2 лет составляет 0,5:10 000 детей, от 2 до 4 лет — 0,05:10 000, от 5 до 9 лет — 8:10 000. Среди мальчиков ППР, вне зависимости от возраста, встречается реже — 0,05:10 000.

Этиология и классификация

В основу классификации синдрома ППР положен патогенетический принцип, учитывающий первичную локализацию патологического процесса в системе гипоталамус—гипофиз—половые железы—надпочечники.

Выделяют **истинные, или центральные, формы** заболевания, патогенез которых обусловлен преждевременной активностью центральной части гонадостата: гипоталамо-гипофизарной системы. Повышение секреции половых стероидов половыми железами в данном случае является следствием стимуляции половых желез гонадотропинами.

Ложные, или периферические, формы ППР обусловлены преждевременной секрецией половых гормонов опухолью половых желез или надпочечниками, независимой от секреции гонадотропинов.

В самостоятельную группу выделяют так называемые **гонадотропин-независимые формы** ППР, при которых автономная активация деятельности половых желез обусловлена генетическими нарушениями.

При всех перечисленных формах заболевания половое развитие обладает всеми основными характеристиками прогрессирующего пубертата: помимо появления вторичных половых признаков увеличивается скорость роста и костного созревания, что отражает системное влия-

ние половых стероидов на организм ребенка. Клинические варианты ППР, обладающие данным комплексом признаков, определяются как полная форма ППР.

Помимо этого выделяются так называемые **парциальные (неполные) формы** ППР, характеризующиеся изолированным развитием вторичного оволосения (преждевременное пубархе) и изолированным увеличением молочных желез у девочек (преждевременное телархе).

Классификация

1. Гонадотропинзависимое ППР обусловлено преждевременной активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы:
 - гипоталамическая гамартома (эктопия гипоталамической ткани, вызванная патологией миграции нейронов в эмбриональном периоде), секретирующая гонадотропин-рилизинг-гормон (гонадолиберин, ГнРГ) и активирующая гипофизарно-гонадную систему;
 - объемные образования головного мозга (глиомы и арахноидальные кисты хиазмально-селлярной области и дна 3 желудочка);
 - органическое поражение ЦНС;
 - идиопатическое ППР.
2. Гонадотропин-независимое ППР обусловлено активацией стероид-секретирующих элементов половых желез без участия гонадотропинов.

У девочек:

- синдром Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева;
- персистирующие фолликулярные кисты.

У мальчиков:

- ХГЧ-секретирующие опухоли (герминомы);
- тестостероксикоз.

3. Ложное преждевременное половое развитие обусловлено автономной секрецией половых стероидов надпочечниками или опухолью.
 - Изосексуальное ППР обусловлено секрецией андрогенов у мальчиков, эстрогенов у девочек.

У девочек:

- эстрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников.

У мальчиков:

- андрогенпродуцирующие опухоли яичек или надпочечников;
 - врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы или 11 β -гидроксилазы.
- Гетеросексуальное ППР обусловлено повышенной секрецией андрогенов у девочек, эстрогенов у мальчиков.

У девочек:

- андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников;
- врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы или 11 β -гидроксилазы.

У мальчиков:

- эстрогенпродуцирующие опухоли яичек или надпочечников.

4. Изолированные формы преждевременного полового развития:

- изолированное преждевременное телархе;
- изолированное преждевременное адренархе.

Клиническая картина

Истинное гонадотропинзависимое ППР всегда бывает полным, т. е. у девочек после увеличения молочных желез и ускорения темпов роста появится половое оволосение и наступит менархе, а у мальчиков наряду с увеличением гениталий и ускорением роста будет происходить рост яичек.

При ложном половом развитии у мальчиков по тем или иным причинам происходит андрогенизация, однако нет стимулирующего воздействия ФСГ на гонады, вследствие чего не отмечается роста объема яичек. У девочек при изосексуальном ложном половом развитии эстрогенизация не приводит к наступлению менархе. Возможны менструальноподобные кровотечения при кистах яичников или при синдроме Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева, обусловленные резкими колебаниями уровня эстрогенов, но они никогда не бывают циклическими.

Особенности клинической картины при различных нозологических формах ППР

Отличительной чертой **синдрома Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева** (OMIM 174800) являются пигментные пятна неправильной формы и асимметричной локализации цвета кофе с молоком и фиброзно-кистозная дисплазия костной ткани. При данном синдроме возможно наличие другой эндокринной (тиреотоксикоз, акромегалия, синдром Кушинга) и неэндокринной (нарушения сердечного ритма, гиперфосфатурическая гипофосфатемия) патологии. Причиной синдрома являются активирующие соматические мутации гена *GNAS1*, кодирующего α -субъединицу G-белка, сопрягающего белковые рецепторы с аденилатциклазой (в частности, рецепторы ЛГ и ФСГ), что приводит к повышению уровня цАМФ в клетках яичников и продукции эстрогенов в отсутствие стимуляции гонадотропинами.

Тестостоксикоз (OMIM 176410) — это заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное активирующими мутациями гена *LHCGR*, кодирующего рецептор ЛГ. Постоянная активация рецептора приводит к стимуляции клеток Лейдига и синтезу тестостерона в отсутствие ЛГ. Отличительной чертой данной патологии является

ся высокий уровень тестостерона при низком уровне гонадотропинов и маленьком объеме яичек (не более 6—8 мл), поскольку основной объем яичек составляют структуры, рост которых стимулирован ФСГ.

Гипоталамическая гамартома — наиболее часто выявляемое образование ЦНС у детей с истинным ППР до 3 лет вне зависимости от пола. Гипоталамическая гамартома не является опухолью, а представляет собой врожденную эктопию гипоталамической ткани. Гипоталамическая гамартома в 70% случаев вызывает ППР. Помимо ППР гамартommy гипоталамической локализации могут сопровождаться неврологическими нарушениями и поведенческими аномалиями. Типичным для гамартommy сесильного типа являются приступы насильственного смеха (gelastic seizures). Часто отмечаются эмоциональная лабильность, агрессивность, снижение памяти, возможно снижение интеллекта. При супра-гипоталамической локализации гамартommy возможно развитие несахарного диабета.

Глиомы и астроцитомы как причина истинного ППР встречаются значительно реже. Большинство глиом, сопровождающихся клиникой ППР, локализируются в области хиазмы и дна 3 желудочка или распространяются вдоль зрительного тракта. Подавляющее число глиом обладают низкой пролиферативной активностью и представляют собой доброкачественные пилоидные астроцитомы, обладающие тенденцией к медленному росту. Анапластические астроцитомы (злокачественный вариант глиомы) встречается преимущественно у взрослых. На МРТ глиомы представляют собой однородную массу, сходную по плотности с веществом мозга. Оптические глиомы небольших размеров могут проявляться только симптомами ППР, при крупных опухолях хиазмы и дна 3 желудочка возможны симптомы несахарного диабета, дефицита СТГ, сужение полей и снижение остроты зрения и общемозговые симптомы, связанные с повышением внутричерепного давления. Достаточно часто симптомы ППР или ускоренного пубертата развиваются сразу после оперативного удаления или облучения глиом хиазмально-селлярной локализации.

ХГЧ-секретирующие опухоли. С высокой частотой в детском возрасте встречаются ХГЧ-секретирующие гепатобластомы, реже медиастенальные тератомы и тератобластомы, ретроперитонеальные карциномы, хориокарциномы и герминомы гонад. Для краниальных ХГЧ-секретирующих опухолей наиболее типичная локализация — pineal-ная область, реже супраселлярная цистерна. До 30% герминативно-клеточных опухолей имеют злокачественный характер. Краниальные ХГЧ-секретирующие опухоли характеризуются многообразной неврологической симптоматикой. При супраселлярной локализации в неврологической симптоматике преобладают симптомы повышения внутричерепного давления и зрительные нарушения, связанные с

поражением оптической хиазмы. Возможны эндокринные нарушения: с высокой частотой встречается несахарный диабет, реже — дефицит СТГ. При опухолях, локализующихся в пинеальной области, ведущей является неврологическая симптоматика, обусловленная сдавлением тенториума: нистагм, парез взора вверх, анизокория, а также выраженные симптомы повышения внутричерепного давления.

Диагностика

Диагностика ППР проводится поэтапно. **На первом этапе** необходимо констатировать наличие преждевременного полового развития, выделить группу неполных форм (изолированное телархе и адренархе).

На втором этапе у пациентов с подтвержденным ППР необходимо установить нозологический вариант с целью определения тактики лечения.

I этап — подтверждение ППР

Клиническая диагностика преждевременного полового развития основана на оценке стадии полового развития по шкале Таннера (рис. 1).

Шкала Таннера

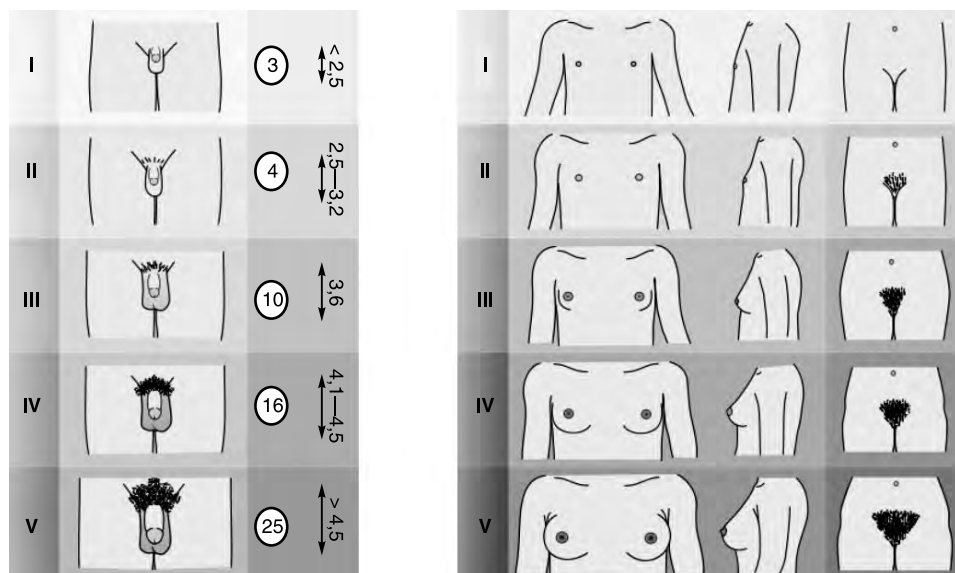


Рисунок 11.1. Стадии полового развития по Таннеру. Объем яичек указан в миллилитрах, размер яичек — в сантиметрах.

Оценка объема гонад у мальчиков: при несоответствии размера яичек степени полового развития можно говорить о неполной форме ППР и ложном варианте заболевания.

Оценка менструальной функции у девочек помогает заподозрить гонадотропинзависимое ППР при регулярном менструальном цикле.

Для подтверждения ППР проводится:

- антропометрия — превышение роста более 2 SD относительно целевого роста на данный возраст является признаком ППР;
- подсчет скорости роста за предшествующие 6—12 мес — увеличение скорости роста более 2 SD за предшествующий период свидетельствует в пользу ППР;
- оценка костного возраста на основании рентгенографии кистей (левой кисти для правой) — если костный возраст более чем на 2 года опережает паспортный, это служит подтверждением ППР.

Дополнительные методы обследования для подтверждения ППР следующие.

- УЗИ органов малого таза для девочек — размер матки более 3,4 см, формирование угла между шейкой матки и телом свидетельствуют в пользу ППР; появление эндометрия (М-эхо) со 100% специфичностью указывает на ППР, но чувствительность данного критерия невысока (42—87%); увеличение объема яичников более 1—3 мл свидетельствует в пользу ППР. УЗИ органов малого таза может служить дополнительным методом дифференциальной диагностики между истинным ППР и изолированным телархе (ВИ). Наличие единичных фолликулов не позволяет дифференцировать ППР от изолированного телархе. Обнаружение кист яичников помогает в диагностике гонадотропин-независимых форм ППР (синдром Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева и фолликулярных кист яичников).
- Определение уровня гормонов в крови. Наибольшей информативностью в диагностике гонадотропинзависимого ППР обладает уровень ЛГ, но только при использовании высокочувствительных методов и наличии в лаборатории допубертатных нормативов (ВИ). Превышение допубертатных показателей уровня ЛГ с высокой специфичностью свидетельствует в пользу ППР, особенно у мальчиков, но чувствительность данного критерия для девочек низкая — до 50% здоровых девочек со второй стадией полового развития имеют допубертатный уровень ЛГ. Определение ФСГ имеет меньшую диагностическую ценность, но соотношение ЛГ/ФСГ помогает дифференцировать быстро прогрессирующие формы ППР (соотношение выше) от медленно прогрессирующих, не требующих терапии. Выявление повышенного уровня стероидов (тестостерона для мальчиков, эстрадиола для девочек) позволяет подтвердить диагноз ППР уже при выраженной прогрессии полового развития и не является информативным на ранних стадиях (ВИ).

II этап — дифференциальная диагностика нозологических форм ППР

Стимуляционная проба с ГнРГ

Стимуляционная проба с ГнРГ позволяет дифференцировать гонадотропинзависимые формы ППР от гонадотропин-независимых и от изолированного телархе у девочек.

Методика проведения пробы: определяется базальный уровень ЛГ и ФСГ, вводится препарат ГнРГ, на фоне стимуляции определяется уровень ЛГ и ФСГ. Препараты ГнРГ, использующиеся для пробы, и время забора крови представлены в табл. 2.

Таблица 2. Препараты ГнРГ, применяемые для стимуляционной пробы

Препарат	Доза	Способ введения	Время забора крови	Определяемые гормоны
Люлиберин	2,5 мкг/кг (максимально 100 мкг)	В/в	0 мин, 30 мин, 60 мин	ЛГ и ФСГ
Бусерелин	150—300 мкг	Интраназально	0 ч, 1 ч, 4 ч	
Диферелин/ Декапептил	50—100 мкг	П/к	0 ч, 1 ч, 4 ч	

Критерии оценки результатов пробы:

- повышение уровня ЛГ до более чем 10 ед/л свидетельствует в пользу гонадотропинзависимого ППР;
- отсутствие повышения уровня ЛГ свидетельствует в пользу гонадотропин-независимого ППР;
- превышение уровня ФСГ над уровнем ЛГ свидетельствует в пользу изолированного телархе.

Гормональный профиль

У мальчиков с ППР обязательным является определение уровней 17-гидроксипрогестерона (17ОНР) для исключения ВДКН, β -ХГЧ для исключения герминативно-клеточных опухолей и дегидроэпиандростерона/ дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА/ДГЭАс) для исключения андрогенпродуцирующих опухолей надпочечников.

У девочек с гетеросексуальным вариантом ППР (изолированное ад-ренархе) обязательным является определение уровней 17ОНР и ДГЭА/ДГЭАс — для исключения ВДКН, андростендиона, ДГЭАс и тестостерона — для исключения андрогенпродуцирующих опухолей яичников или надпочечников.

Визуализирующие методы обследования

- МРТ головного мозга проводится при доказанном гонадотропин-зависимом характере ППР (ВП). МРТ считается обязательным у всех мальчиков с ППР и у девочек младше 6 лет. Девочкам с дебютом ППР в промежутке от 6 до 8 лет МРТ проводится при наличии неврологической симптоматики и признаков гипопитуитаризма (ВП);
- УЗИ надпочечников и/или мошонки при гонадотропин-независимом ППР у мальчиков;
- УЗИ яичников и/или надпочечников при гонадотропин-независимом ППР у девочек;
- МРТ головного мозга, УЗИ печени, КТ средостения проводится мальчикам с повышенным уровнем β -ХГЧ с целью поиска гермино-клеточных опухолей.

Проба с АКТГ

Проба с АКТГ (синактеном) проводится при наличии у ребенка преждевременного адренархе и позволяет диагностировать неклассические формы ВДКН (протокол проведения пробы и интерпретация результатов изложены в протоколах по ВДКН).

Молекулярно-генетические методы

Молекулярно-генетические методы исследования используются для подтверждения моногенных форм ППР (тестостоксикоз, ВДКН).

Дифференциальная диагностика ППР представлена на рис. 2—4.

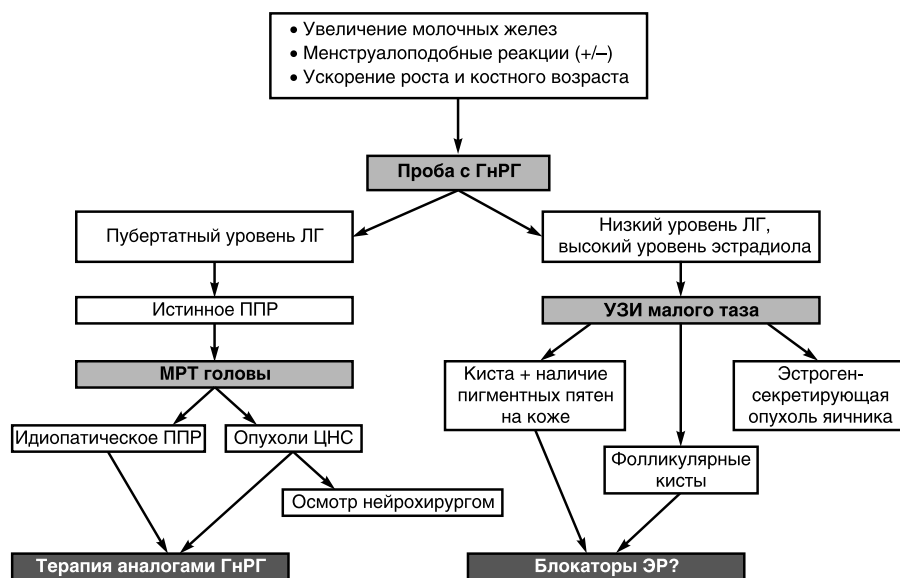


Рисунок 2. Алгоритм диагностики и лечения ППР у девочек. ЭР — эстрогеновые рецепторы.

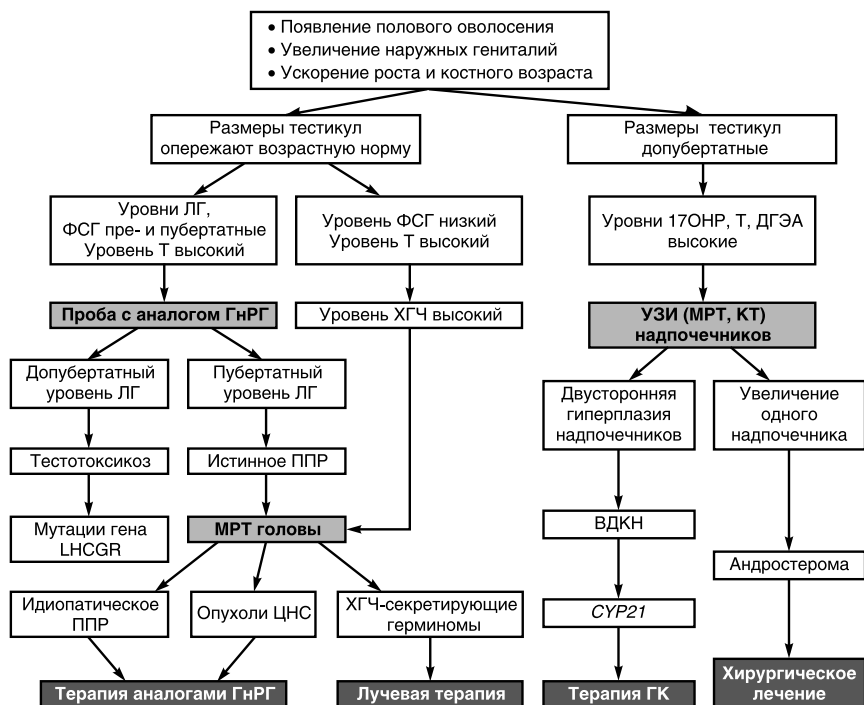


Рисунок 3. Алгоритм диагностики и лечения ППР у мальчиков. ГК — гидрокортизон.

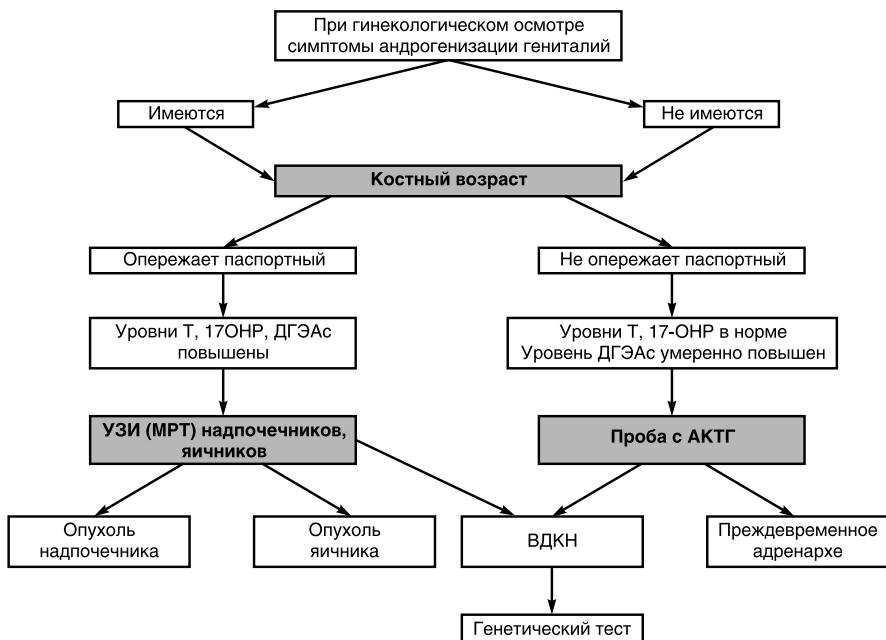


Рисунок 4. Алгоритм диагностики ППР у девочек (изолированное пубархе).

В зависимости от нозологического варианта, вызвавшего ППР, показано дополнительное обследование для исключения других проявлений заболевания.

При объемных образованиях головного мозга, локализующихся в хиазмально-селлярной области, необходимо исключить гипопитуитаризм.

Протокол дополнительного обследования девочек с синдромом Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева:

- УЗИ щитовидной железы для исключения ее узлового поражения;
- уровни свободного T_4 , ТТГ для исключения тиреоидной автономии;
- уровни СТГ, пролактина, ИФР-1 в крови для исключения акромегалии и гиперпролактинемии;
- оральный тест на толератность к глюкозе (оральный глюкозотолерантный тест, ОГТТ) с определением уровня СТГ (по показаниям — при повышенном уровне СТГ и/или ИФР-1);
- МРТ головного мозга для исключения аденомы гипофиза (по показаниям — при отсутствии подавления СТГ при пробе или при гиперпролактинемии);
- скintiграфия костей для уточнения распространенности фиброзно-кистозной дисплазии;
- мультиспиральная КТ (по показаниям);
- исключение синдрома Кушинга (определение уровней АКТГ, кортизола, ДГЭАс крови, кортизола мочи).

Лечение

Терапевтическая тактика определяется этиологическим вариантом ППР. Целью лечения при ППР является, с одной стороны, препятствие прогрессированию костного возраста и, следовательно, профилактика низкорослости; с другой стороны, препятствие прогрессированию полового развития, что поможет психологической и социальной адаптации пациентов.

Лечение гонадотропинзависимого ППР

Для лечения всех вариантов гонадотропинзависимого ППР существует эффективное средство — аналоги ГнРГ пролонгированного действия, которые десенсибилизируют гипофиз к стимулирующему воздействию собственного ГнРГ. Эффективность лечения в отношении увеличения конечного роста доказана для мальчиков и девочек младше 6 лет. В группе девочек 6—8 лет достоверного улучшения ростового прогноза не получено. Вопрос о назначении терапии в данной группе пациентов решается индивидуально с учетом психологической составляющей.

В России на сегодняшний день для использования у детей с ППР зарегистрированы 3 препарата из группы аналогов ГнРГ пролонгированного действия: Диферелин 3,75 мг, Люкрин 3,75 мг и Декапептил-депо 3,75 мг. Все препараты имеют сходную эффективность и безопасность (СIII). Они назначаются в/м 1 раз в 28 сут в дозе 1,875 мг для детей весом менее 15 кг и 3,75 мг для детей с весом более 15 кг.

Непременным условием терапии аналогами ГнРГ пролонгированного действия является непрерывность терапии, ведение календаря и соблюдение режима инъекций (ВII).

Оценка эффективности лечения проводится не раньше чем через 3 мес от его начала, а затем каждые 6 мес (ВII). Оценка результата лечения проводится только по совокупности клинических и лабораторных показателей (СIII).

Протокол ведения пациентов, получающих терапию аналогами ГнРГ пролонгированного действия:

- оценка полового развития — 1 раз в 6 мес;
- антропометрия — 1 раз в 6 мес;
- рентгенография кистей — 1 раз в год, при высоких темпах роста и прогрессии полового развития — 1 раз в 6 мес;
- определение уровня гормонов в крови: ЛГ, ФСГ, Т или Э2 — 1 раз в 6 мес (анализы проводятся за 1—3 дня до очередной инъекции препарата);
- проба с ГнРГ — через 6 мес от начала терапии и при прогрессии полового развития (анализы проводятся за 1—3 дня до очередной инъекции препарата);
- УЗИ органов малого таза у девочек — 1 раз в 6 мес.

К критериям эффективности терапии относятся следующие параметры:

- скорость роста — снижение до возрастной нормы;
- отсутствие прогрессии полового развития или регресс вторичных половых признаков;
- прогрессия костного возраста не более чем на 1 год за 1 год (оценка проводится 1 раз в год, при необходимости — через 6 мес);
- базальный уровень ЛГ и стероидных гормонов (тестостерон для мальчиков, эстрадиол для девочек) может служить критерием эффективности только в том случае, если изначально определялся повышенный уровень этих гормонов; умеренно повышенный уровень ФСГ не является признаком неэффективности терапии;
- через 3—6 мес от начала терапии в сомнительных случаях проводится проба с ГнРГ, критерием эффективности лечения является отсутствие выброса ЛГ во время пробы более 4 ед/л.

В случае недостаточного подавления секреции гонадотропинов на фоне лечения проводится коррекция терапии. Возможно увеличение

дозы препарата в 2 раза или сокращение интервала между инъекциями до 21 дня.

Считается доказанным, что длительная терапия аналогами ГнРГ пролонгированного действия не оказывает негативного влияния на набор веса и минеральную плотность костной ткани у детей с ППР (ВП).

На сегодняшний день не существует четких критериев, определяющих сроки отмены терапии (СП). Каждый случай рассматривается индивидуально, с учетом следующего:

- достижение пубертатного возраста (девочки — 10—12 лет, мальчики — 11—13 лет);
- достижение костного возраста 12—13 лет для девочек, 14 лет для мальчиков;
- снижение скорости роста менее чем до 2 SD для данного костного возраста;
- достижение роста, соответствующего костному возрасту (конечный прогнозируемый рост, близкий к целевому);
- психологическая готовность ребенка и родителей.

Хирургическое или лучевое лечение объемных образований головного мозга у детей с ППР проводится только по неврологическим показаниям, определяемым нейрохирургом. Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие хорошо поддается терапии аналогами ГнРГ пролонгированного действия вне зависимости от нозологического варианта и не является показанием к хирургическому лечению.

Лечение гонадотропин-независимого ППР

Все варианты ППР, обусловленные объемными образованиями надпочечников и гонад, лечатся хирургически (см. протокол ведения пациентов с опухолями надпочечников и гонад).

Мальчики с ХГЧ-секретирующими герминативно-клеточными опухолями получают лечение у онкологов по соответствующим протоколам.

При врожденной дисфункции коры надпочечников применяют глюкокортикоиды (см. протокол ведения пациентов с ВДКН). Необходимо помнить о возможной трансформации гонадотропин-независимого ППР в гонадотропинзависимое при костном возрасте, близком к пубертатному. Для диагностики данного состояния используется стандартная проба с ГнРГ (см. выше). При доказанном гонадотропинзависимом характере ППР возможно применение аналогов ГнРГ пролонгированного действия с разрешения локального этического комитета и при наличии информированного согласия родителей (СП).

Не существует единых общепринятых схем терапии гонадотропин-независимых форм ППР (синдром Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева и тестотоксикоз). На сегодняшний день нет препаратов, у кото-

рых среди показаний было бы преждевременное половое развитие. Проводятся научные и клинические исследования по лечению мальчиков с тестотоксикозом и девочек с синдромом Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева ингибиторами ароматазы 2 и 3 поколений (анастрозол, летрозол, эксеместан) в сочетании с антиандрогенами (ципротерон, бикалутамид) у мальчиков и антиэстрогенами (тамоксифен, торемифен, фулвестрант) у девочек. Данное лечение проводится только с разрешения этического комитета при наличии информированного согласия родителей и только в специализированных научных центрах.

Литература

1. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие: норма и патология. — М.: Колор Ит Студио, 2002.
2. Дедов И. И., Петеркова В. А. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум публишинг, 2006.
3. Pasquino A. M., Pucarelli I., Accardo F. Long-Term Observation of 87 Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs: Impact on Adult Height, Body Mass Index, Bone Mineral Content, and Reproductive Function *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:190—195.
4. Arrigo T., Cisternino M., Galluzzi F. et al. Analysis of the factor affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 1999; 141:140—144.
5. Baens R., Lee P. A. Long term results of treatment of GnRHa therapy in central precocious puberty: height, gonadal function, bone density. 3rd International Symposium on GnRH Analogues in Cancer and Human Reproduction, 1993.
6. Bertelloni S., Baroncelli G. I., Lala R. et al. Long-term outcome of male-limited gonadotropin-independent precocious puberty. *Horm Res* 1997; 48:235—239.
7. Bertelloni S., Baroncelli G. I., Ferdeghini M. et al. Final height, gonadal function and bone mineral density of adolescent males with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 369—374.
8. Carel J. C., Eugster E. A., Rogol A. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *J Pediatrics* 2009; 123:752—762.
9. Cassio A., Bal M. O., Orsini L. F. et al. Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long-term results of a randomized trial in adults. *J Pediatr* 2006; 149:532—536.
10. Comite F., Cutler G. B. Jr., Rivier J. et al. Short-term treatment of idiopathic precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. *N Engl J Med* 1981; 305:1546—1550.
11. Feuillan P. P., Jones J. V., Barnes K. et al. Reproductive axis after discontinuation of gonadotropin releasing hormone analog treatment of girls with precocious

-
- puberty: long term follow-up comparing girls with hypothalamic hamartoma to those with idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:44–49.
12. Lebrethon M. C., Bourguignon J. P. Management of central isosexual precocity: diagnosis, treatment and outcome. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12:394–399.
 13. Ng S. M., Kumar Y., Cody D. et al. Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty. *Arch Dis Child* 2003; 88:414–418.
 14. Pescovitz O. H., Comite F., Hench K. et al. The NIH experience with precocious puberty: diagnostic subgroups and response to shortterm luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy. *J Pediatr* 1986; 108:47–54.
 15. Preece M. A., Pan H., Ratcliffe S. G. Auxological aspects of male and female puberty. *Acta Pediatr Suppl* 1992; 383:11–13.
 16. Silveira L. G., Noel S. D., Silveira-Neto A. P. Mutations of the KISS1 Gene in Disorders of Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2276–2280.
 17. Stratakis C. A., Vottero A., Brodie A. et al. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1348–1357.
 18. Chan Y., Fenoglio-Simeone K., Paraschos S. Central Precocious Puberty due to Hypothalamic Hamartomas Correlates with Anatomic Features but not with Expression of GnRH, TGF, or KISS1. *USA Horm Res Paediatr* 2010; 73:312–319.

Федеральные
клинические
рекомендации
(протоколы)
по ведению детей
и подростков
с первичной
хронической
надпочечниковой
недостаточностью

Список сокращений

АД	— артериальное давление
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АлАТ	— аланинаминотрансфераза
АРП	— активность ренина плазмы
АсАТ	— аспартатаминотрансфераза
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
КРГ	— кортикотропин-рилизинг-гормон
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НН	— надпочечниковая недостаточность
ТТГ	— тиреотропный гормон
ХПНН	— хроническая первичная надпочечниковая недостаточность
ЦНС	— центральная нервная система
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭДТА	— этилендитетрауксусная кислота
T ₄	— тироксин

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровень	Описание
Сила рекомендации	
A	Сильные аргументы за применение этого метода
B	Убедительные аргументы за применение этого метода
C	Слабые аргументы за применение этого метода
D	Слабые аргументы против применения этого метода
E	Сильные аргументы против применения этого метода
Уровень доказательности	
I	Подтверждено более чем одним рандомизированным контролируемым исследованием
II	Подтверждено более чем одним нерандомизированным клиническим исследованием либо несколькими аналитическими исследованиями более чем из одного центра
III	Подтверждено мнением экспертов, клиническим опытом, описательными исследованиями, экспертными комиссиями

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т. е. по меньшей мере двумя членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Индикаторы надлежащей практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая надлежащая практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия будет также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения пациентов.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были в предварительной версии представлены для дискуссии на Конгрессе эндокринологов 20—22 мая 2013 г. (Москва), на конференции детских эндокринологов 22—23 июня 2013 г. (Архангельск). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ЭНЦ, для того чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы с целью удостовериться, что все замечания и комментарии экспертов приняты во

внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (А—Е, I—III) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение и этиология

Определение

Надпочечниковая недостаточность (НН) — синдром, обусловленный дефицитом синтеза и секреции кортизола в коре надпочечников.

В зависимости от уровня поражения в системе гипоталамус—гипофиз—надпочечники НН бывает первичной (обусловленной патологией самих надпочечников) и центральной — вторичной (связанной со сниженной секрецией адренокортикотропного гомона гипофиза [АКТГ]) или третичной (связанной с нарушением секреции кортикотропин-рилизинг-гормона [КРГ] в гипоталамусе).

Данные рекомендации посвящены хронической первичной надпочечниковой недостаточности (ХПНН).

В большинстве случаев (но не всегда) дефицит глюкокортикоидов (кортизола) сочетается с дефицитом минералокортикоидов (альдостерона). При отсутствии заместительной терапии надпочечниковая недостаточность является смертельно опасным заболеванием. Пациент, страдающий ХПНН, нуждается в постоянной заместительной терапии глюкокортикоидами (и, в большинстве случаев, минералокортикоидами).

Этиология

Хроническая первичная надпочечниковая недостаточность — этиологически гетерогенное заболевание (табл. 2). Поражение надпочечников может развиваться в результате воздействия внешних факторов — кровоизлияние (чаще у детей до 1 года), инфекционные заболевания (туберкулез), опухолевые поражения (лимфома, метастазы), адrenaлэктомия (при опухолях надпочечников, болезни Кушинга). У детей причиной ХПНН чаще является одно из наследственных заболеваний, сопровождающихся нарушениями эмбриогенеза, деструкцией надпочечников или дефектами стероидогенеза.

Таблица 2. Этиология ХПНН

Нозология	Ген
Наследственные варианты	
Врожденная дисфункция коры надпочечников (7 вариантов)	<i>STAR, CYP11A1, HSD3B2, CYP17, CYP21, CYP11B1, POR</i>

Таблица 2 (окончание). Этиология ХПНН

Нозология	Ген
Аутоиммунная изолированная надпочечниковая недостаточность	Полигенное наследование (предрасполагающие аллели системы HLA — HLA-DQ, HLA-DR)
Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа	<i>AIRE</i>
Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа	Полигенное наследование
X-сцепленная адренолейкодистрофия	<i>ALD</i>
Семейный изолированный глюкокортикоидный дефицит	<i>MC2R, MRAP, MCM4, NNT, STAR, ALADIN</i>
Врожденная X-сцепленная гипоплазия надпочечников	Ген <i>DAX</i> , делеция X-хромосомы
Синдром Олгроува (синдром трех A)	<i>ALADIN</i>
Синдром Смита—Лемли—Опица	<i>DHCR7</i>
IMAGe-синдром	? (на сегодняшний день неизвестен)
Синдром Кернса—Сейра	Дефекты митохондриальной ДНК
Приобретенные варианты	
Двусторонняя адреналэктомия	Не имеют генетической природы
Кровоизлияние в надпочечники	
Метастатическое или иное опухолевое поражение надпочечников (лимфома и др.)	
Инфекционное поражение надпочечников (септикопиемия, туберкулез)	

Диагностика

I этап: первичная диагностика надпочечниковой недостаточности

На данном этапе необходимо ответить на вопрос «Есть или нет дефицит гормонов коры надпочечника?».

Первичному обследованию с целью диагностики ХПНН подлежат пациенты, у которых имеются следующие жалобы:

- судорожный синдром;
- гиперпигментация кожи;
- приступы гипогликемии (потеря сознания, дрожь, потоотделение);
- постоянная слабость;

- повышенная утомляемость;
- снижение аппетита, потеря веса;
- повторная рвота, тошнота, диарея на фоне заболеваний, высокой температуры, стресса;
- тяга к соленой пище.

При осмотре диагностическое значение имеют следующие симптомы:

- гиперпигментация кожных покровов и слизистых (локальная или диффузная);
- бледность или сероватый оттенок кожи;
- низкое АД;
- дефицит массы тела или резкая потеря веса.

Ни одно из клинических проявлений не является строго специфическим критерием ХПНН и требует лабораторного подтверждения [ВИ].

На ХПНН указывают следующие данные анамнеза:

- наличие у пациента заболевания, одним из компонентов которого может быть надпочечниковая недостаточность;
- наличие близких родственников, страдающих наследственными формами хронической надпочечниковой недостаточности.

