

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

Кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней
лечебного факультета
Кафедра госпитальной педиатрии
Кафедра факультетской терапии с курсом клинической фармакологии

**Т.В. Саприна, М.А. Подпорина, Ю.С. Рафикова,
Е.В. Горбатенко**

НЕОНАТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

АСПЕКТЫ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

2-е издание, переработанное и дополненное

Под редакцией Т.В. Саприной

ТОМСК
Издательство СибГМУ
2024

УДК 616.4-053.31(075.8)
ББК 54.151я73+57.303я73
Н 524

Н 524 **Неонатальная эндокринология. Аспекты клиники, диагностики, лечения: учебное пособие** / Т. В. Саприна, М. А. Подпорина, Ю. С. Рафикова, Е. В. Горбатенко; под ред. Т. В. Саприной. – 2-е изд., перераб. и доп. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2024. – 236 с.

В данном издании представлены современные данные об основных нарушениях эндокринной системы у новорожденных и детей раннего возраста. Излагаются вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, профилактики и лечения наиболее часто встречающихся заболеваний эндокринной системы у новорожденных.

Учебное пособие предназначено для студентов старших курсов медицинских вузов, а также будет полезно для ординаторов, врачей-неонатологов, акушеров-гинекологов, педиатров, детских эндокринологов.

УДК 616.4-053.31(075.8)
ББК 54.151я73+57.303я73

Рецензенты:

Т.Е. Таранушенко – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой детских болезней с курсом усовершенствования врачей Красноярской государственной медицинской академии, главный детский эндокринолог Сибирского федерального округа.

В.А. Желев – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист-неонатолог Департамента здравоохранения Томской области.

Утверждено и рекомендовано к печати в качестве учебного пособия Центральным методическим советом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 30.06.2023 г).

© Макет издательства СибГМУ, 2024
© Т.В. Саприна, М.А. Подпорина, Ю.С. Рафикова, Е.В. Горбатенко, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	5
Введение.....	7
Глава 1. Нейроиммуноэндокринные взаимосвязи в системе мать – плацента – плод – новорожденный	9
1.1. Плацента как эндокринный орган	10
1.2. Современные представления о механизме регуляции сократительной деятельности матки и индукции родовой деятельности.....	24
1.3. Функциональное состояние эндокринных желез у плода и новорожденного	31
1.4. Адаптационно-компенсаторная перестройка эндокринной системы плода и гормональный криз новорожденного	44
<i>Контрольные вопросы и задания к главе 1.....</i>	<i>50</i>
Глава 2. Внутриутробная задержка роста и развития плода	51
2.1. Внутриутробная гормональная регуляция роста плода	52
2.2. Классификация внутриутробной задержки развития	58
2.3. Особенности клиники, диагностики и лечения внутриутробной задержки роста	59
<i>Контрольные вопросы и задания к главе 2.....</i>	<i>76</i>
Глава 3. Нарушения функции щитовидной железы	77
3.1. Тиреоидный гомеостаз в системе мать – плацента – плод – новорожденный в норме и в условиях йодной недостаточности.....	77
3.2. Врожденный гипотиреоз	85
3.3. Неонатальный тиреотоксикоз	101
3.4. Особенности функционирования щитовидной железы недоношенного ребенка	105
<i>Контрольные вопросы и задания к главе 3.....</i>	<i>108</i>
Глава 4. Нарушения функции паращитовидных желез.....	109
4.1. Гипопаратиреоз	112
4.2. Гиперпаратиреоз (врожденный, транзиторный)	120
<i>Контрольные вопросы и задания к главе 4.....</i>	<i>124</i>
Глава 5. Нарушения функции надпочечников	125
5.1. Врожденная дисфункция коры надпочечников	125

5.2. Острая недостаточность надпочечников у новорожденных и детей грудного и младшего возраста	146
5.3. Функциональные особенности оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники у недоношенных новорожденных	151
<i>Контрольные вопросы и задания к главе 5</i>	153
Глава 6. Нарушения углеводного обмена у новорожденных.....	154
6.1. Гипогликемии новорожденных	154
6.2. Диабетическая эмбрио- и фетопатия у новорожденных детей	170
6.3. Неонатальный сахарный диабет	177
6.4. Особенности углеводного обмена у недоношенных новорожденных	181
<i>Контрольные вопросы и задания к главе 6</i>	183
Глава 7. Нарушения половой дифференцировки	184
<i>Контрольные задания к главе 7</i>	198
Ответы на контрольные вопросы и задания.....	200
Список использованной литературы.....	209
Приложения	216

Список сокращений

АГС	– адреногенитальный синдром
АКТГ	– адренокортикотропный гормон
АМФ	– антимюллеров фактор
АПС	– аутоиммунный полиэндокринный синдром
АТ-рТТГ	– антитела к рецептору ТТГ
АФП	– α -фетопротеин
ВГ	– врожденный гипотиреоз
ВДКН	– врожденная дисфункция надпочечников
ГБН	– гемолитическая болезнь новорожденных
ГРГ	– гонадотропин-рилизинг-гормон
ДГЭА	– дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С	– дегидроэпиандростерон сульфат
ДНЗ	– диффузный нетоксический зоб
ДОК	– дезоксикортикостерон
ДОКСА	– дезоксикортикостерона ацетат
ДФ	– диабетическая фетопатия
1,25(ОН) ₂ Д ₃	– дигидроксихолекальциферол
25(ОН)Д ₃	– 25-гидроксихолекальциферол
ДТЗ	– диффузный токсический зоб
ЗВУР	– задержка внутриутробного развития
ИФР	– инсулиноподобный фактор роста
ИФРСБ	– инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок
КОС	– кислотно-основное состояние
КТ	– кальцитонин
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МРИ	– массо-ростовой индекс
МЭН	– множественная эндокринная неоплазия
НМК	– нарушения мозгового кровообращения
ОЛ	– островки Лангерганса
ОНН	– острая недостаточность надпочечников
ПГ	– простагландины

