

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Учебное пособие

Под редакцией проф. Н.П.Шабалова

6-е издание

УДК 616.43-053.2

ББК 57.33+54.15

Д44

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Рецензент:

М.В.Эрман – д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии и зам. декана медицинского факультета СПбГУ, председатель Научной комиссии в области медицины и общественного здоровья, почетный работник высшего профессионального образования РФ

Коллектив авторов: В.Л.Лисс, Ю.Л.Скородок, Е.В.Плотникова, И.И.Нагорная, Л.В.Николаева, А.Б.Пальчик, Н.П.Шабалов

Д44 **Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков** : учебн. пособие / под ред. проф. Н.П.Шабалова. – 6-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2022. – 456 с. : ил.

ISBN 978-5-907504-50-9.

В справочнике представлены: нормативные антропометрические показатели, нормальные уровни гормонов и их метаболитов в крови и моче, некоторые биохимические показатели, методики проведения и интерпретации результатов функциональных тестов у детей разного возраста, наиболее важные клинические и лабораторные критерии диагностики и дифференциальной диагностики эндокринных заболеваний у детей, а также алгоритмы терапии.

УДК 616.43-053.2

ББК 57.33+54.15

ISBN 978-5-907504-50-9

© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2009, 2017, 2021

*Посвящается светлой памяти замечательных врачей –
Леонида Марковича Скородка
и Веры Львовны Лисс,
приобщивших нас к детской эндокринологии*



Скородок Леонид Маркович
(1939–1982)



Лисс Вера Львовна
(1946–2003)

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения	7
Введение	10
Глава 1. Нарушения роста у детей	12
1.1. Гормональная регуляция роста	15
1.2. Диагностика нарушений роста	23
1.3. Низкорослость	29
1.4. Высокорослость	51
Глава 2. Нарушения обмена кальция у детей	61
2.1. Гормональная регуляция обмена кальция	61
2.2. Диагностика нарушений обмена кальция	65
2.3. Гипокальциемия	72
2.4. Гиперкальциемия	81
2.5. Поражение костей, вызванное системными нарушениями обмена кальция и фосфора	82
Глава 3. Сахарный диабет и другие нарушения обмена глюкозы	96
3.1. Гормональная регуляция обмена глюкозы	96
3.2. Диагностика нарушения гомеостаза глюкозы	98
3.3. Гипергликемия	104
3.4. Гипогликемия	121
Глава 4. Нарушения функции надпочечников	139
4.1. Эндокринная функция коры надпочечников	139
4.2. Диагностика нарушений функции коры надпочечников	143
4.3. Гипофункция коры надпочечников (гипокортицизм)	150
4.4. Врожденная гиперплазия коры надпочечников	159
4.5. Гиперфункция коры надпочечников	166
4.6. Эндокринная функция мозгового вещества надпочечников	179
4.7. Диагностика нарушений функции мозгового вещества надпочечников	181
4.8. Гиперфункция мозгового вещества надпочечников	184
Глава 5. Нарушения функции щитовидной железы	192
5.1. Физиология щитовидной железы	192
5.2. Диагностика заболеваний щитовидной железы	196
5.3. Заболевания со снижением функции щитовидной железы (гипотиреоз)	204

5.4. Заболевания с повышением функции щитовидной железы (гипертиреоз)	213
5.5. Заболевания щитовидной железы с зобом	220
5.6. Узлы щитовидной железы	225
5.7. Болезненность щитовидной железы	228
Глава 6. Нарушения секреции антидиуретического гормона	232
6.1. Физиология секреции вазопрессина и его биологическое действие	232
6.2. Диагностика нарушений секреции антидиуретического гормона	237
6.3. Несахарный диабет	240
6.4. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	249
Глава 7. Нарушения полового развития у мальчиков	254
7.1. Физиология мужской репродуктивной системы	254
7.2. Диагностика нарушений полового развития у мальчиков	260
7.3. Гипофункция половых желез	270
7.4. Заболевания с повышенной секрецией половых гормонов	285
7.5. Аномалии половых органов без нарушения секреции тестостерона	289
Глава 8. Нарушения полового развития у девочек	294
8.1. Физиология женской репродуктивной системы	294
8.2. Диагностика нарушений полового развития у девочек	303
8.3. Нарушения функции женской репродуктивной системы	311
8.4. Нарушения менструального цикла	322
8.5. Заболевания с повышенной продукцией половых гормонов у девочек	326
Глава 9. Нарушение секреции пролактина	338
9.1. Регуляция секреции пролактина	338
9.2. Диагностика нарушений секреции пролактина	341
9.3. Гиперпролактинемия	342
9.4. Гипопролактинемия	350
Глава 10. Нарушения формирования пола	351
10.1. Формирование пола	351
10.2. Дифференцировка гонад и половых органов	351
10.3. Диагностика нарушений половой дифференцировки	353
10.4. Нарушение формирования пола	357
Глава 11. Нарушение энергетического баланса	378
11.1. Регуляция энергетического обмена	378
11.2. Диагностика нарушений энергетического обмена	382
11.3. Ожирение	385
11.4. Низкая масса тела	391
Глава 12. Коматозные состояния при эндокринных заболеваниях	395
12.1. Диагностика коматозных состояний	395
12.2. Коматозные состояния при сахарном диабете	401
12.3. Острая недостаточность надпочечников (аддисонический криз)	409
Приложение	412
Оценка физического развития мальчиков	412
Центильные кривые роста и массы тела у мальчиков	416
Центильные кривые скорости роста мальчиков	417