Пациентов без каких-либо клинических проявлений НН, но страдающих заболеванием, компонентом которого может быть НН, а также имеющих родственников с наследственной формой НН, следует относить к группе высокого риска по развитию НН. В таком случае необходимо генетическое консультирование, специфическое обследование, включающие генетическую диагностику и/или проведение уточняющей диагностики на наличие скрытой субклинической НН (см. II этап диагностики).

На первом этапе обследования необходимо проанализировать следующие лабораторные показатели [ВИ]:

- уровень кортизола в сыворотке (измеряется в 8.00 утра);
- уровень АКТГ в плазме (измеряется в 8.00 утра);
- уровень глюкозы в сыворотке;
- уровень калия в сыворотке;
- уровень натрия в сыворотке;
- уровень ренина в плазме (активность ренина плазмы, АРП).

NB! Забор крови для гормональных исследований производят в 8—9 часов утра натощак. В условиях стационара забор крови для измерения АРП проводят в положении лежа; после ночного сна пациент до момента забора крови не должен принимать вертикальное положение либо должен лежать в течение 2 ч перед процедурой забора крови. При невозможности забора крови в положении лежа для оценки АРП применяются другие нормативы.

Недостаточность глюкокортикоидов (кортизола) проявляется слабостью, быстрой утомляемостью, снижением аппетита и потерей ве-

са, обмороками, судорогами с потерей сознания. Судорожный синдром обусловлен низким уровнем глюкозы в крови (гипогликемией), чаще развивается после длительного ночного перерыва в приемах пищи.

Недостаточность минералокортикоидов (альдостерона) проявляется тошнотой, повышенной потребностью в соли, частой и не приносящей облегчения рвотой, приводящей к обезвоживанию, что принято называть «сольтеряющими кризами». Симптомы обычно резко усиливаются на фоне других заболеваний, высокой температуры, стрессовых ситуаций.

Почти все симптомы дефицита кортизола и альдостерона являются неспецифическими, то есть могут быть признаком заболеваний других органов и систем (ЖКТ, ЦНС и др.).

Наиболее специфическими проявлениями первичной надпочечниковой недостаточности являются гиперпигментация кожи и/или слизистых и повышенная потребность в соли. Часто окружающие впервые замечают гиперпигментацию на открытых участках тела (лицо, кисти рук). Максимальные проявления гиперпигментации отмечаются на коже наружных половых органов, подмышечных областей, коленей, локтей; гиперпигментируются также соски, пупок, перианальная область и рубцы на месте повреждений кожи. Участки гиперпигментации могут развиваться на слизистой полости рта.

При центральных формах гипокортицизма гиперпигментации не бывает, т. к. уровень АКТГ при этом всегда низкий. Для вторичной и третичной надпочечниковой недостаточности не характерен дефицит минералокортикоидов (альдостерона), следовательно, симптомов потери соли у таких пациентов не будет. Остальные симптомы являются общими для первичной, вторичной и третичной надпочечниковой недостаточности [VIII].

Диагностика дефицита глюкокортикоидов

Первым диагностическим шагом является определение базального уровня кортизола (табл. 3) и АКТГ в сыворотке. Кровь для исследования необходимо забирать рано утром (в 8.00—9.00 часов), что соответствует физиологическому пику секреции глюкокортикоидов [VIII].

Таблица 3. Оценка базального уровня секреции кортизола [VIII]

Уровень кортизола, нмоль/л	Вероятность диагноза НН
< 150	Вероятен
150—500	Сомнителен
> 500	Исключается

При результатах исследования, указывающих на вероятный и сомнительный диагноз НН, необходимо проведение диагностических проб (см. ниже).

Одновременно с низким уровнем кортизола при первичной надпочечниковой недостаточности определяется высокий уровень АКТГ в плазме. Это исследование требует от врача соблюдения правил забора крови: время забора — рано утром, кровь собирается в холодную пробирку с ЭДТА, пробирка должна быть доставлена в лабораторию для исследования в течение нескольких часов. При значительно повышенном уровне АКТГ (более 150 пг/мл) и уровне кортизола менее 500 нмоль/л диагноз первичной НН можно считать установленным. При уровне АКТГ менее 150 пг/мл и уровне кортизола менее 500 нмоль/л требуется дополнительная стимуляционная проба с синактеном [ВИ].

Внимание! Если пациент получает глюкокортикоиды, результаты определения базального уровня кортизола и АКТГ недостоверны! В таком случае переходят ко II этапу диагностики с помощью стимуляционных проб.

Исследование уровня свободного кортизола в слюне и суточной моче также может применяться для диагностики НН и в отдельных случаях обладает рядом технических преимуществ (например, неивазивность при заборе материала). Определение метаболитов стероидогенеза в суточной моче (17-оксикортикостероидов) неинформативно и не рекомендуется для диагностики НН [ЕП].

Диагностика дефицита минералокортикоидов

Лабораторным подтверждением дефицита минералокортикоидов являются электролитные нарушения — гипонатриемия, гиперкалиемия, а также данные гормональных исследований — повышение АРП.

II этап: подтверждающая диагностика, стимуляционные тесты

Данный этап необходим, если на первом этапе не удалось однозначно подтвердить наличие НН методами лабораторной диагностики, а также в тех случаях, когда на первом этапе не удается однозначно ответить на вопрос, имеется ли дефицит минералокортикоидов.

Стимуляционный тест с АКТГ

«Золотым стандартом» в диагностике первичной надпочечниковой недостаточности является стимуляционный тест с АКТГ. Международным стандартом является проба с АКТГ короткого действия [ВИ].

Алгоритм проведения пробы с АКТГ короткого действия следующий: берется кровь для определения уровня кортизола, после чего в/в

вводится 250 мкг тетракозактида (синтетический аналог АКТГ) в 5 мл физиологического раствора (продолжительность инфузии составляет 2 мин). Затем через 30 и 60 мин берут кровь для повторного определения уровня кортизола.

В норме уровень кортизола после стимуляции превышает 500 нмоль/л. При первичной НН реакция на стимуляцию отсутствует или снижена, уровень кортизола не достигает 500 нмоль/л [В].

При отсутствии препаратов АКТГ короткого действия возможно проведение аналогичной пробы с препаратом АКТГ пролонгированного действия (Синактен-депо). После в/м введения 1 мл препарата (1 мг) кровь для определения уровня кортизола берется через 10—12 и через 24 ч. Результаты оцениваются так же, как и при пробе с АКТГ короткого действия.

Выброс кортизола в ответ на введение АКТГ более 500 нмоль/л позволяет однозначно исключить первичную НН, однако не исключает вероятности вторичной НН. Для диагностики центрального гипокортицизма используются тест с инсулином, тест с метирапоном и стимуляционная проба с КРГ.

Отсутствие адекватного выброса кортизола (более 500 нмоль/л) в ответ на введение АКТГ может также наблюдаться при врожденных формах центрального гипокортицизма, при этом базальный уровень АКТГ будет нормальным или сниженным.

Диагностика дефицита минералокортикоидов

Нормальные уровни калия, натрия, ренина, альдостерона окончательно не исключают минералокортикоидной недостаточности. Для исключения дефицита минералокортикоидов показано проведение пробы с фуросемидом. Данная проба основана на том, что в норме гиповолемия, вызванная фуросемидом, стимулирует секрецию альдостерона. У пациентов с дефицитом минералокортикоидов адекватного выброса альдостерона не происходит.

III этап: диагностика нозологической формы

Данный этап диагностики является необходимым, он определяет дальнейшую тактику ведения, прогноз заболевания и возможность семейного консультирования.

У пациентов с подтвержденной первичной НН дальнейшее обследование должно быть направлено на диагностику причины развития гипокортицизма. Определение конкретной нозологической формы НН позволяет предсказать течение заболевания, прогнозировать вероятность появления патологии других органов и систем и определять тактику лечения. Установление генетического дефекта при наследственных формах

гипокортицизма дает возможность определить риск рождения больных детей в семье пациента, проводить пренатальную диагностику, а в некоторых случаях и пренатальное лечение плода [VIII].

Этиология первичной хронической надпочечниковой недостаточности

Первичная надпочечниковая недостаточность может быть компонентом одного из наследственных заболеваний или приобретенных состояний, перечисленных выше в табл. 2.

Алгоритм дифференциальной диагностики хронической первичной надпочечниковой недостаточности

Для того, чтобы определить нозологическую форму ХПНН (табл. 4), необходимо выяснить следующее.

1. Возраст манифестации НН.
2. Наличие глюкокортикоидного и минералокортикоидного компонентов.
3. Семейный анамнез.
4. Наличие других клинических признаков.

Таблица 4. Наследственные варианты ХПНН

Возраст манифестации	Дополнительные клинические признаки	Диагноз	Ген
После 3 лет	Хронический кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз, малые компоненты (алопеция, аутоиммунный гепатит, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит, гипогонадизм, гипоплазия зубов и др.)	Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа	<i>AIRE</i>
	Аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, сахарный диабет типа 1	Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа	Полигенное наследование
	Снижение зрения, слуха, расстройство поведения. Изменения на МРТ головного мозга (очаги демиелинизации). Нарушение походки, слабость в ногах. Гипергонадотропный гипогонадизм	Х-сцепленная адренолейкодистрофия	<i>ALD</i>
	Нормальная минералокортикоидная функция	Семейный изолированный глюкокортикоидный дефицит	<i>MC2R, MRAP, MCM4, NNT, STAR, ALADIN</i>

Таблица 4 (окончание). Наследственные варианты ХПНН

Возраст манифестации	Дополнительные клинические признаки	Диагноз	Ген
До 3 лет	Нарушение формирования наружных гениталий	Врожденная дисфункция коры надпочечников	<i>STAR, CYP11A1, HSD3B2, CYP17, CYP21, CYP11B1, POR</i>
	Ахалазия кардии, алакримия, неврологические нарушения, гиперкератоз подошв	Синдром Олгроува (синдром трех А)	<i>ALADIN</i>
	Пороки развития почек и сердца, микроцефалия, птоз, гипоспадия	Синдром Смита—Лемли—Опица	<i>DHCR7</i>
	Гипогонадотропный гипогонадизм, миодистрофия Дюшена, дефицит транскарбамилазы	Врожденная X-сцепленная гипоплазия надпочечников	Ген <i>DAX</i> , делеция X-хромосомы
	Внутриутробная задержка роста, метафизарная дисплазия, аномалии развития мочеполовой системы	IMAGe синдром	?

При отсутствии дополнительных клинических компонентов, которые позволяют предположить этиологию ХНН, необходимо следующее.

1. Всем мальчикам с дебютом ХНН в возрасте после 3 лет провести исследование уровня в крови очень длинноцепочечных жирных кислот для исключения X-сцепленной адренолейкодистрофии [ВІ].
2. Пациентам обоего пола с дебютом заболевания в возрасте после 3 лет определить уровень антител к 21-гидроксилазе [ВІ].
3. Провести генетические исследования для выявления мутаций генов, ответственных за развитие надпочечниковой недостаточности [ВІІІ].

Лечение ХПНН

Основные глобальные цели лечения ХПНН

1. Подобрать режим и дозы препаратов глюкокортикоидов так, чтобы они максимально соответствовали физиологическому и циркадному ритму секреции кортизола.
2. Избегать развития адреналовых кризов.
3. Избегать хронической передозировки глюкокортикоидов и ее отдаленных нежелательных последствий (остеопороз, повышение риска сердечно-сосудистых осложнений, метаболический синдром).
4. Улучшить качество жизни пациента, обеспечив его психосоциальную адаптацию.

Заместительная терапия надпочечниковой недостаточности

Препаратом выбора при лечении НН является гидрокортизон [VI]. При лечении применяют следующие препараты:

- гидрокортизон (Кортеф), 8—10 мг/м²/сут в 3 приема;
- кортизона ацетат, 10—12 мг/м²/сут в 3 приема;
- преднизолон, 2—3 мг/м²/сут в 2 приема (прием возможен при индивидуальных особенностях, но нежелателен).

При присоединении интеркуррентных заболеваний, стрессе (психологические или тяжелые физические нагрузки) дозу глюкокортикоидов в острой фазе заболевания или в момент стресса увеличивают в 2—3 раза. В дальнейшем рекомендуется возврат к обычной заместительной дозе, которую пациент принимал до болезни.

Наблюдение за пациентом с НН

Контроль адекватности заместительной терапии проводится 1 раз в 6 мес и включает в себя:

- определение уровней калия, натрия в плазме;
- определение АРП;
- осмотр эндокринологом с оценкой жалоб, динамики роста и веса, измерением АД, анализом причин острых состояний (если таковые были с момента предыдущего осмотра) [VII].

Обследование с учетом причины ХПНН проводится для выявления новых компонентов синдрома или коррекции уже назначенной терапии дополнительных компонентов совместно с другими специалистами.

Примеры:

- при X-сцепленной адренолейкодистрофии — МРТ головного мозга 1 раз в 6 мес, консультация специалиста-невролога 1 раз в 6 мес;
- при аутоиммунных полигландулярных синдромах или изолированной аутоиммунной ХПНН — исследование уровней ионизированного кальция, фосфора, ТТГ, свободного Т₄, глюкозы, активности АЛАТ и АсАТ, клинический анализ крови, а также, по показаниям, другие исследования;
- при дефектах гена *DAX1* — контроль динамики полового развития для своевременного назначения заместительной терапии половыми стероидами.

Пациенты с редкими наследственными вариантами ХПНН должны наблюдаться не только по месту жительства, но и в специализированных медицинских центрах, имеющих опыт наблюдения за пациентами с редкой эндокринной патологией.

Лечение острого адреналового криза [VII]

Самостоятельно, до госпитализации, вводят гидрокортизон, 25— 50 мг в/м. После госпитализации проводят следующие мероприятия:

- вводят гидрокортизон (суспензия гидрокортизона, Солу-кортеф), 100 мг/м² болюсом;
- вводят 0,9% раствор NaCl с 5—10% глюкозой, 450—500 мл/м² в течение 1 ч, затем 2—3 л/м²/сут;
- при необходимости в течение первых 1—2 сут в/в капельно вводят гидрокортизон, 100—200 мг/м²/сут;
- каждые 2 ч контролируют уровни калия, натрия, глюкозы в плазме, АД, ЧСС;
- после нормализации состояния и уровней калия, натрия переходят на в/м введение гидрокортизона с постепенным снижением дозы и переходом на пероральные препараты;
- при дозе гидрокортизона < 50 мг/сут назначают флудрокортизон (Кортинефф).

Обучение пациента и его семьи

Ключевую роль в лечении НН играет обучение пациента и его родителей (или опекунов) основным принципам заместительной терапии, поведения в необычных и острых ситуациях. Основные правила, которые должен знать каждый пациент (или родитель), а также ближайшее его окружение:

- в стрессовой ситуации, при инфекционных заболеваниях с температурой выше 38°C дозу гидрокортизона увеличивают в 2—3 раза;
- в домашней и походной аптечке должен иметься набор экстренной помощи — гидрокортизон для в/м (или в/в) введения; члены семьи должны уметь в случае необходимости (резкое ухудшение состояния, рвота, потеря сознания, судороги) самостоятельно сделать пациенту в/м инъекцию до прибытия экстренной помощи [VII].

Всем пациентам с НН рекомендуется носить браслет с указанием имени, необходимости постоянной терапии глюко- и минералокортикоидами и рекомендациями по оказанию экстренной медицинской помощи, телефона доверенного лица [VIII].

Рекомендации по коррекции терапии пациентам с ХПНН, которым планируется хирургическое вмешательство

К моменту запланированного хирургического лечения дефицит глюко- и минералокортикоидов у ребенка должен быть скомпенсирован согласно клинико-лабораторным данным.

Малоинвазивные процедуры

К ним относятся стоматологические процедуры длительностью менее 1 ч, диагностические процедуры (биопсия кожи и др.); к малоинвазивным процедурам приравниваются также стрессовые ситуации (экзамены, олимпиады и др.).

Дозу гидрокортизона за 2 ч до процедуры однократно увеличивают в 2 раза; дозу флудрокортизона не меняют.

«Малые» вмешательства

К ним относятся диагностические процедуры, такие как колоноскопия, экстракция зубов и другие стоматологические процедуры длительностью более 1 ч.

Накануне вмешательства назначают базовую дозу гидрокортизона (Кортеф) и флудрокортизона (Кортинефф).

Утром перед вмешательством назначают суспензию гидрокортизона (Солу-кортеф), при весе ребенка до 15 кг — 12,5 мг, при весе более 15 кг — 25 мг (25 мг/м²) либо двойную дозу флудрокортизона.

После вмешательства при возможности энтерального питания дают таблетированные препараты — Кортеф в удвоенной дозе, Кортинефф в прежней дозе, следят за уровнями калия, натрия, глюкозы в плазме. На следующий день возвращаются к базовой дозе препарата.

Хирургическое вмешательство с эндотрахеальным наркозом (средней сложности)

Например, холецистэктомия, гистерэктомия, операции на наружных гениталиях и др. В этих случаях предпринимают следующее.

Накануне операции вечернюю дозу увеличивают в 2 раза. При невозможности перорального приема вводят гидрокортизон в/м (Солу-кортеф): при весе до 15 кг — 12,5 мг, при весе более 15 кг — 25 мг (25 мг/м²).

В день операции, утром, в/м вводят гидрокортизон (Солу-кортеф) в дозе 12,5–25 мг.

Во время операции в/в капельно вводят гидрокортизон, 50 мг/м² или 25 мг для детей весом менее 15 кг, 50 мг для детей весом больше 15 кг (скорость введения определяется на основании величины АД).

После операции — Солу-кортеф в/м в дозе 12,5–25 мг (25 мг/м²) каждые 6 ч; при плохом самочувствии ребенка, низком АД дозу можно увеличить на 50–100%. Следят за уровнем калия, натрия, глюкозы в плазме.

На следующие сутки после операции при отсутствии осложнений, отсутствии рвоты переходят на таблетированные препараты: гидрокортизон (Кортеф), 3 раза в сутки — дозу увеличивают в 2–3 раза по

сравнению с базовой, флудрокортизон (Кортинефф) — в обычной дозе.

Со вторых суток при отсутствии осложнений начинают постепенное, в течение 3—5 сут, снижение дозы до стандартной.

Хирургическое вмешательство с эндотрахеальным наркозом (тяжелое)

Сюда относятся такие операции, как кардиохирургические вмешательства, операции на печени, на головном мозге, колонэктомия и др.

Накануне операции назначают двойную дозу КORTEФА, вечером — 25—50 мг Солу-кортефа.

В день операции — 100—200 мг/сут (150 мг/м²/сут) гидрокортизона (25—50 мг каждые 6 ч).

В первые сутки после операции — гидрокортизон в/м 100 мг/сут (или 100—150 мг/м²/сут) (25—50 мг каждые 6 ч).

Далее препараты назначают в зависимости от возможности энтерального питания. При отсутствии осложнений в течение 5—7 сут дозу снижают до базовой дозы при заместительной терапии.

Литература

1. Орлова Е. М., Карева М. А. Первичная надпочечниковая недостаточность у детей: клинические варианты, диагностика, лечение. Методическое пособие для врачей. — М.: 2008.
2. Дедов И. И., Петеркова В. А., Ширяева Т. Ю. и др. Справочник детского эндокринолога. — М.: ЛитТерра, 2011.
3. Engelen M., Kemp S., de Visser M. et al. The BT X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:5.
4. Grossman A., Johannsson G., Quinkler M. et al. Therapy of endocrine disease: Perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:R165—175.
5. Horn M. A., Erichsen M. M., Wolff A. S. et al. Screening for X-linked adrenoleukodystrophy among adult men with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79:316—320.
6. Husebye E. S., Allolio B., Arlt W. et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* 2014; 275:104—115.
7. Meimaridou E., Hughes C. R., Kowalczyk J. et al. ACTH resistance: genes and mechanisms. *Endocr Dev* 2013; 24:57—66.
8. Meyer G., Hackemann A., Penna-Martinez M. et al. What affects the quality of life in autoimmune Addison's disease? *Horm Metab Res* 2013; 45:92—95.

Федеральные
клинические
рекомендации
(протоколы)
по ведению пациентов
с врожденной
дисфункцией
коры надпочечников
в детском возрасте

Список сокращений

АД	— артериальное давление
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
ВДКН	— врожденная дисфункция коры надпочечников
ДГЭА	— дегидроэпиандростерон
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
21-ДОК	— 21-дезоксикортизол
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РКИ	— рандомизированные клинические исследования
ТСМ	— тандемная масс-спектрометрия
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
17ОНР	— 17-ОН-прогестерон
SDS	— коэффициент стандартного отклонения

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила рекомендации	
1	Строгая
2	Слабая
Уровень доказательности	
+	Очень низкий
++	Низкий
+++	Умеренный
++++	Высокий

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как возможных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации возможных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т. е. по меньшей мере двумя членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Индикаторы надлежащей практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая надлежащая практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методов валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия будет также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения пациентов.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были в предварительной версии представлены для дискуссии на Конгрессе эндокринологов 20—22 мая 2013 г. (Москва), на конференции детских эндокринологов 22—23 июня 2013 г. (Архангельск). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ФГБУ ЭНЦ, для того чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы с целью удостовериться, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (1—2/от + до +++) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение

Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром, врожденная надпочечниковая гиперплазия) — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. На сегодняшний день известно 7 форм врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН):

- липоидная гиперплазия коры надпочечников (мутации гена, кодирующего белок StAR);
- дефицит 20,22-десмолазы (11 α -гидроксилазы);
- дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы;
- дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы;
- дефицит 21-гидроксилазы;
- дефицит 11 β -гидроксилазы;
- дефицит оксидоредуктазы.

Эпидемиология

Самой частой формой ВДКН, на которую приходится более 90% больных, является дефицит 21-гидроксилазы. Распространенность дефицита 21-гидроксилазы в мире, рассчитанная по данным неонатального скрининга, составляет 1 случай на 14 000 живых новорожденных. В России, по данным скрининга, распространенность составляет 1:9500. Поскольку заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, существуют популяции, где оно встречается чаще, например некоторые этнические группы на Северном Кавказе, где распространены близкородственные браки. Распространенность неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы в мире составляет 0,1—0,2%, среди евреев-ашкенази данная форма встречается значительно чаще — 1—2%.

Второй по распространенности формой ВДКН является дефицит 11 β -гидроксилазы. В мире данная форма ВДКН встречается в 10 раз реже, чем классические формы дефицита 21-гидроксилазы. Распространенность дефицита 11 β -гидроксилазы в России не изучена. Остальные формы ВДКН встречаются еще реже.

С учетом преобладания дефицита 21-гидроксилазы основная часть клинических рекомендаций относится к диагностике и лечению именно этой формы ВДКН.

Этиология

Причиной всех форм ВДКН являются мутации генов, отвечающих за синтез ферментов или коферментов стероидогенеза, а также гена *STAR*, кодирующего белок, который участвует в транспорте холестерина внутрь митохондрий.

Ген, кодирующий стероид-21-гидроксилазу (*CYP21*, *CYP21B*, *CYP21A2*), и гомологичный ему псевдоген (*CYP21P*, *CYP21A*, *CYP21A1P*) локализованы в HLA-комплексе между локусами HLA-B и HLA-DR на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3). Тандемная организация высокоомологичных генов предрасполагает к частым рекомбинациям между ними. Большинство описанных мутаций (около 90—95%), приводящих к недостаточности 21-гидроксилазы, являются результатом двух типов рекомбинаций между геном *CYP21* и псевдогеном *CYP21P*. Первый механизм — неравный кроссинговер во время мейоза, приводящий к частичной делеции гена *CYP21* и замещению большого фрагмента гена аналогичным фрагментом псевдогена *CYP21P*. Второй механизм — так называемая генная конверсия, в результате которой переносятся очень маленькие фрагменты, включающие точечные мутации, обычно присутствующие в псевдогене *CYP21P*, в активный ген *CYP21*. На точечные мутации, большая часть которых образуется в результате микроконверсий, приходится около 75—80% повреждений гена *CYP21*. На большие генные перестройки (делеции и конверсии) в большинстве популяций приходится около 20—25%. Редкие мутации, не являющиеся результатом генной конверсии, обнаруживаются в 5—10% случаев. Все вышеперечисленное осложняет генетическую диагностику дефицита 21-гидроксилазы.

Для дефицита 21-гидроксилазы существует четкая связь фенотипических проявлений с типом мутации. В табл. 2 представлены данные по распространенности частых мутаций в России и корреляция генотип—фенотип по данным ФГБУ ЭНЦ. При составных гетерозиготных мутациях клиническая картина определяется мутацией, вызывающей менее тяжелые проявления.

Таблица 2. Соответствие генетического дефекта клинической картине дефицита 21-гидроксилазы [2, 3]

Мутация	Частота аллельного варианта, %	Клиническая форма
Делеция / крупная конверсия	21,3	СТ
Мутация сайта сплайсинга в интроне 2	27,8	СТ/ПВ
R356W	5,8	СТ/ПВ

Таблица 2 (окончание). Соответствие генетического дефекта клинической картине дефицита 21-гидроксилазы [2, 3]

Мутация	Частота аллельного варианта, %	Клиническая форма
Q318W	6,6	СТ
I172N	16,9	ПВ
V281L	3,2	НК
P30L	2,5	НК/ПВ

НК — неклассическая форма; ПВ — простая вирильная форма; СТ — сольтеряющая форма.

Патогенез

При всех формах ВДКН отмечается дефицит кортизола, что по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению уровня АКТГ и гиперплазии надпочечников. В результате стимуляции надпочечников происходит избыточное накопление стероидов, предшествующих ферментативному блоку. Клиническая картина каждой формы ВДКН обусловлена дефицитом гормонов, синтез которых невозможен при данном ферментативном блоке, и избытком предшественников.

Клиническая картина

Характерный для всех форм ВДКН дефицит кортизола проявляется склонностью к гипогликемическому синдрому, особенно в стрессовых ситуациях и у грудных детей. Специфическим симптомом дефицита кортизола является гиперпигментация кожи вследствие высокого уровня проопиомеланокортина и его производных. В крови определяется повышенный уровень АКТГ.

При некоторых формах ВДКН (липоидная гиперплазия надпочечников, дефицит 11 α -гидроксилазы, дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, дефицит 21-гидроксилазы) отмечается **дефицит минералокортикоидов**, проявляющийся сольтеряющим синдромом. Недостаток альдостерона вызывает снижение реабсорбции натрия в почках, вследствие чего снижаются ОЦК и АД. У детей отмечаются неукротимая рвота, жидкий стул, боли в животе, резкое падение АД. Наблюдаются гиперкалиемия, гипонатриемия и повышение активности ренина плазмы.

При гипертонических формах ВДКН (дефицит 17 α -гидроксилазы, дефицит 11 β -гидроксилазы) имеет место **избыток минералокортикоидов**. В клинической картине на первый план выходят артериальная ги-

пертензия и симптомы гипокалиемии — мышечная слабость, полиурия, полидипсия. Характерны низкий уровень активности ренина плазмы, гипокалиемия и гипернатриемия.

При некоторых формах ВДКН отмечаются **нарушения синтеза половых стероидов** как в надпочечниках, так и в гонадах. В этом случае у пациентов с кариотипом 46,XY отмечается нарушение строения наружных половых органов. В дальнейшем у всех пациентов — и с кариотипом 46,XX, и с кариотипом 46,XY развивается гипергонадотропный гипогонадизм.

При тех формах ВДКН, которые не сопровождаются нарушениями синтеза половых стероидов, ситуация обратная. У новорожденных с кариотипом 46,XX нарушено строение наружных половых органов, в дальнейшем нарастают симптомы гиперандрогении, которые проявляются у мальчиков симптомами ложного преждевременного полового развития, а у девочек — прогрессирующими симптомами вирилизации. Вследствие избыточного количества надпочечниковых андрогенов костный возраст опережает паспортный, что приводит к конечной низкорослости.

Клиническая картина всех форм ВДКН представлена в табл. 3.

Диагностика

Неонатальный скрининг

***Рекомендации:** неонатальный скрининг эффективен для диагностики классических форм дефицита 21-гидроксилазы. На втором этапе скрининга (повторное тестирование) по возможности предпочтительно определение широкого спектра стероидов методом тандемной масс-спектрометрии и определение расчетного показателя (17ОН-прогестерон [17ОНР] + 21-ДОК/кортизол) ($1++$).*

Дефицит 21-гидроксилазы подходит для программы неонатального скрининга, поскольку является частым, потенциально летальным заболеванием, имеет четкий диагностический маркер и поддается терапии. С 1977 г. сначала в штате Аляска США, затем и в других штатах США, а также в других странах мира был внедрен тотальный неонатальный скрининг на ВДКН. Литературные данные свидетельствуют об эффективности скрининга. Неонатальная смертность от сольтеряющего криза без диагноза составляла от 4 до 10%, неправильное определение пола у девочек — до 10% случаев. После внедрения скрининга мальчиков и девочек с ВДКН стало поровну, и частота встречаемости заболевания повысилась.

В России неонатальный скрининг существует с середины 2006 г., в результате чего частота встречаемости данного заболевания выросла

Таблица 3. Клиническая и гормональная характеристика разных форм ВДКН [1]

Форма ВДКН	Ген	Уровень минералокортикоидов	Уровень половых стероидов	Клиническая картина	Кариотип	Гормональный маркер	
						46,XY Наружные половые органы Функция гонад	46,XX Наружные половые органы Функция гонад
Дефект белка STAR (липоидная гиперплазия надпочечников)	STAR 8p11.2	↓	↓	Синдром потери соли	Женские Гипогонадизм	В норме Гипогонадизм	Нет
Дефицит 20,22-десмолазы	CYP11A1 15q23-q24	↓	↓	Синдром потери соли	Женские Гипогонадизм	В норме Гипогонадизм	Нет
Мутация гена CYP17	CYP17 10q24.3	↑	↓	Артериальная гипертензия	Промежуточные, ближе к женским Гипогонадизм	В норме Гипогонадизм	Дезоксикортикостерон, кортикостерон
Дефект 3βГСД	HSD3B2 1p13.1	↓	↓	Синдром потери соли	Промежуточные с андрогенизацией в пубертате	Промежуточные, ближе к женским	Δ5-стероиды: прегненолон, 17-ОН-прегненолон, ДГЭА
Дефицит 21-гидроксилазы	CYP21 6p21.3	↓ / В норме	↑	Синдром потери соли / Нормальная	В норме	Промежуточные	17-ОН-прогестерон
Дефицит 11β-гидроксилазы	CYP11B1 8q21	↑	↑	Артериальная гипертензия	В норме	Промежуточные	11-ДОК, 11-десоксикортикостерон
Дефицит оксидоредуктазы	POR 7q11.2	В норме / ↓	↓	Нормальная	Промежуточные	Промежуточные	17-ОН-прогестерон, протестерон, 17-ОН-прегненолон

3βГСД — 3β-гидроксистероиддегидрогеназа; ДГЭА — дегидроэпиандростерон; 11-ДОК — 11-десоксикортизол.

более чем в 2 раза. Кроме того, сократились срок постановки диагноза и степень гипонатриемии, что, по данным литературы, улучшает в дальнейшем способности детей к обучению.

Процедура скрининга включает в себя забор крови у доношенных новорожденных на 4-е сутки жизни, у недоношенных на 7—10-е сутки, и определение в образцах уровня 17ОНР с помощью специальных наборов для скрининга. Используются разные отсечки в зависимости от веса при рождении, свои для каждой лаборатории. При положительном результате скрининга сведения передаются в поликлинику по месту жительства ребенка, после чего проводится повторный забор крови для ретестирования.

Согласно данным литературы, для недоношенных новорожденных градация диагностического уровня 17ОНР более информативна, если происходит с учетом гестационного возраста, а не веса при рождении.

При существующем в России порядке скрининга его положительная предсказательная ценность составляет от 1 до 5%, т. е. среди всех положительных результатов только от 1 до 5 детей из 100 положительных образцов действительно имеют ВДКН, в остальных случаях это ложноположительные результаты. Учитывая большие экономические и эмоциональные затраты, в связи с большим количеством ложноположительных случаев было предложено проводить повторное тестирование с использованием тандемной масс-спектрометрии (ТМС). По данным немецких авторов, использование ТМС и определение расчетного показателя (сумма уровней 17ОН-прогестерона и 21-дезоксикортизола, деленная на уровень кортизола) повышает положительную предсказательную ценность до 100%. Помимо выявления дефицита 21-гидроксилазы ТМС позволяет диагностировать и редкие формы ВДКН.

Использование молекулярно-генетического анализа на втором этапе скрининга имеет свои положительные моменты, так как позволяет не только подтвердить диагноз, но и предсказать форму заболевания. В то же время у метода аллель-специфической ПЦР есть свои ограничения: частые мутации выявляются в 85—90% случаев. Генетическое тестирование дороже, чем ТМС, занимает больше времени и не позволяет диагностировать редкие формы ВДКН.

Диагностика дефицита 21-гидроксилазы вне процедуры скрининга

Рекомендации: *гормональным маркером дефицита 21-гидроксилазы является уровень 17ОНР, определенный в крови, взятой утром (1++).*

Гормональным маркером дефицита минералокортикоидов при сольтеряющей форме дефицита 21-гидроксилазы является повышение активности ренина плазмы (1++).

«Золотым стандартом» в диагностике неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы и дифференциальной диагностике редких форм ВДКН является проба с синакеном с определением широкого спектра стероидов (1++).

Генетическое тестирование применяется в качестве второго этапа в сомнительных случаях и при семейном генетическом консультировании (2+).

Показания для определения уровня 17ОНР у детей с целью диагностики дефицита 21-гидроксилазы:

- неправильное строение наружных половых органов при кариотипе 46,XX;
- повторные срыгивания, потеря веса, признаки обезвоживания у грудных детей при наличии гиперкалиемии в сочетании с гипонатриемией;
- ускорение роста, костный возраст опережает паспортный, преждевременное адренархе;
- симптомы гиперандрогении у девочек-подростков.

При классических формах ВДКН уровень 17ОНР в десятки раз превышает норму. При неклассических формах и в сомнительных случаях необходимо проведение пробы с синакеном (тетракозактид, синтетический аналог АКТГ).

Протокол пробы с синакеном: берется кровь для определения уровней 17ОНР и кортизола, после чего в/в вводится 250 мкг тетракозактида в 5 мл физиологического раствора, продолжительность инфузии составляет 2 мин. Через 30 и 60 мин берут кровь для повторного определения уровней 17ОНР и кортизола.

В норме уровень кортизола в условиях стимуляции превышает 500 нмоль/л, при этом уровень 17ОНР не должен превышать 36 нмоль/л. При дефиците 21-гидроксилазы уровень 17ОНР превышает 45 нмоль/л, диапазон от 36 до 45 нмоль/л является «серой зоной» и требует дальнейшей подтверждающей диагностики.

При отсутствии препаратов АКТГ короткого действия возможно проведение аналогичной пробы с препаратом АКТГ пролонгированного действия (Синактен-депо). После в/м введения 1 мл Синактена-депо (соответствует 1 мг препарата) кровь для определения уровней 17ОНР и кортизола берется через 10–12 ч и 24 ч. Результаты оцениваются аналогично тесту с АКТГ короткого действия.

На фоне стимуляции целесообразно проводить определение других стероидов для исключения редких форм ВДКН. Максимальную информацию дает определение стероидного профиля с помощью ТМС.

При сомнительных результатах пробы с синакеном проводится генетическая диагностика. На первом этапе осуществляется поиск частых мутаций в гене *CYP21*. Выявление двух мутаций позволяет поста-

вить диагноз. При обнаружении одной мутации проводится полное секвенирование гена *CYP21*.

При подозрении на сольтеряющий синдром показано исследование электролитов крови и определение активности ренина плазмы. Гиперкалиемия, гипонатриемия и повышение активности ренина свидетельствуют в пользу дефицита минералокортикоидов.

Гормональные маркеры редких форм ВДКН представлены в табл. 3.

Лечение

Рекомендации: препаратом выбора для лечения детей с ВДКН является таблетированный гидрокортизон (1+++).

Применение сиропа гидрокортизона и пролонгированных форм глюкокортикоидов у детей в период активного роста не показано (1++).

Всем детям с сольтеряющей формой ВДКН показано назначение флудрокортизона, детям грудного возраста показано дополнительное введение в пищевой рацион поваренной соли (1++).

Основой терапии при всех формах ВДКН является назначение глюкокортикоидов, которые позволяют заместить дефицит кортизола и тем самым подавить избыточную секрецию АКТГ. В результате снижается продукция надпочечниками тех стероидов, которые в избытке синтезируются при данном ферментативном блоке. Существуют различные медикаментозные препараты, обладающие глюкокортикоидной активностью: преднизолон, кортизон, дексаметазон. Синтетические глюкокортикоиды пролонгированного действия (преднизолон, дексаметазон) оказывают негативное влияние на процессы роста. Для детей с открытыми зонами роста, особенно младшего возраста, наиболее оптимальными препаратами следует считать таблетированные аналоги гидрокортизона. Первоначальная суточная доза гидрокортизона, необходимая для подавления избыточной секреции АКТГ у детей первого года жизни, может достигать 20 мг/м². У детей старше года суточная доза гидрокортизона в среднем должна составлять 10—15 мг/м². Препарат дается три раза в сутки в равных дозах (в 7.00, 15.00 и 22.00).