ПЖ	– поджелудочная железа
ПЛ	– плацентарный лактоген
ПТГ	– паратиреоидный гормон, паратгормон
рГР	– рекомбинантный гормон роста
СД	– сахарный диабет
СДР	– синдром дыхательных расстройств
СРТГ	– синдром резистентности к тиреоидным гормонам
СТГ	– соматотропный гормон
T ₂	– дийодтирозин
T ₃	– трийодтиронин
T ₄	– тироксин, тетраiodтиронин
ТГ	– тиреоидные гормоны
ТРГ	– тиреотропин-рилизинг-гормон
ТСГ	– тироксинсвязывающий глобулин
ТТГ	– тиреотропный гормон
ФНО-α	– фактор некроза опухоли-α
ФПК	– фетоплацентарный комплекс
ФПН	– фетоплацентарная недостаточность
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека
ЦНС	– центральная нервная система
11β-ГСД	– 11β-гидроксистероиддегидрогеназа
17-ОНП	– 17-гидроксипрогестерон
cT ₃	– свободный трийодтиронин
cT ₄	– свободный тироксин
IQ	– коэффициент интеллекта
rT ₃	– реверсивный трийодтироксин
SD	– стандартное отклонение
SDS	– коэффициент стандартного отклонения
Tr	– тироглобулин

Введение

Неонатология – один из важнейших разделов педиатрии. Неонатальный возраст ребенка – это очень ответственный период жизни с многочисленными физиологическими особенностями и транзиторными синдромами, вызванными адаптацией к внеутробным условиям. Пограничные состояния, врожденные заболевания эндокринных желез во многом зависят от наследственных факторов, наличия болезней эндокринной системы у матери, состояния системы мать – плацента – плод, соматического здоровья женщины во время беременности, ее профессии, возраста, экологической обстановки (дефицит йода в окружающей среде), техногенных загрязнений. С развитием смежных дисциплин – генетики, патофизиологии, биохимии, иммунологии – значительно расширилась информация о функционировании эндокринных желез внутриутробно и в период новорожденности, уточнены причины многих врожденных эндокринопатий.

Неонатальная эндокринология имеет большое значение в связи с ролью нейроиммуэндокринных взаимосвязей в соматическом и умственном развитии, росте, половой дифференцировке новорожденного. Нами сделана попытка представить специальные знания по неонатальной эндокринологии в одном пособии. Своевременная диагностика эндокринных нарушений в неонатальном периоде имеет особое значение, так как поздняя верификация и несвоевременная терапия заболевания могут закончиться неблагоприятным исходом.

Второе издание учебного пособия значительно переработано и дополнено новыми данными по эндокринной патологии, разделами об особенностях функционирования и патологии эндокринных желез у недоношенных новорожденных, скорректированы данные по неонатальному скринингу, добавлена информация по концентрации гормонов и размеров эндокринных желез у новорожденных в зависимости от срока гестации при рождении, актуализирован список рекомендуемой литературы.

*Учителю – доктору медицинских наук,
профессору Елене Борисовне Кравец (20.11.1941 – 20.07.2009 г.)
посвящается.*



Первое издание данного учебного пособия было подготовлено в 2005 г. коллективом тогда еще очень молодой кафедры – кафедры эндокринологии и диабетологии. Кафедра была одной из немногих тогда существовавших в России отдельных кафедр, преподающих полный цикл знаний по эндокринологии и диабетологии взрослых и детей — от специалитета до аспирантуры и постдипломного образования врачей. Идея выделения отдельной кафедры эндокринологии в СибГМУ и ее реализация – это полностью заслуга нашего Учителя – Елены Борисовны Кравец. Мы сплотились вокруг нее и с оптимизмом и энтузиазмом включились в большую работу по созданию методической базы для преподавания данных дисциплин на лечебном и педиатрическом факультетах.

Все создавалось с нуля. Сейчас уже много учеников кафедры по всей стране, у каждого свой профессиональный путь, но объединяет нас по-прежнему любовь к специальности и память об Учителе.

ГЛАВА 1

НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ В СИСТЕМЕ МАТЬ – ПЛАЦЕНТА – ПЛОД – НОВОРОЖДЕННЫЙ

Нейроиммуноэндокринная система является координатором и регулятором всех органов и систем, обеспечивая дифференцировку и рост тканей плода, а также функциональное состояние и гормонально-метаболическую адаптацию новорожденного к внеутробному существованию. Гормоны гипоталамуса подавляют или высвобождают определенные гормоны гипофиза, кроме того, ядра гипоталамуса имеют многочисленные связи со средним мозгом. Нейроны, образующие заднюю долю гипофиза, формируют нейроэндокринный орган, являющийся частью центральной нервной системы и одновременно обладающий функцией гормонсекретирующей железы. Любые анатомические изменения, врожденные аномалии, травматические или гипоксические процессы нарушают доставку гормонов гипоталамуса в переднюю долю гипофиза. Среди многочисленных механизмов адаптации новорожденного исключительная роль принадлежит гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой регуляции, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе.