Рост и скорость роста при низкорослости у мальчиков	418
Оценка физического развития девочек	420
Рост и скорость роста при низкорослости у девочек	423
Центильные кривые роста и массы тела у девочек	425
Центильные кривые скорости роста девочек	426
Масса и длина тела плода в зависимости от срока беременности	427
Среднемесячные прибавки массы тела недоношенных детей первого года жизни	427
Скорость роста и прирост окружности головы у недоношенных детей на первом году жизни	428
Окружность головы у детей от 0 до 17 лет	429
Окружность груди у детей от 0 до 17 лет	430
Средний возраст появления ядер окостенения и синостозов на рентгенограммах кистей и лучезапястных суставов	432
Развитие скелета кисти у детей	434
Время появления рентгенологических признаков оссификации костей кисти и дистального отдела предплечья у детей и подростков	435
Расчет среднего ожидаемого окончательного роста ребенка	436
Рост детей, соответствующий «костному» возрасту (в процентах по отношению к окончательному росту)	436
Расчет площади поверхности тела в зависимости от массы тела	437
Определение площади поверхности тела	438
Номограмма ИМТ для мальчиков	439
Номограмма ИМТ для девочек	440
Нормальные показатели липидного обмена у детей	441
Липопротеины в плазме	441
Типы первичных наследственных гиперлипопротеинемий	442
Возрастные показатели гемограммы у детей	444
Дифференцированный подсчет лейкоцитов: референтные пределы	445
Некоторые биохимические показатели крови здоровых детей	446
Уровни некоторых электролитов и микроэлементов в крови у здоровых детей	447
Классификация тимомегалии по величине кардиотимикоторакального индекса (КТТИ)	447
УЗ-визуализация тимуса	447
Коэффициенты пересчета уровней гормонов в единицы СИ	447
Литература	449

ВВЕДЕНИЕ

Лабораторные исследования занимают важное место в диагностике эндокринных заболеваний, особенно при неясных, противоречивых клинических данных. Диагностика эндокринных заболеваний включает ряд этапов:

1. Подробный анамнез заболевания и жизни, составление родословной.
2. Осмотр больного с оценкой антропометрических показателей, стадии полового развития, исследованием доступных для пальпации эндокринных желез, биологического («костного») возраста и т.д.
3. Определение в крови и моче биохимических параметров, регулируемых гормонами (глюкоза, электролиты и пр.).
4. Определение базальных уровней гормонов и их метаболитов в биологических жидкостях и проведение функциональных тестов, основанных на воздействии (физиологическом или фармакологическом) на систему регуляции биосинтеза и секреции определенного гормона и регистрации ответной реакции.
5. Определение размеров, формы, структуры эндокринных желез, дополнительных образований с помощью ультразвукографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, ангиографии и пр.
6. Иногда для уточнения диагноза требуется гистологическое исследование биоптата или удаленного органа; цитогенетический анализ и т.д.

В настоящее издание включены нормативные данные, позволяющие оценить физическое и половое развитие детей, «костный» возраст, рассчитать приблизительный окончательный рост ребенка.

Поскольку ультразвукография является наиболее безопасным, высокоинформативным и доступным методом исследования, мы сочли целесообразным представить ультразвукографические данные, касающиеся изучения эндокринных желез.

Приведены нормальные показатели гормонов и их метаболитов в крови и моче, некоторые биохимические показатели у детей разного возраста. Кроме того, представлена методика проведения и интерпретации результатов ряда функциональных тестов. В конце каждого раздела даны наиболее важные критерии диагностики конкретных эндокринных заболеваний, алгоритмы терапии.

Приведенные в справочнике показатели рассчитаны преимущественно параметрическим методом: указаны среднеарифметические показатели (медиана, М) и отклонения от них, измеряемые величиной сигма (σ , среднеквадратичное отклонение, стандартное отклонение, standard deviation, SD), или интервалы нормальных значений (от $-2SD$ до $+2SD$). Для того чтобы оценить, насколько исследуемый параметр отличается от средних значений, рассчитывают коэффициент стандартного отклонения (standard deviation score, SDS) по формуле:

$$SDS = (x - M) : SD,$$

где x – исследуемый показатель у данного ребенка; M – среднеарифметический показатель у здоровых детей соответствующего возраста.

Показатель $M \pm SD$ (SDS от +1 до -1) – область средних величин, свойственных примерно 68% здоровых детей исследуемой группы. Отклонения в пределах от 1 до $2SD$ (SDS от +1 до +2 и от -1 до -2) – область величин ниже (выше) средних, свойственных здоровым детям. Отклонения в пределах от 2 до $3SD$ (SDS от +2 до +3 и от -2 до -3) – область низких (высоких) величин, свойственных примерно 3% здоровых детей. Отклонения более $3SD$ (SDS выше 3 и ниже -3) и ниже $3SD$ – область очень низких (очень высоких) величин, свойственных лишь 0,5% здоровых детей. Отклонения исследуемого параметра более чем на $2SD$ (SDS >2 и <-2) расценивают как патологические, и пациенты с неясным диагнозом требуют дополнительного обследования.

В педиатрии в настоящее время чаще используют оценку признаков с помощью центильных шкал. Этот метод проще и удобнее, особенно при массовых обследованиях здоровых детей, для выделения групп с «пограничными» значениями и возможными патологическими отклонениями, но не пригоден для описания и оценки резко выраженных отклонений (массы тела, роста, уровней гормонов), которые чаще характеризуют эндокринную патологию. Некоторые таблицы для оценки роста и массы тела, приведенные в справочнике, – центильные. Величины в пределах от $+2SD$ (SDS +2), точнее от $+1,88SD$ до $-2SD$ (SDS -2), точнее до $-1,88SD$, приблизительно соответствуют величинам от 97-го до 3-го центиля.

При подготовке 5-го издания книги весь материал переработан: устранены некоторые вкравшиеся в 4-е издание неточности, внесены уточнения, обусловленные накоплением знаний в детской эндокринологии. Это было очень трудно в связи с тем, что в момент выхода 1-го издания ушла из жизни наш лидер как в научном, так и в человеческом плане, наш общий друг – Вера Львовна Лисс. Именно она была нашим нравственным стержнем, образцом врачевания и основным автором книги. Мы очень старались не подвести наших друзей-учителей – Л.М.Скорodka и В.Л.Лисс.

Любые замечания примем с благодарностью.

Авторы

НАРУШЕНИЯ РОСТА У ДЕТЕЙ

Рост – процесс увеличения линейных и объемных размеров тела. Он представляет собой одну из основных характеристик детского возраста и является важнейшим показателем здоровья ребенка. Процесс роста подчиняется некоторым общим законам.

Основные законы роста

1. Замедление темпов роста с возрастом

Самая высокая скорость роста – на внутриутробном этапе: между 1-м и 2-м месяцами длина эмбриона увеличивается в 3 раза, скорость роста плода во II триместре составляет 2,5 см/нед. В последние недели беременности скорость роста более низкая.