При сольтеряющей форме ВДКН необходима терапия минералокортикоидом флудрокортизоном, который назначается в дозе 0,05—0,15 мг/сут в 1—2 приема. У детей грудного возраста потребность в минералокортикоидах выше и может достигать 0,3 мг/сут (дозу можно разделить на 3 приема). У детей без клинических проявлений сольтеряющего синдрома может отмечаться субклинический дефицит минералокортикоидов, критерием которого является повышенный уровень ренина. В таких случаях тоже показано назначение флудрокортизона.

Ведение пациентов с ВДКН, выявленных по результатам неонатального скрининга

Рекомендации: при положительных результатах неонатального скрининга на ВДКН ребенок должен быть осмотрен эндокринологом. Эндокринолог проводит анализ клинической картины:

- неправильное строение наружных половых органов;
- гиперпигментация или гипогликемия в анамнезе;
- признаки сольтеряющего синдрома (частые срыгивания, плохой набор веса, признаки обезвоживания).

При наличии клинических признаков ВДКН показана госпитализация в отделение эндокринологии с опытом ведения новорожденных с ВДКН. В стационаре ребенку определяют уровень 17ОНР в сыворотке и уровни электролитов крови. При наличии электролитных изменений начинают парентеральное введение глюкокортикоидов из расчета $100 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ и, при необходимости, инфузионную терапию физиологическим раствором. При отсутствии электролитных изменений показано назначение таблетированного гидрокортизона в стартовой дозе $15\text{—}20 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ и флудрокортизона в дозе $0,05\text{—}0,1 \text{ мг/сут}$.

При отсутствии клинических признаков дефицита 21-гидроксилазы целесообразно определение уровня 17ОНР в сыворотке. Если уровень 17ОНР превышает 100 нмоль/л , ставится диагноз дефицита 21-гидроксилазы и начинается пероральная терапия гидрокортизоном. Если уровень 17ОНР ниже 100 нмоль/л , требуется уточняющая диагностика с использованием ТМС, и/или пробы с синактеном, и/или генетического тестирования.

Ведение пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы

Рекомендации: целью терапии при ВДКН является подбор минимальной эффективной дозы глюкокортикоидов (1+).

Протокол наблюдения за детьми первого года жизни.

Кратность наблюдения 1 раз в 1—3 мес:

- уровень электролитов крови;
- динамика веса и уровень АД;
- уровень 17ОНР.

Протокол наблюдения за детьми допубертатного возраста.

Кратность наблюдения 1 раз в 6 мес:

- скорость роста, динамика веса, АД, оценка стадии полового развития по Таннеру;
- костный возраст (определяется 1 раз в год);
- уровни 17ОНР, тестостерона, активность ренина плазмы;
- УЗИ надпочечников и яичек (при длительной декомпенсации).

Протокол наблюдения за подростками.

Кратность наблюдения 1 раз в 3—6 мес:

- скорость роста, динамика веса, АД;
- оценка динамики полового развития;
- костный возраст (определяется 1 раз в год);
- уровни 17ОНР, тестостерона (для девочек), активность ренина плазмы;
- УЗИ органов малого таза;
- УЗИ надпочечников и яичек (при длительной декомпенсации).

Ведение пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы требует постоянного поддержания равновесия между избытком глюкокортикоидов, приводящим к развитию медикаментозного синдрома Кушинга с подавлением роста, избытком веса, повышением АД, и недостатком глюкокортикоидов, приводящим к развитию гиперандрогении с ускорением роста, костным возрастом, опережающим паспортный, и проявлением симптомов вирилизации. Цель лечения — подбор минимально эффективной дозы гидрокортизона.

Дети первого года жизни должны наблюдаться с периодичностью 1 раз в 1—3 мес. Критерием адекватности заместительной терапии у грудных детей в первую очередь является кривая набора веса. Удовлетворительный набор веса, отсутствие срыгиваний свидетельствуют об эффективном лечении. Ежемесячно определяют уровни электролитов крови, по которым подбирается доза флудрокортизона. Для активности ренина плазмы у детей младше 1 года не существует четких критериев, поэтому данный показатель использовать для оценки адекватной заместительной терапии минералокортикоидами сложно. Уровень 17ОНР определяют каждые 3 мес для подбора дозы гидрокортизона. Следует отметить, что недостаточное подавление гиперандрогении на первом году жизни не приводит к существенной прогрессии костного возраста, тогда как передозировка глюкокортикоидов в этот период оказывает негативное влияние на конечный рост пациентов.

Детей старше года эндокринолог должен осматривать 1 раз в 3—6 мес. Для этой возрастной категории среди критериев адекватности терапии на первый план выходят кривая роста и динамика прогрессии костного возраста. Снижение скорости роста свидетельствует о передозировке глюкокортикоидов. Увеличение скорости роста по сравнению с возрастными нормами и опережение паспортного возраста костным более чем на год за 1 год говорят о недостаточной дозе глюкокортикоидов. Целевым уровнем 17ОНР является верхняя граница нормы или несколько выше. У детей до начала пубертата и девочек-подростков информативным может быть определение уровня тестостерона, который отражает длительность существующей гиперандрогении. Неболь-

шое повышение уровня 17ОНР при нормальных уровнях тестостерона не требует повышения дозы гидрокортизона.

Особого внимания требуют подростки с ВДКН, поскольку в этот возрастной период определяется будущая фертильность и реализуется ростовой потенциал. Передозировка глюкокортикоидов в это время приводит к конечной низкорослости пациентов. В связи с особенностями метаболизма кортизола в период пубертата очень сложно добиться адекватного подавления гиперандрогении, не вызывая при этом симптомов передозировки. Поэтому наблюдать за подростками с ВДКН необходимо 1 раз в 3 мес. В данной возрастной группе возможен переход на препараты глюкокортикоидов пролонгированного действия (преднизолон, дексаметазон). Критериями адекватности терапии служат динамика роста и веса, а также скорость прогрессии полового развития. Как гиперандрогения, так и ятрогенный гиперкортицизм приводят к задержке полового развития.

В случае длительной декомпенсации заболевания необходимы дополнительные методы обследования. Чтобы исключить развитие вторичных аденом, проводится УЗИ надпочечников. У мальчиков дополнительно проводится УЗИ яичек с целью выявления гиперплазии эктопированной надпочечниковой ткани в яичках. Наличие вторичных аденом в надпочечниках или объемных образований в яичках требует ужесточения контроля гиперандрогении. В таких случаях или повышается доза гидрокортизона, или пациент переводится с гидрокортизона на препараты глюкокортикоидов пролонгированного действия.

Периоды длительной передозировки глюкокортикоидов могут вызывать осложнения, к которым относятся ожирение, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. В детском и подростковом возрасте данные осложнения не требуют дополнительного обследования, а при лечении помимо коррекции глюкокортикоидной терапии применяются диетотерапия и физические нагрузки.

Во все возрастные периоды, кроме грудного возраста, для коррекции минералокортикоидной терапии используется уровень активности ренина плазмы, который необходимо поддерживать на верхней границе нормы. Длительная передозировка минералокортикоидов приводит к стойкой артериальной гипертензии и снижению уровня ренина. В таких случаях снижение дозы флудрокортизона нужно проводить под контролем активности ренина плазмы, т. к. нормализация артериального давления может происходить медленно и даже потребовать временного назначения гипотензивной терапии (используются блокаторы кальциевых каналов).

Повышение активности ренина плазмы даже при отсутствии электролитных изменений диктует необходимость увеличения дозы минералокортикоидов.

Лечение при острых состояниях

Рекомендации: увеличение дозы глюкокортикоидов требуется у детей с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы при присоединении интеркуррентных заболеваний с температурой выше 38°C, при гастроэнтеритах с обезвоживанием, при хирургическом лечении и при серьезных травмах (1++).

В случае психоэмоциональных и физических нагрузок повышения дозы глюкокортикоидов не требуется (1+).

Дети с классическими формами ВДКН всегда должны иметь при себе информацию о своем заболевании и получаемой терапии (2+).

Дети с дефицитом 21-гидроксилазы имеют хроническую надпочечниковую недостаточность, следовательно, выброс достаточного количества глюкокортикоидов как реакция на стресс у них невозможен. Это диктует необходимость повышения дозы глюкокортикоидов в таких случаях, как оперативное лечение, лихорадка, обезвоживание или тяжелая травма. При интеркуррентных заболеваниях доза глюкокортикоидов увеличивается в 2—3 раза. При развитии адреналового криза требуется парентеральное введение глюкокортикоидов.

Ниже представлена схема ведения пациентов с адреналовым кризом:

- гидрокортизон, 25—50 мг в/м (самостоятельно, до госпитализации). После госпитализации в стационаре:
- гидрокортизон (суспензия, препарат Солу-кортеф), 100 мг/м² — болюсно;
- NaCl, 0,9% + глюкоза, 5—10%, 450—500 мл/м² — 1 час, затем 2—3 л/м²/сут;
- гидрокортизон, 100—200 мг/м²/сут, в/в капельно — 1—2 сут;
- контроль уровней калия, натрия, глюкозы, а также АД, ЧСС каждые 2 ч;
- при нормализации уровней калия, натрия — переход на в/м введение гидрокортизона с постепенным снижением дозы и переходом на пероральные препараты;
- флудрокортизон назначают при дозе гидрокортизона < 50 мг/сут.

Хирургическое лечение

Рекомендации: вне зависимости от строения наружных половых органов при дефиците 21-гидроксилазы дети с кариотипом 46,XX воспитываются в женском поле (2+).

Феминизирующая пластика проводится на первом году жизни в специализированных стационарах, имеющих опыт проведения таких операций и специализированную команду хирургов, анестезиологов и эндокринологов (2++).

В настоящее время для девочек с низкой степенью вирилизации (до 3 степени по классификации Прадер при низкой подсфинктерной форме уrogenитального синуса) рекомендуется проведение одноэтапной пластики, включающей клиторопластику с сохранением сосудисто-нервного пучка и интроитопластику. Для девочек с высокой формой уrogenитального синуса сроки и объем хирургического вмешательства до настоящего момента дискутируются. Проведение одноэтапного лечения в младенческом возрасте имеет как свои преимущества (одноэтапность лечения, возможность использования препуциальной ткани для интроитопластики), так и недостатки (формирование рубцового стеноза влагалища, что требует бужирования или повторной операции). При двухэтапном лечении первый этап, включающий клиторопластику и при необходимости рассечение уrogenитального синуса, выполняется на первом году жизни, а второй этап — интроитопластика — после достижения хорошей эстрогенизации гениталий. Требуются дальнейшие исследования с оценкой косметического результата и функциональной составляющей во взрослом возрасте.

Дополнительные методы лечения

Рекомендации: В редких случаях у пациенток с неконтролируемой гиперандрогенией и/или бесплодием при условии достаточной приверженности к лечению может быть проведена адреналэктомия (2+).

Дополнительные методы лечения, такие как назначение гормона роста, аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона пролонгированного действия и антиандрогенных препаратов, должны рассматриваться как экспериментальные и проводиться в рамках клинических исследований в специализированных центрах с разрешения комитета по этике (2+).

- аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона пролонгированного действия могут быть назначены в случае преждевременного гонадотропинзависимого полового развития при неудовлетворительном ростовом прогнозе (коэффициент стандартного отклонения (SDS) предполагаемого конечного роста $< -2,25$);
- препараты гормона роста также могут быть назначены в случае неудовлетворительного ростового прогноза (SDS предполагаемого конечного роста $< -2,25$);
- антиандрогенные препараты могут быть назначены девочкам при неудовлетворительной компенсации в пубертатный период для снижения дозы глюкокортикоидов.

Одним из осложнений длительной декомпенсации ВДКН является прогрессия костного возраста. При достижении пубертатных показателей костного возраста у детей может развиваться гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие. Для подтверждения преждевре-

менной активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы проводится проба с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона. В случае неудовлетворительного ростового прогноза (SDS предполагаемого конечного роста < -2,25) возможно назначение аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона пролонгированного действия (Диферелин, Люкрин, Декапептил-депо) по стандартной схеме: 3,75 мг в/м 1 раз в 28 сут.

Пренатальная диагностика и пренатальная терапия

Рекомендации: пренатальная диагностика не является обязательной, проводится только по желанию родителей в семьях, имеющих больного ребенка, и только при условии, что родители будут прерывать беременность больным плодом (2++).

Пренатальная терапия должна рассматриваться как экспериментальная, проводимая в рамках клинических исследований в специализированных центрах, имеющих соответствующий протокол исследования и разрешение комитета по этике (2++).

Для проведения пренатальной диагностики необходимо знать генотип обоих родителей. Диагностика проводится на 9—10-й неделях гестации путем получения ДНК из ворсин хориона и определения наличия мутаций гена, ответственного за развитие данной формы ВДКН.

Пренатальная терапия проводится с целью избежать или снизить степень вирилизации наружных половых органов у плода женского пола с дефицитом 21-гидроксилазы. Для терапии применяется дексаметазон, который не инактивируется плацентарной 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой и проникает к плоду. Поскольку терапия должна начинаться с момента установления беременности, когда уровень кортизола у плода очень низкий, то в определенные периоды уровень глюкокортикоидов будет значительно превышать физиологический. Пренатальная терапия не позволяет избежать в дальнейшем пожизненной терапии и не является профилактикой сольтеряющих состояний в послеродовом периоде. Терапия показана только плодам женского пола с дефицитом 21-гидроксилазы. Дефицит 21-гидроксилазы является аутосомно-рецессивным заболеванием, и в семье, имеющей больного ребенка, вероятность беременности больной девочкой составляет 12,5%. Поскольку пренатальная диагностика возможна только на 10-й неделе беременности, то в 87,5% случаев плод будет напрасно получать высокие дозы глюкокортикоидов с 4—6-й до 10-й недели гестации. Известны отрицательные последствия воздействия дексаметазона на мать во время беременности: патологический набор веса, нарушения углеводного обмена и риск развития артериальной гипертензии. Не до конца

изучены возможные эффекты воздействия высоких доз дексаметазона на плод на ранних сроках гестации. Вследствие всего вышеизложенного пренатальная терапия не может быть рекомендована для внедрения в клиническую практику. Требуются дальнейшие исследования.

Для ВДКН возможно проведение предимплантационной диагностики. Предимплантационная диагностика может проводиться только при применении вспомогательных репродуктивных технологий, а именно экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с интраплазматической инъекцией сперматозоидов. На 3-и сутки после оплодотворения (стадия 6—8 бластомеров) происходит забор одного бластомера для генетического анализа. По результатам генетического тестирования, которое должно быть проведено максимум за 2 сут, выбираются эмбрионы, которые рекомендуются для переноса в матку. Возможность диагностики еще до наступления беременности является главным преимуществом предимплантационной диагностики. Такая диагностика минимизирует риск того, что придется прервать развитие плода по генетическим причинам. Недостатками предимплантационной диагностики являются необходимость прохождения лечебного цикла ЭКО, достаточно высокая стоимость. Риск повреждения эмбриона при проведении предимплантационной диагностики составляет менее 1%, но частота ошибок диагностики достигает 10%. Это обусловлено очень малым количеством генетического материала и сжатыми сроками генетического анализа.

Литература

1. Дедов И. И., Петеркова В. А. Детская эндокринология. — М.: УП-Принт, 2006.
2. Дедов И. И., Калинин Н. Ю., Семичева Т. В. и др. Молекулярный анализ гена *CYP21* у пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы. Проблемы эндокринологии 2004; № 2:3—7.
3. Дедов И. И., Орловский И. В., Карева М. А. и др. Молекулярная диагностика классических форм врожденной дисфункции коры надпочечников (дефицит стероид-21-гидроксилазы) методом аллель-специфической ПЦР. Молекулярная медицина 2004; № 2:60—65.
4. Balsamo A., Cicognani A., Baldazzi L. et al. CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:5680—5688.
5. Barzon L., Maffei P., Sonino N. et al. The role of 21-hydroxylase in the pathogenesis of adrenal masses: review of the literature and focus on our own experience. J Endocrinol Invest 2007; 30:615—623.

-
6. Bonfig W., Pozza S. B., Schmidt H. et al. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence based recommendation. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3882—3888.
 7. Burgu B., Duffy P. G., Cuckow P. et al. Long-term outcome of vaginal reconstruction: comparing techniques and timing. *J Pediatr Urol* 2007; 3:316—320.
 8. Charmandari E., Brook C. G., Hindmarsh P. C. Why is management of patients with classical congenital adrenal hyperplasia more difficult at puberty? *Arch Dis Child* 2002; 86:266—269.
 9. Charmandari E., Hindmarsh P. C., Johnston A. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2701—2708.
 10. Clayton P. E., Miller W. L., Oberfield S. E. et al. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4048—4053.
 11. Cornean R. E., Hindmarsh P. C., Brook C. G. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Arch Dis Child* 1998; 78:261—263.
 12. Fernandez-Balsells M. M., Muthusamy K., Murad M. H. et al. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73:436—444.
 13. Fiet J., Gueux B., Gournelen M. et al. Comparison of basal and adrenocorticotropin-stimulated plasma 21-deoxycortisol and 17-hydroxyprogesterone values as biological markers of late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 66:659—667.
 14. Girgis R., Winter J. S. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3926—3929.
 15. Hagenfeldt K., Janson P. O., Holmdahl G. et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod* 2008; 23:1607—1613.
 16. Hargitai G., Sylom J., Battelino T. et al. Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency. Results of a multicenter study. *Horm Res* 2001; 55:161—171.
 17. Janzen N., Peter M., Sander S. et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2581—2589.
 18. Lin-Su K., Vogiatzi M. G., Marshall I. et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3318—3325.

19. Martinez-Aguayo A., Rocha A., Rojas N. et al. Testicular adrenal rest tumors and Leydig and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4583—4589.
20. Matern D., Tortorelli S., Oglesbee D. et al. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004—2007). *J Inher Metab Dis* 2007; 30:585—592.
21. Merke D. P., Keil M. F., Jones J. V. et al. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1114—1120.
22. Meyer-Bahlburg H. F., Dolezal C., Baker S. W. et al. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:610—614.
23. Miller W. L. Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:241—246.
24. Moran C., Azziz R., Carmina E. et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1468—1474.
25. New M. I., Carlson A., Obeid J. et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5651—5657.
26. New M. I., Lorenzen F., Lerner A. J. et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 57:320—326.
27. Nordenström A., Thilén A., Hagenfeldt L. et al. Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1505—1509.
28. Pang S. Y., Wallace M. A., Hofman L. et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1998; 81:866—874.
29. Speiser P. W., Agdere L., Ueshiba H. et al. Aldosterone synthesis in salt-wasting congenital adrenal hyperplasia with complete absence of adrenal 21-hydroxylase. *N Engl J Med* 1991; 324:145—149.
30. Speiser P. W., Azziz R., Baskin L. S. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4133—4160.
31. Speiser P. W., Dupont B., Rubinstein P. et al. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 137:650—667.
32. Speiser P. W., Dupont J., Zhu D. et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1992; 90:584—595.
33. Stikkelbroeck N. M., Beerendonk C. C., Willemsen W. N. et al. The long term outcome of feminizing genital surgery for congenital adrenal hyperplasia: anatomo-

-
- mical, functional and cosmetic outcomes, psychosexual development, and satisfaction in adult female patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16:289—296.
34. Therrell Jr. B. L., Berenbaum S. A., Manter-Kapanke V. et al. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 1998; 101:583—590.
35. Van der Kamp H. J., Oudshoorn C. G., Elvers B. H. et al. Cutoff levels of 17- α -hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3904—3907.
36. Van Wyk J. J., Ritzen E. M. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2993—2998.
37. Völkl T. M., Simm D., Dötsch J. et al. Altered 24-hour blood pressure profiles in children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4888—4895.
38. White P. C., Speiser P. W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21:245—291.

Федеральные
клинические
рекомендации
(протоколы)
по диагностике
и лечению
гипопитуитаризма
у детей и подростков

Список сокращений

АДГ	— антидиуретический гормон
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
ГП	— гипопитуитаризм
ИДГР	— изолированный дефицит гормона роста
ИФР-1	— инсулиноподобный фактор роста 1
КТ	— компьютерная томография
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
МРТ	— магнитно-резонансная томография
рГР	— рекомбинантный гормон роста
РКИ	— рандомизированные клинические исследования
СТГ	— соматотропный гормон
СТГ-РГ	— СТГ-рилизинг гормон
ТТГ	— тиреотропный гормон
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХГ	— хорионический гонадотропин
ЦНС	— центральная нервная система
ЦР	— целевой рост
ЭЭГ	— электроэнцефалография
SD	— стандартное отклонение (standard deviation)
SDS	— коэффициент стандартного отклонения (standard deviation score)
T ₄	— тироксин

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1, 2).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательности	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры РКИ, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Метаанализы, систематические обзоры РКИ, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований «случай—контроль» или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований «случай—контроль» или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и со средней вероятностью причинно-следственной связи
2+	Хорошо проведенные исследования «случай—контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи
2–	Исследования «случай—контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и со средней вероятностью причинно-следственной связи
3	Неаналитические исследования (например: описание случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки качества рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов. <i>Либо</i> группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов. <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов. <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4. <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы надлежащей практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая надлежащая практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методов валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были в предварительной версии представлены для дискуссии на Конгрессе эндокринологов 20—22 мая 2013 г. (Москва), на конференциях детских эндокринологов 22—23 июня 2013 г. (Архангельск) и 5—6 сентября 2013 г. (Соchi). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ФГБУ ЭНЦ, для того чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций будет рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы с целью удостовериться, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (A—D) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение и классификация гипопитуитаризма

Гипопитуитаризм (ГП) [код по МКБ E23.0] — эндокринное заболевание, обусловленное полным или частичным подавлением секреции одного или более гормонов аденогипофиза. Наиболее часто встречается дефицит соматотропного гормона (СТГ), который может быть изолированным или сочетаться с дефицитом других тропных гормонов.

Частота ГП у детей колеблется от 1:4000 до 1:10 000 новорожденных (В).

Различают **врожденный** и **приобретенный** гипопитуитаризм, т. е. гипопитуитаризм, манифестирующий в любом возрасте после рождения. Врожденный ГП может развиваться в результате пренатальной и родовой травмы, мутаций генов, контролирующих продукцию СТГ, вовлеченных в формирование гипофиза или ответственных за передачу сигнала

СТГ-рилизинг-гормона (СТГ-РГ). Помимо этого врожденный ГП может являться составной частью «синдромов дефекта среднего мозга». Наиболее частой патологией в этой группе является септооптическая дисплазия, характеризующаяся агенезией/гипоплазией зрительных нервов прозрачной перегородки и мозолистого тела и разной степенью нарушений зрения (D).

ГП может быть органическим (этиологический фактор выявлен) или идиопатическим, семейным (наследственным) или спорадическим, с выявленным генетическим дефектом или невыявленным.

В настоящее время синдром дефицита СТГ у детей рассматривается как комплекс патогенетически различных заболеваний, объединенных общей клинической симптоматикой.

Единой общепринятой классификации ГП не существует. Наиболее удобной для клиницистов считается классификация, в основе которой лежат причины гипопитуитаризма.

I. Врожденный гипопитуитаризм:

1. Наследственный:

Изолированный дефицит СТГ:

A. Мутации гена СТГ (*GHI*):

- 1) Тип IA: делеция гена СТГ, аутосомно-рецессивный тип наследования (Illig-тип дефицита СТГ).
- 2) Тип IB: аутосомно-рецессивный тип наследования.
- 3) Тип II: аутосомно-доминантный тип наследования.
- 4) Тип III: X-сцепленная рецессивная форма наследования.

B. Мутации гена рецептора к СТГ-РГ (*GHRHR*):

Множественный дефицит гормонов аденогипофиза:

- 1) Мутации гена *PIT1*.
- 2) Мутации гена *PROPI*.

2. Идиопатический дефицит СТГ-РГ.

3. Дефекты развития гипоталамо-гипофизарной системы:

- 1) Патология срединной трубки:
анэнцефалия;
голопрозэнцефалия;
септооптическая дисплазия.
- 2) Дигенез гипофиза:
врожденная аплазия гипофиза;
врожденная гипоплазия гипофиза;
эктопия гипофиза.

II. Приобретенный ГП:

1. Опухоли гипоталамуса и гипофиза:

краниофарингиома;
гамартома;
нейрофиброма;

- герминома;
аденома гипофиза.
- 2. Опухоли других отделов мозга:**
глиома зрительного перекреста.
- 3. Травмы:**
черепно-мозговая травма;
хирургическое повреждение ножки гипофиза.
- 4. Инфекции:**
вирусный, бактериальный энцефалит и менингит;
неспецифический (аутоиммунный?) гипофизит.
- 5. Супраселлярные арахноидальные кисты, гидроцефалия, синдром «пустого турецкого седла».**
- 6. Сосудистая патология:**
аневризмы сосудов гипофиза;
инфаркт гипофиза.
- 7. Облучение головы и шеи:**
лейкемия, медуллобластома, ретинобластома;
другие опухоли головы и шеи;
общее облучение всего тела (например, при пересадке костного мозга).
- 8. Токсические последствия химиотерапии.**
- 9. Инфильтративные болезни:**
гистиоцитоз;
саркоидоз.

Этиология

Врожденный ГП

Наследственные формы

Генетические причины дефицита СТГ при наличии родственников первой степени родства с той же патологией (рост < -3 стандартных отклонений [SDS]) выявляются в 5—30% случаев (D). Заподозрить наследственную форму дефицита СТГ можно при следующих условиях:

- раннее начало отставания в росте;
- отягощенный семейный анамнез в отношении низкорослости или близкородственный брак;
- рост ниже -3 SDS от среднего;
- крайне низкий уровень стимуляции СТГ при стимуляционных тестах;
- очень низкие уровни инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) (на 2 SD или более ниже среднего для соответствующего возраста и пола).

Наследственный изолированный дефицит СТГ

Врожденный изолированный дефицит СТГ (изолированный дефицит гормона роста, ИДГР) может быть связан с пятью различными наследственными заболеваниями (табл. 3, 4).

Таблица 3. Наследственный изолированный дефицит СТГ

Аутосомно-рецессивное наследование	Аутосомно-доминантное наследование
ИДГР, тип IA	ИДГР, тип II
ИДГР, тип IB	X-сцепленная форма ИДГР
Дефекты рецептора к СТГ-РГ	

Наследственный множественный дефицит гормонов аденогипофиза

Помимо изолированного дефицита СТГ известны наследственные формы дефицита СТГ, сочетающиеся с дефицитом других тропных гормонов гипофиза. Молекулярной основой множественного дефицита гипофизарных гормонов являются мутации генов, кодирующих гипофизарные транскрипционные факторы, участвующие в эмбриогенезе аденогипофиза. Сюда относятся гены *POU1F1 (PIT1)*, *PROP1*, *LHX3*, *LHX4*, *HESX1*, *Pitx2* (табл. 5).

Для пациентов с мутациями гена *POU1F1 (PIT1)* характерен выраженный дефицит СТГ и пролактина, тогда как степень дефицита тиротропного гормона (ТТГ) может варьировать.

Наиболее частым из всех известных в настоящее время генетических дефектов, лежащих в основе врожденного ГП, являются мутации гена *PROP1*. В отличие от лиц с мутациями гена *POU1F1 (PIT1)*, у больных с мутацией гена *PROP1* имеются сопутствующий гипогонадизм и гипокортицизм. Гипокортицизм развивается постепенно и манифестирует, как правило, не ранее подросткового возраста, чаще в третьем десятилетии жизни, хотя могут встречаться случаи с дебютом в раннем детстве.

У 20% пациентов с мутациями гена *PROP1* при МРТ выявляется гиперплазия аденогипофиза с последующей ее инволюцией в процессе жизни вплоть до развития синдрома «пустого турецкого седла». Ранее данную МРТ-картину гиперплазии аденогипофиза расценивали как опухолевый процесс (краниофарингиома, аденома гипофиза), что приводило порой даже к оперативным вмешательствам. В настоящее время подобная МРТ-картина у ребенка любого возраста с дефицитом СТГ, пролактина и ТТГ является показанием к молекулярной диагностике, в первую очередь, гена *PROP1*.

Таблица 4. Дефекты генов, ведущие к изолированному дефициту СТГ

Ген	Тип наследования	Молекулярный дефект	Проявления дефицита СТГ	Гипогликемии	Микропенис (у мальчиков)	Эндогенный СТГ	Эффект терапии ГР
<i>GHI</i>							
Тип IA (ИДГР IA)	Аутосомно-рецессивный	Делеции или точечные мутации гена <i>GHI</i> (грубые дефекты)	Выраженная постнатальная задержка роста; тяжелейший дефицит СТГ	+	+	СТГ не синтезируется. Уровни СТГ после стимуляции не определяемы	Повышенный риск (50%) появления выскокого титра антител к экзогенному ГР, которые блокируют его стимулирующее действие
Тип IB (ИДГР IB)	Аутосомно-рецессивный	Точечные мутации или небольшие делеции гена <i>GHI</i>	Дефицит СТГ менее выражен, чем при ИДГР IA	+/-	+/-	СТГ синтезируется, однако структура молекулы дефектная. Уровни СТГ после стимуляции не определяемы или низкие	+
Тип II (ИДГР II)	Аутосомно-доминантный (болен один из родителей)	Мутации сплайсинга, миссенс-мутации гена <i>GHI</i>	Сходны с ИДГР IB	+/-	+/-	Уровни СТГ после стимуляции низкие	++

Таблица 4 (окончание). Дефекты генов, ведущие к изолированному дефициту СТГ

Ген	Тип наследования	Молекулярный дефект	Проявления дефицита СТГ	Гипогликемии	Микропенис (у мальчиков)	Эндогенный СТГ	Эффект терапии ГР
Тип III (ИДГР III)	Х-сцепленный	Смежные генные дефекты (точечные мутации или делеции) на длинном плече X-хромосомы (Xq21.3-q22), в области, содержащей два локуса, один необходимый для нормальной продукции иммуноглобулинов, второй для экспрессии СТГ	Сочетается с гипогаммаглобулинемией	+/-	+/-	Уровни СТГ после стимуляции низкие	+
<i>GHRHR</i>							
Аутосомно-рецессивный	Различные мутации	Сниженный рост при рождении; выретенная постнатальная задержка роста, микроцефалия, бессимптомная артериальная гипотония	-			Уровни СТГ после стимуляции низкие	+

ГР — гормон роста; ИДГР — изолированный дефицит гормона роста.

Таблица 5. Дефекты генов, ведущие к врожденному гипопитуитаризму

Ген	Локализация	Дефицит гормонов	Размеры гипофиза	Сочетанная патология	Эффект терапии ГР
<i>POU1F1 (PIT1)</i>	3p11	СТГ, пролактин, ТТГ	Гипоплазия/норма	–	+
<i>PROPI</i>	5q	СТГ, пролактин, ТТГ, ЛГ, ФСГ ± АКТГ	Гипоплазия/норма/гиперплазия	–	+
<i>HESX1</i>	3p21.2	СТГ, пролактин, ТТГ, ЛГ, ФСГ, АКТГ	Гипоплазия	Септооптическая дисплазия	+
<i>LHX3</i>	9q34	СТГ, пролактин, ТТГ, ЛГ, ФСГ	Гипоплазия/гиперплазия	Ограниченная ротация шеи, не связанная с патологией шейного отдела позвоночника	+
<i>LHX4</i>		СТГ, ТТГ, АКТГ	Гипоплазия	Синдром разрыва гипоталамической ножки, сфеноидальные аномалии	+
<i>Pitx2</i>		СТГ, пролактин, ТТГ, ЛГ, ФСГ, АКТГ	Гипоплазия	Синдром Ригера	+

Мутации гена *HESX1* («homeobox gene expressed in embryonic stem cells») описаны у детей с ГП, сочетающимся с септооптической дисплазией (синдром де Морсье). **Синдром де Морсье** подразумевает триаду врожденных аномалий среднего мозга, зрительного анализатора и гипофиза:

- гипоплазия зрительных нервов и хиазмы;
- агенезия/гипоплазия прозрачной перегородки и мозолистого тела;
- гипоплазия гипофиза и гипопитуитаризм.

Приобретенный ГП

Наиболее частой причиной приобретенного ГП являются опухоли ЦНС различной этиологии, в первую очередь затрагивающие гипоталамо-гипофизарную область. После терапии таких опухолей (операция, лучевая терапия, химиотерапия) проявления ГП, как правило, нарастают.

Краниофарингиома — опухоль гипоталамо-гипофизарной области, которая наиболее часто встречается в детском возрасте. Поскольку краниофарингиома развивается из остатков эпителия кармана Ратке, соединяющего в эмбриональном периоде глотку с гипофизом, вероятность поражения гипоталамо-гипофизарной системы при краниофа-

рингиоме крайне велика (дефицит СТГ у детей с краниофарингиомой до хирургического лечения развивается в 97% случаев, а после операции — в 100% случаев).

Более редкими причинами дефицита СТГ у детей являются **аденома гипофиза, герминома и гамартома**.

Ряд объемных образований анатомически не связаны с гипофизом, однако их прогрессирование или проводимое лечение могут осложняться дефицитом СТГ. Так, **глиома зрительных нервов, астроцитома**, локализующиеся в непосредственной близости к гипоталамо-гипофизарной области, могут сопровождаться явлениями гипопитуитаризма.

При **медуллобластоме, ретинобластоме, лимфогранулематозе, остром лимфобластном лейкозе** применяется лучевая терапия в высокой дозе. Вместе с тем показано, что облучение головного мозга в дозе 40 Гр и выше практически в 100% случаев приводит к дефициту СТГ. Поэтому в таких случаях дефицит СТГ развивается как результат лучевой терапии опухолевого процесса. Несмотря на попытки ограничить повреждающее действие радиации на окружающие ткани, часть дозы неминуемо приходится на гипоталамо-гипофизарную область.

В ряде случаев ГП у детей развивается после общего облучения при пересадке костного мозга, после химиотерапии по поводу онкологических заболеваний.

Приобретенный дефицит СТГ, вне зависимости от причин возникновения, в большинстве случаев сочетается с дефицитом других тропных гормонов, однако «выпадение» гипофизарных гормонов происходит не одновременно, а имеет определенную стадийность. Вместе с тем секреция СТГ, являясь, по-видимому, наиболее чувствительной к действию повреждающего фактора, страдает в первую очередь, и лишь затем может присоединиться недостаточность тиреотрофов, гонадотрофов, кортикотрофов. Гораздо реже развивается несахарный диабет (при поражении гипоталамических ядер или повреждении воронки гипофиза).

Клинические особенности ГП у детей и подростков

Антропометрические особенности

Основными клиническими чертами соматотропной недостаточности являются:

- постнатальное отставание в росте (рост ниже 3-го перцентиля или менее 2,0 SDS от средней по популяции для соответствующего хронологического возраста и пола);
- прогрессирующее замедление темпов роста.

SDS (standard deviation score), коэффициент стандартного отклонения — интегральный показатель, применяемый для оценки соответствия индивидуального роста ребенка референсным для соответствующего возраста и пола данным. SDS показывает, сколько стандартных (сигмальных) отклонений составляет разница между средним арифметическим и измеренным значением.

Расчет SDS производится по формуле:

$$\text{SDS}_{\text{роста}} = (x - X)/SD,$$

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

SDS = -2 соответствует 3-му перцентилю;

SDS = 0 соответствует 50-му перцентилю;

SDS = +2 соответствует 97-му перцентилю.

Постнатальный рост детей с ГП различается в зависимости от этиологии заболевания. Если заболевание вызвано генетическими дефектами, отставание в росте наблюдается уже в первые месяцы жизни. Повреждения в гипоталамо-гипофизарной области, возникшие во время родов, манифестируют несколько позднее и, как правило, проявляются отставанием в росте с 3—4 лет. Задержка роста вследствие приобретенных причин наблюдается еще позднее, обычно после 5—7 лет.

Для оценки генетического компонента рассчитывается «целевой» рост (ЦР):

$$\text{ЦР}_{\text{для мальчиков}} = (\text{Рост отца} + \text{Рост матери} + 13 \text{ см})/2 \pm 7 \text{ см};$$

$$\text{ЦР}_{\text{для девочек}} = (\text{Рост отца} + \text{Рост матери} - 13 \text{ см})/2 \pm 7 \text{ см}.$$

Для оценки показателей роста в детстве разработаны специальные весо-ростовые перцентильные таблицы (рис. 1—4).

Скорость роста

Анализ скорости роста позволяет в ранние сроки выявить отклонение от кривой роста. Для оценки скорости роста необходимо располагать данными как минимум двух точных измерений. Для минимизации погрешностей расчетов предпочтительнее, чтобы интервал между измерениями составлял не менее 6 мес.

Скорость роста рассчитывается по формуле:

$$\text{Скорость роста (см/год)} = (\text{Рост}_2 - \text{Рост}_1) / (\text{Хронологический возраст}_2 - \text{Хронологический возраст}_1).$$

При нормальном или незначительно сниженном росте скорость роста является ключевым показателем патологического процесса.