Нейроэндокринная регуляция всех процессов и особенностей развития эндокринной системы плода во многом зависит от здоровья матери, от тех условий, в которых находится организм во время беременности, а также значимое влияние на развитие плода оказывает фетоплацентарный комплекс. Несмотря на то, что во внутриутробном периоде у плода активны все железы внутренней секреции, они формируются под влиянием аналогичных эндокринных органов матери, которые имеют огромное значение для развития плода. Изменения концентрации материнских гормонов играют решающую роль в модуляции метаболических и иммунологических изменений, необходимых для успешного исхода беременности.

Плод и плацента производят и выделяют гормоны и пептиды в материнский кровоток, модифицируя выработку материнских гормонов. Любые неблагоприятные воздействия на ранних этапах онтогенеза оказывают негативное влияние на плод и новорожденного. Плод находится в большой зависимости от оксигенации и метаболического питания, осуществляемых плацентой, от ее морфофункциональной эволюции.

1.1. Плацента как эндокринный орган

Плацента играет ведущую роль в функционировании фетоплацентарного комплекса, выполняя такие функции, как питание, газообмен, поддержка и защита плода, выработка гормонов и других медиаторов. Эти биологически активные вещества важны для установления и поддержания беременности, аутокринных и паракринных эффектов, которые регулируют развитие самой плаценты, ее ангиогенез, восприимчивость эндометрия, имплантацию эмбрионов, иммунотолерантность и развитие плода. Эндокринная функция плаценты заключается не только в осуществлении приспособительных реакций организма беременной женщины и в поддержании доминанты беременности или роста плода, но и в реализации акта родов.

Плацента – уникальная железа внутренней секреции. Уже во время имплантации возникает внезародышевая мезодерма, участвующая в образовании хориона – трофобласт. Трофобласт изначально представлен в виде одного слоя клеток, окружающих полость зародыша. Клетки трофобласта, приобретая инвазивные свойства, обеспечивают процесс имплантации зародыша. К моменту имплантации (5–7-й день) трофобласт состоит из двух типов клеток: цитотрофобласта, окружающего зародыш и образующего первичные ворсины в области имплантационного поля, и синцитиотрофобласта, который формирует их наружный слой. Формирование плаценты (плацентация) начинается на 3-й неделе эмбрионального развития. К началу 3-й недели в первичные ворсинки трофобласта начинают мигрировать мезенхимальные клетки, в дальнейшем образующие кровеносные сосуды. С момента появления капилляров в ворсинках, они получают название третичных (окончательных) ворсинок плаценты. К 6-й неделе возникает маточно-плацентарное кровообращение. Окончательно плацента формируется к 12–14-й неделе беременности. Со второго триместра беременности происходит фетализация плаценты, которая включает-

ся в продолжающемся росте сформированной ткани плаценты, увеличением ее массы.

Плацента – ограниченная часть системы мать – плацента – плод, которая обладает как прямыми (материнский организм → плацента, плацента → плод), так и обратными связями, направленными как от плода к плаценте, так и в сторону матери. Тонкие механизмы этих взаимоотношений меняются по мере развития беременности.

В первые недели беременности велика роль плаценты как продуцента хорионического гонадотропина, нарастающая концентрация которого во многом определяет наступление гестационной доминанты. В течение эмбрионального периода доминируют прямые влияния продуктов синтеза плаценты на органогенез и становление плода. В третьем триместре возрастает регулирующая роль веществ, выделяемых плодом, на функцию плаценты и через нее на организм матери.

Вырабатывая стероидные гормоны, плацента свободна от гонадотропных влияний гипофиза матери, то есть функционирует автономно. Но синтез плацентарных стероидов происходит только в кооперации с организмом плода и матери.

Целый ряд осложнений беременности может привести к нарушению формирования плаценты. Вызванные патологией структурные изменения в плаценте способствуют нарушению стероидогенной функции органа. В первую очередь снижается плацентарный синтез прогестерона, вследствие этого возникает гипертонус матки, что приводит к снижению маточно-плацентарного кровотока, что, в свою очередь, также вызывает снижение синтеза прогестерона и других плацентарных стероидов. Таким образом, образовавшийся порочный круг усугубляет патологический процесс в плаценте.

Параллельно со снижением плацентарного прогестерона происходит уменьшение синтеза плацентарных эстрогенов. Нарушение образования эстриола, а также изменение баланса между эстриолом и эстрадиолом приводят к повышению возбудимости миометрия, который уже находится в состоянии повышенной активности из-за снижения синтеза прогестерона.

В результате этих нарушений происходит снижение маточно-плацентарного кровотока, что негативно отражается на состоянии плода. Плод начинает испытывать гипоксию, в ответ на которую активизируется синтез фетального адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортикостероидов. Кортикостероиды способны влиять на синтез эндогенных простагландинов, образование которых

неминуемо приводит к выраженным клиническим признакам угрозы прерывания беременности.

Таким образом, угроза прерывания беременности в период с 8-й по 21-ю неделю наиболее часто непосредственно связана с нарушением формирования плаценты и с нарушением стероидогенеза в этом органе.

Проявлением эндокринной функции плаценты является выработка следующих гормонов: хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), плацентарный лактоген (ПЛ), прогестерон, эстрогены, пролактин, хорионический тиреотропин и многие другие (табл. 1.1.1). Среди продуктов деятельности фетоплацентарной системы важными являются также эмбриональный белок α -фетопротеин и ассоциированный с беременностью плазменный протеин А.