На 1-м году постнатальной жизни рост заметно изменяется в каждом квартале: в I скорость роста составляет 3 см/мес., во II – 2,5 см/мес., в III – 1,5–2 см/мес., в IV – 1 см/мес. За 1-й год ребенок вырастает на 25–26 см. За 2-й год рост ребенка увеличивается на 12–13 см, за 3-й – на 7–8 см. В дальнейшем средняя скорость роста составляет 5–6 см/год с минимальной допустимой в препубертатном возрасте – 4 см/год. Рост новорожденного удваивается к 4 годам, а утраивается лишь к 12.

2. Неравномерность темпов роста

В детстве два кратковременных пика скорости роста: между 1,5 и 3 годами (скорость роста в этом возрасте в значительной степени определяется семейными особенностями) и в возрасте 6–7 лет.

«Пубертатный» ростовой скачок более значимый: ускорение темпов роста происходит с 11 лет у девочек, с 13 лет у мальчиков. Максимальная скорость роста отмечается в 12 лет у девочек (8,3 см/год), в 14 лет у мальчиков (9,5 см/год). Замедление темпов роста происходит с 13 лет у девочек, с 15 лет у мальчиков. Скорость роста <2 см/год в 14 лет у девочек и в 16 лет у мальчиков – признак завершающегося роста.

3. Половая специфичность темпов роста

4. Краниокаудальный градиент роста

После рождения дистальные сегменты тела растут с большей скоростью по сравнению с проксимальными.

5. Чередование направлений роста

Каждая отдельная кость и скелет в целом растут, последовательно сменяя фазы роста в длину и толщину.

6. Асимметрия роста

Инициация ростовых сдвигов и некоторое опережение происходит на стороне доминирующей ручной умелости.

Процессы роста зависят от ряда факторов, как внутренних, так и внешних.

Факторы, влияющие на рост

1. Внутренние факторы

- Генетические

Группы генов, регулирующих рост:

- гомеобокс-гены (участки ДНК гомологичной структуры, регулирующие синтез белков, специфичных для определенных стадий развития скелета и соединительной ткани, эпителия; локализованы на 2-й, 7-й, 12-й и 17-й хромосомах);
- гены «переключения» (свитч-гены, от англ. switch – переключать), определяющие экспрессию генов возраст-специфических белков с заменой эмбриональных, детских белковых структур на взрослые, менее дифференцированных – на более зрелые;
- протоонкогены (важны для нормального развития многих органов плода);
- гены апоптоза (программированной смерти клеток);
- гены, контролирующие синтез гормонов и факторов роста;
- гены, контролирующие синтез белков, связывающих гормоны;
- гены клеточных рецепторов для гормонов и факторов роста.

- Гормональные:

- гормон роста;
- инсулиноподобные факторы роста;
- тиреоидные гормоны;
- инсулин;
- половые стероиды.

- Пептидные факторы тканевого роста (факторы роста)

Важнейшие факторы роста представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1

Важнейшие факторы роста

Фактор	Место синтеза	Действие
Эпидермальный фактор роста (EGF), 4q25	Тромбоциты, слюнные железы	Мезенхимальный митоген, дифференцировка эпителия
Факторы роста фибробластов (FGF)	Макрофаги, нервная ткань	Образование внеклеточной матрицы, рост сосудов
Трансформирующий фактор роста (TGF)	Тромбоциты, костная ткань	Мезенхимальные митогены, подавление роста эпителия, образование внеклеточной матрицы
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)	Тромбоциты, макрофаги, эндотелий, гладкие мышцы	Мезенхимальные митогены, факторы миграции клеток, образование внеклеточной матрицы

2. Внешние факторы

- Питание
- Физические упражнения
- Время года
- Социально-экономические

Таким образом, рост является интегральным показателем влияния генетических, гормональных, тканевых и внешних факторов на кость и другие ткани.

Рост скелета в длину – следствие ростовых процессов, происходящих в эпифизарных хрящах. Все влияния на процессы роста осуществляются через изменения функциональной активности эпифизарной ростовой пластинки.

Достаточно широкие вариации параметров тела у взрослых, в частности, можно объяснить и исходя из развиваемых М.Д.Голубовским (2000) представлений о геноме как системе взаимодействующих информационных макромолекул и существовании разных форм наследственной изменчивости в ходе онтогенеза (большие биологические часы – по В.М.Дильману, 1981). Согласно М.Д.Голубовскому (2000), геном естественным образом подразделяется на две подсистемы – облигатных и факультативных компонентов, каждый из которых имеет свои особенности изменчивости. Помимо мутационной, следует выделить вариационную и эпигенетическую (эпигенную) форму наследственных изменений. Деление наследственной памяти на постоянную и оперативную, воплощенное в виде генов и генных комплексов, с одной стороны, и множества факультативных элементов – с другой, а также динамический способ хранения и передачи наследственной информации – все это обеспечивает разнообразные неканонические формы и пути наследственной изменчивости, в том числе и фенотипической.

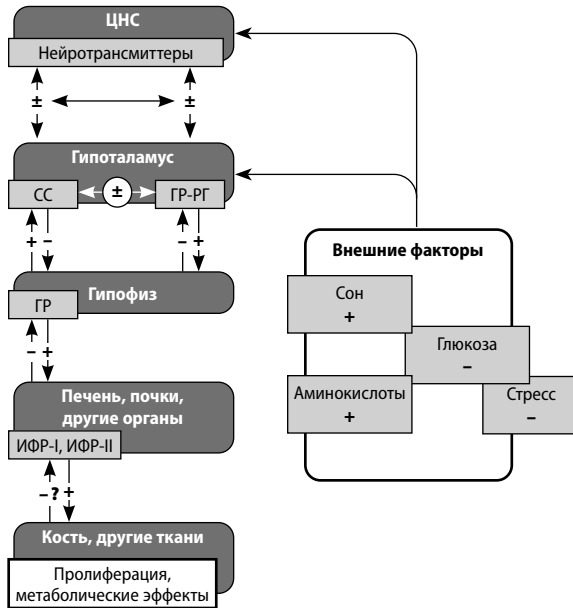


Схема 1.1. Регуляция секреции гормона роста.