Пациент _____
История болезни № _____



Диаграмма разработана Национальным центром статистики здравоохранения в сотрудничестве с Национальным центром профилактики хронических заболеваний и пропаганды здорового образа жизни США.
<http://www.cdc.gov/growthcharts>

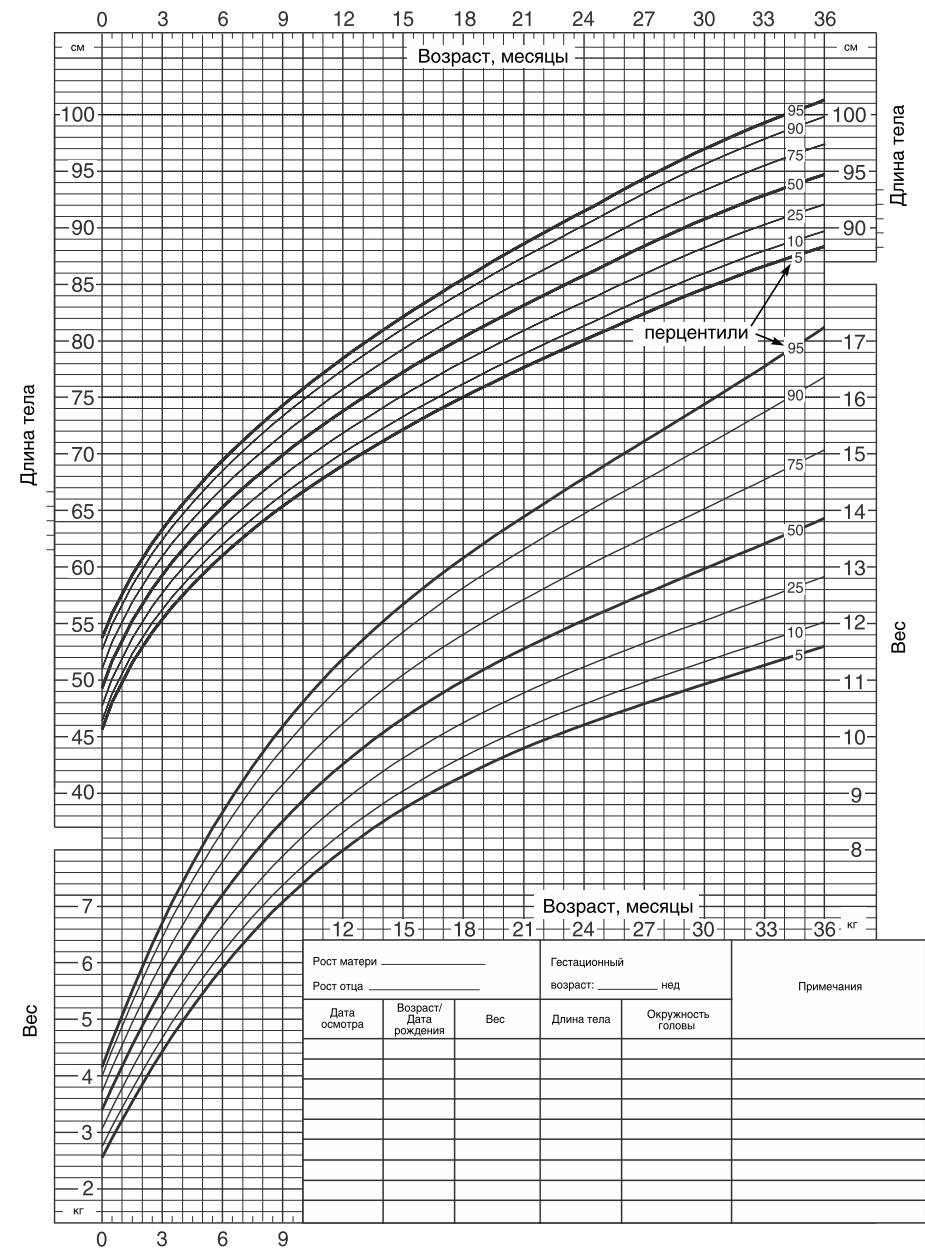


SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

346

Физическое развитие девочек от рождения до 36 мес. Перцентильные диаграммы «длина тела — возраст» и «вес—возраст»

Пациент _____
История болезни № _____



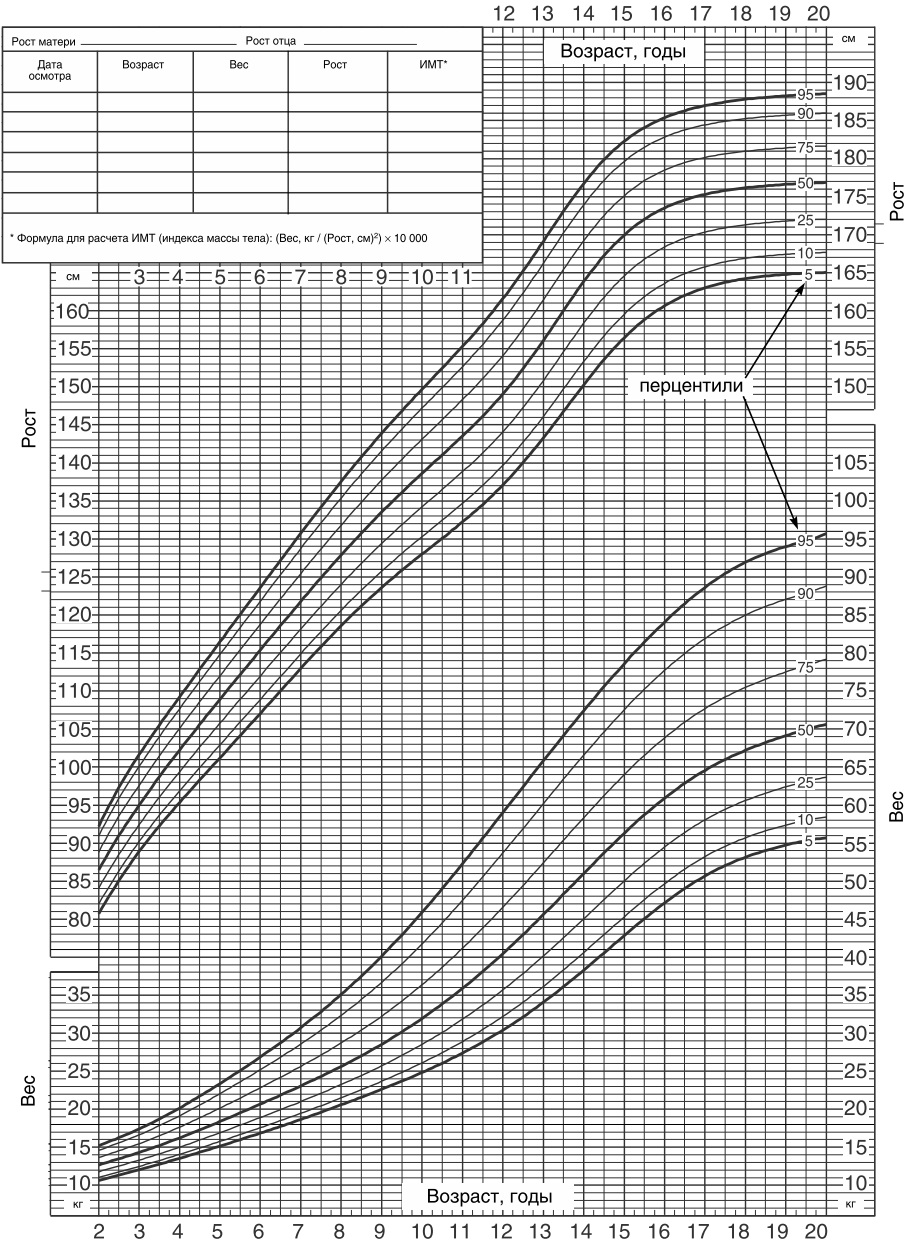
Опубликовано 30 мая 2000 г. (последнее обновление 20 апреля 2001 г.)
Диаграмма разработана Национальным центром статистики здравоохранения в сотрудничестве с
Национальным центром профилактики хронических заболеваний и пропаганды здорового образа жизни США.
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



Рисунок 2. Перцентильные кривые роста и веса для девочек в возрасте 0—36 мес.

Физическое развитие мальчиков от 2 до 20 лет. Перцентильные диаграммы «рост—возраст» и «вес—возраст»

Пациент _____
История болезни № _____



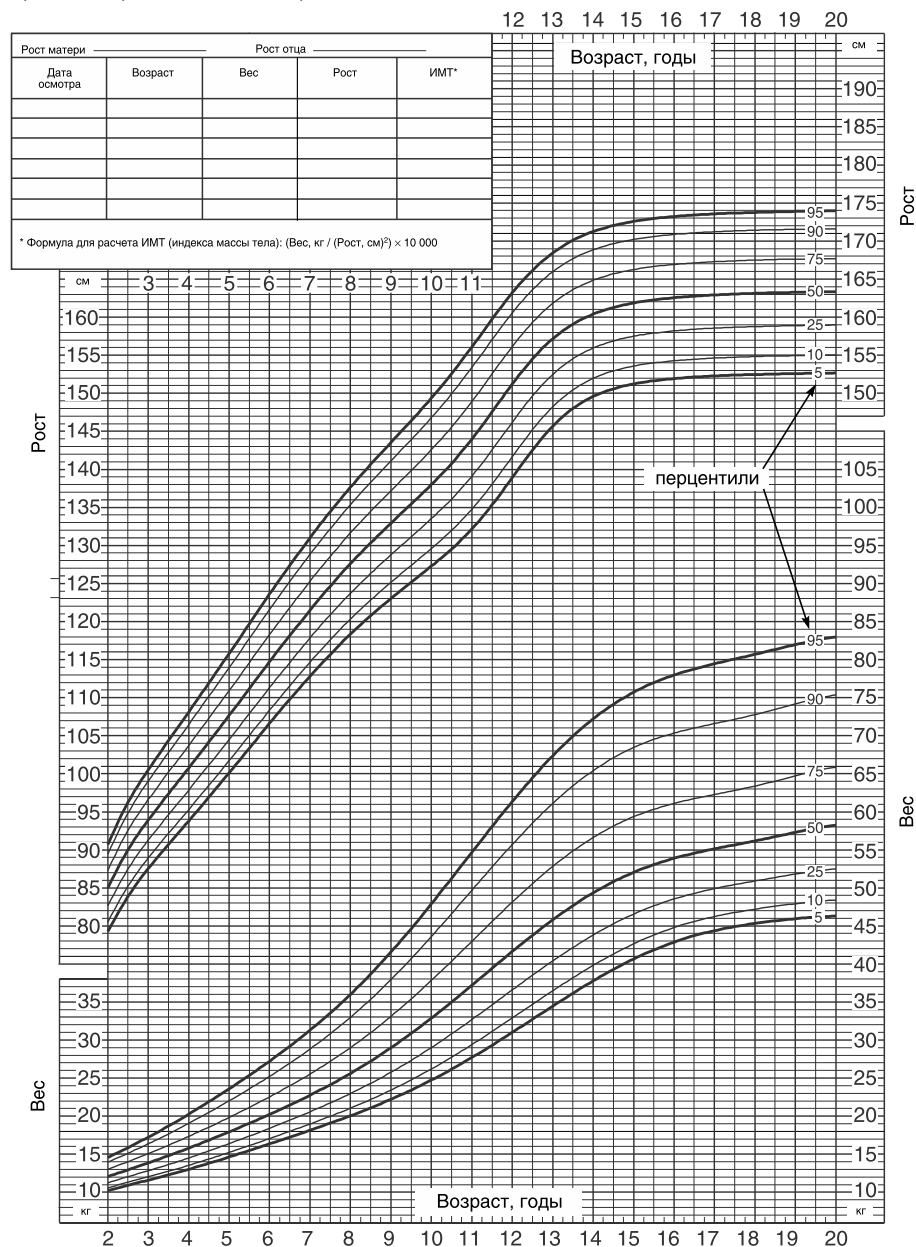
Опубликовано 30 мая 2000 г. (последнее обновление 21 ноября 2000 г.)
Диаграмма разработана Национальным центром статистики здравоохранения в сотрудничестве с
Национальным центром профилактики хронических заболеваний и пропаганды здорового образа жизни США.
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



Рисунок 3. Перцентильные кривые роста и веса для мальчиков в возрасте 2—20 лет.

Физическое развитие девочек от 2 до 20 лет. Перцентильные диаграммы «рост—возраст» и «вес—возраст»

Пациент _____
История болезни № _____



Опубликовано 30 мая 2000 г. (последнее обновление 21 ноября 2000 г.)

Диаграмма разработана Национальным центром статистики здравоохранения в сотрудничестве с Национальным центром профилактики хронических заболеваний и пропаганды здорового образа жизни США.
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

Рисунок 4. Перцентильные кривые роста и веса для девочек в возрасте 2—20 лет.

Поскольку параметр оценивается в возрастном аспекте, предпочтительнее пользоваться SDS скорости роста.

Скорость роста и SDS скорости роста наиболее информативны у детей допубертатного возраста. У детей старше 10—11 лет оценка данных показателей может быть сопряжена со значительными погрешностями в связи с быстрой динамикой скорости роста в этом возрасте и различными сроками вступления в пубертат.

Пропорциональность телосложения

Для соматотропной недостаточности характерно пропорциональное телосложение.

Оценка пропорциональности телосложения проводится для дифференциальной диагностики с различными формами скелетных дисплазий. С целью выявления стертых, трудно диагностируемых форм помимо анамнестических и клинических данных требуется проведение рентгенологической диагностики, измерение соотношения «верхний сегмент/нижний сегмент» (табл. 6), окружности головы, размаха рук (при пропорциональном телосложении размах рук равен росту).

Таблица 6. Средние соотношения «верхний сегмент/нижний сегмент» ([1])

Возраст, годы	Соотношение		Возраст, годы	Соотношение	
	Мальчики	Девочки		Мальчики	Девочки
0,5—1,4	1,81	1,86	9,5—10,4	1,12	1,11
1,5—2,4	1,61	1,80	10,5—11,4	1,10	1,08
2,5—3,4	1,47	1,44	11,5—12,4	1,07	1,07
3,5—4,4	1,36	1,36	12,5—13,4	1,06	1,07
4,5—5,4	1,30	1,29	13,5—14,4	1,04	1,09
5,5—6,4	1,25	1,24	14,5—15,4	1,05	1,10
6,5—7,4	1,20	1,21	15,5—16,4	1,07	1,12
7,5—8,4	1,16	1,16	16,5—17,4	1,08	1,12
8,8—9,4	1,13	1,14	17,5—18,4	1,09	1,12

Клинические особенности

- Выраженная низкорослость (рост ниже 3-го перцентиля или $< -2,0$ SDS от средней по популяции для данного хронологического возраста и пола; рост более чем на $1,5$ SD ниже среднего роста родителей).

- Постнатальное отставание в росте.
- Прогрессирующее замедление роста (скорость роста более чем на 1 SD ниже [при хронологическом возрасте > 1 года] скорости роста для данного хронологического возраста и пола); или снижение SD роста составляет более 0,5 в течение года у ребенка старше 2 лет.
- При отсутствии низкорослости скорость роста за 1 год более чем на 2 SD ниже средней, или скорость роста за 2 года более чем на 1,5 SD ниже средней.
- Пропорциональное телосложение (размах рук равен росту, окружность головы соответствует росту, коэффициент «верхний/нижний сегмент» не превышает нормальных значений); при значительном отставании костного созревания, при оценке пропорциональности телосложения необходимо учитывать костный возраст ребенка.
- Мелкие черты лица («кукольное лицо», лицо «херувима») в сочетании с крупным нависающим лбом за счет недоразвития костей лицевого скелета при удовлетворительном росте костей мозгового черепа; могут встречаться: западающая переносица, мелкие глазные орбиты, микрогнатия¹.
- Характерны ранние постнатальные симптомы врожденного дефицита СТГ: гипогликемия натощак, часто выраженная (уровень глюкозы < 3 ммоль/л), длительная желтуха, неонатальный холестаз¹.
- Позднее закрытие большого родничка¹.
- Задержка костного созревания.
- Позднее прорезывание зубов и их запоздалая смена¹.
- Иногда — недоразвитие эмали, неправильный рост зубов.
- Нередко — множественный кариес зубов.
- Истончение кожи.
- Высокий голос.
- Тонкие ломкие сухие волосы.
- Медленный рост волос, ногтей.
- Микропенис у мальчиков¹.
- Задержка спонтанного пубертата (при ИДГР)¹.
- Как правило, нормальное интеллектуальное развитие.

Пациенты с ГП могут значительно отличаться фенотипически даже при одном и том же генетическом дефекте.

Гипогликемии

Поскольку СТГ играет важную роль в регуляции углеводного обмена, активируя продукцию глюкозы печенью и замедляя ее периферический клиренс, в условиях дефицита СТГ возможно развитие гипогликемии.

¹Признаки, характерные для врожденного дефицита СТГ.

Гипогликемии более характерны для детей младшего возраста (выявляются примерно в 10% случаев). На первом году жизни риск развития гипогликемии гораздо выше. Клинические проявления гипогликемии: повышенный аппетит, бледность, потливость, беспокойство, судорожный синдром, как правило, наблюдаются в ранние утренние часы, но могут возникать и во сне. Риск неонатальной гипогликемии выше при сопутствующем дефиците АКТГ.

Дефицит других тропных гормонов

Вторичный гипотиреоз

Симптоматика: брадикардия, артериальная гипотония, сухость кожи, зябкость, запоры, избыток массы тела, медлительность. В отличие от первичного гипотиреоза, симптомы вторичного гипотиреоза более стерты (умственная недостаточность встречается крайне редко), появляются позднее (обычно после 3 лет) и сочетаются с дефицитом других тропных гормонов.

При вторичном гипотиреозе, как и при первичном, в сыворотке отмечается низкий уровень свободного и/или общего тироксина (T_4). При этом уровень ТТГ при вторичном гипотиреозе может быть нормальным (у 84% пациентов), низким или даже несколько повышенным (С). В связи с этим ориентироваться на уровни ТТГ при вторичном гипотиреозе нельзя (В).

Вторичный гипокортицизм

Гипокортицизм является наиболее серьезной из всех гипофизарных недостаточностей, поскольку способен привести к угрожающему жизни состоянию. В обычном состоянии симптомы вторичного гипокортицизма или отсутствуют, или минимальны: слабость, повышенная утомляемость, склонность к артериальной гипотонии. На фоне интеркуррентных заболеваний (инфекционные заболевания, травма, хирургическое вмешательство) и стрессорных ситуаций дефицит АКТГ/кортизола может вызвать гипoadреналовый криз, который при отсутствии адекватной терапии способен привести к летальному исходу.

Наличие вторичного гипокортицизма (дефицит АКТГ/кортизола) можно заподозрить на основании низких (ниже нижней границы референсных значений) утренних (в 8.00) концентраций кортизола в сыворотке при имеющемся у пациента дефиците СТГ. Диагноз устанавливается лабораторно путем определения исходного и стимулированного (через 60 мин) в ходе теста на толерантность к инсулину уровня кортизола. В норме при достижении адекватной гипогликемии (< 3 ммоль/л) выброс кортизола должен составить > 540 нмоль/л, выброс < 500 нмоль/л свидетельствует о гипокортицизме.

Несмотря на то что тест на толерантность к инсулину является «золотым стандартом» диагностики, его применение ограничено в связи с риском развития тяжелой гипогликемии. Поэтому в клинической практике широкое применение получил чувствительный и безопасный тест с аналогом АКТГ короткого действия (синактеном). Его применение основано на том, что при длительном дефиците АКТГ кора надпочечников перестает отвечать на однократную стимуляцию АКТГ при проведении пробы с АКТГ или кортиколиберином (С).

Уровень утреннего кортизола > 175 нмоль/л в сочетании с выбросом кортизола > 540 нмоль/л через 30 мин после введения синактена исключает гипокортицизм (В).

Следует помнить, что вторичный гипокортицизм может развиваться спустя многие годы после манифестации гипопитуитаризма. Кроме того, назначение заместительной терапии рекомбинантным гормоном роста (рГР) и тиреоидными препаратами может привести к манифестации скрытого гипокортицизма (С).

Вторичный гипогонадизм

Дефицит гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) у детей раннего и препубертатного возраста не проявляется, поскольку их низкие уровни характерны и для здоровых детей этого возраста.

Вторичный гипогонадизм диагностируется на основании совокупности признаков:

- отсутствие признаков начала полового развития при календарном возрасте 13 лет у мальчиков и 12 лет у девочек;
- низкие базальные уровни половых гормонов;
- сниженный ответ ЛГ и ФСГ на стимуляцию ЛГ-рилизинг-гормоном (бусерелином) (В).

Проведение диагностической пробы ранее указанного возраста нецелесообразно, а установление диагноза «гипогонадизм» — необоснованно (С).

Дефицит пролактина

Дефицит пролактина характерен для пациентов с мутациями генов *PIT1* (дефицит СТГ/пролактина/ТТГ) и *PROPI* (дефицит СТГ/пролактина/ТТГ/ЛГ, ФСГ/АКТГ). У детей и подростков недостаточность пролактина не имеет клинических проявлений, лечение не проводится (В).

Дефицит АДГ

Дефицит АДГ (вазопрессина) приводит к развитию несахарного диабета центрального генеза и развивается, как правило, вследствие оперативного лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Клинические проявления: полиурия, полидипсия, реже — энурез.

Диагностическими критериями являются:

- полиурия (суточный диурез 2—20 л);
- осмоляльность мочи ниже 200 мОсм/л, низкий удельный вес мочи (< 1005);
- осмоляльность плазмы (уровень Na^+ в плазме) нормальна или слегка повышена.

С целью уточнения диагноза проводится тест с сухоядением. При несахарном диабете повышения осмоляльности мочи или увеличения ее удельного веса не происходит (С).

При краниофарингиоме проведение пробы с сухоядением для постановки диагноза несахарного диабета не является обязательным, достаточно клинически явной полиурии и низкого удельного веса мочи во всех пробах анализа мочи по Зимницкому (D).

Психоинтеллектуальное развитие

Как правило, интеллектуальное развитие детей с ГП заметно не страдает. Вместе с тем возможны специфические когнитивные расстройства, обусловленные незрелостью ЦНС, коррелирующей со степенью дифференцировки костного скелета. Данные проблемы усугубляют окружающая обстановка и психосоциальные факторы, вызванные низкорослостью.

Характерными поведенческими особенностями больных являются:

- повышенная потребность в родительской опеке;
- трудности при общении со сверстниками;
- сниженная самооценка;
- инфантильная оценка окружающего мира.

Нарушения психосоциальной адаптации при низкорослости усиливаются с возрастом, достигая максимума в пубертатном возрасте.

Методы диагностики

Гормональная диагностика

Пробы на стимуляцию СТГ

Играют ключевую роль в диагностике дефицита СТГ. Провокационные тесты основаны на способности различных фармакологических препаратов стимулировать секрецию и выброс СТГ соматотрофами аденогипофиза.

Описано более 30 проб на стимуляцию СТГ. Международный консенсус Общества по изучению гормона роста (1999 г.) и Национальный консенсус РФ «Диагностика и лечение соматотропной недостаточно-

сти у детей» (2005 г.) рекомендуют проведение двух проб на стимуляцию СТГ для подтверждения нарушенной секреции СТГ (В).

Пробы проводятся после комплексного обследования ребенка и исключения всех других возможных причин низкорослости: тяжелых соматических заболеваний, синдромальной патологии, задержки внутриутробного развития, костно-хрящевых дисплазий. Другие дефициты тропных гормонов, помимо дефицита СТГ, должны быть компенсированы.

Выбор конкретной пробы — решение врача, проводящего обследование. Так как каждая из проб имеет свои особенности, то в условиях одной клиники целесообразно выбрать и постоянно использовать какие-либо две определенные пробы.

В качестве первой пробы чаще проводят пробу с клонидином (клофелином), в качестве второй — пробу с инсулином или L-ДОПА.

У подростков (при наличии признаков полового созревания и достижения костного возраста 12—13 лет) исследование чаще начинают с инсулиновой пробы, далее проводят пробу с клофелином.

В последнее время многие специалисты поднимают вопрос о необходимости насыщения половыми гормонами детей околопубертатного возраста перед проведением каждой пробы на стимуляцию СТГ. Консенсуса по этому поводу нет. Тем не менее целесообразно следующее: мальчикам старше 11 лет (при отсутствии вторичных половых признаков) — однократное в/м введение 100 мг (0,4 мл) Сустанона (Омнадрена) с проведением пробы на стимуляцию СТГ на 5-е сутки после инъекции; девочкам старше 10 лет (при отсутствии вторичных половых признаков) — этинилэстрадиол, 40 мкг/м², или конъюгированные эстрогены, 1,25 мг/сут, внутрь, вечером перед сном в течение 3 сут с проведением пробы на стимуляцию СТГ на 4-е сутки.

Изолированная оценка физиологической секреции СТГ у ребенка (базальный уровень СТГ, спонтанная секреция СТГ, исследование экскреции СТГ в моче, исследование секреции СТГ при физической нагрузке) не является диагностическим критерием дефицита СТГ.

Одну стимуляционную пробу проводят в следующих случаях:

- множественный дефицит гормонов аденогипофиза (наличие у пациента подтвержденного лабораторно вторичного гипотиреоза, вторичного гипокортицизма);
- наличие специфической для дефицита СТГ патологии ЦНС (триада специфических признаков при МРТ головного мозга: гипоплазия аденогипофиза, гипоплазия воронки гипофиза, эктопия нейрогипофиза);
- облучение пациента в анамнезе;
- наличие у пациента мутаций генов, ассоциированных с развитием ИДГР, и множественного дефицита гормонов аденогипофиза (*GH1*, *GHRHR*, *HESX1*; *LHX3*; *PROP1*; *POU1F1*[*PIT1*]).

Интерпретация результатов стимуляционных проб:

- максимальная концентрация СТГ после стимуляции менее 10,0 нг/мл — дефицит СТГ;
- максимальный выброс СТГ при двух стимуляционных пробах до 7,0 нг/мл — тотальный дефицит СТГ;
- максимальный выброс СТГ при двух стимуляционных пробах от 7,0 до 10,0 нг/мл — парциальный дефицит СТГ;
- при получении максимального выброса СТГ в ходе первой пробы более 10,0 нг/мл вторая проба не проводится, диагноз дефицита СТГ исключается.

Ложноположительные результаты проб на стимуляцию СТГ возможны при наличии:

- некомпенсированного гипотиреоза (первичного или вторичного);
- неблагоприятных психосоциальных факторов развития ребенка (неудовлетворительное питание, отношения в семье);
- ожирения;
- задержки полового развития в препубертатном периоде;
- сопутствующей терапии (глюкокортикоиды, психотропные средства).

Повторное определение секреции СТГ у пациентов, достигших социально приемлемого роста

Цель проведения: подтверждение (исключение) диагноза соматотропной недостаточности.

Показания к проведению: все пациенты с изолированной соматотропной недостаточностью, получавшие терапию гормоном роста, достигшие социально приемлемого роста в позднем пубертатном или постпубертатном возрасте.

«Золотым стандартом» диагностики дефицита СТГ у взрослых является инсулиновая проба (тест на толерантность к инсулину) (D). У пациентов с противопоказаниями к проведению инсулиновой пробы альтернативным тестом является комбинированный тест аргинин + СТГ-РГ.

Не нуждаются в повторном определении секреции СТГ:

- пациенты с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза (C);
- пациенты с приобретенными повреждениями гипоталамо-гипофизарной области вследствие операций на гипофизе и облучения гипоталамо-гипофизарной области (C);
- пациенты со специфической для дефицита СТГ патологией ЦНС («триада» специфических признаков при МРТ головного мозга: гипоплазия аденогипофиза, гипоплазия воронки гипофиза, эктопия нейрогипофиза) (C);
- при наличии подтвержденной мутации гена СТГ (*GHI*) или гена рецептора СТГ (*GHRHR*) (D).

Диагностический критерий: при проведении повторного определения диагностическим критерием сохраняющегося дефицита СТГ является выброс СТГ $< 5,0$ нг/мл (С).

При сохраняющемся дефиците СТГ лечение рГР может быть возобновлено в дозах, рекомендованных для взрослых пациентов ($0,0033—0,005$ мг/кг/сут) (С).

Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1)

Уровень ИФР-1 подвержен лишь незначительным суточным колебаниям, поэтому его однократное определение является важным параметром при диагностике дефицита СТГ.

Кроме того, уровень ИФР-1 зависит от возраста, пола, стадии пубертата, а также, в определенной степени, от питания ребенка, его тиреоидного статуса и наличия хронических эндокринных (сахарный диабет) и неэндокринных (патология печени, почек) заболеваний.

При диагностике дефицита СТГ уровень определяемого ИФР-1 используется в совокупности с результатами проб на стимуляцию СТГ. Нормальный уровень ИФР-1 в сыворотке не исключает диагноз дефицита СТГ.

Исследование кариотипа

У всех девочек с низкорослостью (рост $< -2,0$ SDS), даже в возрасте младше 2 лет, вне зависимости от наличия или отсутствия симптоматики синдрома Шерешевского—Тернера, должен быть исследован кариотип (В).

МРТ или КТ головного мозга

МРТ головного мозга является наиболее чувствительным диагностическим методом визуализации гипоталамо-гипофизарной области.

МРТ (или, при невозможности проведения МРТ, КТ) головного мозга с прицельным вниманием на гипоталамо-гипофизарную область должна быть проведена любому ребенку с подозрением на соматотропную недостаточность для выявления объемного процесса или врожденных аномалий развития головного мозга.

При проведении МРТ головного мозга используются T1- и T2-взвешенные состояния тонкими срезами (не более 2 мм) в сагитальной и фронтальной плоскостях с высоким разрешением. Анатомия гипоталамуса и гипофиза лучше визуализируется после введения специальных рентгеноконтрастных средств. При оценке размеров гипофиза необходимо помнить что они зависят от возраста, пола и стадии полового развития (аденогипофиз увеличивается в период детства, когда его высота

составляет 2—6 мм). В пубертате размер гипофиза увеличивается, особенно у девочек, достигая высоты до 10 мм, отмечается неоднородность структуры аденогипофиза.

При исследовании гипофиза оцениваются:

- размеры (высота, продольный и поперечный размер);
- общий объем;
- анатомия гипофизарной ножки;
- состояние зрительной хиазмы;
- положение нейрогипофиза.

Изолированный дефицит СТГ роста и гипопитуитаризм (множественная недостаточность гормонов аденогипофиза) ассоциированы с различными дефектами развития головного мозга.

Эктопия нейрогипофиза наблюдается у 40—60% пациентов с гипопитуитаризмом. Эктопированный нейрогипофиз локализуется, как правило, в области дна III желудочка.

Возможные патологические изменения гипоталамо-гипофизарной области

1. Дефекты развития головного мозга, ассоциированные с гипопитуитаризмом:

- гипоплазия аденогипофиза;
- гипоплазия (или аплазия) гипоталамо-гипофизарной ножки;
- эктопия нейрогипофиза;
- синдром «пустого турецкого седла»;
- гипоплазия/аплазия зрительной хиазмы и/или зрительных нервов;
- гипоплазия/аплазия прозрачной перегородки и/или мозолистого тела;
- киста кармана Ратке;
- аномалия Арнольда—Киари.

2. Объемные образования:

- краниофарингиома (эндоселлярная, супраселлярная, эндосупраселлярная, стебельная, внутрижелудочковая);
- гиперплазия аденогипофиза (при мутации гена *PROPI*);
- глиома зрительного нерва;
- герминома;
- гипоталамические астроцитомы;
- супраселлярные арахноидальные кисты и др.

Классическая триада признаков при МРТ головного мозга, ассоциированная с изолированным дефицитом СТГ и гипопитуитаризмом (или встречающаяся при изолированном дефиците СТГ и гипопитуитаризме): гипоплазия аденогипофиза, гипоплазия (аплазия) ножки гипофиза, эктопия нейрогипофиза.

Септооптическая дисплазия (синдром Да Морсье) проявляется изолированным дефицитом СТГ или пангипопитуитаризмом, характеризуется сочетанием гипоплазии/аплазии хиазмы зрительных нервов, гипоплазии/аплазии прозрачной перегородки и/или мозолистого тела.

При гипопитуитаризме с подтвержденной мутацией гена *PROP1* МРТ головного мозга может выявить гиперплазию аденогипофиза. Генетически подтвержденная мутация гена *PROP1* позволяет больным избежать оперативного вмешательства.

Исследование костного возраста

Оценка костного возраста проводится посредством рентгенографии левой кисти с лучезапястным суставом у детей или рентгенографии колена и стопы у новорожденных.

Костный возраст обычно определяют по методу Greulich-Pyle с помощью радиологического атласа (Greulich W. W., Pyle S. I., 1959) или по методу Tanner, Whitehouse (TW2) (Tanner J. M., 1983).

Костное созревание при дефиците СТГ значительно отстает от хронологического (паспортного) — более чем на 2 года, причем степень его задержки коррелирует со степенью и с длительностью дефицита СТГ.

Молекулярно-генетическое исследование

При молекулярно-генетическом исследовании проводится поиск дефектов в генах, ассоциированных с формированием гипоталамо-гипофизарной оси, развитием передней доли гипофиза, генов, регулирующих синтез и секрецию СТГ. У пациентов с ИДГР возможны дефекты генов *GH1* (содержит 5 экзонов), *GHRHR* (13 экзонов); у пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза — дефекты генов *HESX1* (4 экзона), *LHX3* (6 экзонов), *PROP1* (3 экзона) и *POU1F1* (*PIT1*; 6 экзонов).

Лечение ГП у детей

Лечение рекомбинантным гормоном роста

Цели лечения рекомбинантным гормоном роста (рГР):

- достижение ускоренных темпов роста в первые годы лечения и их нормализация в дальнейшем;
- обеспечение вступления в пубертат с нормальным ростом;
- достижение конечного роста в пределах или выше генетически прогнозируемого;
- нормализация психоэмоционального состояния и обеспечение удовлетворительного качества жизни;
- нормализация состава тела;
- повышение минеральной плотности костной ткани;
- снижение факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Рекомбинантный гормон роста назначается после исключения активных злокачественных новообразований, тяжелых соматических и психических заболеваний. При наличии дефицита других тропных гормонов — после его компенсации.

Рекомбинантный гормон роста не назначается в следующих случаях:

- при закрытых зонах роста (справедливо для педиатрических доз);
- при активных злокачественных новообразованиях;
- при прогрессирующем росте интракраниальных опухолей;
- при гиперчувствительности к составляющим препарата или растворителя.

Заместительную терапию рГР прекращают при:

- закрытии зон роста;
- достижении роста, близкого к конечному (скорость роста < 2 см в год) на фоне лечения;
- достижении социально приемлемого роста, сравнимого со средним ростом родителей (В).

Дозы рГР

Рекомбинантный гормон роста назначается в стандартной педиатрической дозе (0,033 мг/кг/сут) п/к в вечернее время (21.00—23.00); вводится в переднебоковую поверхность плеча и бедра с их обязательным чередованием (А).

Если к началу полового развития нормальные показатели роста не достигнуты, возможно увеличение дозы в период пубертата до 0,05 мг/кг/сут (С).

Осложнения терапии рГР

Результаты многолетних международных исследований по изучению побочных эффектов рГР у детей с дефицитом СТГ, а также данные многолетней рутинной практики его применения свидетельствуют о безопасности этого метода лечения. Серьезные побочные эффекты на фоне заместительной терапии рГР у детей крайне редки. Наиболее часто встречаются:

- доброкачественная внутричерепная гипертензия;
- артралгии;
- отеки;
- препубертатная гинекомастия.

При появлении побочных явлений (в зависимости от их выраженности):

- временно (обычно на 2 недели) снижают дозу рГР (в 2 раза от исходной) (D);
- временно (обычно на 2 недели) отменяют рГР (D).

Доброкачественная внутричерепная гипертензия наблюдается у детей, получающих рГР, с частотой 1:1000 и развивается, как правило, в первые месяцы лечения. У пациентов с приобретенным дефицитом СТГ риск развития данного осложнения выше.

Симптомы доброкачественной внутричерепной гипертензии: головная боль, тошнота, рвота, нарушения зрения, отек зрительного нерва (подтверждается осмотром глазного дна).

Скелетные нарушения. В первые месяцы лечения рГР (особенно при значительном ускорении темпов роста) возможны артралгии (коленные суставы), боли в костях ног и позвоночнике. Как правило, они проходят самостоятельно.

Убедительных данных, что терапия рГР может вызвать соскальзывание головки бедренной кости, ишемический некроз головки бедренной кости (болезнь Пертеса), сколиоз, нет. Возможно усугубление сколиоза.

Отеки. Одним из основных эффектов рГР является задержка жидкости в организме. У детей периферические отеки на фоне заместительной терапии рГР встречаются гораздо реже, чем у взрослых.

Основные проявления: отечность век (более выраженная по утрам), пастозность голеней и пальцев рук — развиваются в первые недели лечения. Как правило, отечность исчезает сама в течение нескольких дней или недель.

Риск новообразований. У детей с новообразованиями в анамнезе вопрос о начале терапии рГР решается индивидуально, по мере завершения лечения по поводу опухоли и в зависимости от стадии ремиссии.

В настоящее время нет данных, что терапия рГР повышает частоту рецидивов у детей, ранее подвергшихся успешному лечению по поводу новообразований. Нет также данных о том, что частота возникших de novo злокачественных солидных опухолей и лейкозов выше у пациентов, получавших рГР.

После лечения по поводу опухоли отсутствие ее дальнейшего роста или рецидива должно быть документировано в течение 6—12 мес до начала лечения рГР. Дети после оперативного лечения по поводу опухолей головного мозга, получающие рГР, должны наблюдаться совместно с онкологом и нейрохирургом.

Мониторинг при терапии рГР

Мониторинг в ходе терапии рГР проводится педиатром-эндокринологом каждые 3—6 мес (рис. 5).