Таблица 1.1.1

***Синтезируемые плацентой гормоны, пептиды и факторы роста
(по Мелмед Ш., 2019)***

<i>Аналоги гипоталамических факторов</i>
Гонадотропин-рилизинг-гормон. Кортикотропин-рилизинг-гормон. Урокортин. Соматостатин. Рилизинг-гормон гормона роста. Грелин. Тиреотропин-рилизинг-гормон. Дофамин. Нейропептид Y. Энкефалин
<i>Аналоги гипофизарных гормонов</i>
Хорионический гонадотропин человека. Плацентарный лактоген человека. Хорионический кортикотропин. β -Эндорфин. α -Меланоцитостимулирующий гормон. Плацентарный вариант гормона роста. Окситоцин
<i>Стероидные гормоны</i>
Эстрогены. Прогестерон
<i>Факторы роста и другие гормоны</i>
Активины. Ингибины. Фоллистатин. Релаксин. Кальцитонин. Лептин. Родственный паратгормону белок. Эритропоэтин. Ренин. Интерлейкины. Оксид азота. Трансформирующий фактор роста- β . Фактор некроза опухолей α . Эпидермальный фактор роста. Инсулиноподобный фактор роста (ИФР) 1-го типа (ИФР-1). ИФР 2-го типа (ИФР-2). Белок 1, связывающий ИФР. Колониестимулирующий фактор 1. Основной фактор роста фибробластов. Белок, связывающий кортикотропин-рилизинг-гормон. Фактор роста тромбоцитов. Фактор роста сосудистого эндотелия. Эндотелин 1. Анандамид (эндоканнабиноид). Гепатоцитарный фактор роста. Онкомодулин. Ассоциированный с беременностью плазменный протеин А

Наиболее точным и объективным методом оценки функции плаценты и состояния плода при любой экстрагенитальной патологии

является определение концентрации гормонов фетоплацентарного комплекса (ФПК) в крови беременной. Изменения этих показателей отражают адаптационный процесс при развивающейся беременности, а также защитно-адаптационные реакции, возникающие при воздействии повреждающих факторов матери на функцию ФПК.

Плацентарный лактоген

Плацентарный лактоген (ПЛ) представляет собой полипептидный гормон. Он является гормоном исключительно плацентарного происхождения и со второй недели беременности обнаруживается в плаценте. Продукция этого гормона повышается с увеличением срока беременности, что является отражением нарастания массы плаценты и стимуляции ее функции. В кровоток матери поступает 90 % ПЛ, и только 10 % попадает в амниотическую жидкость к плоду.

ПЛ, также известный как хорионический соматомаммотропин человека, обладает умеренным лактотропным (стимулирует секреторные отделы молочных желез беременной), лютеотропным (стимулирует стероидогенез в желтом теле), соматотропными эффектами, а также в значительной мере влияет на обменные процессы. Ростостимулирующая активность ПЛ обусловлена его способностью усиливать пролиферацию и активизировать синтез ДНК.

ПЛ действует на все виды обмена веществ у матери и плода, способствуя мобилизации энергетических ресурсов матери и адекватному поступлению их к плоду. ПЛ способствует липолизу жировой ткани человека, увеличивая количество циркулирующих свободных жирных кислот. Данный эффект позволяет матери использовать свободные жирные кислоты для получения энергии во время голодания, позволяет глюкозе, аминокислотам и кетоновым телам проникать через плаценту для нужд плода. Повышенное содержание свободных жирных кислот в крови беременной женщины нарушает инсулинозависимое потребление глюкозы клетками. Возникающая гипергликемия стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой беременной, что приводит к возникновению физиологической гиперинсулинемии. Задержка белков, вызванная ПЛ, приводит к тому, что у плода концентрация аминокислот выше, чем у матери.

Влиянием ПЛ на обменные процессы объясняются факты гипогликемии у большинства недоношенных и гипотрофичных плодов и новорожденных, а также гипергликемии у крупных плодов (рис. 1).

ПЛ выявляется в материнском кровотоке к третьей неделе беременности, экспоненциально возрастает, достигая уровней в среднем 5–10 мг/л. Максимальная концентрация ПЛ регистрируется в срок 36–38 недель беременности, затем его уровень стабилизируется, а после 40–41-й недели прогрессивно снижается. Концентрация ПЛ весьма вариабельна, индивидуальна, находится в прямой зависимости от массы плода и размера плаценты (особенно при многоплодной беременности). Следует помнить, что у женщин, страдающих почечной патологией, повышено количество ПЛ в связи со снижением почечного клиренса. Период полураспада гормона составляет около 9–15 минут, поэтому снижение концентрации ПЛ при гипоксии и антенатальной гибели плода регистрируется раньше, чем обнаруживают нарушение или исчезновение сердцебиения плода.



Рис. 1. Механизм действия плацентарного лактогена на плод

Клиническое значение имеет снижение уровня ПЛ: оно происходит при плацентарной недостаточности, гипотрофии плода, спонтанном аборте, антенатальной гибели плода. Плацентарная недостаточность сопровождается снижением уровня ПЛ на 50 % и более по сравнению с референсными значениями для соответствующего срока беременности, а при антенатальной гибели плода снижается более чем на 80 %. Повышение концентрации ПЛ, как маркер патологии, может свидетельствовать о трофобластических неоплазиях.

Хорионический гонадотропин человека

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) – гликопротеид, состоящий из двух субъединиц: α -субъединица гомологична α -субъединицам гормонов передней доли гипофиза (лютеинизирующего, фолликулостимулирующего и тиреотропного), в то время как β -субъединица уникальна для ХГЧ и является специфичной. Именно на анализе содержания β -субъединицы ХГЧ в моче основан принцип работы качественного теста (тест-полоски) на беременность. В настоящее время выделено четыре типа ХГЧ: плацентарный ХГЧ и гипергликозилированный ХГЧ, гипофизарный ХГЧ и, выделяемая в основном раковыми клетками, гипергликозилированная β -субъединица.