Эффект ГР реализуется через специфический **рецептор** (трансмембранный белок с молекулярной массой 70 кДа, состоящий из 620 аминокислотных остатков), ген которого (GHR) локализован на 5p13.1-p12. Рецепторы к ГР выявлены в печени, жировой ткани, яичках, желтом теле, скелетных мышцах, хрящевой ткани, мозге, легких, поджелудочной железе, кишечнике, сердце, почках, лимфоцитах и тимоцитах. Две молекулы внеклеточного рецепторного домена комплексируются с одной молекулой гормона. Сначала гормон связывается с высокоаффинным местом, и только после того, как это связывающее место будет занято, наступает комплексообразование молекулы гормона со вторым связывающим местом. Таким образом, для проявления полной биологической активности гормона требуется димеризация двух рецепторов, после чего рецептор активируется, и его внутриклеточный домен фосфорилирует сам рецептор и основной белок-мишень – янус-киназу (JAK-2). Дальнейшая передача сигнала идет несколькими путями – через белки STAT JAK-2 активирует транскрипцию ряда генов, через белок IRS (субстрат инсулинового рецептора) осуществляется влияние на транспорт глюкозы в клетки. JAK-2 может также непосредственно активировать другие рецепторы, например рецептор эпидермального фактора роста, чем, видимо, объясняется митогенное действие ГР. Несмотря на интенсивные исследования, имеются скудные данные о вторичных мессенджерах ГР, которые

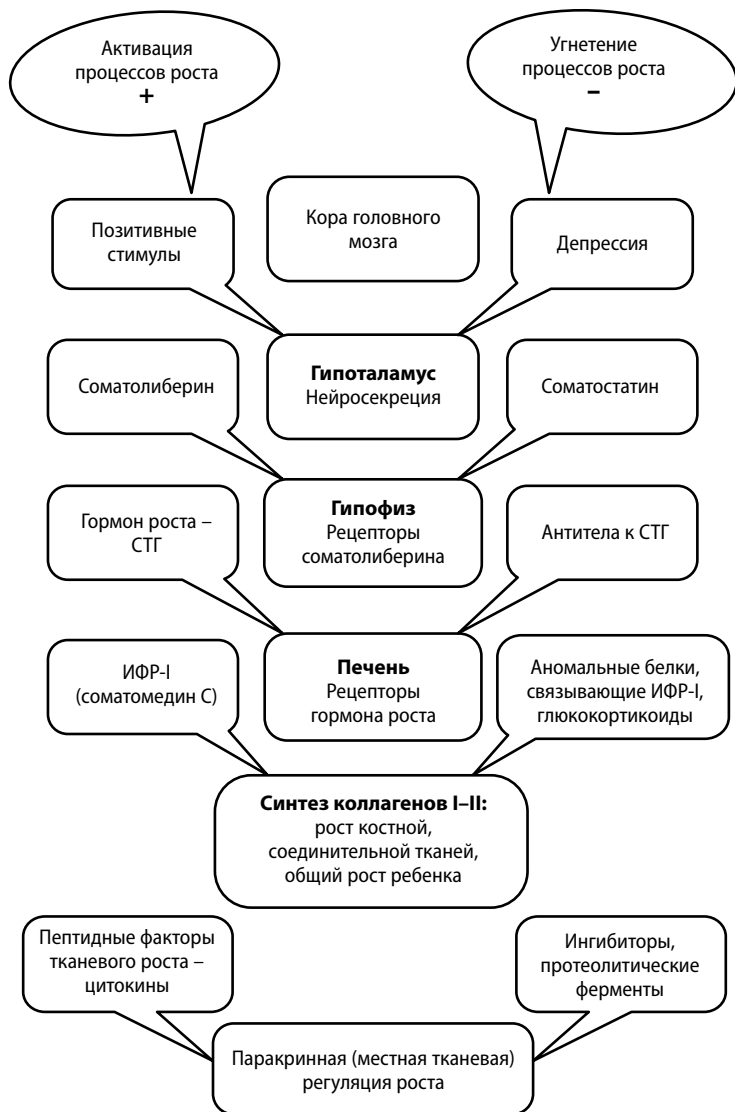


Схема 1.2. Нейроэндокринная регуляция роста (Вельтицев Ю.Е., 2000).

участвуют в трансдукции гормонального сигнала. Считается, что связывание ГР с рецептором сопровождается активированием протеинкиназы С, фосфолипазы С и повышением уровня диацилглицерина и инозитолтрифосфата.

Через каскад внутриклеточных реакций это приводит к стимуляции транскрипции генов-мишеней.

Растворимая форма внеклеточного домена рецептора ГР представляет собой специфический ГР-связывающий белок, в связи с которым находится циркулирующий ГР.

Воздействие ГР на ткани заключается прежде всего в стимуляции синтеза в печени, почках и других тканях белка – ИФР-I, на 50% идентичного инсулину по аминокислотной последовательности и, как и инсулин, снижающего уровень глюкозы в крови. Биохимически ИФР-I представляет собой одноцепочечный пептид с молекулярной массой 7650 кДа. Ген ИФР-I (IGF1) картирован на 12q23.2. ИФР-I циркулирует в крови в связи с ИФР-связывающими белками (ИФРСБ) 1–6, в основном с ИФРСБ-3, который выполняет функцию резервуара. ИФРСБ регулируют биоактивность ИФР-I. При голодании уровни ИФР-I и ИФРСБ-3 снижаются, несмотря на повышение секреции ГР. Биологическое действие ИФР-I осуществляется через соответствующие рецепторы, расположенные на мембране клеток-мишеней. Рецепторы ИФР-I широко распространены в клетках различных типов. Различают два типа рецепторов – 1-го и 2-го типа. Ген, ответственный за синтез рецептора 1-го типа (IGF1R), локализуется на 15q26.3. Рецептор к ИФР-I имеет структуру, близкую к структуре инсулинового рецептора, и состоит из двух идентичных гетеродимеров (внеклеточная α -цепь с молекулярной массой 130 кДа и внутримембранно-внутриклеточная β -цепь с молекулярной массой 90 кДа). Две α -цепи рецептора связаны двумя сульфгидрильными мостиками и образуют α -субъединицу, а две β -цепи, в свою очередь, связаны с α -цепями также сульфгидрильными мостиками. Комплексообразование ИФР-I с рецептором приводит к конформационным изменениям трансмембранной части рецептора с последующей активацией тирозинкиназной активности и фосфорилированием белков, собственно ответственных за биологическое действие. Второй тип рецептора обладает низкой аффинностью к связыванию ИФР-I. Трансдукция гормонального сигнала у рецептора 2-го типа осуществляется через активирование G-белков рецептора.