Оценка ростового эффекта (увеличение абсолютных показателей роста и скорости роста) — наиболее важный критерий эффективности терапии рГР. Полезным является сравнение динамики роста с целевым ростом ребенка.

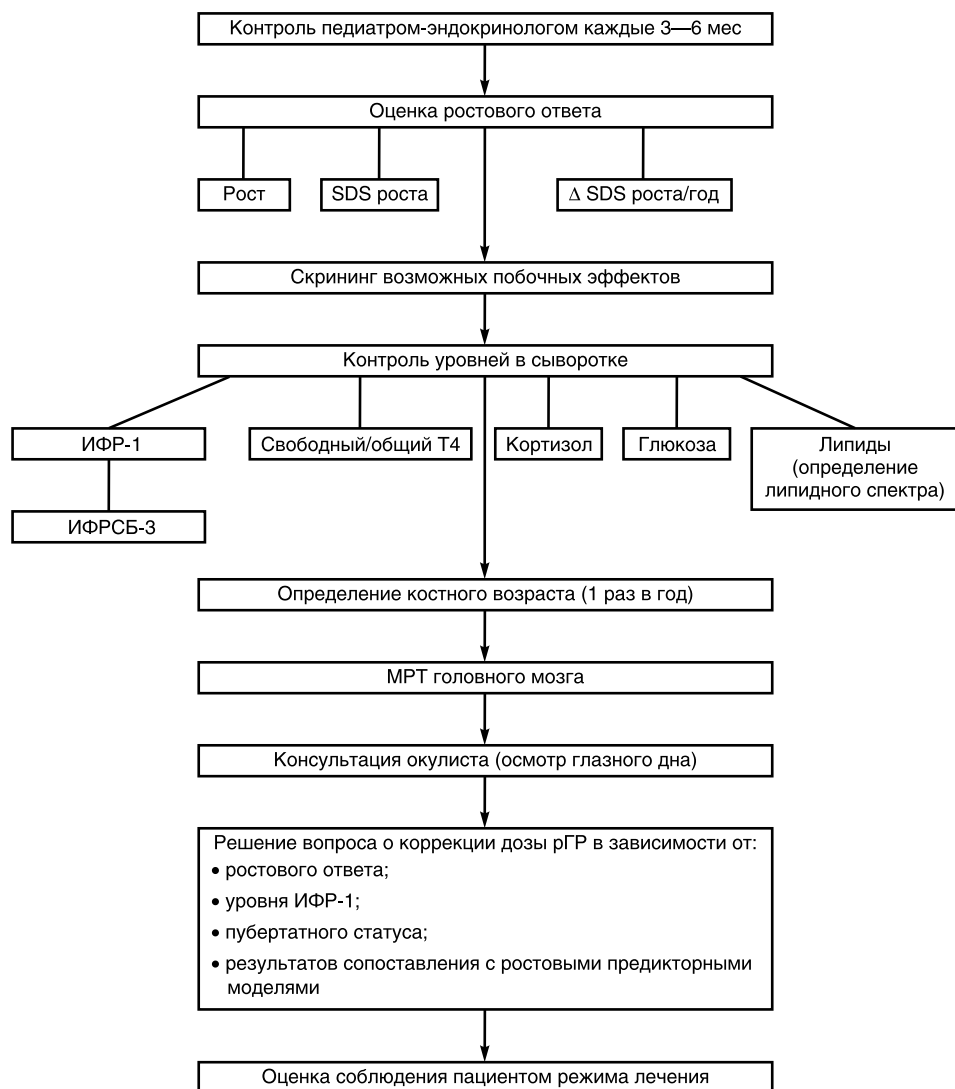


Рисунок 5. Мониторинг при терапии рГР у детей. ИФРСБ-3 — ИФР-связывающий белок 3.

Уровень ИФР-1. Особое внимание должно быть уделено оценке того, насколько соблюдается режим лечения, и своевременному выявлению побочных эффектов. С этой целью проводят контроль уровня ИФР-1 в сыворотке. Поддержание этого показателя в пределах нормальных значений для соответствующего возраста и пола является общепринятой практикой при заместительной терапии рГР.

Гормональный статус. Учитывая возможность развития множественного дефицита гормонов аденогипофиза у ребенка с диагностированным

ранее изолированным дефицитом СТГ, необходимо регулярно контролировать тиреоидный статус (уровни свободного или общего T_4) и уровень кортизола в крови с целью своевременной диагностики вторичного гипотиреоза и вторичного гипокортицизма и своевременной коррекции дозы L-тироксина и/или гидрокортизона. Важность оценки гормонального статуса пациента продиктована и стертой клинической картины присоединяемых тропных недостаточностей. Уровни половых гормонов и гонадотропинов (базальные и стимулированные) исследуются для подтверждения/исключения гонадотропной недостаточности.

Костный возраст. Определение костного возраста (созревания) проводят для оценки ростового потенциала до достижения конечного роста.

МРТ головного мозга. Детям с опухолями головного мозга в анамнезе МРТ головного мозга проводят не реже 1 раза в год. Они должны совместно наблюдаться эндокринологами и нейрохирургами. Детям с врожденным дефицитом СТГ МРТ головного мозга проводят 1 раз в 2—3 года.

Биохимические показатели крови. На фоне терапии рГР контролируют показатели углеводного (глюкоза) и липидного (липидный спектр) обмена. У полных детей (особенно в подростковом возрасте) целесообразен мониторинг уровня инсулина.

Офтальмологическое обследование. Плановая консультация окулиста с обязательным исследованием глазного дна проводится перед началом терапии рГР и регулярно на фоне терапии. При появлении симптомов доброкачественной внутричерепной гипертензии офтальмологическое обследование проводится внепланово, с последующим проведением ЭЭГ/ЭхоЭГ (по необходимости) и консультацией невропатолога.

Лечение пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза

При наличии гипопитуитаризма необходимо замещение всех имеющихся гипофизарных недостаточностей. У детей с диагнозом ИДГР следует помнить о возможности присоединения дефицита других тропных гормонов и развития гипопитуитаризма. Это особенно актуально при наличии эктопии нейрогипофиза или других аномалий развития sellarной области.

Алгоритм заместительной гормональной терапии при гипопитуитаризме представлен на рис. 6.

Терапия вторичного гипотиреоза

Сразу после установления диагноза назначают тиреоидные препараты (L-тироксин, Эутирокс) внутрь 1 раз в сутки, утром за 20 мин до еды. Доза подбирается индивидуально и, как правило, составляет



Рисунок 6. Алгоритм заместительной терапии при гипопитуитаризме и критерии ее адекватности (нижний ряд). МДГА — множественный дефицит гормонов аденогипофиза.

50 мкг/м²/сут или около половины дозы, используемой при лечении первичного гипотиреоза.

Контроль адекватности дозы — по уровням свободного или общего Т₄ в сыворотке. Доза считается оптимальной, если удастся поддерживать уровень свободного или общего Т₄ ближе к верхней границе нормы. На фоне лечения рГР потребность в тиреоидных препаратах может увеличиться. Длительная передозировка тиреоидных препаратов крайне нежелательна, поскольку может способствовать прогрессированию костного созревания и негативно сказаться на показателях конечного роста (В).

Терапия вторичного гипокортицизма

Назначают гидрокортизон для приема внутрь (Кортеф, Пфайзер, США) в три приема: утром, днем и ранним вечером, при этом утренняя доза должна быть выше дневной и вечерней. Доза должна быть максимально приближенной к минимальной заместительной дозе: 5—10, максимум 12 мг/м²/сут.

Контроль адекватности дозы — по общему состоянию, анализу темпов роста и наличию симптомов недостаточности или избытка глюкокортикоидов.

При присоединении интеркуррентных заболеваний, на фоне стрессовых ситуаций дозу гидрокортизона на несколько суток увеличивают в 2—3 раза, в зависимости от тяжести состояния.

Жидкие формы гидрокортизона (Солу-кортеф, суспензия гидрокортизона, преднизолон для инъекций) применяют при необходимости парентерального введения препарата (гипоадреналовый криз, тяжелое интеркуррентное заболевание, оперативное вмешательство, рвота). Применяют раствор гидрокортизона сукцината (в/в или в/м) или гидрокортизона ацетата (только в/м) в дозе 40—150 мг/м², разделив ее на 3—4 введения. При тяжелой гипогликемии наряду с пероральными инъекциями гидрокортизона показано п/к введение глюкагона, 0,5—1,0 мг или в/в введение 40% раствора глюкозы (1 мл/кг).

Все оперативные вмешательства проводят на фоне в/м введения гидрокортизона, которое начинают за 12 ч до планируемой операции (С).

Терапия несахарного диабета

Назначают синтетические аналоги десмопрессина. В настоящее время в РФ зарегистрированы Минирин (таблетированный препарат, Ферринг, Германия) и Пресайнекс (назальный спрей, Мифарм, Италия).

Дозу Минирина подбирают индивидуально, начальная доза составляет 0,1 мг/сут. Поддерживающая доза у большинства пациентов составляет 0,1—0,4 мг/сут, а в некоторых случаях может достигать 1,2 мг/сут (С). Препарат принимают 2—3 раза в сутки за 30 мин до или через 2 ч после еды.

Подбор дозы Пресайнекса осуществляется индивидуально. У детей доза составляет 10—20 мкг один или два раза в сутки. Одно нажатие на дозирующее устройство соответствует одной дозе или 10 мкг. При подборе дозы ориентируются на результаты анализа мочи по Зимницкому (удельный вес мочи) и динамику суточного диуреза.

При наличии полиурии и отсутствии жажды лечение продолжают. В случаях значительного уменьшения диуреза (< 0,8—1 л в сутки) препарат временно отменяют, поскольку состояние передозировки, зачастую сопровождающееся гиперволемией и отеком мозга, опасно для жизни (С).

Терапия вторичного гипогонадизма

При своевременном начале и адекватной заместительной терапии рГР ребенок приходит к моменту начала пубертата с хорошими показателями роста. В этом случае начало заместительной терапии половыми стероидами начинается при обычном возрасте начала пубертата: в 11—12 лет у девочек и в 12—13 лет у мальчиков (С). При недостаточном росте индукцию пубертата возможно отложить до достижения костного возраста, равного 12—13 лет у девочек и 13—14 лет у мальчиков (D).

Для инициации пубертата у **мальчиков** возможно применение либо препаратов хорионического гонадотропина (хорионический гонадотропин человека, Профази, Прегнил), либо андрогенов. Для стимуляции развития вторичных половых признаков используют преимущественно препараты тестостерона пролонгированного действия — тестостерона энантат для парентерального введения (Сустанон-250, Омнадрен-250). Препарат вводят в/м 1 раз в 3—4 недели, в дозе 50 мг в первый год лечения, 100 мг — во второй, 200 мг — в третий; далее проводится постоянная заместительная терапия. Для поддерживающей заместительной терапии возможно использование препаратов для наружного применения, выпускаемых в виде пластырей.

В качестве монотерапии могут использоваться и препараты хорионического гонадотропина, обладающие преимущественно ЛГ-подобной активностью: Профази (Сероно, Швейцария), Прегнил (Органон, Нидерланды), хорионический гонадотропин (Россия), Хорагон (Феринг, Германия) (D). Препараты вводят в/м 2—3 раза в неделю. Первоначальная доза составляет 1000—1500 МЕ на инъекцию. При недостаточном эффекте через 6 месяцев в дозу возможно увеличить до 4000—6000 МЕ в неделю. Введение хорионического гонадотропина может сопровождаться образованием антител к нему, что иногда вызывает резистентность к препарату.

Для инициации пубертата возможно применение сочетанной терапии препаратами андрогенов и ХГ; при этом чередуют месячную терапию препаратами ХГ и трехмесячные курсы препаратов тестостерона энантата в стандартных дозах (D). Этим достигается хорошее развитие вторичных половых признаков, увеличение костной и мышечной массы и увеличение объема яичек. При необходимости стимуляции сперматогенеза в дальнейшем дополнительно назначают препараты с сочетанной ЛГ/ФСГ-активностью (Хумегон, Меногон, Пергонал, Менопур) или ФСГ-активностью (Пурегон, Метродин).

Инициацию пубертата у **девочек** проводят препаратами эстрогенов. Для этих целей используются препараты конъюгированных эстрогенов (D) (Премарин, 625 мкг/сут) и природных эстрогенов (производные β -эстрадиола — Эстрофем (НовоНордиск), производные эстрадиола валерата — Прогинова (Шеринг)). Препараты этой группы назначают в дозе 1 мг/сут. Возможно применение трансдермальных эстрогенов, выпускаемых в виде гелей — Дивигель (Орион Фарма), который наносят 1 раз в сутки на кожу нижней части передней стенки живота.

Через 1 год монотерапии эстрогенами переходят к циклической заместительной терапии эстроген-гестагенными препаратами. С этой целью используются препараты, содержащие естественные эстрогены: Дивина (Орион Фарма), Цикло-прогинова (Шеринг), Трисеквенс (НовоНордиск) (D).

Литература

1. Дедов И. И., Петеркова В. А. Руководство по детской эндокринологии. — М.: Универсум Пабблишинг, 2006.
2. Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. — М.: ИндексПринт, 1998.
3. Дедов И. И., Фофанова О. В., Воронцов А. В. и др. Триада (гипоплазия аденогипофиза, аплазия/гипоплазия гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза в МР-топографической диагностике. Проблемы эндокринологии 2001; 47:13—17.
4. Петеркова В. А., Фофанова О. В., Тюльпаков А. Н. и др. Национальный консенсус. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей. — М.: АСК Юнион Печатные работы, 2005.
5. Baumann G. Mutations in the growth hormone releasing hormone receptor: a new form of dwarfism in humans. *Growth Horm IGF Res* 1999; 9(Suppl B):24—30.
6. Bazarra-Castro M., Sievers C., Schwarz H. P. et al. Changes in BMI and management of patients with childhood onset growth hormone deficiency in the transition phase. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120:507—510.
7. Binder G., Keller E., Mix M. et al. Isolated GH deficiency with dominant inheritance: new mutations, new insights. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3877—3881.
8. Bogarin R., Steinbok P. Growth hormone treatment and risk of recurrence or progression of brain tumors in children: a review. *Childs Nerv Syst* 2009; 25:273—279.
9. Carakushansky M., Whatmore A. J., Clayton P. E. et al. A new missence mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene in familial isolated GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:25—30.
10. Clayton P. E., Cuneo R. C., Juul A. et al. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:165—170.
11. Clemmons D. R. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem* 2011; 57:555—559.
12. Cogan J. D., Wu W., Philips J. A. 3rd et al. The Prop-1 2-base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3346—3349.
13. Colao A., Marzullo P., Di Somma C. et al. Growth hormone and the heart. *Clinical Endocrinol* 2001; 54:137—154.
14. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of Growth Hormone Deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3990—3993.

15. Consensus. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1868—1870.
16. Dattani M. T., Matrinez-Barbera J. P., Thomas P. Q. et al. Mutations in the homeobox gene HES1/Hesh1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nature Genet* 1998; 19:125—133.
17. Deladoey J., Fruck C., Buyukgebiz A. et al. «Hot spot» in the PROP1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1645—1650.
18. Dos Santos C., Essieux L., Teinturier C. et al. A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone. *Nat Genet* 2004; 36:720—724.
19. Ergun-Longmire B., Mertens A. C., Mitby P. et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3494—3498.
20. Fofanova O. V., Takamura N., Kinoshita E. et al. Rarity of PIT1 involvement in children from Russia with combined pituitary hormone deficiency. *Am J Med Genet* 1998; 7:360—365.
21. Geffner M. E. Panhypopituitarism in children. *Cancer Control* 2002; 9:212—222.
22. Hadzovic A., Nakas-Icindic E., Kucukalic-Selimovic E. et al. Growth hormone (GH): usage and abuse. *Bosn J Basic Med Sci* 2004; 4:66—70.
23. Hashimoto Y., Cisternino M., Cohen L. E. A novel nonsense mutation in the Pit-1 gene: evidence for a gene dosage effect. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1241—1247.
24. Juul A. Determination of IGF-I in the monitoring of growth hormone treatment with respect to efficacy of treatment and side effects: should potential risks of cardiovascular disease and cancer be considered? *Horm Res* 1999; 51:141—148.
25. Kriström B., Aronson A. S., Dahlgren J. et al. Growth hormone (GH) dosing during catch-up growth guided by individual responsiveness decreases growth response variability in prepubertal children with GH deficiency or idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:483—490.
26. Lazar L. Steroid Priming of GH Stimulation in the Peripubertal Age. Доступно в Интернете по адресу <http://www.eurospe.org/clinical/CPC%20Docs/Steroid%20Priming%20for%20GH%20stimulation%20tests.pdf>.
27. Mauras N., Attie K. M., Reiter E. O. et al. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicentral trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3653—3660.
28. Netchine I., Sobrier M. L., Krude H. et al. Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 2000; 25:182—186.
29. Ranke M. B. Growth hormone therapy in children: when to stop? *Horm Res* 1995; 43:122—125.

30. Ranke M. B. The KIGS Aetiology Classification System / In: Growth hormone Treatment in KIGS — 10 years' experience. — Heideberg, Leipzig: Barth, 1999; pp. 389—410.
31. Rosenbliim A. L., Almonte A. S., Brown M. R. et al. Clinical and biochemical phenotype of familial anterior hypopituitarism from mutation of the PROP1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:50—57.
32. Sandersen B., Rosenfeld M. G. Pit-1 determines cell types during development of the anterior pituitary gland. *J Biol Chem* 1994; 269:29335—29338.
33. Tauber M., Moulin P., Pienkowski C. et al. Growth hormone (GH) retasting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:352—356.
34. Valette-Kasic S., Enjalbert A., Brue T. Involvement of cell-specific transcription factors in pituitary development. *Topical Endocrinology* 2003; 21:6—12.
35. Westphal H. Genes that fashion the pituitary gland. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 197:45—46.
36. Wetterau L., Cohen P. Role of insulin-like growth factor monitoring in optimizing growth hormone therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13:1371—1376.
37. Wilton P. Adverse events during GH treatment: 10 years' experience in KIGS, a pharmacoepidemiological survey / In: Growth hormone Treatment in KIGS — 10 years' experience. — Heideberg, Leipzig: Barth, 1999; pp. 350—364.

Федеральные
клинические
рекомендации
(протоколы)
по ведению пациенток
с синдромом
Шерешевского—
Тернера

Список сокращений

АГ	— артериальная гипертония
АД	— артериальное давление
ВПС	— врожденные пороки сердца
ГР	— гормон роста
ИФР-1	— инсулиноподобный фактор роста 1
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛГРГ	— рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона
РКИ	— рандомизированные клинические исследования
СШТ	— синдром Шерешевского—Тернера
ТТГ	— тиреотропный гормон
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	— хорионический гонадотропин
ЭКГ	— электрокардиография

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1 и 2).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок
1—	Метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований «случай—контроль» либо когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований «случай—контроль» или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и со средней вероятностью наличия причинно-следственной связи
2+	Хорошо проведенные исследования «случай—контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью наличия причинно-следственной связи
2—	Исследования «случай—контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и со средней вероятностью наличия причинно-следственной связи
3	Неаналитические исследования (например: описание случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки качества рекомендаций

Сила	Описание
А	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов <i>Либо</i> группа доказательств, включающих результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов. <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов. Или доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2++
Д	Доказательства уровня 3 или 4. Или доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы надлежащей практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая надлежащая практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методов валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были в предварительной версии представлены для дискуссии на Конгрессе эндокринологов 20—22 мая 2013 г. (Москва) и на конференции детских эндокринологов 22—23 июня 2013 г. (Архангельск). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ФГБУ ЭНЦ, для того чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были проанализированы членами рабочей группы с целью удостовериться, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (A—D) приводится при изложении текста рекомендаций.

Этиология

Синдром Шерешевского—Тернера (СШТ) обусловлен полной или частичной моносомией по X-хромосоме, представленной во всех клетках организма или же в части клеток. Это заболевание встречается с частотой 1:2000—1:2500 новорожденных девочек. Связь данного синдрома с аномалиями одной X-хромосомы была установлена Ч. Фордом в 1959 г.

Хромосомные аномалии при синдроме Шерешевского—Тернера проявляются отсутствием одной из двух хромосом X, делецией части одной хромосомы X или транслокацией в пределах одной хромосомы X; возможны также различные мозаичные варианты, когда в некоторых клетках хромосомный набор сохранен. Только 1% эмбрионов с кариотипом 45XO развиваются до стадии плода, остальные не достигают 28 недель гестации; около 10% спонтанных абортс связано с моносомией по хромосоме X.

У некоторых пациенток возможны наличие полной хромосомы Y либо ее делеционных вариантов или мозаичность по хромосоме Y (вариант 45X/46XY клинически проявляется вирилизацией, отмечается сме-

шанная дисгенезия гонад, что является фактором риска гонадобластомы). Обычно с целью диагностики СШТ проводится исследование лимфоцитов крови, однако с его помощью невозможно выявить делеции и транслокации хромосом (D).

Использование флюоресцентной гибридизации *in situ* (метод FISH) позволяет выявить такие изменения кариотипа, как делеция или наличие изохромосомы, и в случае СШТ показывает, что полная моносомия 45X встречается только у 50—60% больных. На сегодняшний день установлено, что при СШТ не существует четкой корреляции между генотипом и фенотипом (D).

Клиническая картина заболевания

Клинические проявления СШТ чрезвычайно разнообразны, и степень их выраженности крайне вариабельна. К основным и наиболее постоянным клиническим проявлениям СШТ относятся задержка роста, первичный гипогонадизм и целый ряд врожденных аномалий: крыловидные складки шеи, низкий рост волос, птоз, эпикант, высокое готическое небо, ротированные ушные раковины. При данном заболевании может наблюдаться также целый ряд аномалий различных органов и систем.

Рост

Нарушение роста наблюдается в 95—100% случаев СШТ. Отставание в росте проявляется внутриутробной задержкой роста в пределах 1—1,5 SD (стандартного отклонения от среднего роста для данного возраста), низкой скоростью роста (менее -2 SD) начиная с 3 лет, отсутствием ростового скачка в пубертатном возрасте. Все это приводит к низкому конечному росту (в среднем на 20 см ниже среднего в популяции (D)).

При оценке роста девочек с СШТ используются специальные перцентильные таблицы и кривые роста (рис. 1).

В течение первых 3 лет жизни отмечается отставание костного возраста от хронологического. Затем примерно до 10 лет костный возраст увеличивается соответственно хронологическому. Однако после 10—12 лет снова отмечается задержка созревания скелета, что обусловлено дефицитом эстрогенов.

Недостаточность роста при СШТ обусловлена сочетанием скелетной дисплазии, хромосомных нарушений и внутриутробной задержки роста. Причиной низкорослости при СШТ, а также наблюдаемых при этом синдроме деформаций скелета (деформация Маделунга, вальгусная деформация локтевых суставов, микрогнатия, высокое небо, уко-

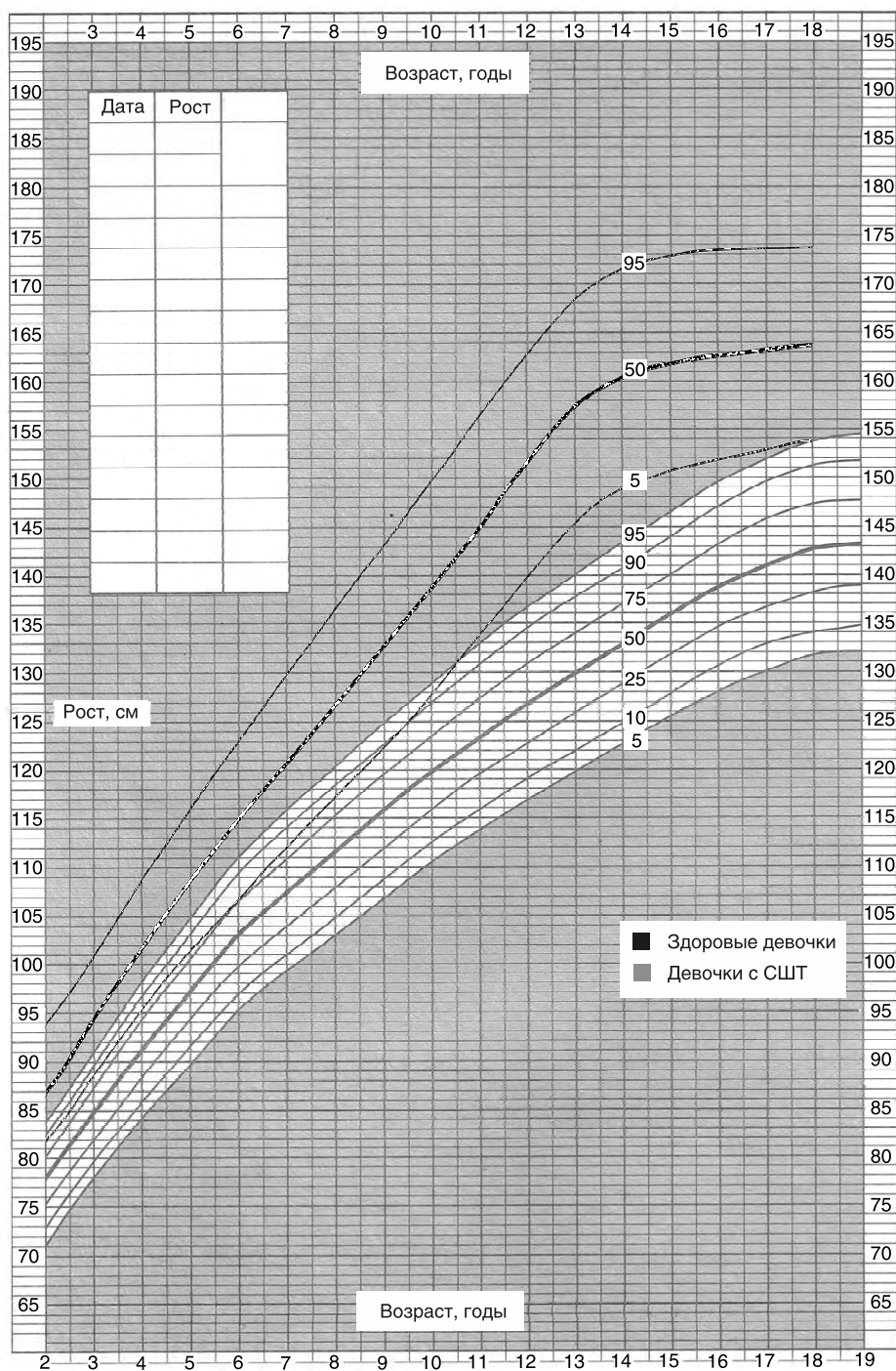


Рисунок 1. Перцентильные кривые роста для здоровых девочек и девочек с СШТ.

рочение конечностей и пястных костей) могут быть мутации гена *SHOX*.

По многочисленным данным, дефицит гормонов роста (ГР) не играет существенной роли в задержке роста при СШТ. Спонтанная и стимулированная секреция ГР у девочек с СШТ находится на нормальном (или незначительно сниженном) уровне вплоть до возраста, соответствующего наступлению пубертата.

Снижение секреции ГР у девочек с СШТ в возрасте должного, но не наступившего пубертата обусловлено гипоестрогенией и компенсируется при заместительной терапии низкими дозами эстрогенов (D).

Средняя величина конечного роста при СШТ варьирует в различных популяциях от 140 до 147 см. Влияние вариабельности кариотипа на конечный рост не доказано, однако есть данные о более благоприятном прогнозе в отношении роста при кариотипе с наличием изохромосомы X(i), или при мозаичном варианте 45,X/46,XX. Существенно влияют на показатель конечного роста детей с СШТ рост родителей пациенток (чем выше родители, тем лучше прогноз) и возможный спонтанный пубертат, способствующий быстрому ускорению созревания скелета.

Прогнозирование конечного роста

В настоящее время наиболее распространен способ, при котором рост отмечается на перцентильной кривой для больных СШТ и индивидуальная ростовая кривая продолжается соответственно графику до ожидаемого конечного роста. Наблюдения за больными СШТ показали, что этот способ достаточно надежен (D).

Нарушения деятельности репродуктивной системы

Для больных СШТ характерно отсутствие самостоятельного пубертатного развития, хотя у 30% девочек, преимущественно с мозаичным вариантом кариотипа, может отмечаться частичный пубертат, а у единичных пациенток возможна самостоятельная беременность (D).

Гипогонадизм при СШТ обусловлен первичной яичниковой недостаточностью. Вторичное оволосение спонтанно развивается у всех девочек с СШТ к 12—13 годам под влиянием надпочечниковых андрогенов, а отсутствие роста молочных желез, увеличения размеров матки и нормального развития влагалища обусловлено отсутствием выработки эстрогенов яичниками.

Кожа, дериваты

Для больных СШТ характерны многочисленные доброкачественные невусы, которые обычно появляются в возрасте 3—4 лет или позднее. Величина их различна: от малозаметных до крупных, выступающих над поверхностью кожи. Невусы имеют тенденцию к росту в

период пубертата. Их удаление имеет обычно лишь косметическое значение, при этом необходимо учитывать повышенный риск развития келоидных рубцов и сопоставлять это с необходимостью косметической коррекции. Иногда отмечается гипертрихоз, особенно на разгибательной поверхности предплечий. Возможно появление алопеции на волосистой части головы. Частым признаком при СШТ является витилиго.

Лимфатический отек кистей и стоп у новорожденного позволяет диагностировать СШТ уже в родильном доме. Лимфатический отек держится от нескольких дней до 2—3 лет. С возрастом лимфатические отеки чаще всего исчезают, однако при нагрузке (длительная ходьба, переохлаждение и др.) могут вновь появляться.

Появление лимфатических отеков связывают с аномалиями развития лимфатических сосудов — гипоплазией и аплазией поверхностных сосудов, а также с гипоплазией анастомозов, соединяющих поверхностные и глубокие лимфатические сосуды. В редких случаях требуется хирургическое вмешательство в виде ангиопластики. Однако хирургическое лечение применяется по особым показаниям, так как его эффективность на сегодняшний день не доказана. Есть предположения, что лимфатический отек является причиной таких характерных черт СШТ, как крыловидные складки шеи и изменения аорты.

Для СШТ характерна низкая линия роста волос на шее сзади. Иногда отмечается усиленный рост волос на теле, особенно на разгибательной поверхности предплечий. Отмечаются аномалии в строении ногтей: ногти на пальцах деформированы, они узкие и короткие, глубоко сидят на ногтевом ложе.

Область шеи

У больных СШТ, как правило, короткая, широкая шея. Классическим внешним признаком синдрома являются крыловидные складки на шее — *pterygium coli*, выраженность которых варьирует. Достаточно часто после косметической операции по удалению кожных складок образуются послеоперационные келоидные рубцы.

Грудная клетка

Характерна широкая грудная клетка с хорошо развитой мускулатурой. Соски втянуты, отмечается их гипертелоризм (широко посаженные соски, расположены ближе к боковой поверхности грудной клетки), возможно формирование воронкообразной (втянутой) грудной клетки.

Костная система

Аномалии в строении кистей выражаются в укорочении IV и V пальцев; особенно укорочены и расширены дистальные фаланги, отмечаются укорочение метакарпальных костей. Нередко V палец искривлен. Укорочение III—V пальцев может наблюдаться и на стопе.

Классическим признаком СШТ считается девиация локтевых суставов (*cubitus valgus*), при которой угол между осью плеча и осью предплечья составляет более 15 градусов. Это обусловлено нарушениями развития скелета, в частности лучевой и плечевой кости, участвующие в образовании локтевого сустава. Однако при рентгенографии аномалии строения костей локтевого сочленения выявляются редко. Типичны также искривления костей голени (*genu valgum*).

При рентгенографии часто обнаруживаются изменения в позвоночнике: сниженная высота первого шейного позвонка, изменения тел позвонков, характерные для болезни Шейермана и др. У 10% девочек с СШТ развивается сколиоз. Возможно, эти изменения связаны с дисплазией эпифизов; они могут усугублять низкорослость при СШТ. При данном синдроме повышен риск врожденной дисплазии тазобедренного сустава.

Микрогнатия обычно не имеет функционального значения. Однако в ряде случаев имеют место аномалии роста зубов, которые требуют вмешательства ортодонта.

В последние годы все больше сообщений о развитии остеопении и остеопороза у больных СШТ. Частота переломов у взрослых больных выше, чем у здоровых людей, причем половина из них происходит в местах, характерных для переломов при остеопорозе (запястье, позвоночник, шейка бедра).

Нарушения формирования костей возникают еще в детском возрасте и затрагивают преимущественно кортикальный слой. Дефицит кортикального слоя сочетается с медленным внутрикостным обменом. Остеопения в трабекулярных зонах развивается в середине или в конце пубертата и сохраняется во взрослом возрасте. У взрослых отмечают повышенный внутрикостный обмен.

Патогенез остеопороза при СШТ до конца не ясен. Это может быть прямым следствием отсутствия генетического материала X-хромосомы, в результате чего остеобласты, возможно, продуцируют дефектный матрикс. Эта гипотеза может быть подтверждена после картирования X-хромосомы.

Формированию остеопороза, несомненно, способствуют характерные для СШТ гормональные нарушения. Недостаток эстрогенов в пубертате не дает толчка эндоостальному росту кортикального слоя костей и вызывает нарушение построения трабекулярной части кости.

Кроме того, без возрастания уровня эстрогенов у больных с СШТ в пубертате не происходит активизации системы, включающей гормон роста (ГР) и инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1). Относительный недостаток ГР и ИФР-1 ведет к недостаточному костеобразованию, так как эти гормоны оказывают прямое действие на данный процесс.

Адекватная терапия половыми гормонами позволяет сделать остеопороз менее выраженным, чем при отсутствии лечения или при недостаточной либо нерегулярной терапии (D).

Наиболее полной коррекции остеопороза удастся достичь с помощью препаратов рекомбинантного ГР (pГР), начиная с препубертатного возраста. Такая терапия позволяет к концу пубертата добиться необходимого пика костной массы, который должен обеспечиваться экзогенным введением эстрогенов. Чтобы сохранить минеральную плотность кости, необходимо долговременное лечение взрослых больных эстрогенами и прогестинами (D).

Рекомендуется предпринимать дополнительные усилия для предотвращения остеопороза: обеспечивать достаточное поступление кальция в организм, поддерживать нормальный вес.

Сердечно-сосудистая система

В 30% случаев при СШТ отмечаются врожденные пороки сердца (ВПС), преимущественно левого отдела. Развитие ВПС связывают с нарушением формирования лимфатической системы. Чаще всего встречаются коарктация аорты (30% случаев) и бicuspidальный аортальный клапан (30—50%), менее чем в 5% случаев встречается дилатация корня аорты. Своевременное выявление и при необходимости хирургическая коррекция врожденных пороков сердца и аорты предупреждает развитие осложнений, угрожающих жизни пациенток.

В остальных случаях отмечаются функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы — артериальная гипертензия, пролапс митрального клапана. Дилатация корня аорты, возникающая на фоне коарктации аорты и других пороков сердца, в результате реконструктивных операций, особенно в сочетании с артериальной гипертензией — очень опасное состояние, которое может привести к разрыву аорты. Данная патология вызывает у больных повышение артериального давления (АД). Своевременное выявление и при необходимости хирургическая коррекция коарктации аорты предупреждает развитие осложнений, угрожающих жизни пациентки.

Артериальная гипертензия (АГ) часто сопутствует СШТ даже при отсутствии пороков сердечно-сосудистой системы или патологии почек. Причинами АГ при СШТ могут быть ожирение, сахарный диабет 2 ти-

па, лимфедема, повышение активности ренина плазмы. Поэтому у больных СШТ необходим систематический контроль АД. Поддержание нормального веса является важной мерой профилактики и лечения артериальной гипертензии (D).

Орган зрения

Функционально незначимые особенности строения век включают в себя наличие «третьего века» (эпиканта), а также незначительное опущение века (птоз) и косоглазие (страбизм). Часто встречаются нарушения зрения в виде гиперметропии и амблиопии, которые, как правило, поддаются коррекции с помощью очков или контактных линз (D).

Орган слуха

Аномалии строения ушных раковин иногда представляют косметическую проблему и требуют помощи косметических хирургов. Среди девочек с СШТ с высокой частотой по сравнению со здоровыми детьми встречаются средние отиты, манифестация которых приходится на возраст от 1 до 6 лет (пик — в 3 года). Вероятно, это связано с аномалиями строения и расположения евстахиевой трубы, что приводит к нарушенной вентиляции среднего уха. Высока опасность осложнений в виде мастоидита и холестеатомы. Тактика лечения инфекционных отитов при этом синдроме должна быть максимально агрессивной, чтобы избежать последующих осложнений.

Характерны также нарушения слуха в виде прогрессирующей нейросенсорной или кондуктивной тугоухости, которая может появиться с 6-летнего возраста. Чаще снижение слуха наблюдается у взрослых с СШТ после 35 лет (в 15% случаев — выраженное, у 60% наблюдаются небольшие отклонения). Эта особенность требует особого постоянного внимания врача и своевременной коррекции. Нарушение слуха у ребенка влечет за собой отставание в психомоторном развитии (развитии речи и интеллекта).

Нарушения речи возможны даже при отсутствии нарушений слуха: чаще всего это носовой или высокий оттенок голоса, обусловленный строением речевого аппарата (высокое «готическое небо») (D).