Содержание ХГЧ с момента обнаружения в моче и сыворотке (с 8-го дня после оплодотворения) неуклонно возрастает. Его уровень достигает максимума на 10-й неделе беременности, затем снижается на протяжении оставшегося срока. Повторный пик (вдвое уступающий первому) наблюдается между 210-ми и 240-ми сутками беременности (табл. 1.1.2).

Таблица 1.1.2

Общий уровень β -субъединицы ХГЧ в крови у женщин на разных сроках беременности
(no Handbook of clinical laboratory testing during pregnancy, 2004)

Срок беременности, недели	Референсные значения, мМЕ/мл
4–7	0–233200
8–11	11440–455300
12–15	14300–510 400
16–19	6490–33770
20–23	550–72930

24–27	8240–107470
28–31	12780–152900
32–35	12980–128480
35–39	5390–114730

ХГЧ обладает стимулирующим действием на половые железы, при этом более выражено лютеинизирующее действие. Введение ХГЧ является «золотым» стандартом в качестве триггера овуляции, как замещение лютеинизирующего гормона в середине цикла, при проведении вспомогательных репродуктивных технологий. У мужчин ХГЧ способствует опусканию яичек в мошонку, развитию вторичных половых признаков, сперматогенезу, стимулируя функцию тестикулярных клеток Лейдига и усиливая, таким образом, продукцию тестостерона, что нашло применение в терапии гипогонадизма и бесплодия у мужчин.

В первую очередь, ХГЧ поддерживает стероидогенез в желтом теле яичника, способствуя его превращению в желтое тело беременности. ХГЧ является важнейшим фактором инвазии зародыша. Кроме того, ХГЧ вызывает токолитический (расслабление матки) эффект, стимулирует ангиогенез в матке и дальнейший рост органа, обладает тиреотропной активностью, а также считается одним из основных факторов, формирующих иммунную толерантность во время беременности, уменьшая активацию Т-клеток и производство цитокинов.

ХГЧ участвует в стимуляции клеток надпочечников (выработка дегидроэпиандростерона (ДГЭА)), а также клеток Лейдига у эмбриона (появляются на 8-й неделе беременности), что способствует развитию плода по мужскому типу.

Определение концентрации ХГЧ у беременной женщины имеет практическое значение при оценке состояния плода. В Российской Федерации в рамках медицинской помощи беременным женщинам проводится скрининг, направленный на выявление нарушений развития ребенка, включающий ультразвуковое исследование и измерение маркерных сывороточных белков, одним из которых является ХГЧ.

Гиперсекреция возникает как вариант нормы, в частности, при многоплодной, а также пролонгированной беременности. Повышение ХГЧ возникает и при различных патологических состояниях: гестозе беременных, острой плацентарной недостаточности, сахарном диабе-

те, а также указывает на вероятность трисомии 21 хромосомы (болезнь Дауна).

Снижение концентрации ХГЧ может указывать на вероятность трисомии 18 хромосомы (болезнь Эдвардса), плацентарной недостаточности, эктопической беременности. Гипосекреция в ряде случаев может быть расценена как вариант нормы, в том числе как закономерное снижение количества ХГЧ накануне родов.

Основной ошибкой при интерпретации уровня ХГЧ является неверный подсчет срока беременности. Отклонения в уровне ХГЧ требуют дальнейшего углубления обследования беременной и решения вопроса о проведении инвазивных методов диагностики хромосомных аномалий плода.

Риск хромосомной аномалии у плода резко возрастает при изменении уровня ХГЧ вдвое (или более) от нормы для соответствующего срока. Данные об уровне ХГЧ, как и других скрининговых маркеров, могут быть представлены в виде показателя МоМ (multiple of median) — коэффициент, показывающий степень отклонения значения того или иного показателя пренатального скрининга от среднего значения для срока беременности (медианы), рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{МоМ} = \frac{\text{Значение показателя в сыворотке крови пациентки}}{\text{Значение медианы показателя для срока беременности}}$$

Например, уровень ХГЧ = 2,3 МоМ означает, что уровень гормона в сыворотке крови в 2,3 раза выше, чем норма при данном сроке беременности.

Стероидные гормоны

Выработка стероидных гормонов в системе мать – плацента – плод имеет определенные особенности. Плод и плацента имеют ограниченную активность ферментов, участвующих в стероидогенезе, часть из них блокирована. Взаимодействие внутри этой системы необходимо для синтеза полного спектра стероидов. Например, в плаценте невозможен синтез прогестерона *de novo*, поэтому она использует материнский субстрат. Комплекс «плод – плацента» становится основным источником выработки эстрогенов во время беременности, что делает ненужным стероидогенез в яичниках женщины. При этом плацента может образовывать лишь эстрон и эстрадиол, но не эстриол (доминирующий эстроген во время беременности). Синтез эстриола осу-

ществляется из субстрата плода, поэтому большая часть эстрогенов синтезируется при его участии. Таким образом, скоординированный синтез гормонов внутри системы мать – плацента – плод является залогом физиологично протекающей беременности.

Прогестерон

Прогестерон является важным плацентарным гормоном, который играет значительную роль в сохранении и развитии беременности, способствуя дифференцировке эндометрия, снижению тонуса матки, поддержанию тонуса истмико-цервикального отдела, местной иммунотолерантности в беременной матке, а также является предшественником стероидных гормонов плода.

В ранние сроки беременности (первые 6 недель) прогестерон продуцируют клетки желтого тела, которые стимулируются благодаря ХГЧ и плацентарному лактогену. Удаление желтого тела до 7-й недели беременности приводит к быстрому снижению уровня прогестерона и последующему выкидышу. К концу первого триместра функцию выработки этого гормона практически полностью выполняет плацента. Со II триместра синтез прогестерона плацентой достаточен для дальнейшего прогрессирования беременности, даже при отсутствии яичников.