Биологические эффекты ГР и ИФР-I

1. ГР является наиболее важным стимулятором продольного роста костей. ГР инициирует дифференцировку клеток зародышевой зоны ростовой пластинки, ИФР-I способствует росту клона этих клеток. ГР и ИФР-I стимулируют остеобласты, синтез остеокальцина – белка костного матрикса, протеингликана зубного матрикса. В зрелой кости ГР также усиливает остеогенез и увеличение костной массы, в меньшей степени – остеорезорбцию.
2. ИФР-I стимулирует дифференцировку и пролиферацию клеток астроглии, нервных ганглиев, тиреоцитов, тимоцитов, клеток – предшественников эритропоэза; стимулирует синтез и секрецию гормонов

1.2.3. Расчет среднего ожидаемого окончательного роста

Имеется несколько способов прогнозирования приблизительного окончательного роста детей. Наиболее простой способ используют для расчета окончательного роста здоровых детей, имеющих «костный» возраст, соответствующий или близкий к паспортному. Поскольку имеется высокая положительная корреляция между ростом детей и родителей, предложены формулы для расчета роста детей в зависимости от роста родителей.

$$\frac{\text{Приблизительный средний окончательный рост мальчика}}{\text{рост мальчика}} = \frac{\text{рост отца (см)} + \text{рост матери (см)}}{2} + 6,5 \text{ см}$$

$$\frac{\text{Приблизительный средний окончательный рост девочки}}{\text{рост девочки}} = \frac{\text{рост отца (см)} + \text{рост матери (см)}}{2} - 6,5 \text{ см}$$

Методика более точного расчета окончательного роста в зависимости от «костного» возраста приведена в таблице 11 Приложения.

Таблица 1.2

Базальные уровни СТГ в сыворотке крови (РИА)
(Albertsson-Wikland K., Rosenberg S., 1991)

Возраст (стадия полового развития по J.Tanner)	Уровень СТГ			
	средняя скорость секреции, нг/кг/сут.	SD	средний базальный уровень в плазме крови, нг/мл	SD
Пуповинная кровь			8–41	
1 сут.			5–53	
1 нед.			5–27	
1–12 мес.			2–10	
Девочки				
I стадия	10,4	1,3	2,4	0,3
II стадия	16,2	1,0	3,7	0,5
III стадия	29,5	2,2	6,7	1,0
IV стадия	30,3	5,6	7,1	1,3
V стадия	12,0	2,2	2,7	0,5
Мальчики				
I стадия	13,1	1,3	2,9	0,3
II стадия	12,4	1,5	2,8	0,4
III стадия	13,3	1,3	3,1	0,2
IV стадия	20,6	5,2	4,6	1,2
V стадия	11,2	1,0	2,6	0,2

Таблица 1.3

Базальные уровни ИФР-I и ИФРСБ-3 в плазме (РИА) (Тиц Н.У., 1997)

Возраст	ИФР-I, нг/мл				ИФРСБ-3, мг/л	
	мальчики		девочки		М	пределы
	М	пределы	М	пределы		
Новорожденные					0,3	0,2-0,5
0-6 мес.	36	15-75	36	15-75	1,3	0,8-2,1
6-12 мес.	50	17-95	50	17-95	1,7	1,1-2,8
1-2 года	88	31-160	116	11-206	2,0	1,4-3,0
3-4 года	135	45-230	160	75-320	2,2	1,5-3,3
5-6 лет	167	51-288	200	70-288	2,4	1,5-3,4
7-8 лет	250	158-385	271	125-396	3,0	2,1-4,2
9-10 лет	231	136-308	260	123-330	3,3	2,0-4,8
11-12 лет	310	180-440	295	191-462	3,8	2,1-6,2
13-14 лет	403	220-616	484	286-660	4,2	2,2-5,9
15-16 лет	499	200-836	469	242-660	3,8	2,5-4,8
17-18 лет	442	286-627	365	240-506	3,3	2,2-4,9
19-20 лет	382	339-418	352	242-550		
20-25 лет	299	202-433	326	231-453		

1.2.4. Исследование базальных уровней СТГ, ИФР-I и ИФРСБ-3

Исследование базального уровня ИФР-I (как обладающего более длительным периодом полураспада) используется для оценки интегральной секреции ГР за предыдущие сутки (табл. 1.3). Следует учитывать, что на концентрацию ИФР-I могут влиять внешние и внутренние факторы (в первую очередь, голодание и дефицит белка). Косвенным методом оценки секреции ГР может служить также содержание ИФРСБ-3 в крови.

1.2.5. Тесты, применяемые для оценки соматотропной функции гипофиза

Несмотря на то что ГР является основным регулирующим рост гормоном, далеко не всегда причиной низкорослости бывает его недостаточность. Поэтому исследование спонтанной и стимулированной секреции ГР становится важным этапом диагностики ряда заболеваний. Поскольку ГР выделяется в кровь эпизодически, определение только его базального уровня неинформативно. В настоящее время рекомендуют использовать ряд физиологических и фармакологических тестов, имитирующих физиологическую стимуляцию секреции ГР.

Следует помнить, что информативность любой пробы не превышает 80%. Ошибки при обследовании могут быть обусловлены сопутствующим заболеванием ребенка, даже однократным приемом медикаментов, стрес-

НАРУШЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА

9.1. Регуляция секреции пролактина

Пролактин (ПРЛ) (другие названия: лактотропный гормон, лютеотропный гормон) – одноцепочечный полипептид, состоящий из 199 аминокислотных остатков и имеющий три дисульфидных мостика. По строению молекула ПРЛ сходна с гормоном роста и плацентарным лактогеном.