Почки и мочевыделительная система

Пороки мочевыделительной системы при СШТ — довольно частое явление, они встречаются в 40—59% случаев. Обычно они затрагивают почки, мочеточники или кровеносные сосуды почек. Наиболее типична для СШТ подковообразная почка, при которой две почки срастают-

ся, обычно нижними полюсами. Другие варианты пороков развития включают одно- или двустороннюю гипоплазию почек, удвоение лоханки и мочеточников, изменение числа почечных вен или артерий, их нетипичное расположение (D).

Часто эти пороки развития не ведут к ухудшению функционирования мочевыделительной системы, но могут вызывать артериальную гипертензию, способствовать развитию инфекций мочевыводящих путей.

Умственное развитие и обучаемость. Психологические проблемы

Уровень умственного развития у больных СШТ не отличается от уровня умственного развития в среднем по населению. Исключение составляет очень малое число пациенток с кольцевой X-хромосомой, у которых возможна выраженная умственная отсталость.

Ряд исследователей отмечают возможность появления при этом заболевании специфических психологических проблем. Так, у некоторых больных при выполнении тестов на коэффициент умственного развития (IQ) показатели невербальной части тестов были ниже среднего.

В процессе обучения девочек с СШТ выявляется достаточная усидчивость, однако возникают трудности, связанные с абстрактным мышлением (затруднения при обучении математике), проблемы с концентрацией внимания.

Ведущее место в психическом состоянии больных занимает симптомо-комплекс психического инфантилизма. Они внушаемы, упрямы, предпочитают играть с младшими детьми. Нередко у больных проявляются интерес к бытовым вопросам, расчетливость, бережливость. Характерным для всех пациенток является эйфорический фон настроения.

Проблемы с половой идентификацией возникают крайне редко. При психологическом обследовании поведение больных с СШТ расценивают как типично женское, однако отмечают меньшую энергичность и физическую активность. Есть сообщения об эмоциональной инертности и большей устойчивости к стрессовым ситуациям.

Другая часть психологических проблем и поведенческих нарушений связана с особенностями внешнего вида больных и подобна проблемам, возникающим при других типах низкорослости и задержки полового развития. Часто такой ребенок оказывается в изоляции от сверстников, имеет мало друзей или не имеет их вовсе. В подростковом возрасте такие девочки позже вступают в гетеросексуальные отношения, и в дальнейшем у взрослых сексуальная активность ниже, чем у здоровых людей (D).

Диагностика

Пrenатальная диагностика

Чаще всего выявление СШТ во внутриутробном периоде является случайной находкой, когда исследование кариотипа плода проводится по какой-либо другой причине (возраст матери и др.). Важно отметить, что в случае СШТ возраст матери сам по себе не является фактором риска. Поводом для изучения кариотипа могут служить обнаруженные при ультразвуковом исследовании плода характерные признаки СШТ: кистозная гигрома, коарктация аорты, аномалии строения левых отделов сердца, брахицефалия, аномалии строения почек, многоводие, маловодие, внутриутробная задержка развития плода. Нарушения гормонального статуса матери по трем или четырем показателям при скрининговом исследовании (альфа-фетопротеин, ХГЧ, ингибин А, эстриол) также дают основание предположить наличие СШТ у плода. Однако единственным методом диагностики, дающим достоверные результаты, является исследование кариотипа. Более того, в случае пренатально установленного диагноза кариотипирование следует обязательно повторить после рождения (D).

Плод с кариотипом 45,X с высокой вероятностью подвергается спонтанному аборту. Однако плод с таким кариотипом даже при наличии характерных изменений при ультразвуковом исследовании может оказаться жизнеспособным.

В большинстве случаев после пренатально установленного диагноза СШТ предпочтение отдается прерыванию беременности. Поэтому очень важно при пренатальном генетическом консультировании учитывать расхождения между цитогенетической картиной и характером клинических проявлений, что определяет сложность прогнозирования фенотипа будущего ребенка на основании кариотипирования. Так, при клеточном мозаицизме, когда кариотип представлен в виде 45,X/46,XX или 45,X/46,XU, клинические проявления могут вообще отсутствовать. В таких случаях невозможно прогнозировать наличие в будущем или степень выраженности низкорослости и полового инфантилизма.

Врачи, осуществляющие пре- и постнатальное консультирование, должны быть хорошо осведомлены о возможных вариантах прогноза, осложнениях, качестве жизни пациентки с СШТ, а также быть в курсе последних достижений в лечении этого заболевания. Пренатальное консультирование включает в себя беседу с будущими родителями о вариативности соматических аномалий, высокой вероятности низкорослости и гонадной недостаточности, а также о возможности их коррекции. Необходимо подчеркнуть, что пациентки, страдающие СШТ, могут стать здоровыми и полноценными членами общества.

Постнатальная диагностика

У всех девочек с характерными признаками нарушения эмбрионального развития (стигмами дисэмбриогенеза) необходимо проводить кариотипирование. Обычно с этой целью исследуют лимфоциты крови. Во избежание возможной ошибки при мозаичной форме моносомии необходимо брать для исследования достаточное количество клеток. При выраженных клинических проявлениях и отсутствии изменений при исследовании хромосомного набора в лимфоцитах следует повторить кариотипирование, используя другие клетки (например, фибробласты) (D).

При наличии признаков вирилизации или обнаружении неопознанных участков половой хромосомы (X или Y) необходимо провести исследование на предмет наличия генетического материала Y-хромосомы (ДНК-гибридизация или флюоресцентная гибридизация *in situ* с использованием Y-центромеры и др). Иногда возникает необходимость исследования на наличие материала из Y-хромосомы в различных тканях. В этих случаях проводится исследование на наличие гена *SRY*. Однако выявление гена *SRY*, который отвечает за половую дифференцировку, само по себе не является достоверным маркером развития гонадобластомы. Поэтому нет необходимости в тотальном скрининге пациенток с СШТ на наличие этого гена.

Наличие Y-хромосомы или ее участка является фактором риска развития гонадобластомы. Ранее предполагали, что риск развития гонадобластомы при СШТ составляет около 30%. Основываясь на данных последних клинических исследований, риск развития гонадобластомы считают несколько ниже ранее опубликованного, он составляет 7—10%. Однако при ведении таких пациенток по-прежнему предпочтительно проведение превентивной гонадэктомии. При отказе пациентки или ее родителей от проведения гонадэктомии необходимо тщательное наблюдение с проведением регулярного контрольного влагалищного УЗИ, включая доплеровское исследование. Показания к кариотипированию представлены в табл. 3 (D).

Таблица 3. Показания к кариотипированию

Внутриутробно	Обнаруженные при ультразвуковом исследовании плода: коарктация аорты, аномалии строения левых отделов сердца, брахицефалия, аномалии строения почек, многоводие, маловодие, внутриутробная задержка развития плода. Нарушения гормонального статуса матери по трем или четырем показателям (альфа-фетопротеин, ХГЧ, ингибин А, эстриол)
Новорожденные	Лимфатический отек стоп или кистей при рождении, малый рост относительно срока гестации. Особенности фенотипа, такие как кожные складки на шее, низкий рост волос, микрогнатия, низко посаженные ушные раковины и др. Врожденные пороки развития: коарктация аорты, аномалии левых отделов сердца и др.

Таблица 3 (окончание). Показания к кариотипированию

Детство	Особенности фенотипа; задержка роста неясного генеза; патология сердечно-сосудистой системы и другие пороки развития, характерные для СШТ
Пубертатный возраст	Особенности фенотипа; низкий рост, отсутствие вторичных половых признаков, первичная или вторичная аменорея на фоне резко повышенного уровня гонадотропных гормонов, отсутствие яичников и недоразвитие матки по данным УЗИ

Гормональные изменения при СШТ

Гонадотропная функция

Первичная овариальная недостаточность при СШТ сопровождается соответствующей реакцией гипоталамо-гипофизарной системы. В норме отрицательная обратная связь между гипоталамо-гипофизарной системой и гонадами функционирует у плода и в первые месяцы постнатальной жизни.

Повышение уровня гонадотропных гормонов, особенно фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), у девочек с СШТ отмечается уже в первые недели жизни и сохраняется в течение полутора-двух лет. С 2 до 5—6 лет отмечается снижение уровня гонадотропинов, что связано с активацией центрального механизма, подавляющего импульсную секрецию гонадолиберина (рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона, ЛГРГ) независимо от уровня половых гормонов. С 5—6 лет уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ вновь повышаются и возрастают в 10 раз в пубертатный период. Терапия эстрогенами лишь частично способна снизить уровень гонадотропных гормонов (D).

В редких случаях у девочек с СШТ может сохраняться овариальная функция. Спонтанный пубертат при СШТ в большинстве случаев не является полным и не приводит к нормальному и длительному функционированию яичников, однако известны случаи спонтанных, в т. ч. повторных беременностей и родов у женщин с СШТ. У таких больных уровень гонадотропных гормонов может быть нормальным или немного повышенным, однако климактерические изменения у них наступают значительно раньше, чем у здоровых женщин. При этом происходит повышение уровня гонадотропинов.

Соматотропная функция

Исследование стимулированной секреции ГР (пробы с клофелином, инсулином и др.) продемонстрировало адекватный либо близкий к нормальным показателям выброс ГР в ответ на стимуляцию. Снижение секреции ГР у девочек с СШТ в возрасте должного, но не наступивше-

го пубертата обусловлено гипоестрогенией и компенсируется при заместительной терапии низкими дозами эстрогенов (D).

У девочек с СШТ обнаружен сниженный уровень ИФР-1, который необходим для осуществления периферического эффекта ГР. Показано, что терапия низкими дозами эстрогенов увеличивает уровень ИФР-1 в крови здоровых девочек, тогда как высокие дозы эстрогенов, напротив, снижают его.

Ранее предполагалось наличие при СШТ частичной резистентности к ГР и ИФР-1. Однако это требует дальнейшего изучения.

Тиреотропная функция

При СШТ отмечается повышение частоты таких заболеваний, как тиреоидит Хашимото, гипотиреоз, гипертиреоз. Антитела к тканям щитовидной железы находят у 60% детей с СШТ, однако клинические проявления заболевания встречаются гораздо реже (гипотиреоз в 4% случаев). При наличии изо-Х-хромосомы риск аутоиммунного поражения щитовидной железы повышается (D).

Дифференциальный диагноз

Отдельные симптомы СШТ могут встречаться при множестве различных состояний и заболеваний, но оценка клинической картины в целом обычно помогает правильно установить диагноз.

Однако существует наследственное заболевание, симптомы которого сходны с симптомами СШТ. Это заболевание носит название синдрома Нунан по имени автора, впервые его описавшей.

Синдром Нунан — заболевание, для которого характерны фенотипические черты СШТ при нормальном наборе половых хромосом. Частота встречаемости синдрома достигает 1:8000 новорожденных обоего пола. Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования или встречается спорадически и обусловлено экспрессией патологического гена, локализованного на длинном плече 12-й хромосомы.

Низкорослость — типичный для данного заболевания признак, и конечный рост пациентов не достигает 3-й перцентили. Половая и репродуктивная функция у женщин страдает незначительно, хотя пубертат, как правило, задержан. У мальчиков часто имеется крипторхизм, гипоплазия яичек. В пубертатном возрасте выявляется первичный гипогонадизм. У большинства взрослых мужчин фертильность нарушена. Все пациенты с синдромом Нунан имеют выраженные стигмы дисэмбриогенеза. Типичны лицевые аномалии: птоз, низкое расположение глазных яблок, антимонголоидный разрез глаз.

Возможны и другие тернероподобные изменения: аномалии грудины, укорочение и крыловидные складки шеи. Наиболее серьезными

проявлениями синдрома Нунан являются кардиоваскулярные нарушения, но в отличие от СШТ поражаются правые отделы сердца. Дифференциальная диагностика с СШТ основана на определении кариотипа.

Конечный рост мальчиков составляет около 160,0—162,0 см, девочек — 150—152 см. У 50% пациентов отмечается задержка умственного развития. Секретция гормона роста не нарушена

В табл. 4 приводятся основные дифференциально-диагностические признаки, отличающие СШТ от синдрома Нунан (D).

Таблица 4. Дифференциально-диагностические отличия синдрома Шерешевского—Тернера и синдрома Нунан

Признак	Синдром Шерешевского—Тернера	Синдром Нунан
Внешний вид	Типичный для синдрома Шерешевского—Тернера	Очень похож на синдром Шерешевского—Тернера
Пороки сердца	Пороки левых отделов сердца, стеноз аорты	Пороки правых отделов сердца, стеноз легочной артерии
Умственное развитие	Обычно нормальное	Нарушено у 40% больных
Длина тела при рождении	Меньше нормы	Нормальная
Конечный рост	Снижен	Снижен в 50% случаев
Гонады	Дисгенезия гонад	Обычно нормальные
Пол	Женский	Мужской и женский
Кариотип	Изменен (45,X или другие варианты)	Нормальный

Обследование больных с СШТ

Клиническое разнообразие симптомов, характерных для СШТ, требует интеграции врачей различных специальностей с целью максимального улучшения качества жизни больных.

Первичное обследование

На основании жалоб, данных анамнеза, типичной симптоматики можно предположить наличие у данной больной СШТ. Однако диагноз можно считать установленным только по результатам *кариотипирования* (см. выше) (D).

При впервые выявленном диагнозе проводится обследование, направленное на оценку степени выраженности аномалий, характерных для данного заболевания.

Антропометрия

Рост

Для каждого ребенка с СШТ после измерения роста создается индивидуальная кривая роста (на основе специальных перцентильных кривых для больных СШТ). На нее наносятся все имеющиеся показатели роста по годам с момента рождения.

Вес

Нужно обратить внимание на вес пациентки, в случае наличия избыточного веса назначить соответствующую диету.

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства позволяет выявить аномалии развития внутренних органов (почки, печень, селезенка), гипоплазию или аплазию яичников.

Рентгенологическое исследование

Определение костного возраста

Исследование костного возраста имеет важное значение для комплексной оценки роста и прогноза конечного роста. Для определения костного возраста в последние годы все большее предпочтение отдается методу Грейлиха—Пайла (Greulich & Pyle, 1959). Оценка ведется по рентгенограмме левой кисти больной с лучезапястным суставом. Определение костного возраста производится по атласу путем сопоставления с фотографиями и описаниями рентгенограмм, которые в определенные возрастные периоды различаются не только количеством ядер окостенения, но и их размерами и взаимным расположением. У больных с СШТ разница между паспортным и костным возрастом составляет 1—2 года.

Рентгенологическое исследование костей скелета

Рентгенологическое исследование костей скелета необходимо проводить только в случае наличия соответствующих симптомов, указывающих на аномалии скелета. У девочек с СШТ повышен риск врожденной дисплазии тазобедренного сустава, у 10% девочек в подростковом возрасте развивается сколиоз.

Гормональные исследования

Оценка секреции ГР

Гормональная диагностика дефицита ГР проводится только у тех больных СШТ, рост которых оказывается ниже 5-перцентильной кривой для девочек с СШТ. При этом однократное определение уровня ГР в крови не имеет диагностического значения, т. к. эпизодический характер секреции ГР не исключает возможности получения его крайне низких базальных значений даже у здоровых детей. В связи с этим используются стимуляционные пробы и определение ИФР-1 в сыворотке.

В клинической практике наиболее часто применяются пробы с инсулином, клофелином, L-допа (табл. 5).

Соматотропная недостаточность диагностируется, если уровень ГР при максимальном выбросе на фоне стимуляции составляет менее 10 нг/мл.

Все стимуляционные пробы проводятся утром натощак. Перед проведением пробы в вену устанавливают иглу-бабочку или катетер. Периодичность забора проб крови в минутах при различных тестах различна (табл. 5).

Таблица 5. Стимуляционные пробы на ГР

Проба	Доза и метод введения препарата	Время забора проб крови, мин	Побочные эффекты
Инсулин (короткого действия)	0,1 ЕД/кг, в/в струйно	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	Гипогликемия
Клофелин (клонидин)	0,15 мг/м ² , внутрь	0, 30, 60, 90, 120	Снижение АД, сонливость, брадикардия
L-допа (леводофа)	Внутрь 125 мг, если вес < 15 кг 250 мг, если вес от 15 до 35 кг 500 мг, если вес > 35 кг	0, 45, 60, 90, 120, 150	Рвота, тошнота, головная боль

Проба с инсулином должна проводиться с большой осторожностью в стационаре, в присутствии врача. Противопоказаниями для ее проведения являются низкий уровень глюкозы в крови натощак (менее 3,0 ммоль/л), надпочечниковая недостаточность с низким 8-часовым уровнем кортизола в крови (менее 140 нмоль/л), а также наличие в анамнезе у ребенка эпилепсии.

Инсулин короткого действия вводят в/в в дозе 0,1 Ед/кг. Забор венозной крови производят до введения инсулина и затем через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин. В каждом образце определяют уровень ГР.

Главное условие пробы состоит в обязательном снижении уровня глюкозы крови на 50% и более по сравнению с базальным уровнем

(или ниже 2,2 ммоль/л). Наибольшее падение уровня глюкозы отмечается обычно через 15—30 мин после введения инсулина. В это время отмечаются симптомы гипогликемии (потливость, тахикардия, чувство голода, слабость). При появлении симптомов тяжелой гипогликемии (помрачение сознания, судороги) пробу немедленно прерывают в/в введением 40% глюкозы (5—10 мл).

Проба с клофелином ведет к снижению АД, появлению вялости, брадикардии. В связи с этим необходим мониторинг АД и частоты сердечных сокращений при каждом заборе крови и как минимум в течение 3 ч после введения клофелина. В случае значительного снижения АД после пробы вводится кофеин п/к или гидрокортизон в/м в соответствующих возрасту дозах.

Определение уровня тиреоидных гормонов

Оценивается уровень ТТГ и свободного Т₄, так как у 10—30% пациенток с СШТ развивается гипотиреоз.

Определение уровней ЛГ и ФСГ

Уровни ЛГ и ФСГ определяются в 13—14 лет перед началом заместительной терапии эстрогенами, чтобы исключить начало развития самостоятельного пубертата.

Контроль уровня глюкозы крови

В детском возрасте нарушение толерантности к глюкозе у больных с СШТ встречается нечасто. Контроль уровня глюкозы, стандартный тест на толерантность к глюкозе необходимы у больных с ожирением, перед терапией гормоном роста, оксандролоном.

Консультация кардиолога и обследование сердечно-сосудистой системы

До 60% пациенток с СШТ имеют патологию сердечно-сосудистой системы. В 30% случаев встречаются врожденные пороки сердца и крупных сосудов, среди которых преобладают коарктация аорты и порок бикуспидального клапана. В остальных случаях отмечаются функциональные нарушения — артериальная гипертензия, пролапс митрального клапана. Проводится измерение АД на руках и ногах, аускультация сердца, рентгенография грудной клетки, ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца и сосудов. При зафиксированном повышении АД проводится суточный мониторинг АД.

Консультация гинеколога

Проводится у пациенток старше 13—14 лет, перед началом терапии эстрогенами.

Консультация окулиста с определением остроты зрения

У больных СШТ часто наблюдаются птоз, эпикант и страбизм, а также нарушения зрения в виде амблиопии и гиперметропии.

Консультация отоларинголога с определением остроты слуха

При СШТ у 30—50% больных имеются нарушения слуха в виде прогрессирующей нейросенсорной или кондуктивной тугоухости.

Консультация ортодонта

Проводится в возрасте 8—10 лет: маленькая нижняя челюсть и ретрогнатизм могут вести к неполному смыканию зубов и другим аномалиям зубного ряда.

Консультация психолога

При первом посещении психолог должен помочь пациентке и ее семье справиться с известием о наличии хромосомной аномалии и ее возможных последствиях. В дальнейшем консультация психолога необходима для предотвращения характерных для СШТ психологических проблем, связанных с низким ростом, особенностями внешности и задержкой полового развития.

Консультации врачей других специальностей (нефролога, ортопеда, логопеда, пластического хирурга и т. д.) проводятся при необходимости, в зависимости от выявленных заболеваний и пороков развития. Проводятся также стандартные клинико-лабораторные исследования.

Генетическое консультирование девушек с СШТ и их родителей

Вероятность появления в семье второго ребенка с СШТ высока при наличии у одного из родителей транслокации X-хромосомы, в остальных случаях она такая же, как по населению в целом.

Повсеместное внедрение методов экстракорпорального оплодотворения позволяет женщине с СШТ вынашивать беременность и рожать (экстракорпоральное оплодотворение удается произвести у 50—60% женщин с СШТ, обратившихся в специализированные центры). Для девочек, имеющих спонтанный, но кратковременный период овариальной активности, возможна криоконсервация ооцитов с последующим их оплодотворением и внедрением в эндометрий пациентки, желающей иметь ребенка.

Вероятность рождения больного ребенка у женщины с СШТ выше, чем у здоровых женщин, и зависит от конкретного варианта хромосомной аномалии. Высока вероятность рождения ребенка с синдромом

Дауна, spina bifida, пороками сердца. В подобных случаях необходимо предварительное генетическое тестирование эмбриона.

Лечение

Основными задачами при лечении больных с СШТ в детском и подростковом возрасте являются следующие:

- увеличение конечного роста;
- формирование вторичных половых признаков и установление регулярного менструального цикла;
- коррекция пороков развития, лечение сопутствующих заболеваний;
- профилактика остеопороза.

Лечение низкорослости при СШТ препаратами рекомбинантного ГР

На сегодняшний день лечение низкорослости при СШТ включает в себя применение гормона роста, полученного с использованием технологии рекомбинантной ДНК (рГР). СШТ является наиболее частым показанием к терапии рГР (по данным международного исследования KIGS, проведенного в 1996 г., около 15% пациентов, нуждающихся в терапии рГР, — девочки с СШТ). В России в настоящее время зарегистрированы препараты рГР, выпускаемые несколькими компаниями: Нордитропин (Novo Nordisk), Генотропин (Pfizer), Хуматроп (Eli Lilly), Сайзен (Merck Serono), Растан (УфаВита). Опыт применения рГР в международной практике за последние 15 лет позволяет считать этот вид терапии методом выбора для лечения низкорослости при СШТ.

В настоящее время у девочек с СШТ рекомендуется следующая схема терапии рГР: ежедневное п/к введение в вечерние часы (20.00—22.00) в дозе 0,05 мг/кг/сут. Терапию прекращают, когда костный возраст пациентки становится равен 15 годам, а скорость роста падает до 2 см/год.

Целью лечения рГР при СШТ является стимуляция роста сверх генетического потенциала. Чем продолжительнее лечение в препубертатный период, тем выше конечный рост. Отмечаются индивидуальные отличия в чувствительности к стимулирующей рост терапии, зависящие от таких факторов, как степень отставания в росте на момент начала терапии, целевой рост (основанный на показателях роста родителей), возраст на момент начала терапии, длительность терапии. Данные многочисленных исследований показывают, что назначение рГР вызывает ускорение роста и значительно улучшает ростовой прогноз. При длительной терапии в течение первого года наблюдалось увеличение скорости роста в среднем до 7 см/год, в течение 2-го года — почти на 6 см/год и в течение 3-го года — на 5 см/год, что по-прежнему боль-

ше, чем у больных без лечения. Конечная прибавка в росте, определяемая как разница между конечным ростом и прогнозируемым ростом до начала терапии, по данным разных авторов, составляет от 3,5 до 9 см, а индивидуальные показатели — от 4,7 до 21 см. При своевременно начатом лечении и правильно подобранных дозах ГР, использовании оптимизированной терапии эстрогенами удастся достоверно увеличить конечный рост до достижения 5-й перцентиля популяции здоровых женщин. При проведении стимулирующей рост терапии необходимо каждые 6 мес наблюдаться у педиатра-эндокринолога (D).

Индукция пубертата

Целью заместительной терапии эстрогенами является максимально полная имитация нормального полового развития. У здоровых девочек начало развития молочных желез (телархе) наступает в возрасте $10,5 \pm 2$ года. Процесс полового созревания начинается с телархе, завершается первой менструальной реакцией (менархе) и продолжается около 2,5 года. Процесс полового развития оценивается по стадиям развития молочных желез по Таннеру и ультразвуковой картине изменений матки и яичников. Прежде чем начинать терапию эстрогенами, необходимо оценить уровень гонадотропных гормонов, чтобы убедиться в отсутствии возможного спонтанного пубертата. Высокие уровни гонадотропинов позволяют назначать заместительную терапию эстрогенами. В случае нормальных уровней ЛГ и ФСГ необходимо ультразвуковое исследование матки и яичников. При этом нужно учитывать дозозависимое (в низких дозах стимулирующее, а в высоких — тормозящее) действие эстрогенов на созревание скелета. На данный момент представляется нецелесообразным откладывать индукцию пубертата, так как это негативно влияет на психосоциальное становление, а также на костную систему и другие аспекты здоровья пациенток. Низкие дозы эстрогенов могут применяться с 12 лет. Установлено, что заместительная терапия эстрадиолом с 12 лет не оказывает негативного влияния на конечный рост пациенток при лечении рГР. Кроме пероральных форм могут быть использованы трансдермальные формы эстрогенов, а также депо-формы как более физиологичная альтернатива. Начальная доза эстрадиола составляет 1/10 (0,2 мг) или 1/8 (0,25 мг) от взрослой дозы (2 мг), с постепенным увеличением дозы в течение 2 лет (D).

Затем переходят на дозы для молодых женщин (2 мг/сут эстрадиола внутрь, 0,1 мг/сут трансдермального эстрадиола или 2,5 мг/мес эстрадиола дипропионата для в/м введения). Для нормального развития матки и молочных желез считается целесообразным дополнительное назначение прогестерона не ранее чем через 2 года от начала терапии эстрогенами. Синтетические оральные контрацептивы не рекомендо-

ваны, так как они содержат высокие дозы синтетических эстрогенов, а синтетические прогестины препятствуют нормальному развитию половых органов (D).

Коррекция внешних аномалий

Проводится только в случае значимого косметического дефекта (крыловидные складки шеи) или при нарушении функции органа (например, выраженный птоз). При этом нужно помнить о предрасположенности к образованию келоидных рубцов при СШТ.

Некоторые девочки с СШТ склонны к развитию ожирения. Больные СШТ находятся в группе риска АГ и сахарного диабета, а ожирение повышает вероятность развития этих заболеваний. К тому же избыточный вес в сочетании с низким ростом и диспластичными чертами лица и фигуры может создавать дополнительные психологические трудности. Поэтому необходимо корректировать привычки питания и вести активный образ жизни. При необходимости у пациенток с СШТ проводятся коррекция АД, углеводного обмена, тиреоидного статуса, лечение инфекций мочевыводящих путей, активное лечение средних отитов и др.

В профилактике остеопороза важную роль играют длительное лечение рГР и заместительная терапия половыми гормонами, что улучшает прогноз в отношении плотности кости и возможного развития остеопении. Кроме того, для лучшего сохранения костной ткани возможно профилактическое назначение кальция курсами (с 10 лет — 1000 мг/сут, с 11 лет — 1200 мг/сут).

Ведение пациенток с СШТ в педиатрической практике

Схема наблюдения за пациенткой с синдромом Шерешевского—Тернера (D)

Наблюдение эндокринолога: 1 раз в 6 месяцев.

Антропометрия, внесение данных в индивидуальную карту роста, контроль веса: 1 раз в 6 месяцев.

Контроль скорости роста: 1 раз в 12 месяцев.

Определение костного возраста: 1 раз в 12 месяцев (на фоне терапии).

Ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства: 1 раз в 3 года.

Ультразвуковое исследование малого таза: в 12 лет перед началом терапии эстрогенами. Если уровень гонадотропинов не повышен, возможно самостоятельное начало пубертата; в этом случае необходимо ультразвуковое исследование состояния гонад.

Контроль артериального давления на руках и ногах: 1 раз в 6 месяцев при отсутствии повышения АД; в случае повышения АД необходимы суточный мониторинг АД и ведение больной совместно с кардиологом.

Эхокардиография: повторить в подростковом возрасте, при наличии изменений — ведение больной совместно с кардиологом.

Контроль уровня глюкозы крови: 1 раз в 2 месяца при лечении гормоном роста, 1 раз в 6 месяцев без лечения.

Стандартный тест на толерантность к глюкозе: перед началом лечения гормоном роста.

Контроль уровня T_4 , ТТГ: 1 раз в год.

Определение уровней ЛГ, ФСГ: в 12 лет перед началом терапии эстрогенами.

Общий анализ крови, мочи: 1 раз в 12 месяцев.

Биохимический анализ крови (креатинин, трансаминазы, электролиты, щелочная фосфатаза): 1 раз в 6 месяцев при лечении гормоном роста, 1 раз в год при лечении только эстрогенами.

Консультация отоларинголога с определением остроты слуха: 1 раз в 12—24 месяца.

Наблюдение кардиолога, нефролога, ортодонта, ортопеда, отоларинголога и других врачей-специалистов: в зависимости от имеющихся заболеваний и пороков развития.

Наблюдение психолога: в зависимости от рекомендаций психолога. Обязательно в пубертатный период. Психотерапевтическое лечение должно быть направлено на коррекцию самооценки, поощрение пациентов к проявлению социальной активности, коррекцию трудностей с обучением. Особое внимание должно быть уделено планированию карьеры, подготовке к самостоятельной жизни с учетом всех имеющихся нарушений здоровья и информации о трудностях в обучении.

Коррекция внешних аномалий развития: проводится только в случае значимого косметического дефекта (крыловидные складки шеи) или при нарушении функции органа (например, выраженный птоз). Хирургическое вмешательство производится специалистами. При отсутствии функциональных нарушений по возможности следует воздерживаться от хирургического вмешательства, поскольку устранение косметического дефекта может привести к нарушению функции после операции. Это относится к коррекции как внешних аномалий, так и пороков внутренних органов. Нужно помнить о предрасположенности к образованию келоидных рубцов при синдроме Шерешевского—Тернера.

Профилактика и лечение ожирения: родители девочек с СШТ должны быть предупреждены о возможном развитии у детей ожирения и информированы о том, как формировать у них правильное пищевое поведение и привычку к физическим упражнениям.

Ведение взрослых пациенток с СШТ

У взрослых пациенток с СШТ высок риск развития различных заболеваний, поэтому они должны находиться под пристальным наблюдением врачей всю жизнь. Своевременное медицинское вмешательство снижает риск ранней заболеваемости и смертности и улучшает качество жизни больной.

Основной причиной повышения смертности при СШТ являются сердечно-сосудистые патологии, в частности дилатация и разрыв аорты; второй по значимости причиной — злокачественные новообразования.

Схема наблюдения за взрослыми пациентками с СШТ приведена в табл. 6.

Таблица 6. Схема наблюдения за взрослыми пациентками с синдромом Шерешевского—Тернера

Наблюдение эндокринолога	1 раз в 6 месяцев
Контроль веса, пальпация молочных желез	1 раз в 6 месяцев
Ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства	1 раз в 2—3 года
Контроль артериального давления, аускультация сердца	1 раз в 6 мес, при необходимости — чаще
Эхокардиография	1 раз в 3—5 лет
Контроль уровня глюкозы крови	1 раз в 6 месяцев при отсутствии патологии
Стандартный тест на толерантность к глюкозе	1 раз в год
Контроль уровня свободного Т ₄ , ТТГ	1 раз в 2 года
Биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, АМК, глюкозы, липидного профиля, печеночных трансаминаз	1 раз в 2 года
Общий анализ крови, мочи	1 раз в год, чаще — при наличии пороков мочевыделительной системы
Консультация гинеколога	1 раз в год
Консультация отоларинголога с определением остроты слуха	1 раз в 3—5 лет
Наблюдение у кардиолога, нефролога, отоларинголога и других врачей-специалистов	По показаниям
Денситометрия костей	В первое посещение взрослого эндокринолога или терапевта, затем через 5 лет, если нет уменьшения костной плотности. Последующее измерение после 50 лет
Наблюдение у психолога	По показаниям
Полное медицинское обследование с особенно тщательным поиском патологии сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы, генетическое консультирование	Перед запланированной беременностью

Имитация работы нормальных яичников осуществляется путем назначения заместительной терапии эстрогенами и препаратами прогестерона. Целесообразно применение конъюгированных (премарин в дозе 0,625—1,25 мг/сут) или природных эстрогенов (эстрадиол в дозе 2 мг/сут). Препараты прогестерона дополнительно назначают с 15-го по 25-й день циклической терапии: медроксипрогестерона ацетат, 5—10 мг/сут, или норэтиндрон, 1—2 мг/сут. Возможно применение комбинированных препаратов, содержащих природные эстрогены и гестагены (дивина, цикло-прогинова) по циклической схеме.

Использование синтетических эстрогенов или контрацептивов, содержащих этинил-эстрадиол, нежелательно. Лечение эстрогенами и прогестинами прекращается в возрасте наступления менопаузы у здоровых женщин (после 50 лет), либо продолжается лечение одними эстрогенами для профилактики остеопороза.

Поддержание нормального веса тела. Индекс массы тела не должен превышать 25 кг/м², соотношение окружность талии/окружность бедер — 0,80. Пациенткам следует настоятельно рекомендовать диетическое питание и достаточно интенсивные физические нагрузки как профилактику развития сахарного диабета, остеопороза, артериальной гипертензии.

Профилактика остеопороза. Необходимо обеспечить поступление в организм с пищей 1,2 г/сут кальция либо с профилактической целью принимать препараты кальция. Поддержание нормального веса и двигательная активность также важны для профилактики остеопороза.

Лечение других характерных для синдрома Шерешевского—Тернера состояний и сопутствующих заболеваний. При необходимости проводятся коррекция артериальной гипертензии, углеводного обмена, тиреоидного статуса, лечение инфекций мочевыводящих путей и т. д.

Заключение

Своевременная постановка диагноза СШТ, тщательное медицинское обследование и последующее наблюдение, лечение с применением всего арсенала доступных медицинских средств обеспечивает женщинам с СШТ полноценную, активную жизнь. Терапия препаратами рекомбинантного гормона роста человека позволяет большинству больных достичь социально приемлемого роста, избежать бытовых, психологических и социальных проблем, с которыми сталкиваются люди низкого роста.

Литература

1. Волеводз Н. Н. Системные и метаболические эффекты гормона роста у детей с различными вариантами низкорослости. Автореф. дисс. ... на соискание степени доктора медицинских наук. — М.: 2005.
2. Дедов И. И., Волеводз Н. Н., Малиевский О. А. и др. Опыт использования отечественного препарата Растан при лечении детей с синдромом Шерешевского—Тернера. Проблемы эндокринологии 2011; № 3:11—15.
3. Дедов И. И., Петеркова В. А., Волеводз Н. Н. Синдром Шерешевского—Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Методическое пособие для врачей. — М.: ГУЭНЦ РАМН, 2009.
4. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children. Endocr Pract 2003; 9:64—76.
5. Baena N., De Vigan C., Cariati E. et al Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. Am J Med Genet 2004; 129:16—20.
6. Baxter L., Bryant J., Cave C. B. et al. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2007; 24:1.
7. Betts P. R., Butler G. E., Donaldson C. A decade of growth hormone treatment in girls with Turner syndrome in the UK. Arch Dis Child 1999; 80:221—225.
8. Carel J. C., Mathivon L., Gendrel C. et al. Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:1462—1466.
9. Davenport M. L., Crowe B. J., Travers S. H. et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:3406—3416.
10. Gravholt C. H. Aspects of the treatment of Turner syndrome. Expert Opin Pharmacother 2001; 2:1633—1647.
11. Hochberg Z., Zadik Z. Final height in young women with Turner syndrome after GH therapy: an open controlled study. Europ J Endocrinol 1999; 141:218—224.
12. Hsu P. Y., Tung Y. C., Tsai W. Y. et al. Effect of growth hormone therapy on adult height of children with Turner syndrome. J Formos Med Ass 2008; 107:704—709.
13. Khadilkar V. V., Khadilkar A. V., Nandy M. et al. Growth hormone in Turner syndrome. Indian Pediat 2006; 43:236—240.
14. Knickmeyer R. C. Turner syndrome: advances in understanding altered cognition, brain structure and function. Curr Opin Neurol 2012; 25:144—149.
15. Lyon A. J., Preece M. A., Grant D. B. Growth curve for girls with Turner syndrome. Arch Dis Child 1985; 60:932—935.
16. Morin A., Guimarey L. M., Apezteguia M. et al. Adult height in Turner Syndrome girls after long-term growth hormone treatment. Medicina (B Aires) 2009; 69:431—436.

-
17. Nadeem M., Roche E. F. Bone health in children and adolescent with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25:823—833.
 18. Pasquino A. M., Pucarelli I., Segni M. et al. Adult height in sixty girls with Turner syndrome treated with growth hormone matched with an untreated group. *J Endocrinol Inv* 2005; 28:350—356.
 19. Quigley C. A., Crowe B. J., Anglin D. G. et al. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2033—2041.
 20. Ranke M. B., Lindberg A., Ferrández Longás A. et al. KIGS International Board. Major determinants of height development in Turner syndrome (TS) patients treated with GH: analysis of 987 patients from KIGS. *Pediat Res* 2007; 61:105—110.
 21. Ranke M. B., Schweizer R., Martin D. D. et al. Analyses from a Centre of Short- and Long-Term Growth in Turner's Syndrome on Standard Growth Hormone Doses Confirm Growth Prediction Algorithms and Show Normal IGF-I Levels. *Horm Res Paediatr* 2012; 77:214—221.
 22. Ranke M. B., Stubbe P., Majewski F. et al. Spontaneous growth in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1988; 343:22—30.
 23. Ranke M. B., Wilton P. Growth hormone therapy in KIGS: 10 years experience. — Leipzig: Barth, 1999.
 24. Rosenfeld R. G., Attie K. M., Frane J. et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998; 132:319—324.
 25. Saenger P., Wikland K. A., Conway G. S. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3061—3069.
 26. Sas T. C., de Muinck Keizer-Schrama S. M. Dutch Advisory Group on Growth Hormone. Turner's syndrome: a paediatric perspective. *Horm Res* 2001; 56:38—43.
 27. Soriano-Guillen L., Coste J., Ecosse E. et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5197—5204.
 28. Stephure D. K. Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3360—3366.
 29. Stockholm K., Juul S., Juel K. et al. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3897—3902.
 30. Sybert V. P., McCauley E. Turner's Syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:1227—1238.
 31. The Turner Syndrome Study Group. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrin Metab* 2006; 10:1310—1374.