Как и количество плацентарного лактогена, концентрация прогестерона зависит от функциональной активности плаценты и возрастает с увеличением срока гестации (табл. 1.1.3). Перед началом нормальных своевременных родов происходит снижение прогестерона в крови беременной, а также уменьшение основных метаболитов прогестерона в моче и амниотической жидкости.

Таблица 1.1.3

Показатели уровня прогестерона в крови у беременных женщин по триместрам (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., 2013)

Триместр	Референсные значения, нмоль/л
I	8,9–468,4
II	71,5–303,1
III	88,7–771,5

Поскольку биосинтез холестерина, как субстрата стероидов, в плаценте крайне ограничен, ею используются материнские липопротеины низкой плотности. Синтез прогестерона в плаценте происходит

в два этапа. Первым шагом является превращение холестерина в прегненолон с помощью цитохрома P450_{sc}. Вторым этапом является превращение прегненолона в прогестерон с помощью 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 1. Дальнейшие преобразования прогестерона в любые другие стероиды в плаценте невозможны. Это связано с отсутствием в плаценте фермента 16- и 17-гидроксилазы. То есть прогестерон является конечным звеном плацентарного биосинтеза. Образованный таким путем гормон распределяется следующим образом: 90 % прогестерона поступает в кровоток матери, где он оказывает на нее свое действие, а остальные 10 % поступают в организм плода, где прогестерон является предшественником синтеза фетальных кортикостероидов.

Роль прогестерона в этот период настолько важна, что снижение его концентрации в крови матери может привести к угрозе или прерыванию беременности. Уровень прогестерона ниже 25 нмоль/л в крови является предиктором нежизнеспособности беременности. В моче беременных женщин можно определить следующие водорастворимые метаболиты прогестерона: прегнандиол, аллопрегнандиол, прегнанонон. Основным метаболитом прогестерона является прегнандиол. Существенное снижение его суточной экскреции является грозным сигналом угрозы прерывания беременности.

Эстрогены

Одними из основных гормонов, необходимых для поддержания нормально протекающей беременности, являются эстрогены. В плаценте продуцируются три основных эстрогена: эстриол (E3), эстрон (E1), эстрадиол (E2), к началу второго триместра их соотношение 30:2:1. До формирования плаценты эстрогены синтезируются в желтом теле. С течением беременности и формированием плаценты количество эстрогенов возрастает в несколько раз (табл. 1.1.4). Достаточно сказать, что концентрация эстрадиола в амниотической жидкости на 26–40-й неделе беременности возрастает в 5–10 раз и составляет около 0,1 мг/л, а концентрация эстриола увеличивается в 1000 раз и составляет около 1000 мг/л.

Таблица 1.1.4

Показатели уровня эстриола в крови у беременных женщин по триместрам (по Abbassi-Ghanavati M., et al., 2009)

Триместр	Референсные значения, пг/мл
I	188–2497
II	1278–7192
III	6137–3460

Дегидроэпиандростеронсульфат (ДГЭА-S), вырабатываемый плодом, гидроксيليруется в печени, превращаясь в 16 α -ОН-ДГЭА-S, и проникает в плаценту, с дальнейшим каскадом модификаций (под действием ароматаз) превращается в эстриол. При этом для синтеза эстрона и эстрадиола не нужен процесс гидроксирования ДГЭА-S, поэтому для их образования может быть использован как субстрат плода, так и матери.

Одной из важнейших функций эстрогенов является их способность оказывать влияние на маточно-плацентарный кровоток путем увеличения продукции ряда вазодилататоров и стимулирования экспрессии факторов роста сосудов, а также эстрогены играют одну из ключевых ролей в пролиферации клеток. Эстриол и эстрадиол у беременных и небеременных женщин имеют принципиально различное физиологическое значение. Так, у небеременных эстриол – продукт дезактивации высокоактивного женского гормона эстрадиола, а у беременных эстриол является основным продуктом фетоплацентарного комплекса, необходимым для нормального развития беременности. В чем же заключается особая биологическая роль эстриола? Эстриол и эстрадиол конкурируют за маточные рецепторы эстрогенов.

Эстрадиол способствует сокращению мускулатуры матки, подготавливая организм к началу родовой деятельности. Известно, что концентрация эстриола значительно превышает концентрацию эстрадиола. В конце третьего триместра беременности концентрация эстриола начинает постепенно снижаться. Когда концентрация эстриола опускается до 70 % от исходного максимального уровня, блокада маточных рецепторов эстрогенов оказывается невозможной, и тогда становится возможным доступ к этим рецепторам эстрадиола, что приводит к маточным сокращениям. Клинически в конце нормально протекающей беременности это выражается в появлении

предвестников родов и затем в развитии регулярной родовой деятельности. На протяжении всей беременности концентрация эстрадиола в крови матери и амниотической жидкости постепенно растет, а перед началом нормальных своевременных родов концентрация эстрадиола в амниотической жидкости увеличивается в 2 раза.