Основным местом синтеза ПРЛ являются лактотрофы, которые локализованы преимущественно в заднебоковых отделах передней доли гипофиза. В норме на долю лактотрофов приходится 10–25% клеток гипофиза, а во время беременности их число достигает 70%. Кроме того, в гипофизе существуют клетки, способные синтезировать и гормон роста, и пролактин, – соматомаммотрофы. Также в синтезе ПРЛ участвуют другие органы и ткани, например плацента, миоэпифиз, молочная железа, ЦНС, тимус, селезенка, лимфоциты, предстательная железа. Значение внегипофизарной секреции ПРЛ окончательно не установлено. Считается, что она может служить главным образом тканеспецифическим паракринным и аутокринным целям. Ген, кодирующий синтез гормона (PRL), картирован на 6-й хромосоме (6p22.3). Экспрессию гена пролактина стимулирует специфический для гипофиза транскрипционный фактор POU1F1 (Pit-1) (3p11.2).

В крови циркулируют 3 изоформы. Основная, мономерная форма с молекулярной массой 23 кДа составляет 85% общего содержания ПРЛ; димерная форма с молекулярной массой 48–56 кДа (big-пролактин) – 10–15% и полимерная форма с молекулярной массой 150 кДа (big-big-пролактин или макропролактин) присутствует в небольшом переменном количестве. ПРЛ обнаруживают не только в крови, но и в цереброспинальной, фолликулярной жидкости, эякуляте, причем концентрация гормона в биологических жидкостях обычно выше, чем в крови.

Рецепторы ПРЛ обнаружены в молочных железах, сердце, легких, тимусе, печени, селезенке, поджелудочной железе, почках, коре надпочечников, матке, яичниках, яичках, предстательной железе, мышцах скелета, коже, а также в некоторых отделах ЦНС. Ген, кодирующий синтез рецептора пролактина (PRLR), локализован на 5p13.2. Среди многочисленных функций ПРЛ

наиболее изучены регуляция лактации и репродуктивной системы. У женщин физиологические концентрации ПРЛ способствуют усилению биосинтеза прогестерона и торможению его деградации, однако высокие дозы вызывают парадоксальный эффект, подавляя синтез прогестерона и эстрогенов, снижают частоту и амплитуду секреторных выбросов ЛГ путем подавления импульсной секреции гонадолиберина. При беременности высокая концентрация ПРЛ в крови стимулирует рост стромы молочных желез и подготовку к лактации. В послеродовом периоде ПРЛ необходим для инициации и поддержания секреции молока, регуляции его биохимического состава; играет важную роль в материнском поведении. В мужском организме ПРЛ способствует увеличению числа рецепторов к ЛГ на клетках Лейдига, повышая тем самым их чувствительность к гонадотропинам и синтез андрогенов, стимулирует стероидогенез в семенниках и чувствительность андрогензависимых тканей к тестостерону. Кроме того, и в мужском и в женском организме ПРЛ усиливает секрецию андрогенов корой надпочечников и чувствительность тканей к ним, стимулирует липогенез, ангиогенез, секреторную функцию предстательной, сальных и потовых желез, регулирует функцию иммунной системы и водно-солевой баланс. ПРЛ обнаружен в ЦНС, однако здесь его значение до конца не изучено. Нет доказательств того, что он играет роль нейромедиатора или цитокина в ЦНС. Предполагается, что в головном мозге он выполняет множество функций: обеспечивает постоянство состава ликвора, оказывает митогенное действие на астроциты, контролирует выработку либеринов и статинов, участвует в регуляции смены сна и бодрствования, в модификации пищевого поведения.

Период полураспада ПРЛ составляет 20–30 мин.

Регуляция секреции ПРЛ. Считается, что лактотрофы имеют самопроизвольную высокую секреторную активность. Поэтому для нормальной секреции ПРЛ необходимо контролирующее влияние гипоталамуса. Факторы, участвующие в регуляции секреции ПРЛ, условно можно разделить на две группы: ингибиторы и стимуляторы (схема 9.1). Основным физиологическим ингибитором синтеза и секреции ПРЛ является дофамин. Он синтезируется дофаминергическими нейронами, локализованными в перивентрикулярных и аркуатных ядрах гипоталамуса, и транспортируется в гипофиз по сосудам гипоталамо-гипофизарной портальной системы и срединного возвышения. На лактотрофах гипофиза присутствуют дофаминергические рецепторы 2-го типа (D_2 -рецепторы). Ген, кодирующий синтез данного рецептора (DRD2), локализован на 11q23.2. В свою очередь, секреция дофамина регулируется изменением уровня ПРЛ по принципу обратной связи. Повышение уровня ПРЛ вызывает увеличение синтеза гипоталамического дофамина и концентрации дофамина в гипоталамо-гипофизарной портальной системе. Многие биологически активные вещества участвуют в регуляции секреции ПРЛ опосредованно, модулируя активность тубероинфундибулярных дофаминергических нейронов гипоталамуса (ТИДА). Так, серотонин, норадрена-

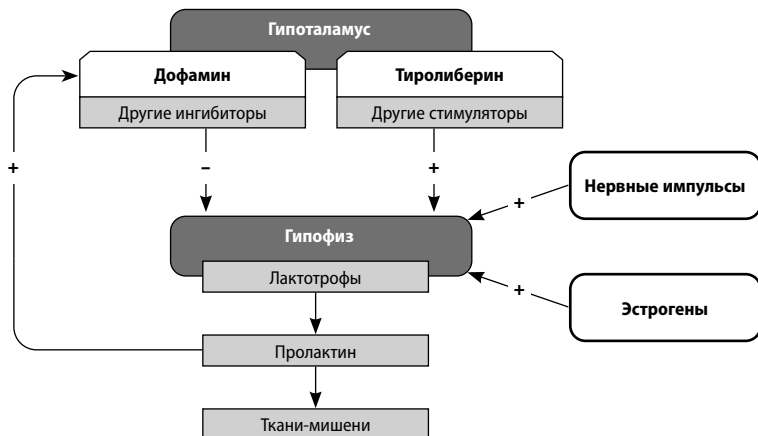


Схема 9.1. Регуляция секреции пролактина.

лин, гистамин, эндогенные опиаты, холецистокинин, эстрогены тормозят выработку дофамина и, следовательно, стимулируют секрецию ПРЛ. Напротив, ацетилхолин, кальцитонин, нейропептид Y, бомбезин, гастрин-релизинг-пептид, предсердный натрийуретический пептид активируют ТИДА и, таким образом, подавляют секрецию ПРЛ. γ -аминомасляная кислота и соматостатин тормозят секрецию ПРЛ, непосредственно воздействуя на лактотрофы гипофиза, причем эстрогены снижают чувствительность лактотрофов к соматостатину.