32. Trolle C., Mortensen K. H., Hjerrild B. E. et al. Clinical care of adult Turner syndrome — new aspects. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 9:739—749.
33. Van den Broeck J., Massa G. G., Attanasio A. et al. Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. *J Pediatr* 1995; 127:729—735.
34. Volevodz N., Malievsky O., Peterkova V. Efficacy and safety of use of the domestic somatotropin «Rastan» in girls with Turner s syndrome. *Hormone Research* 2012; 78 Suppl 1:324.

Федеральные
клинические
рекомендации
(протоколы)
по диагностике
и лечению
идиопатической
низкорослости
у детей и подростков

Список сокращений

АлАТ	— аланинаминотрансфераза
АсАТ	— аспартатаминотрансфераза
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИФР-1	— инсулиноподобный фактор роста 1
МРТ	— магнитно-резонансная томография
РКИ	— рандомизированные клинические исследования
СТГ	— соматотропный гормон
ТТГ	— тиреотропный гормон
НbA _{1c}	— гликозилированный гемоглобин
SD	— стандартное отклонение (standard deviation)
SDS	— коэффициент стандартного отклонения (standard deviation score)

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1, 2).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательности	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок
1—	Метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований «случай—контроль» или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований «случай—контроль» или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и со средней вероятностью причинно-следственной связи
2+	Хорошо проведенные исследования «случай—контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи
2—	Исследования «случай—контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и со средней вероятностью причинно-следственной связи
3	Неаналитические исследования (например: описание случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Таблицы доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки качества рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов. <i>Либо</i> группа доказательств, включающих результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов. <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов. <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4. <i>Либо</i> доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы надлежащей практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая надлежащая практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методов валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментиро-

ровать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Консультации и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были в предварительной версии представлены для дискуссии на Конгрессе эндокринологов 20—22 мая 2013 г. (Москва), на конференциях детских эндокринологов 22—23 июня 2013 г. (Архангельск) и 5—6 сентября 2013 г. (Сочи). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ФГБУ ЭНЦ, для того чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций будет рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы с целью удостовериться, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (A—D) приводится при изложении текста рекомендаций.

Определение и классификация

Идиопатическая задержка роста [код по МКБ E34.3] — это низкорослость с ростом ниже 3-го перцентиля для пола и возраста (коэффициент стандартного отклонения роста (SDS роста) менее -2), при которой исключены известные причины.

Критерии идиопатической низкорослости:

- нормальные длина и вес при рождении;
- отсутствие диспропорциональности в телосложении;
- отсутствие хронических системных заболеваний (сердца, почек и др.);
- отсутствие психоэмоциональных (стрессорных) факторов;
- отсутствие алиментарных факторов;
- отсутствие других эндокринопатий.

К настоящему времени в мире накоплено много данных об эффективности и о безопасности лечения гормоном роста детей с идиопатической низкорослостью. В 2008 г. был опубликован международный консенсус по диагностике идиопатической низкорослости и тактике ведения больных, созданный в результате совместной работы трех научных обществ: Общества по изучению гормона роста, Общества педиатров-эндокринологов им. Л. Уилкинса (LWEPS) (США) и Европейского общества педиатров-эндокринологов (ESPE) (В).

По современной классификации, принятой Европейским обществом педиатров-эндокринологов в 2007 г. и одобренной к применению Международным консенсусом 2008 г., выделяют две формы идиопатической низкорослости — **семейную** и **несемейную** (С). После 13—14 лет обе формы подразделяют на низкорослость **с задержкой пубертата** и **без задержки пубертата**. Диагноз задержки пубертата ставится у девочек в 13 лет при отсутствии увеличения молочных желез, у мальчиков в 14 лет при объеме яичек меньше 4 мл. Несемейную низкорослость с задержкой пубертата также называют **конституциональной задержкой роста и пубертата**.

Таким образом, **идиопатическая низкорослость** делится на:

1. Семейную низкорослость:

- с задержкой пубертата;
- без задержки пубертата.

2. Несемейную низкорослость:

- с задержкой пубертата (конституциональная задержка роста и пубертата);
- без задержки пубертата.

В качестве отличительного критерия используют рост родителей. Для этого рассчитывается целевой (генетический) рост по формуле Таннера:

$$\text{ЦР}_{\text{для мальчиков}} = (\text{Рост отца} + \text{Рост матери} + 13 \text{ см})/2 \pm 7 \text{ см};$$

$$\text{ЦР}_{\text{для девочек}} = (\text{Рост отца} + \text{Рост матери} - 13 \text{ см})/2 \pm 7 \text{ см}.$$

При семейной форме идиопатической низкорослости рост ребенка низок по сравнению со средним ростом в общей популяции, но в то же время остается в пределах целевого роста для семьи. При несемейной форме ребенок отстает по росту как от средних по населению данных, так и от показателей целевого роста.

Диагноз семейной низкорослости можно поставить даже при соответствии роста ребенка целевому росту при наличии других низкорослых родственников (один родитель, бабушки, дедушки). Низкорослыми в данном случае считаются мужчины ростом менее 165 см, женщины — менее 154 см.

Диагностика идиопатической низкорослости

Диагноз идиопатической низкорослости ставится методом исключения. Если удастся поставить какой-то конкретный диагноз, термин «идиопатическая низкорослость» более не применяется.

Алгоритм диагностики идиопатической низкорослости представлен на рис. 1.

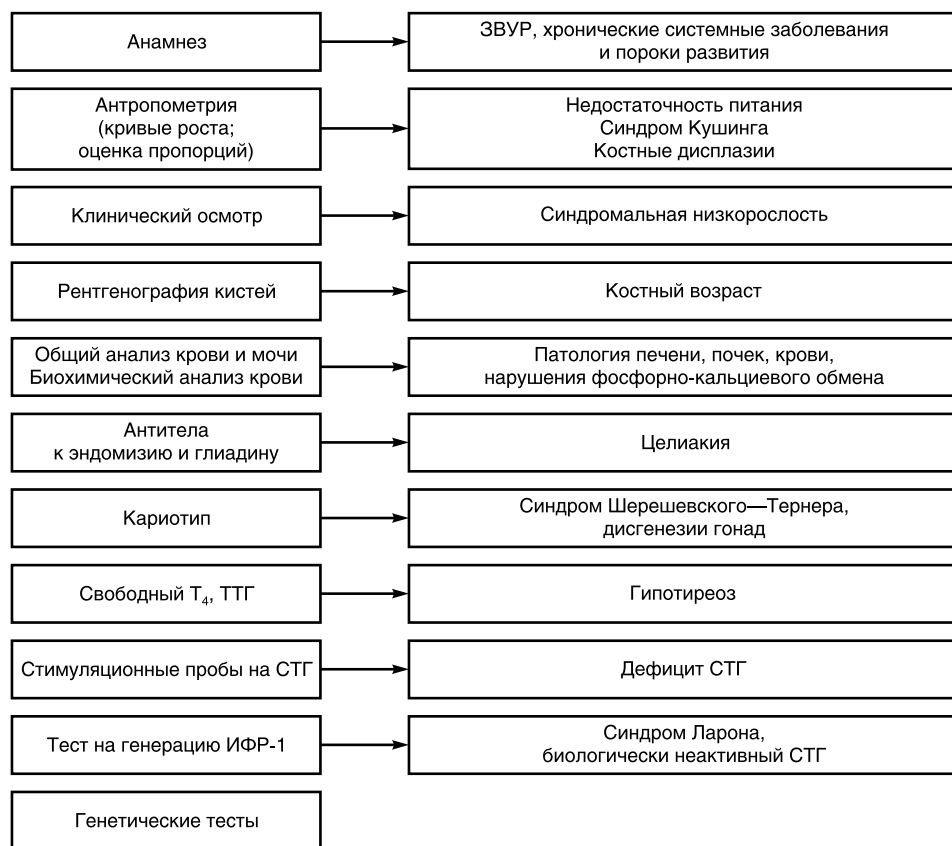


Рисунок 16.1. Алгоритм диагностики идиопатической низкорослости [7]. ЗВУР — задержка внутриутробного развития; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста; СТГ — соматотропный гормон; T_4 — тироксин.

Анамнез

Обследование любого ребенка с низким ростом всегда должно начинаться с тщательного сбора анамнеза (анамнез жизни, семейный анамнез, анамнез заболевания).

При сборе анамнеза необходимо уточнить наличие **внутриутробной задержки роста, хронических системных заболеваний и пороков развития** органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, крови, печени, почек, ЖКТ, которые могут быть причинами низкорослости.

Семейный анамнез необходим для классификации. Обязательно строится родословное древо, указывается национальность, наличие близкородственного брака. Рост родителей необходим для вычисления целевого роста.

Кроме того, оценивается пропорциональность телосложения родителей (для исключения костных дисплазий), а также ищется похожий фенотип (например, характерные черты лица при **синдроме Нунан**). Для этого может потребоваться изучение семейных фотографий.

Помимо этого выясняются время начала пубертата и динамика роста у родителей и родственников (менархе у женщин, появление оволосения, ростовой скачок, пролонгированный рост у мужчин).

Часто при **конституциональной задержке роста** у родителей (как правило, у мужчин) наблюдается аналогичный вариант развития: низкий рост с 2 лет чуть ниже 3-го перцентиля на протяжении всего детства, более позднее (с задержкой на 2—4 года) начало пубертата и поздний ростовой скачок с достижением нормального конечного роста.

Антропометрия

Важным моментом в процессе диагностики является сравнение роста ребенка с возрастными нормами с вычислением антропометрических параметров (SDS роста, скорость роста, SDS скорости роста) и обязательным построением кривых роста. Применение перцентильных кривых не только необходимо при диагностике, но очень важно в процессе наблюдения (для выбора тактики ведения) и лечения (для оценки эффективности терапии) таких детей. Перцентильные нормативы роста и веса в зависимости от пола и возраста представлены на рис. 2—5.

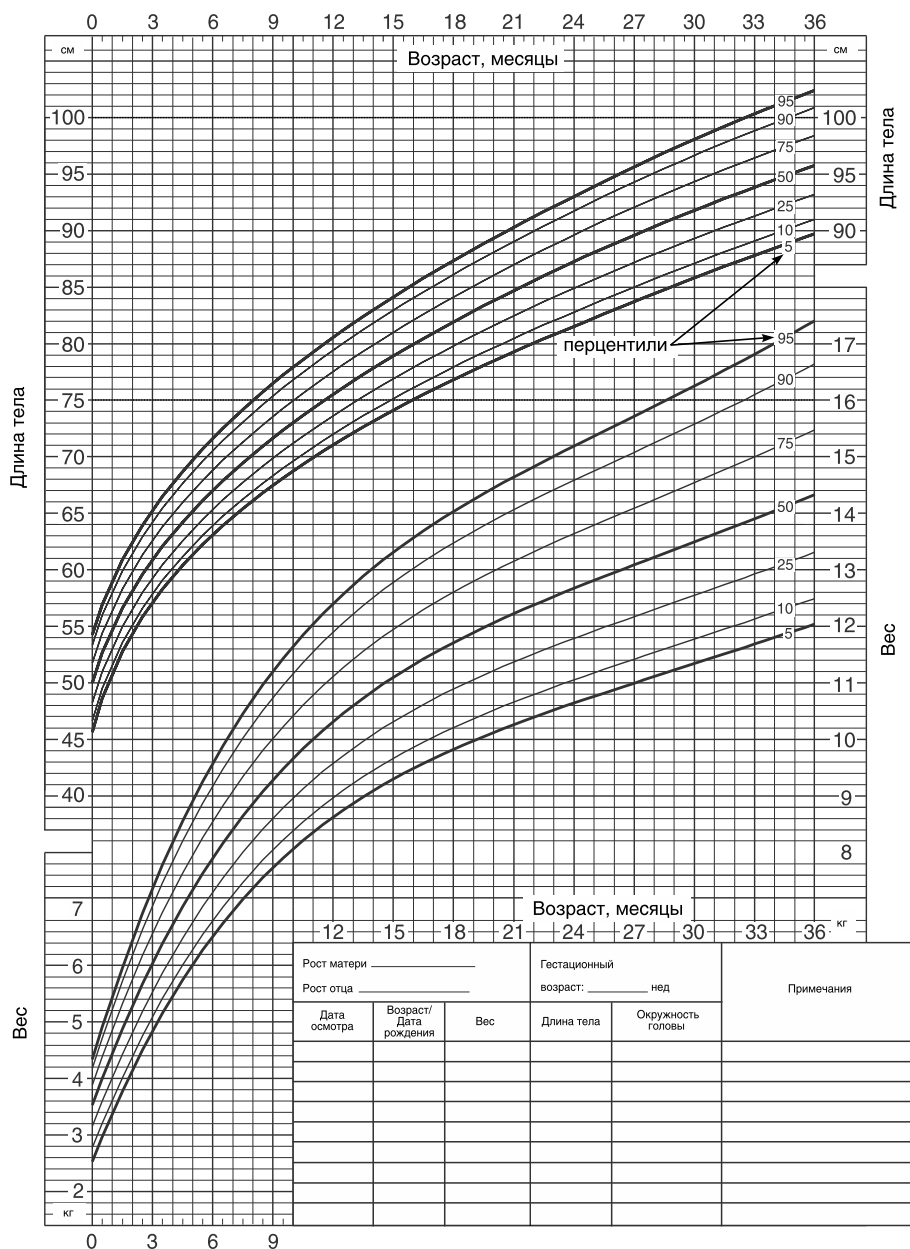
SDS роста

SDS (standard deviation score, коэффициент стандартного отклонения) — интегральный показатель, применяемый для оценки соответствия индивидуального роста ребенка референсным для соответствующего возраста и пола данным. SDS роста показывает, сколько стандартных отклонений

Физическое развитие мальчиков от рождения до 36 мес. Перцентильные диаграммы «длина тела — возраст» и «вес—возраст»

Пациент _____

История болезни № _____



Опубликовано 30 мая 2000 г. (последнее обновление 20 апреля 2001 г.)

Диаграмма разработана Национальным центром статистики здравоохранения в сотрудничестве с Национальным центром профилактики хронических заболеваний и пропаганды здорового образа жизни США.
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



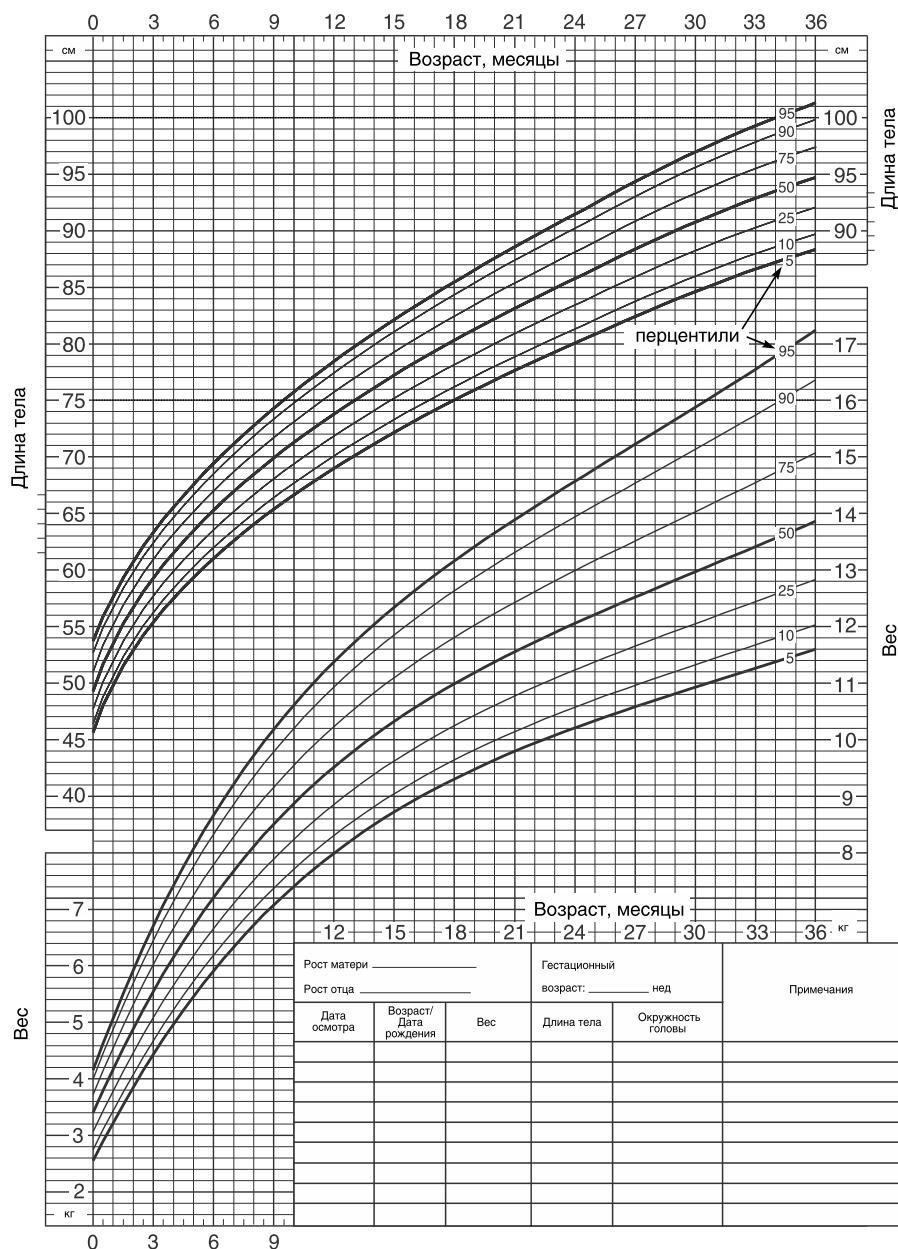
SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

Рисунок 2. Перцентильные кривые роста и веса для мальчиков в возрасте 0—36 мес.

Физическое развитие девочек от рождения до 36 мес. Перцентильные диаграммы «длина тела — возраст» и «вес—возраст»

Пациент _____

История болезни № _____



Опубликовано 30 мая 2000 г. (последнее обновление 20 апреля 2001 г.)

Диаграмма разработана Национальным центром статистики здравоохранения в сотрудничестве с Национальным центром профилактики хронических заболеваний и пропаганды здорового образа жизни США.
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



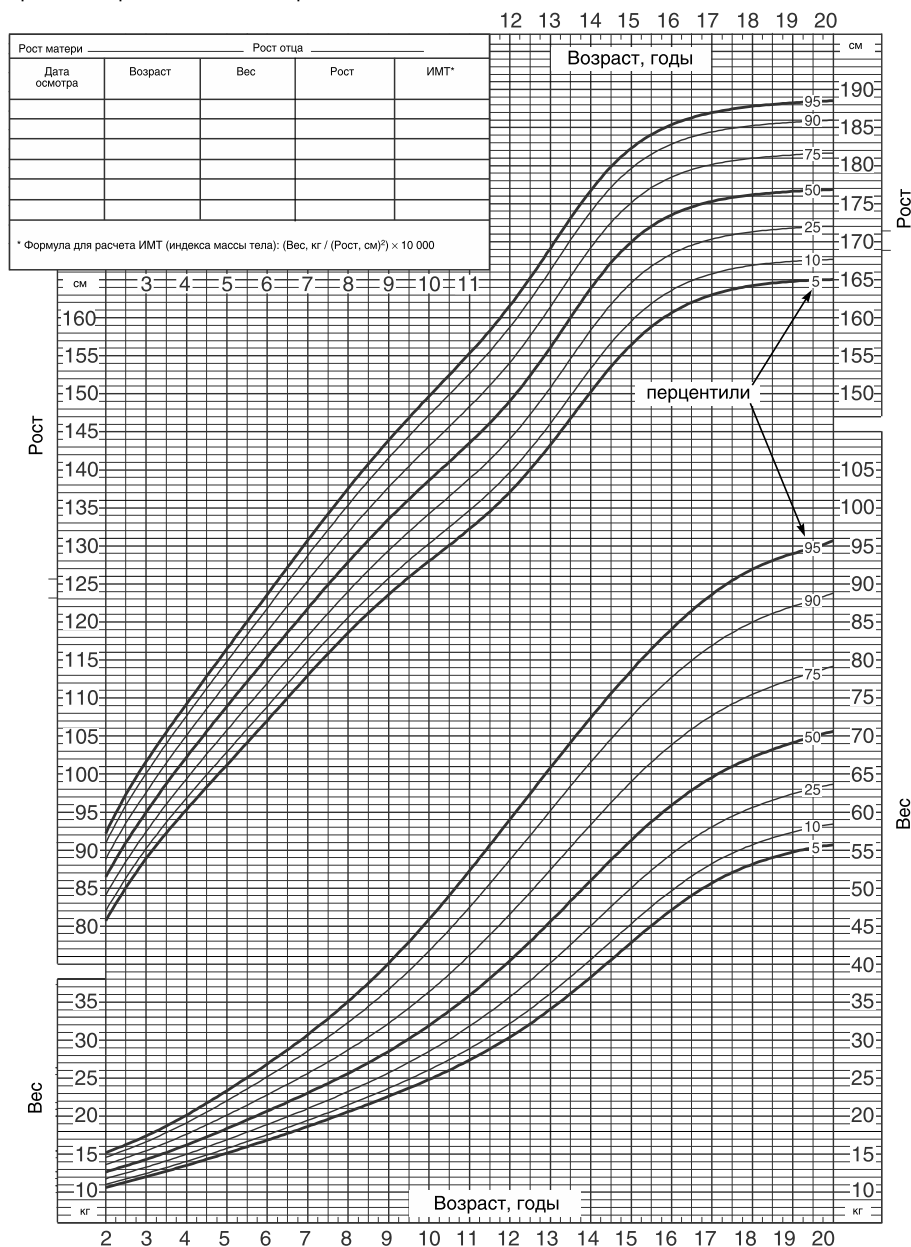
SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

Рисунок 3. Перцентильные кривые роста и веса для девочек в возрасте 0—36 мес.

Физическое развитие мальчиков от 2 до 20 лет. Перцентильные диаграммы «рост—возраст» и «вес—возраст»

Пациент _____

История болезни № _____



Опубликовано 30 мая 2000 г. (последнее обновление 21 ноября 2000 г.)

Диаграмма разработана Национальным центром статистики здравоохранения в сотрудничестве с Национальным центром профилактики хронических заболеваний и пропаганды здорового образа жизни США.
<http://www.cdc.gov/growthcharts>

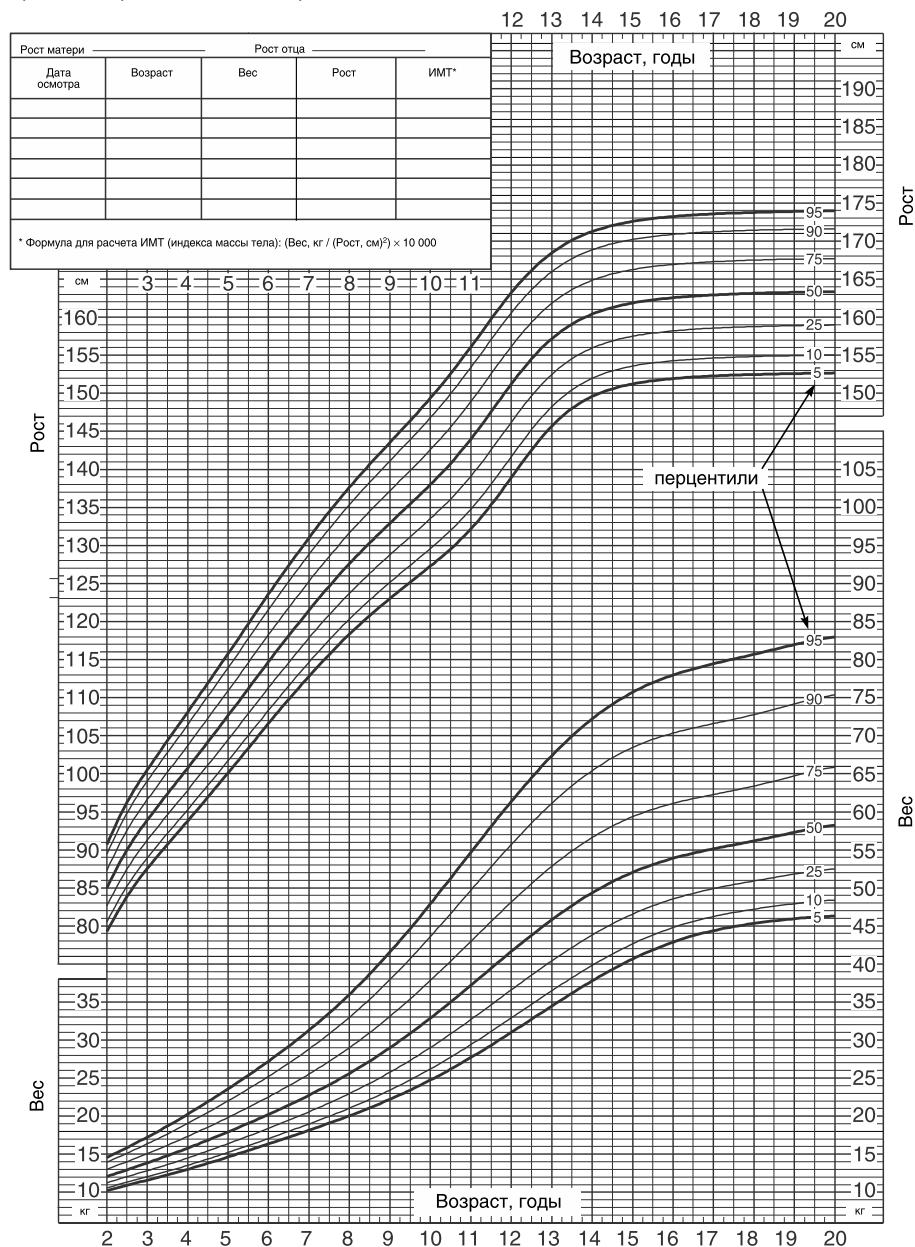


SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

Рисунок 4. Перцентильные кривые роста и веса для мальчиков в возрасте 2—20 лет.

Физическое развитие девочек от 2 до 20 лет. Перцентильные диаграммы «рост—возраст» и «вес—возраст»

Пациент _____
История болезни № _____



Опубликовано 30 мая 2000 г. (последнее обновление 21 ноября 2000 г.)

Диаграмма разработана Национальным центром статистики здравоохранения в сотрудничестве с Национальным центром профилактики хронических заболеваний и пропаганды здорового образа жизни США.
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

Рисунок 5. Перцентильные кривые роста и веса для девочек в возрасте 2—20 лет.

составляет разница между средним арифметическим и измеренным значением.

Расчет SDS производится по формуле:

$$SDS_{\text{роста}} = (x - X)/SD,$$

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

$SDS = -2$ соответствует 3-му перцентилю;

$SDS = 0$ соответствует 50-му перцентилю;

$SDS = +2$ соответствует 97-му перцентилю.

Скорость роста

Анализ скорости роста позволяет выявить отклонение от кривой роста в ранние сроки. Для оценки скорости роста необходимо располагать данными как минимум двух точных измерений. Для минимизации погрешностей расчетов предпочтительнее, чтобы интервал между измерениями составлял не менее 6 мес.

Скорость роста рассчитывается по формуле:

$$\text{Скорость роста (см/год)} = (\text{Рост}_2 - \text{Рост}_1) / (\text{Хронологический возраст}_2 - \text{Хронологический возраст}_1).$$

При нормальном или незначительно сниженном росте скорость роста является ключевым показателем патологического процесса.

В современной практике все основные показатели, применяемые детскими эндокринологами (хронологический возраст, SDS роста, SDS скорости роста и многие другие), рассчитываются с помощью специальных компьютерных программ (Auxology, Growthanalyser).

Скорость роста и SDS скорости роста наиболее информативны у детей допубертатного возраста. У детей старше 10—11 лет оценка данных показателей может быть сопряжена со значительными погрешностями в связи с быстрой динамикой скорости роста в этом возрасте и различными сроками вступления в пубертат.

Пропорциональность телосложения

Оценка пропорциональности телосложения проводится для дифференциальной диагностики с различными формами скелетных дисплазий. С целью выявления стертых, трудно диагностируемых форм помимо анамнестических и клинических данных требуется проведение рентгенологической диагностики, измерение соотношения «верхний сегмент/нижний сегмент» (табл. 3), окружности головы, размаха рук (при пропорциональном телосложении размах рук равен росту).

Таблица 3. Средние соотношения «верхний сегмент/нижний сегмент» [2]

Возраст, годы	Соотношение		Возраст, годы	Соотношение	
	Мальчики	Девочки		Мальчики	Девочки
0,5—1,4	1,81	1,86	9,5—10,4	1,12	1,11
1,5—2,4	1,61	1,80	10,5—11,4	1,10	1,08
2,5—3,4	1,47	1,44	11,5—12,4	1,07	1,07
3,5—4,4	1,36	1,36	12,5—13,4	1,06	1,07
4,5—5,4	1,30	1,29	13,5—14,4	1,04	1,09
5,5—6,4	1,25	1,24	14,5—15,4	1,05	1,10
6,5—7,4	1,20	1,21	15,5—16,4	1,07	1,12
7,5—8,4	1,16	1,16	16,5—17,4	1,08	1,12
8,8—9,4	1,13	1,14	17,5—18,4	1,09	1,12

Клинический осмотр включает в себя, помимо общетерапевтического осмотра, оценку фенотипа, пропорций тела, полового и психологического статуса.

При осмотре ребенка могут быть выявлены фенотипические признаки врожденных синдромов. Измерение роста сидя с оценкой пропорциональности необходимо для исключения скелетных дисплазий (гипохондроплазия, спондилоэпифизарная дисплазия). При наличии диспропорции необходимы специальные рентгенологические исследования, консультация генетика и специалиста по костной патологии.

Оценка полового статуса (по Таннеру) позволяет выявить отставание в половом развитии. Задержка пубертата при отставании в росте может быть как конституциональной (при конституциональной задержке роста и пубертата), так и патологической (при гипогонадизме), требующей дополнительного обследования.

При неправильном строении гениталий у мальчика возможна дисгенезия гонад, и требуется исследование кариотипа. При дисгенезиях как у мальчиков, так и у девочек наблюдается отставание в росте.

Оценивается социальная адаптация ребенка (черты характера, успеваемость в школе, интересы).

Лабораторная диагностика

Рекомендуемые лабораторные исследования перечислены в табл. 4.

Кроме того, в процессе лечения измеряют уровень глюкозы плазмы, уровень HbA_{1c} и оценивают инсулинорезистентность (для контроля углеводного обмена).

Таблица 4. Лабораторные исследования, необходимые при идиопатической низкорослости

Исследование или показатель	Диагностируемые заболевания и нарушения
Общий анализ крови	Анемии, инфекционные заболевания
Общий анализ мочи	Патология почек
Уровни железа, ферритина в сыворотке	Анемии, нарушения питания
Уровни общего кальция и фосфора, активность щелочной фосфатазы	Нарушения фосфорно-кальциевого обмена
Уровни креатинина, мочевины в сыворотке	Хроническая почечная недостаточность
Активность АлАТ и АсАТ, уровни билирубина и общего белка	Патология печени
Наличие антител к глиадину, транслутаминазе, уровень общего IgA	Целиакия
Уровни свободного T ₄ , ТТГ	Гипотиреоз

Кариотипирование. Проводится всем девочкам с отставанием в росте, мальчикам с неправильным строением наружных гениталий и при подозрении на хромосомные синдромы.

Стимуляционные пробы на СТГ

«Золотым стандартом» для исключения дефицита СТГ во всем мире является проведение стимуляционных проб (D).

При гипотиреозе необходим предварительный курс тиреоидными препаратами в течение 3—4 недель. Детям с задержкой пубертата необходим «прайминг» (предварительный курс половых стероидов) для имитирования секреции СТГ в период пубертата и снижения количества ложноотрицательных результатов (D).

Согласно Российскому консенсусу 2005 г., а также международному консенсусу и национальным консенсусам разных стран, нормальным при стимуляции считается выброс СТГ выше 10 нг/мл. Диагноз тотального дефицита СТГ ставится при пиковом выбросе менее 7 нг/мл, диагноз парциального дефицита СТГ — при пиковом выбросе от 7 до 10 нг/мл (D).

При наличии нормального выброса хотя бы при одной из проб ставится диагноз идиопатической низкорослости. Если пиковый выброс составляет более 10 нг/мл, необходимости в проведении второй пробы нет — диагноз «дефицит СТГ» исключен.

Тест на генерацию ИФР-1

Уровень ИФР-1 является важным параметром при обследовании любого ребенка с низкорослостью. Однако он зависит от возраста, пола, питания ребенка, тиреоидного статуса, наличия пубертата, эндокрин-

ных (сахарный диабет) и соматических (патология печени и почек) заболеваний.

Уровень ИФР-1 снижен у 25—50% детей с идиопатической низкорослостью, что является показанием к проведению теста. Нормальный уровень ИФР-1 ставит диагноз дефицита СТГ под сомнение, хотя и не исключает его (D).

Измерение уровня ИФР-1 необходимо также в процессе лечения для оценки приверженности лечению и чувствительности к СТГ, а также для контроля безопасности терапии. Надо отметить, что для правильной интерпретации результатов измерения уровня ИФР-1 необходимо использовать все время одни и те же нормативные стандарты, которые могут сильно отличаться в зависимости от методики определения.

Тест на генерацию ИФР-1 проводится только при сниженном (< -2 SDS) уровне ИФР-1, если при этом выброс СТГ при стимуляции выше 10 нг/мл. При нормальном или повышенном уровне ИФР-1 тест не проводят (D).

Тест проводят с расчетной дозой препарата СТГ (гормона роста), составляющей 0,033 мг/кг/сут; измеряется базальный уровень ИФР-1 (иногда также уровни ИФР-связывающего белка 3-го типа и кислотно-лабильной субстанции) и стимулированный после 4—7 сут введения гормона роста. Отсутствие повышения уровня ИФР-1 менее чем на 15 нг/мл (или менее 2 SD) говорит о выраженной резистентности к гормону роста и неэффективности лечения. Для определения степени чувствительности к гормону роста возможно проведение теста с различными дозами препарата (см. рис. 6).

Помимо этого тест на генерацию ИФР-1 можно применять для оценки чувствительности к терапии. За положительный (+) результат при-

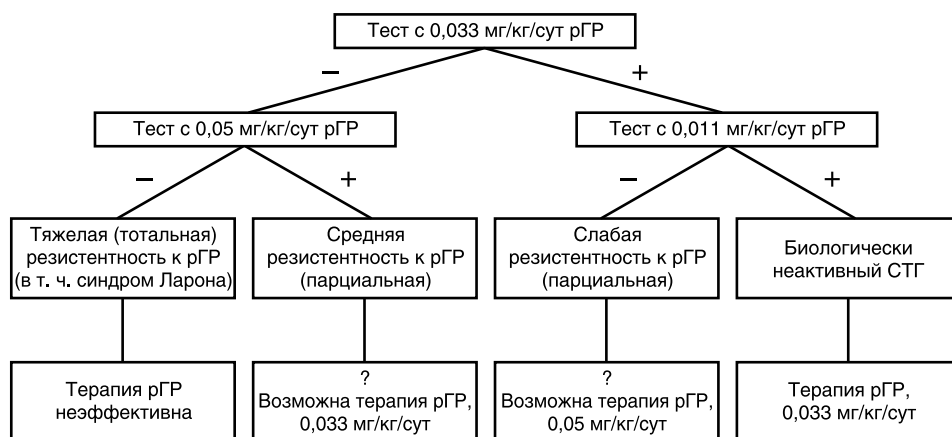


Рисунок 6. Проведение теста на генерацию ИФР-1 и интерпретация результатов [7]. рГР — рекомбинантный гормон роста (препарат СТГ).

нято повышение уровня ИФР-1 более чем на 15 нг/мл на 5-е сутки введения гормона роста.

Рентгенография кистей

Определение костного возраста важно как для постановки диагноза, так и для прогноза конечного роста. При нарушениях на уровне ростовой пластинки кости (костные дисплазии, синдромальная патология) костный возраст практически не отстает от паспортного. Напротив, для вторичного дефицита роста, особенно обусловленного дефицитом СТГ, а также для идиопатической низкорослости характерно значительное отставание костного возраста от паспортного (более 2 лет).

Кроме того, костный возраст позволяет оценить имеющийся у ребенка ростовой потенциал, т. е. предсказать конечный рост. Перцентиль, на котором расположены данные костного возраста, примерно совпадает с конечным ростом.

Более точно рассчитать прогнозируемый конечный рост можно по таблицам и формулам Bayley—Pinneau (по методу Greulich—Pyle) или по методу Tanner—Whitehouse.