Клиническое значение имеет снижение уровня эстриола во время беременности. В России в рамках скрининга беременным женщинам проводится измерение эстриола в крови на сроке 16–18 недель. Снижение уровня свободного эстриола, длительная его низкая концентрация может указывать на хроническую плацентарную недостаточность, угрозу прерывания беременности, антенатальную гибель плода, задержку внутриутробного развития, хромосомные аномалии плода (в первую очередь трисомия 21 и 18 хромосом). Низкая концентрация свободного эстриола в сочетании с отклонениями других показателей скрининга связана с повышенным риском патологии. Кроме того, крайне низкий уровень эстриола (менее 0,5 МоМ) или неопределяемый уровень эстриола является неблагоприятным прогностическим признаком и может указывать на такую патологию плода, как анэнцефалия, врожденный пангипопитуитаризм, X-сцепленный ихтиоз, первичная или вторичная надпочечниковая недостаточность плода, синдром Антли–Бикслера, врожденные нарушения обмена веществ (дефицит стероидсульфатазы, множественный сульфатазный дефицит, дефицит ароматазы, синдром Зеллвегера, синдром Смита–Лемли–Опица).

Кортикостероиды

Плацента не является источником синтеза кортизола, однако она участвует в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси как плода, так и матери. Плацента синтезирует хорионический адренкортикотропный гормон (АКТГ) и хорионический кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), а также имеет ферменты, которые участвуют в синтезе и инактивации стероидных гормонов.

Хорионический АКТГ вызывает резистентность гипофиза матери к действию глюкокортикоидов по механизму обратной отрицательной связи. По мере увеличения срока беременности производство кортиколиберина у матери в гипоталамусе снижается, и, таким образом, чувствительность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у матери к стрессу ослабляется, что обеспечивает защиту матери и плода от воздействия неблагоприятных факторов. Хорионический

КРГ направляется в материнский кровоток со значительным ростом концентрации во втором и третьем триместрах беременности. Уровень кортизола в организме матери также возрастает. Таким образом, вторая половина беременности у женщины характеризуется развитием гиперкортицизма. К моменту начала родовой деятельности концентрация хорионического КРГ в крови значительно возрастает, а уже через несколько часов после родов исчезает из кровотока матери. Кортизол стимулирует выработку хорионического КРГ.

Поскольку стероидные гормоны используют свободную диффузию для проникновения в клетки-мишени, материнский кортизол свободно проникает в плаценту. В плаценте имеются защитные механизмы, которые защищают плод от воздействия высоких уровней материнских глюкокортикоидов. Инактивация материнского кортизола происходит с помощью плацентарного фермента 11β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (11β -ГСД2), который превращает кортизол в метаболически неактивный кортизон. Фермент 11β -ГСД2 действует как главный «барьер» для передачи кортизола плоду. Известно, что уровень кортизола у плода в 5–10 раз ниже, чем у матери. Несостоятельность барьера 11β -ГСД2 связана с осложнениями беременности, такими как преэклампсия, преждевременные роды, низкая масса тела при рождении, а также с отдаленными последствиями, включая перестройку гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси ребенка и дальнейшую восприимчивость к нарушениям развития нервной системы, кардио-метаболическим заболеваниям.

КРГ непосредственно стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось плода. После 20-й недели гестации основным регулятором синтеза кортикостероидов плода становится АКТГ. Плацентарные КРГ и АКТГ усиливают эффекты гипоталамуса и гипофиза плода, что приводит к резкому повышению уровня фетальных глюкокортикоидов в поздние сроки III триместра для обеспечения роста и созревания органов и систем к моменту родов.

В рутинной клинической практике исследование хорионического АКТГ и КРГ не проводится.

Ассоциированный с беременностью плазменный протеин А

Ассоциированный с беременностью плазменный протеин-А (англ. *Pregnancy-associated Plasma Protein-A (PAPP-A)*) – один из главных связанных с беременностью белков, продуцируемых как эмбрионом, так и плацентой. Однако основным местом синтеза белка является плацента. *PAPP-A* относится к суперсемейству металлопро-

теиназ и специфически расщепляет белки, связывающие инсулиноподобные факторы роста (ИФР), высвобождая ИФР, необходимый для нормального развития плода. Кроме того, считается, что *PAPP-A* выполняет такие функции, как предотвращение распознавания плода материнской иммунной системой, минерализацию матрикса и ангиогенез. Считается, что ИФР играет важную роль в инвазии трофобласта и, следовательно, в раннем развитии и васкуляризации плаценты и плацентарного кровотока. Эти ранние события в период плацентации имеют решающее значение для исхода беременности и, при отклонении от нормы, связаны с невынашиванием беременности. В материнской крови этот белок увеличивается со сроком беременности и затем быстро уменьшается после родов.

Так как *PAPP-A* повышает доступность ИФР, низкий уровень белка может означать недостаточную доступность ИФР для плаценты и плода, что позволяет использовать снижение данного маркера в качестве диагностического теста для выявления задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода, хромосомных аномалий, преждевременных родов, преэклампсии.

В России в рамках скрининга беременным женщинам на сроке 11–14 недель проводится «двойной тест» – измерение *PAPP-A* и β -субъединицы ХГЧ в крови. Снижение уровня *PAPP-A* связано с риском синдромом Дауна у плода, особенно высок риск при сочетании с повышенным уровнем β -субъединицы ХГЧ. Большинство источников указывают на неблагоприятный прогностический признак снижение уровня *PAPP-A* ниже 0,4 МоМ.

Эмбриональный белок α -фетопротеин

Несмотря на то, что α -фетопротеин (АФП) – это эмбриоспецифический белок, который не является продуктом синтеза в плаценте, он имеет большое значение в нормальном течении беременности, а также служит важным маркером функционирования системы мать–плацента–плод. Начиная с 6-й недели беременности АФП синтезируется в желточном мешке, а с 13-й недели его начинает синтезировать печень плода. Как и многие маркеры беременности, концентрация АФП нарастает по мере роста срока. В I триместре уровень АФП в околоплодных водах выше, чем в материнском кровотоке, но в дальнейшем, с формированием фетоплацентарного кровотока, увеличивается поступление АФП к матери.