Основным стимулятором секреции ПРЛ считается тиролиберин. Он действует на лактотрофы двухфазно: быстрая стимуляция в течение 30 с, затем длительная стимуляция с более низкой амплитудой. Секрецию ПРЛ на уровне гипофиза стимулируют также вазопрессин (через V_1 -рецепторы), ВИП гипоталамуса (через специфические VIP-рецепторы), окситоцин. В 1998 г. был описан новый пролактин-релизинг-пептид (ПРП), или пролактолиберин, вырабатываемый в гипоталамусе. На лактотрофах имеются рецепторы к ПРП. Нейротензин оказывает гипоталамическое ингибирующее (через активацию ТИДА) и гипофизарное стимулирующее влияние на секрецию ПРЛ. На лактотрофы оказывают влияние также стимулирующие и ингибирующие секрецию ПРЛ биологически активные вещества, синтезируемые соседними клетками (паракринная регуляция) и самими лактотрофами (аутокринная регуляция).

Секреция ПРЛ может возрастать при некоторых физиологических состояниях: прием пищи, физическая нагрузка, коитус, беременность и послеродовой период, стресс. Существенный фактор стимуляции секреции ПРЛ – раздражение соска, именно это является причиной гиперпролактинемии в период лактации.

КОМАТОЗНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

При большинстве эндокринных заболеваний в результате стойких, некомпенсированных обменных нарушений страдает функция ЦНС. Следствием тяжелых метаболических расстройств могут быть судороги и кома.

Кома (греч. – «глубокий сон») – расстройство функции ЦНС, характеризующееся частичной или полной утратой восприятия внешних раздражителей и адекватной реакции на них.

Развитие коматозного состояния возможно при первичном поражении ЦНС (апоплексическая, эпилептическая, травматическая, при воспалительных заболеваниях и опухолях головного мозга), эндокринных заболеваниях (гипопитуитарная, гипогликемическая, кетоацидотическая, гиперосмолярная, гипотиреоидная, гипокортикоидная, тиреотоксическая и др.), эндогенной и экзогенной интоксикации (отравления, заболевания почек, печени и др.), гипоксии, дегидратации.

12.1. Диагностика коматозных состояний

12.1.1. Оценка степени расстройства сознания

Сознание – состояние *психической* жизни индивида, выражающееся в субъективной переживаемости событий внешнего мира и жизни самого индивида, а также в отчете об этих событиях. Простейшее сознание – это ощущение своего состояния, или состояния своих «органов чувств», собственного бытия в целом.

I. **Сопор**, или «затемнение» сознания, – снижение уровня бодрствования или сознания, при котором в минимальной форме могут проявляться чрезмерная возбудимость и раздражительность, чередующиеся с сонливостью. Ведущими нарушениями при этом являются нарушения внимания.

II. **Сомнолентность** (оглушенность) – торпидность или притупление психических процессов с незначительным или умеренным снижением уровня бодрствования, сопровождающегося снижением интереса к окружающей

обстановке; характеризуется сонливостью, заторможенностью. Больной может быть разбужен при помощи прикосновения или словесного обращения, на вопросы отвечает односложно.

III. **Ступор** – оглушенность (*obtundation*), или загруженность, – представляет собой состояние глубокого сна или аналогичного ему состояния ареактивности, из которого больной может быть выведен только при использовании сильных и повторных стимулов. Больной безучастен к окружающему, просыпается только под влиянием сильных раздражителей, на вопросы отвечает односложно, невнятно или жестами.

IV. **Кома** – состояние, при котором больного нельзя разбудить; он лежит с закрытыми глазами, внешние признаки и реакции, характеризующие психическую деятельность, отсутствуют, нет признаков сознательных реакций на внешние и внутренние стимулы. Больной не отвечает на любые раздражители. В ранней стадии комы рефлексы сохраняются, иногда могут быть повышенными, а в последующем снижаются и исчезают.

Первые три стадии нарушения сознания определяют как прекому, а третью – как собственно кому. Определить степень нарушения сознания у детей достаточно сложно в связи с тем, что большинство известных шкал глубины комы основаны на способности больного выполнять инструкции врача, что неприменимо к детям раннего возраста.

Болезне того, спорной является применимость термина «сознание» к новорожденным детям и детям раннего грудного возраста, а учитывая, что значимые метаболические нарушения возможны и в период новорожденности (например, гипогликемия), данный вопрос становится весьма актуальным.

Таблица 12.1

Уровни явления *habituation* (Dubowitz L.M.S. et al., 1981)

1	2	3	4	5
Реакция на свет				
Нет ответа	1. Мигание на первый стимул 2. Прищуривание 3. Варьирующий ответ	1. Прекращение движения (2 последовательно отрицательных ответа), но мигание сохраняется на 2–5 стимулов 2. Прекращение ответа после 2–5 стимулов	1. Прекращение движения, но мигание сохраняется на 6–10 стимулов 2. Прекращение ответа после 6–10 стимулов	1. Стойкий ответ на 10 стимулов 2. Полное пробуждение младенца 3. Стойкие startle и крупные рефлекторные ответы
Реакция на звук				
Нет ответа	1. Легкое шевеление на первый стимул 2. Варьирующий ответ	Startle на 2–5 стимулов с прекращением ответа	Startle на 6–10 стимулов с прекращением ответа	1. Стойкий ответ на 10 стимулов 2. Полное пробуждение младенца 3. Стойкие startle и крупные рефлекторные ответы

Оптимальный уровень выделен серым.

Таблица 12.2

Уровни сознания (alertness) в периоде новорожденности (Volpe J.J., 2001)

Уровень сознания	Внешний вид ребенка	Arousal-реакция (реакция пробуждения)	Двигательная реакция	
			количество	качество
Нормальный	Бодрствование	Нормальная	Нормальное	Высокое
Супор				
легкий	Сонный	Слегка снижена	Слегка снижено	Высокое
умеренный	Спит	Умеренно снижена	Умеренно снижено	Высокое
глубокий	Спит	Отсутствует	Заметно снижено	Высокое
Кома	Спит	Отсутствует	Заметно снижено или отсутствует	Низкое

Существуют понятия, близкие к представлению о сознании, используемые в неонатологии, – habituation и alertness.