МРТ головного мозга

До стимуляционных проб на СТГ МРТ головного мозга проводится только в случае подозрения на объемный процесс. После подтверждения диагноза дефицита СТГ по результатам одной стимуляционной пробы всем детям необходимо провести МРТ, уделяя особое внимание гипоталамо-гипофизарной области (D).

По данным международного консенсуса, проведение МРТ при идиопатической низкорослости не показано, однако мы все же считаем обязательным его проведение любому ребенку с низкорослостью до начала терапии гормоном роста (для исключения объемных образований).

Лечение идиопатической низкорослости

Показания к стимулирующей рост терапии препаратами СТГ

Лечение препаратами СТГ (рекомбинантным гормоном роста) рекомендовано детям, рост которых ниже $-2,25$ SDS (ниже 1-го перцентиля). Оптимальный возраст для начала терапии — от 5 лет до раннего пубертата.

При начавшемся пубертате возможно применение аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (для торможения пубертата) в сочетании с терапией препаратами СТГ.

Сниженный (или нормальный) уровень ИФР-1 не является показанием (или противопоказанием) к терапии препаратами СТГ при идиопатической низкорослости.

Кроме того, при принятии решения о начале терапии необходимо учитывать психологические моменты. Ребенку, который не беспокоится по поводу своего роста, проводить терапию не рекомендуется (D).

Доза препаратов СТГ

Предполагается, что у большинства детей с идиопатической низкорослостью снижена чувствительность к собственному СТГ и ее можно преодолеть добавлением экзогенного СТГ в заместительных дозах (плюс частично подавленная собственная спонтанная секреция СТГ).

Рекомендуемая доза для лечения идиопатической низкорослости составляет 0,05 мг/кг/сут (D). Более высокие дозы (0,07 мг/кг/сут и выше) приводят к быстрому прогрессированию костного созревания и сводят на нет эффективность терапии.

Эффект от лечения препаратами СТГ у детей с идиопатической низкорослостью и при синдроме Шерешевского—Тернера или внутриутробной задержке роста сопоставим.

Прибавка к конечному росту составляет в среднем 7—8 см при дозе препарата 0,05 мг/кг/сут и 3—4 см при дозе 0,033 мг/кг/сут.

Критерии эффективности терапии

Наилучшим критерием эффективности терапии является изменение SDS роста. Кроме того, оценивается изменение скорости роста (в сантиметрах/год и SDS). Абсолютную прибавку роста (в сантиметрах) как критерий не учитывают, так как она зависит от возраста.

Терапию считают эффективной при:

- изменении SDS роста $> 0,3$ — $0,5$ через год терапии;
- увеличении скорости роста более чем на 3 см/год;
- SDS скорости роста $> +1$.

Плохой ростовой ответ может быть следствием либо плохой комплаентности, либо нечувствительности к препаратам СТГ. При подозрении на резистентность к препаратам СТГ следует провести тест на генерацию ИФР-1 на фоне отмены терапии. После этого решается вопрос об увеличении дозы или о прекращении лечения.

При **хорошем ростовом ответе** лечение продолжается в той же дозе.

Продолжительность терапии

Лечение продолжается, пока не будет достигнут рост, близкий к конечному (заккрытие зон роста), т. е. до скорости роста менее 2 см/год и/или костного возраста > 16 лет у мальчиков и > 14 лет у девочек (D).

Терапию препаратами СТГ можно прекращать при достижении «нормального» роста (выше $-1,5$ SDS). Лечение можно прекратить раньше, если ребенок или его родители удовлетворены достигнутым ростом или не желают продолжать терапию по другим причинам (D).

Возможные побочные эффекты

Частота побочных эффектов при терапии препаратами СТГ у детей с идиопатической низкорослостью не выше, чем при терапии в случае других состояний. Однако с учетом возможного риска необходим тщательный мониторинг безопасности терапии.

Параметры, контролируемые на фоне лечения препаратами СТГ, приведены в табл. 5.

Таблица 5. Мониторинг эффективности и безопасности лечения препаратами СТГ [5]

Параметр	Частота	Клиническое значение
Динамика роста: SDS роста, изменение SDS роста, скорость роста (см и SDS)	1 раз в 6—12 мес	Оценка эффективности терапии
Рост сидя с оценкой пропорциональности	1 раз в 6—12 мес	Профилактика усиления диспропорций
Стадия пубертата (по Таннеру)	1 раз в 6 мес	Контроль за началом и течением пубертата
Клинический мониторинг: сколиоз, гипертрофия миндалин, папилледема, некроз эпифиза головки бедренной кости	При каждом визите	Профилактика клинической безопасности
Рентгенография кистей	1 раз в год	Контроль динамики костного возраста
Уровень ИФР-1	1 раз в 6—12 мес	Оценка приверженности лечению, адекватности дозы, эффективности и безопасности терапии
Уровень глюкозы плазмы, уровень HbA _{1c} , инсулинорезистентность	1 раз в 6 мес	Контроль углеводного обмена
Консультация окулиста	1 раз в год	Признаки повышения ВЧД
МРТ головного мозга	При подозрении на объемное образование	Профилактика опухолей

Решение о тактике ведения ребенка с идиопатической низкорослостью должны принимать совместно врач-эндокринолог и родители. Главная цель лечения — достижение нормального конечного роста. Независимо от выбранной тактики она должна иметь четкие обоснования.

Врач обязан активно привлекать членов семьи к обсуждению тактики ведения ребенка, а также давать реалистичную оценку ожидаемых результатов лечения, учитывая изменчивость клинического результата.

В ходе терапии необходим обязательный контроль с оценкой эффективности и безопасности лечения. Лечение может быть прекращено при плохом ростовом эффекте, при достижении приемлемого роста или при нежелании продолжать лечиться.

Альтернативные методы лечения идиопатической низкорослости

Анаболические стероиды (оксандролон и тестостерон). Оба эти препарата используют при конституциональной задержке роста и пубертата с незначительно выраженным отставанием в росте ($> -2,5$ SDS) (D).

Цель лечения — ускорение темпов роста и достижение нормального роста в периоде детства за счет стимуляции полового созревания. Конечный рост при этом не изменяется.

Тестостерон применяют только у мальчиков старше 14 лет с ростом ниже 3-го перцентиля, в препубертате или ранней стадии G2 по Таннеру, с базальным уровнем тестостерона менее 3,5 нмоль/л. Используют тестостерона энантат по 50—200 мг в/м каждый месяц.

Оксандролон применяется у детей более младшего возраста (10—14 лет). Его принимают внутрь по 0,1 мг/кг/сут; длительность приема составляет от 3 мес до 4 лет.

Литература

1. Витебская А. В. Антропометрические, гормональные, рентгенологические и молекулярно-генетические проявления идиопатической низкорослости у детей. Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2003.
2. Дедов И. И., Петеркова В. А. Детская эндокринология: руководство. — М.: Универсум Паблишинг, 2006.
3. Петеркова В. А., Фофанова О. В., Тюльпаков А. Н. и др. Национальный консенсус. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей. — М.: АСК Юнион Печатные работы, 2005.
4. Солтаханов Э. М. Семейная низкорослость: патогенез, оптимизация методов диагностики и лечения. Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1996.

5. Шандин А. Н. Клинические варианты и молекулярные основы идиопатической низкорослости у детей. Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2011.
6. Шандин А. Н., Нагаева Е. В., Петеркова В. А. и др. Эффективность и безопасность применения рекомбинантного гормона роста у детей с идиопатической низкорослостью. Проблемы эндокринологии 2010; 56:14—23.
7. Шандин А. Н., Петеркова В. А. Классификация, диагностика и лечение идиопатической низкорослости. Проблемы эндокринологии 2009; 55:36—43.
8. Blair J. C., Camacho-Hübner C., Miraki Moud F. et al. Standard and low-dose IGF-I generation tests and spontaneous growth hormone secretion in children with idiopathic short stature. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 60:163—168.
9. Cohen P., Rogol A. D., Deal C. L. et al. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:4210—4217.
10. De Luca F., Argente J., Cavallo L. et al. International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results. Management of puberty in constitutional delay of growth and puberty. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 2:953—957.
11. Hero M., Wickman S., Dunkel L. Treatment with the aromatase inhibitor letrozole during adolescence increases near-final height in boys with constitutional delay of puberty. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 64:510—513.
12. Pediatric Endocrinology (5th edition) / Ed. F. Lifshitz. — NY: Informa Healthcare USA, Inc., 2007.
13. Lindsay R., Feldkamp M., Harris D. et al. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr 1994; 125:29—35.
14. Maura N., Gonzalez de Pijem L., Hsiang H. Y. et al. Anastrozole Increases Predicted Adult Height of Short Adolescent Males Treated With Growth Hormone: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial For One To Three Years. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:831—831.
15. Quigley C. A., Gill A. M., Crowe B. J. et al. Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:5188—5196.
16. Ranke M. B. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. Summary. Horm Res 1996; 45:64—66.
17. Rekers-Mombarg L. T. M., Wit J. M., Massa G. G. et al. Spontaneous growth in idiopathic short stature. Arch Dis Child 1996; 75:175—180.
18. Rosenfeld R. G. The molecular basis of idiopathic short stature. Growth Hormone IGF Res 2005; 15:S3—S5.
19. Rosenfeld R. G., Albertsson-Wikland K., Cassorla F. et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:1532—1540.

-
20. Ross J. L., Sandberg D. E., Rose S. R. et al. Psychological adaptation in children with idiopathic short stature treated with growth hormone or placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4873—4878.
 21. Selva K. A., Buckway C. K., Sexton G. et al. Reproducibility in patterns of IGF generation with special reference to idiopathic short stature. *Horm Res* 2003; 60:237—246.
 22. Smyczyńska J., Lewiński A., Hilczer M. et al. Partial growth hormone deficiency (GHD) in children has more similarities to idiopathic short stature than to severe GHD. *Endokrynol Pol* 2007; 58:182—187.
 23. Tanaka T. Sufficiently long-term treatment with combined growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogue can improve adult height in short children with isolated growth hormone deficiency (GHD) and non-GHD short children. *Pediatric Endocrine Reviews* 2007; 5:471—481.
 24. Van Gool S. A., Kamp G. A., Visser-van Balen H. et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1402—1408.
 25. Visser-van Balen H., Geenen R., Kamp G. A. et al. Long-term psychosocial consequences of hormone treatment for short stature. *Acta Paediatr* 2007; 96:715—719.
 26. Walenkamp M. J., Wit J. M. Genetic disorders in the growth hormone-insulin-like growth factor-1-axis. *Horm Res* 2006; 66:221—230.
 27. Walton-Betancourth S., Martinelli C. E., Thalange N. K. S. et al. Excellent growth response to growth hormone therapy in a child with PTPN11-negative Noonan syndrome and features of growth hormone resistance. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:439—441.
 28. Wit J. M., Clayton P. E., Rogol A. D. et al. Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18:89—110.
 29. Wit J. M., Ranke M. B., Kelnar C. J. H. ESPE classification of paediatric endocrine diagnoses. *Horm Res* 2007; 68:1—120.
 30. Wit J. M., Reiter E. O., Ross J. L., Saenger P. H. et al. Idiopathic short stature: Management and growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18:111—135.
 31. Yanovski J. A., Rose S. R., Municchi G. et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med* 2003; 348:908—917.

Приложение

Порядок оказания медицинской помощи по профилю «детская эндокринология»

**Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12.11.2012 № 908н
(ред. от 25.03.2014)**

**Об утверждении порядка оказания медицинской помощи
по профилю «детская эндокринология»
(зарегистрировано в Министерстве юстиции РФ
20.12.2012 № 26216)**

Министерство здравоохранения Российской Федерации

**Приказ
от 12 ноября 2012 г. № 908н**

**Об утверждении порядка оказания медицинской помощи
по профилю «детская эндокринология»
(в ред. приказа Министерства здравоохранения РФ
от 25.03.2014 № 132н)**

В соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2012, № 26, ст. 3442, 3446) приказываю:

1. Утвердить прилагаемый Порядок оказания медицинской помощи по профилю «детская эндокринология».
2. Признать утратившим силу приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 228н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям при заболеваниях эндокринной системы» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 12 мая 2010 г., регистрационный № 17182).

Министр
В. И. Скворцова

Утвержден
приказом Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 12 ноября 2012 г. № 908н

Порядок Оказания медицинской помощи по профилю «детская эндокринология»
(в ред. Приказа Министерства здравоохранения России от 25.03.2014 № 132н)

1. Настоящий Порядок устанавливает правила оказания медицинской помощи детям по профилю «детская эндокринология» (далее — дети) в медицинских организациях.
2. Медицинская помощь детям оказывается в виде:
первичной медико-санитарной помощи;
скорой, в том числе специализированной, медицинской помощи;
специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.
3. Медицинская помощь детям может оказываться в следующих условиях:
амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).
4. Первичная медико-санитарная помощь детям включает в себя мероприятия по профилактике заболеваний эндокринной системы у детей, диагностике, лечению заболеваний и состояний, медицинской реабилитации, формированию здорового образа жизни, санитарно-гигиеническому просвещению детей.
5. Первичная медико-санитарная помощь детям включает:
первичную доврачебную медико-санитарную помощь;
первичную врачебную медико-санитарную помощь;
первичную специализированную медико-санитарную помощь.
Первичная медико-санитарная помощь детям оказывается в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара.
Первичная доврачебная медико-санитарная помощь детям в амбулаторных условиях осуществляется медицинскими работниками со средним медицинским образованием.
Первичная врачебная медико-санитарная помощь детям осуществляется врачом-педиатром участковым, врачом общей практики (семейным врачом).
Первичная специализированная медико-санитарная помощь детям осуществляется врачом — детским эндокринологом.
6. При подозрении или выявлении у детей заболеваний эндокринной системы врачи-педиатры участковые, врачи общей практики (семейные врачи) направляют детей на консультацию к врачу — детскому эндокринологу.
7. Скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь детям, требующим срочного медицинского вмешательства, оказывается фельдшерскими выездными бригадами скорой медицинской помощи, врачебными выездными бригадами скорой медицинской помощи в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 1 ноября 2004 г. № 179 «Об утверждении порядка оказания скорой медицинской помощи» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 23 ноября 2004 г., регистрацион-

- ный № 6136) с изменениями, внесенными приказами Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 2 августа 2010 г. № 586н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 30 августа 2010 г., регистрационный № 18289), от 15 марта 2011 г. № 202н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 4 апреля 2011 г., регистрационный № 20390) и от 30 января 2012 г. № 65н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 14 марта 2012 г., регистрационный № 23472).
8. При оказании скорой медицинской помощи в случае необходимости осуществляется медицинская эвакуация, которая включает в себя санитарно-авиационную и санитарную эвакуацию.
 9. Скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь оказывается в экстренной или неотложной форме вне медицинской организации, а также в амбулаторных и стационарных условиях.
 10. Бригада скорой медицинской помощи доставляет детей с угрожающими жизни состояниями в медицинские организации, имеющие в своей структуре отделение анестезиологии-реанимации или блок (палату) реанимации и интенсивной терапии и обеспечивающие круглосуточное медицинское наблюдение и лечение детей.
 11. При наличии медицинских показаний после устранения угрожающих жизни состояний дети переводятся в детское эндокринологическое отделение (койки) медицинской организации для оказания медицинской помощи.
 12. Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь детям в стационарных условиях и условиях дневного стационара оказывается врачами — детскими эндокринологами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.
 13. Оказание специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи осуществляется в федеральных государственных медицинских организациях, находящихся в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации, при необходимости установления окончательного диагноза в связи с нетипичностью течения заболевания, отсутствии эффекта от проводимой терапии и (или) повторных курсов лечения при вероятной эффективности других методов лечения, в связи с осложненным течением основного заболевания или наличием сопутствующих заболеваний, необходимости дообследования в диагностически сложных случаях, при необходимости повторной госпитализации по рекомендации указанных федеральных государственных медицинских организаций в соответствии с Порядком направления граждан Российской Федерации в федеральные государственные учреждения, находящиеся в ведении Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, для оказания специализированной медицинской помощи, приведенным в приложении к Порядку организации оказания специализированной медицинской помощи, утвержденному приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 16 апреля 2010 г. № 243н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 12 мая 2010 г., регистрационный № 17175), а также при наличии у детей медицинских показаний к лечению в федеральных государственных медицинских организациях, оказывающих специализированную медицинскую помощь, в соответствии с Порядком направления граждан органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения к месту лечения при наличии медицинских показаний, утвержденным приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 октября 2005 г. № 617

(зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 27 октября 2005 г., регистрационный № 7115).

14. При наличии у детей медицинских показаний к оказанию высокотехнологичной медицинской помощи направление в медицинскую организацию, оказывающую высокотехнологичную медицинскую помощь, осуществляется в соответствии с Порядком направления граждан Российской Федерации для оказания высокотехнологичной медицинской помощи за счет бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете Министерству здравоохранения и социального развития Российской Федерации, путем применения специализированной информационной системы, утвержденным приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28 декабря 2011 года № 1689н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 8 февраля 2012 г., регистрационный № 23164).
15. При наличии медицинских показаний лечение детей проводится с привлечением врачей-специалистов по специальностям, предусмотренным Номенклатурой специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации, утвержденной приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2009 г. № 210н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 5 июня 2009 г., регистрационный № 14032) с изменениями, внесенными приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 9 февраля 2011 г. № 94н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 16 марта 2011 г., регистрационный № 20144).
16. Плановая эндокринологическая медицинская помощь детям оказывается при проведении профилактических мероприятий, при заболеваниях и состояниях, не сопровождающихся угрозой жизни детям, не требующих экстренной и неотложной помощи, отсрочка оказания которой на определенное время не повлечет за собой ухудшение состояния детей, угрозу их жизни и здоровью.
17. Медицинские организации, оказывающие помощь детям при заболеваниях эндокринной системы, осуществляют свою деятельность в соответствии с приложениями № 1—9 к настоящему Порядку.
18. Для обучения детей, страдающих сахарным диабетом, и их родителей (законных представителей) навыкам здорового образа жизни, правильного питания, технике инъекционного введения лекарственных препаратов и проведения самоконтроля уровня глюкозы в крови предусматривается организация кабинета-школы диабета.
19. В случае если проведение медицинских манипуляций, связанных с оказанием помощи детям при заболеваниях эндокринной системы, может повлечь возникновение болевых ощущений у детей, такие манипуляции проводятся с обезболиванием.

Приложение № 1
к Порядку оказания медицинской
помощи по профилю «детская
эндокринология», утвержденному приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 12 ноября 2012 г. № 908н

Правила организации деятельности кабинета врача — детского эндокринолога

1. Настоящие Правила устанавливают порядок организации деятельности кабинета врача — детского эндокринолога, который является структурным подразделением медицинской организации.
2. Кабинет врача — детского эндокринолога (далее — Кабинет) создается для осуществления консультативной, диагностической и лечебной помощи детям по профилю «детская эндокринология» (далее — дети).
3. На должность врача — детского эндокринолога Кабинета назначается специалист, соответствующий требованиям, предъявляемым Квалификационными требованиями к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения, утвержденными приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 7 июля 2009 г. № 415н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 9 июля 2009 г., регистрационный № 14292) с изменениями, внесенными приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 декабря 2011 г. № 1644н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 18 апреля 2012 г., регистрационный № 23879), по специальности «детская эндокринология».
4. Штатная численность Кабинета устанавливается руководителем медицинской организации исходя из объема проводимой лечебно-диагностической работы и численности детей на обслуживаемой территории с учетом рекомендуемых штатных нормативов, предусмотренных приложением № 2 к Порядку оказания медицинской помощи по профилю «детская эндокринология», утвержденному настоящим приказом. Оснащение Кабинета осуществляется в соответствии со стандартом оснащения Кабинета, предусмотренным приложением № 3 к Порядку оказания медицинской помощи по профилю «детская эндокринология», утвержденному настоящим приказом.
5. Кабинет осуществляет следующие функции:
 - оказание консультативной, диагностической и лечебной помощи детям;
 - при наличии медицинских показаний — направление детей в медицинские организации для проведения консультаций врачами-специалистами по специальностям, предусмотренным номенклатурой специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации, утвержденной приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2009 г. № 210н;
 - диспансерное наблюдение детей;
 - проведение санитарно-просветительной работы среди детей и их родителей (законных представителей) по вопросам профилактики заболеваний эндокринной системы у детей и формированию здорового образа жизни;

при наличии медицинских показаний — направление детей для оказания медицинской помощи в стационарных условиях;

участие в проведении анализа основных медико-статистических показателей заболеваемости, инвалидности и смертности у детей;

ведение учетной и отчетной документации и представление отчетов о деятельности Кабинета.

6. В структуре Кабинета рекомендуется предусматривать:

помещение для приема детей;

помещение для выполнения диагностических исследований, входящих в функции Кабинета.

7. Кабинет для обеспечения своей деятельности использует возможности всех лечебно-диагностических и вспомогательных подразделений медицинской организации, в составе которой он создан.

Приложение № 2
к Порядку оказания медицинской
помощи по профилю «детская
эндокринология», утвержденному приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 12 ноября 2012 г. № 908н

Рекомендуемые штатные нормативы кабинета врача — детского эндокринолога

№ п/п	Наименование должности	Количество штатных единиц
1	Врач — детский эндокринолог	1 на 12 000 детей
2	Медицинская сестра	1 на 1 штатную единицу врача — детского эндокринолога
3	Санитар	1 на 3 кабинета

Примечания:

1. Рекомендуемые штатные нормативы кабинета врача — детского эндокринолога не распространяются на медицинские организации частной системы здравоохранения.
2. Для районов с низкой плотностью населения и ограниченной транспортной доступностью медицинских организаций количество штатных единиц кабинета врача — детского эндокринолога устанавливается исходя из меньшей численности детей.
3. Для организаций и территорий, подлежащих обслуживанию Федеральным медико-биологическим агентством, согласно распоряжению Правительства Российской Федерации от 21 августа 2006 г. № 1156-р (Собрание законодательства Российской Федерации, 2006, № 35, ст. 3774; № 49, ст. 5267; № 52, ст. 5614; 2008, № 11, ст. 1060; 2009, № 14, ст. 1727; 2010, № 3, ст. 336; № 18, ст. 2271; 2011, № 16, ст. 2303; № 21, ст. 3004; № 47, ст. 6699; № 51, ст. 7526; 2012, № 19, ст. 2410) количество штатных единиц врача — детского эндокринолога устанавливается вне зависимости от численности прикрепленного детского населения.

Приложение № 3
к Порядку оказания медицинской
помощи по профилю «детская
эндокринология», утвержденному приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 12 ноября 2012 г. № 908н

Стандарт оснащения кабинета врача — детского эндокринолога

№ п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Количество, шт.
1	Стол рабочий	2
2	Кресло рабочее	2
3	Стул	2
4	Кушетка	1
5	Ростомер	1
6	Настольная лампа	2
7	Сантиметровая лента	1
8	Ширма	1
9	Пеленальный стол	1
10	Шкаф для хранения медицинских документов	1
11	Шкаф для хранения лекарственных средств	1
12	Бактерицидный облучатель воздуха рециркуляторного типа	1
13	Весы электронные для детей до 1 года	1
14	Весы	1
15	Тонмометр для измерения артериального давления с манжетой для детей до года	1
16	Стетофонендоскоп	1
17	Персональный компьютер с принтером, выходом в Интернет	1
18	Шкаф двухсекционный для одежды	1
19	Неврологический набор для диагностики диабетической нейропатии (монофиламент 10 г, градуированный камертон, неврологический молоточек)	1
20	Глюкометр	1
21	Тест-полоски к глюкометру	Из расчета 15 на 1 рабочий день
22	Орхидометр	1
23	Тест-полоски для определения кетонов крови и кетоновых тел в моче	Из расчета 2 на 1 рабочий день
24	Калипер	1
25	Емкость для дезинфекции инструментария и расходных материалов	По требованию
26	Емкость для сбора бытовых и медицинских отходов	2

Приложение № 4
к Порядку оказания медицинской
помощи по профилю «детская
эндокринология», утвержденному приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 12 ноября 2012 г. № 908н

Правила организации деятельности детского эндокринологического отделения
(в ред. Приказа Министерства здравоохранения России от 25.03.2014 № 132н)

1. Настоящие Правила устанавливают порядок организации деятельности детского эндокринологического отделения в организациях, оказывающих медицинскую помощь детям по профилю «детская эндокринология» (далее соответственно — дети, медицинская организация).
2. Детское эндокринологическое отделение (далее — Отделение) создается в виде структурного подразделения медицинской организации, имеющей отделение анестезиологии-реанимации (п. 2 в ред. Приказа Министерства здравоохранения России от 25.03.2014 № 132н).
3. Отделение возглавляет заведующий, назначаемый на должность и освобождаемый от должности руководителем медицинской организации, в составе которой создано Отделение.
На должности заведующего Отделением и врача — детского эндокринолога Отделения назначаются специалисты, соответствующие требованиям, предъявляемым Квалификационными требованиями к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения, утвержденными приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 7 июля 2009 г. № 415н, по специальности «детская эндокринология».
4. Штатная численность Отделения определяется исходя из объема проводимой лечебно-диагностической работы и коечной мощности с учетом рекомендуемых штатных нормативов, предусмотренных приложением № 5 к Порядку оказания медицинской помощи по профилю «детская эндокринология», утвержденному настоящим приказом.
5. Оснащение Отделения осуществляется в соответствии со стандартом оснащения Отделения, предусмотренным приложением № 6 к Порядку оказания медицинской помощи по профилю «детская эндокринология», утвержденному настоящим приказом.
6. В структуре Отделения рекомендуется предусматривать:
процедурную;
абзац исключен (Приказ Министерства здравоохранения России от 25.03.2014 № 132н);
дневной стационар, включающий помещение для приема детей, палаты для размещения детей, помещение для медицинских работников, санитарную комнату, туалет для медицинских работников, туалет для детей и их родителей, комнату для отдыха родителей.
7. В Отделении рекомендуется предусматривать:
палаты для детей, в том числе одноместные;

помещение для врачей;
комнату для медицинских работников со средним медицинским образованием;
кабинет заведующего;
кабинет старшей медицинской сестры;
комнату для хранения медицинского оборудования;
помещение сестры-хозяйки;
буфетную и раздаточную;
столовую;
помещение для сбора грязного белья;
душевую и туалет для медицинских работников;
душевые и туалеты для детей;
санитарную комнату;
игровую комнату;
учебный класс;
комнату для отдыха родителей.

8. Отделение осуществляет следующие функции:
 - оказание специализированной медицинской помощи детям в стационарных условиях и условиях дневного стационара;
 - подготовка к проведению и проведение диагностических процедур, осуществление которых выполняется в стационарных условиях;
 - медицинская реабилитация детей в стационарных условиях;
 - оказание методической и консультативной помощи врачам медицинской организации по вопросам профилактики, диагностики и лечения детей;
 - разработка и проведение мероприятий по повышению качества лечебно-диагностической работы в Отделении и снижению больничной летальности у детей;
 - освоение и внедрение в медицинскую практику новых эффективных методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации детей;
 - осуществление профилактических мероприятий, направленных на предупреждение осложнений, а также лечение осложнений, возникших в процессе лечения детей;
 - участие в проведении анализа основных медико-статистических показателей заболеваемости, инвалидности и смертности детей;
 - ведение учетной и отчетной документации, предоставление отчетов о деятельности Отделения в установленном порядке.
9. Отделение для обеспечения своей деятельности использует возможности лечебно-диагностических и вспомогательных подразделений медицинской организации, в составе которой оно создано.
10. Отделение может использоваться в качестве клинической базы образовательных учреждений среднего, высшего и дополнительного профессионального образования, а также научных организаций.

Приложение № 5
к Порядку оказания медицинской
помощи по профилю «детская
эндокринология», утвержденному приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 12 ноября 2012 г. № 908н

**Рекомендуемые штатные нормативы детского эндокринологического отделения
(на 30 коек)¹**
(в ред. Приказа Министерства здравоохранения России от 25.03.2014 № 132н)

№ п/п	Наименование должности	Количество штатных единиц
1	Заведующий отделением — врач — детский эндокринолог	1 на 30 коек
2	Врач — детский эндокринолог	1 на 15 коек; 1 на 15 коек для дневного стационара
3	Врач-невролог	0,25 на 30 коек
4	Врач-офтальмолог	0,25 на 30 коек
5	Старшая медицинская сестра	1 на 30 коек
6	Медицинская сестра процедурной	1 на 15 коек
7	Медицинская сестра палатная (постовая)	9,5 на 30 коек (для обеспечения круглосуточной работы); 1 на 15 коек для дневного стационара
(в ред. Приказа Министерства здравоохранения России от 25.03.2014 № 132н)		
8	Младшая медицинская сестра по уходу за больным	9,5 на 30 коек (для обеспечения круглосуточной работы); 1 на 15 коек для дневного стационара
(в ред. Приказа Министерства здравоохранения России от 25.03.2014 № 132н)		
9	Сестра-хозяйка	1 на отделение
10	Воспитатель	0,5 на 30 коек
11— 12	Исключены — Приказ Министерства здравоохранения России от 25.03.2014 № 132н	
13	Санитар	2 на отделение (для обеспечения работы буфетной); 4 на отделение (для уборки помещений)

Примечания:

1. Рекомендуемые штатные нормативы детского эндокринологического отделения не распространяются на медицинские организации частной системы здравоохранения.
2. В медицинских организациях, имеющих в своем составе детское эндокринологическое отделение, рекомендуется предусматривать должность медицинского психолога из расчета 0,25 каждой должности на детское эндокринологическое отделение.

¹ Рекомендуемые штатные нормативы кабинета-школы для больных сахарным диабетом не распространяются на медицинские организации частной системы здравоохранения.

Приложение № 6
к Порядку оказания медицинской
помощи по профилю «детская
эндокринология», утвержденному приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 12 ноября 2012 г. № 908н

Стандарт оснащения детского эндокринологического отделения
(в ред. Приказа Министерства здравоохранения России от 25.03.2014 № 132н)

1. Стандарт оснащения детского эндокринологического отделения (за исключением палаты (блока) реанимации и интенсивной терапии)

№ п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Количество, шт.
1	Функциональная кровать	По числу коек
2	Функциональная кроватка для детей грудного возраста	По требованию
3	Кроватка с подогревом или матрасик для обогрева	По требованию
4	Пеленальный стол	По требованию
5	Прикроватный столик	По числу коек
6	Тумба прикроватная	По числу коек
7	Прикроватная информационная доска (маркерная)	По числу коек
8	Стол рабочий	6
9	Кресло рабочее	6
10	Стул	12
11	Кушетка	4
12	Кресло-каталка	4
13	Каталка для перевозки больных	2
14	Тележка грузовая межкорпусная	2
15	Каталка для перевозки больных с подъемным механизмом и со съёмными носилками	1
16	Сейф для хранения лекарственных средств	2
17	Передвижной аппарат для ультразвуковых исследований с набором датчиков	1
18	Мини-доплер	1
19	Глюкометр	3
20	Тест-полоски к глюкометру	Из расчета 10 шт. на 1 ребенка с сахарным диабетом в день

№ п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Количество, шт.
21	Система суточного мониторингирования гликемии	2
22	Бактерицидный облучатель воздуха, в том числе переносной	По требованию
23	Тонометр для измерения артериального давления с манжетой для детей до года	1 на 1 врача
24	Негатоскоп	1
25	Весы электронные для детей до 1 года	1
26	Весы	1
27	Ростометр	1
28	Сантиметровая лента	3
29	Стетотонендоскоп	1 на 1 врача
30	Орхидометр	1 на 1 врача
31	Неврологический набор для диагностики диабетической нейропатии (монофиламент 10 г, градуированный камертон, неврологический молоточек)	1
32	Калипер	1
33	Столик инструментальный	3
34	Бесконтактный тонометр	1
35	Набор пробных очковых стекол	1
36	Экзоофтальмометр	1
37	Проектор знаков	1
38	Щелевая лампа	1
39	Автокераторефрактометр	1
40	Автоматический компьютерный периметр	1
41	Прямой офтальмоскоп	1
42	Диодный лазер 532 нм для лазерной коагуляции сетчатки	1
43	Линза для лазерной коагуляции сетчатки	2
44	Компьютер с принтером и выходом в Интернет	По требованию
45	Портативный анализатор газов крови и электролитов	По требованию
46	Дозаторы для жидкого мыла, средств дезинфекции и диспенсеры для бумажных полотенец	По требованию
47	Термометр	По числу коек
48	Штатив медицинский (инфузионная стойка)	По требованию
49	Емкость для сбора бытовых и медицинских отходов	По требованию
50	Емкость для дезинфекции инструментария и расходных материалов	По требованию

2. Стандарт оснащения палаты (блока) реанимации и интенсивной терапии детского эндокринологического отделения

Исключен (Приказ Министерства здравоохранения России от 25.03.2014 № 132н)

Приложение № 7
к Порядку оказания медицинской
помощи по профилю «детская
эндокринология», утвержденному приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 12 ноября 2012 г. № 908н

Правила организации деятельности кабинета-школы для больных сахарным диабетом
(в ред. Приказа Министерства здравоохранения России от 25.03.2014 № 132н)

1. Настоящие Правила устанавливают порядок организации деятельности кабинета-школы для больных сахарным диабетом в организациях, оказывающих медицинскую помощь детям по профилю «детская эндокринология» (далее — медицинская организация).
2. Кабинет-школа для больных сахарным диабетом (далее — Школа) является структурным подразделением медицинской организации.
3. На должность врача — детского эндокринолога Школы назначается специалист, соответствующий требованиям, предъявляемым Квалификационными требованиями к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения, утвержденными приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 7 июля 2009 г. № 415н, по специальности «детская эндокринология».
4. Штатная численность Школы устанавливается руководителем медицинской организации исходя из объема проводимой лечебно-диагностической работы, коечной мощности и численности детей на обслуживаемой территории с учетом рекомендуемых штатных нормативов, предусмотренных приложением № 8 к Порядку оказания медицинской помощи по профилю «детская эндокринология», утвержденному настоящим приказом.
5. Оснащение Школы осуществляется в соответствии со стандартом оснащения Школы, предусмотренным приложением № 9 к Порядку оказания медицинской помощи по профилю «детская эндокринология», утвержденному настоящим приказом.
6. Школа осуществляет следующие функции:
 - оказание консультативной помощи детям и их родителям (законным представителям);
 - обучение технике введения инсулинов, в том числе с помощью инсулиновой помпы;(в ред. Приказа Министерства здравоохранения России от 25.03.2014 № 132н)
 - обучение проведению самоконтроля уровня глюкозы в крови;
 - обучение детей и их родителей (законных представителей) навыкам здоровьесберегающего образа жизни, включая правильное питание.

Приложение № 8
к Порядку оказания медицинской
помощи по профилю «детская
эндокринология», утвержденному приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 12 ноября 2012 г. № 908н

Рекомендуемые штатные нормативы кабинета-школы для больных сахарным диабетом¹

№ п/п	Наименование должности	Количество штатных единиц
1	Врач — детский эндокринолог	Для оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях: 0,5 на 100 и менее детей с сахарным диабетом прикрепленного детского населения; 1 на более чем 100 детей с сахарным диабетом прикрепленного детского населения Для оказания медицинской помощи в стационарных условиях: 1 на отделение
2	Медицинская сестра	1 на 1 штатную единицу врача — детского эндокринолога
3	Санитар	0,3

¹Рекомендуемые штатные нормативы кабинета-школы для больных сахарным диабетом не распространяются на медицинские организации частной системы здравоохранения.

Приложение № 9
к Порядку оказания медицинской
помощи по профилю «детская
эндокринология», утвержденному приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 12 ноября 2012 г. № 908н

Стандарт оснащения кабинета-школы для больных сахарным диабетом

№ п/п	Наименование оборудования (оснащения)	Количество, шт.
1	Стул	12
2	Стол	5
3	Кресло рабочее	1
4	Доска маркерная (с набором маркеров)	1
5	Тумбочка	2
6	Шкаф двухсекционный для одежды	1
7	Шкаф для размещения наглядных пособий	1
8	Глюкометр	2
9	Весы (для взвешивания продуктов в интервале 10—100 г)	1
10	Весы	1
11	Набор муляжей продуктов	По требованию
12	Комплект структурированных программ обучения	По требованию
13	Копировальный аппарат	1
14	Телевизор с DVD-плеером	1
15	Компьютер с принтером и выходом в Интернет	1
16	Мультимедийный проектор	1
17	Тест-полоски для определения гликемии	6 на 1 пациента в день
18	Тест-полоски для определения кетоновых тел в моче	10 упаковок по 50 полосок в год
19	Ланцет для взятия крови из пальца	100 упаковок по 100 ланцетов в год

Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями

Под общей редакцией И. И. Дедова и В. А. Петерковой

Редактор к. б. н. Н. В. Первухова
Технический редактор В. Ю. Кознов
Обложка Е. Р. Гор, О. Л. Лозовская
Подготовка иллюстраций Н. А. Попова
Корректор Н. Н. Юдина

Издательский дом «Практика»
119048, Москва, а/я 421. Тел. (495) 921-22-04
Электронная почта: practica@practica.ru. Сайт: www.practica.ru
Подписано в печать 15.08.2014. Формат 70 × 100/16
Тираж 6000 экз. Заказ №151

Отпечатано ООО «Верди»
105094, Москва, Семеновская наб., д. 2/1, стр. 1
Тел. (495) 360-56-63. Сайт: www.verdy.su



9 785898 161330 >