Habituation (адаптация, привыкание) – свойство изменения ответа организма на несколько стимулов одинаковой модальности и амплитуды. Habituation оценивается в состояниях сна или дремоты младенца на свет (10 повторных вспышек света с 5-секундным перерывом между вспышками) и на звук (10 звуковых раздражений погремушкой с 5-секундным перерывом между раздражениями).

Градация явления habituation на звук и свет представлена в таблице 12.1.

Понятие alertness по сути является не «сознанием», а «вниманием» или «тревогой». В таблице 12.2 приводятся уровни alertness в периоде новорожденности.

Для детей старшего возраста можно использовать приведенную ниже шкалу (табл. 12.3).

В свою очередь степень тяжести комы определяют по результатам оценки четырех неврологических функций (табл. 12.4).

12.1.2. Инструментальные методы диагностики нарушения сознания

Дополнительную информацию о глубине нарушения сознания у ребенка можно получить с помощью нейрофизиологических методов исследования.

Электроэнцефалография

Изучение спонтанной биоэлектрической активности головного мозга при угнетении сознания, обусловленном метаболическими нарушениями, показывает диффузное и симметричное замедление биоэлектрической активности. При глубоком нарушении сознания наблюдается двусторонняя α -активность с трехфазными пароксизмальными волнами. Своеобразным электрографическим феноменом является так называемая α -кома. Она характеризуется стойкой δ -активностью на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), мало отличимой по внешним проявлениям от ЭЭГ спокойного бодрствования. К ее особенностям можно отнести, возможно, большую регулярность

ЛИТЕРАТУРА

- Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы / Под ред. И.И.Дедова. – М., 1995. – 75 с.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, №1S. – С. 1–112. doi: 10.14341/DM20151S1-112
- Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска. – М.: Медицина, 1989. – 656 с.
- Балаболкин М.И. Эндокринология. – М.: Универсум паблишинг, 1998. – 416 с.
- Баранов В.Г., Нечай А.И. Синдром Иценко–Кушинга. – Л.: Медицина, 1988.
- Берман Р.Э., Климман Р.М., Дженсон Х.Б. Педиатрия по Нельсону. Пер. с англ.; под ред. А.А.Баранова: в 5 т. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. – Т. 2.
- Блунк В. Детская эндокринология. Пер. с нем. – М.: Медицина, 1981. – 304 с.
- Богданович В.Л. Интенсивная и неотложная терапия в эндокринологии. – М.: Медицинская книга, 2000.
- Бодяжина В.И., Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – М.: Медицина, 1990. – 544 с.
- Болезни щитовидной железы / Под ред. Л.И.Бравермана. Пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. – 417 с.
- Вельтищев Ю.Е. Рост ребенка: закономерности, нормальные вариации, соматотипы, нарушения и их коррекция // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии: прил. – М.: Моск. НИИ педиатрии и детской хирургии, 2000. – С. 97.
- Воронцов И.М. Закономерности физического развития детей и методы его оценки. – Л.: ЛПМИ, 1986. – 56 с.
- Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – 574 с.
- Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И. Болезни органов эндокринной системы. – М.: Медицина, 2000. – 568 с.
- Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. – М.: Медицина, 1992. – 256 с.
- Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
- Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. – М.: Универсум паблишинг, 2006. – 595 с.
- Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. – М.: ИндексПринт, 1998. – 302 с.
- Диагностика и лечение соматотропной недостаточности: Национальный консенсус. – М., 2018.
- Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. – СПб.: Специальная литература, 1996. – 270 с.

- Зубовский Г.А. Ультразвуковая диагностика и электроакупунктура. – М.: Медицина, 1992. – 140 с.
- Йен С.С.К., Джаффе Р.Б. Репродуктивная эндокринология: в 2 т. – М.: Медицина, 1998.
- Кеттлэй В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. Пер. с англ. – М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2001. – 336 с.
- Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.
- Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Атлас-справочник. – М.: КМК, Авторская академия, 2007. – 448 с.
- Коголина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. – М.: МИА, 1998. – 287 с.
- Кон Р.М., Рот К.С. Ранняя диагностика болезней обмена веществ. Пер. с англ. – М.: Медицина, 1986. – 640 с.
- Коровина Н.А., Захарова И.Н., Чебуркин А.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей (проблемы и решения). – М., 2005. – 70 с.
- Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П., Захарова И.Н. Остеопороз у детей: Пособие для врачей. – М., 2005. – 50 с.
- Кузьменко Л.Г. Синдром увеличенного тимуса у детей первых лет жизни: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1988.
- Лабораторная диагностика и функциональные пробы в детской эндокринологии / Под ред. Н.П.Шабалова. – СПб.: Специальная литература, 1996. – 136 с.
- Лавин Н. Эндокринология. Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.
- Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. – СПб.: Фолиант, 1999. – 926 с.
- МакДермотт М.Т. Секреты эндокринологии. Пер. с англ. – М.: Бином; СПб.: Невский Диалект, 2001. – 464 с.
- Марова Е.И. Нейроэндокринология. – Ярославль: ДИА-пресс, 1999. – 505 с.
- Моррей Дж.П. Интенсивная терапия в педиатрии: в 2 т. Пер. с англ. – М.: Медицина, 1995.
- Неотложная помощь в педиатрии / Под ред. Э.К.Цыбулькина. – Л.: Медицина, 1987. – 352 с.
- Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Генетика в клинической медицине. – СПб.: ВМедА, 2001. – 219 с.
- Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б. Хирургические болезни репродуктивной системы и секстрансформационные операции. – М.: Медицина, 2000. – 299 с.
- Основы перинатологии: Учебник / Под ред. Н.П.Шабалова, Ю.В.Цвелева. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 640 с.
- Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков // Пробл. эндокринологии. – 2015. – №2. – С. 39–44.
- Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте / В кн.: «Ожирение». – М., 2004. – С. 312–328.
- Петеркова В.А., Фофанова О.В., Тюльпаков А.Н. и др. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности: Национальный Консенсус. – М.: АСК Юнион Печатные работы, 2005. – 5 с.
- Розен В.В. Основы эндокринологии. – М.: Изд-во МГУ, 1994. – 384 с.
- Российские клинические рекомендации. Эндокринология / Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
- Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М.Вихляевой. – М.: МИА, 2006. – 784 с.