АФП регулирует пролиферацию и дифференцировку эмбриональных клеток, участвует в развитии иммунотолерантности матери,

а также может выполнять функцию транспортного белка. Поскольку продукция АФП зависит от функционирования органов плода, его уровень в крови матери является показателем, характерным для плода.

Повышение уровня АФП возникает при ряде пороков развития органов (аплазия почек, атрезия желудочно-кишечного тракта, омфалцеле, гастрошизис, дефекты нервной трубки), антенатальной гибели плода, изосерологической несовместимости. Низкий уровень АФП связан с риском трисомии 21 хромосомы. АФП является маркерным сывороточным белком в крови матери при скрининге в 16–18 недель совместно со свободной β -субъединицей ХГЧ и эстриолом. Паттерн низких значений АФП и свободного эстриола в сочетании с повышенным уровнем свободного β -ХГЧ является признаком синдрома Дауна с высокой степенью вероятности.

1.2. Современные представления о механизме регуляции сократительной деятельности матки и индукции родовой деятельности

Роды – это полиэтиологический процесс, в котором участвуют центральная нервная система, нейрогуморальная, эндокринная, иммунная системы и в конечном итоге орган-мишень – матка и находящийся в ней плод. Физиологичная родовая деятельность невозможна без слаженной работы всех участвующих в процессе структур.

Готовность организма женщины к родам является гарантом благоприятного исхода беременности. Большая роль в своевременном развитии родовой деятельности принадлежит центральной нервной системе. В процессе гестации у женщины формируется доминанта беременности в одном из отделов центральной нервной системы (ЦНС). Накануне родов возрастает интенсивность межполушарных связей, что координирует взаимодействие иммунной, нейроэндокринной, гемостатической и других систем организма. По мере приближения срока родов доминанта беременности трансформируется в родовую доминанту, организм женщины готовится к родам самопроизвольно, и роды наступают в срок.

Для успешной родовой деятельности необходимы готовность матки к активным, ритмичным и синхронным сокращениям и «зрелая» шейка матки. Состояние шейки матки является достоверным маркером готовности организма к родам. Среди множества гуморальных факторов, влияющих на развитие родовой деятельности, ведущее

значение в индукции родов и поддержании родовой деятельности занимают эндогенные **простагландины (ПГ)**. Различают два основных вида простагландинов, участвующих в родовой деятельности: $F_{2\alpha}$ и E_2 , которые действуют синхронно, но разнонаправленно (табл. 1.2.1).

Простагландины $F_{2\alpha}$ и E_2 обладают широким спектром физиологических эффектов. С одной стороны, они вызывают сокращения матки, а с другой стороны, воздействуют на сосуды и систему гемостаза. Сбалансированное соотношение простагландинов $F_{2\alpha}$ и E_2 обеспечивает сохранение микроциркуляции в миометрии и адекватный маточно-плацентарный кровоток. Дополнительно ПГ- $F_{2\alpha}$ стимулирует освобождение окситоцина.

В свете современных концепций развития родовой деятельности считается, что инициация родов в основном принадлежит фетальным ПГ и окситоцину, а поддержание родовой деятельности и экспульсию плода обеспечивают утеротоники и ПГ, которые синтезируются в материнском организме.

Таблица 1.2.1

Биологические характеристики простагландинов

Параметр	Простагландин	
	$F_{2\alpha}$	E_2
Источник биосинтеза	Децидуальная оболочка, миометрий	Амнион, хорион, децидуальная оболочка, миометрий
Локализация рецепторов в матке	Тело матки	Шейка матки
Влияние на родовую деятельность	Стимулирует сокращение всей матки, продукция максимальна в активную фазу родов	Стимулирует процессы созревания шейки матки (размягчение, укорочение шейки). Включает автоматизм развития регулярной родовой деятельности. Вызывает релаксацию циркулярного слоя миометрия
Влияние на систему гемостаза	Сосудосуживающее действие. Усиление агрегации форменных элементов крови (уменьшение кровопотери в родах)	Антиагрегантное действие. Улучшают кровоток и микроциркуляцию

Основным местом биосинтеза ПГ в беременной матке являются плодные (амнион и хорион) и децидуальная оболочки (трансформированный в связи с беременностью эндометрий), а также шейка матки. Повышение концентрации ПГ- $F_{2\alpha}$ и ПГ- E_2 в амниотической жидкости предшествует родам. Субстратом для образования ПГ являются свободные полиненасыщенные жирные кислоты и фосфолипиды мембран клеток.

Усиление синтеза ПГ происходит в первую очередь в области шейки матки, что опосредует созревание и расширение шейки матки. Было показано, что ПГ также играют роль в разрыве плодных оболочек, вызывая в них стерильное воспаление. Усиление синтеза ПГ перед родами связано с реакциями старения структурных элементов плаценты, децидуальной оболочки и эпителия амниона, что приводит к каскадному синтезу ПГ- $F_{2\alpha}$ и ПГ- E_2 и развитию родовой деятельности. Таким образом, простагландины являются непосредственными модуляторами развития родовой деятельности. Клинически данные эффекты подтверждаются применением синтетических аналогов простагландинов в акушерской практике для индукции родов.

Роль промежуточных модуляторов в развитии родовой деятельности могут играть **цитокины**. Было доказано, что из всего многообразия цитокинов у здоровых рожениц такие ткани, как амнион, хорион, плацента, децидуальная оболочка и миометрий, увеличивают выработку прежде всего интерлейкинов (ИЛ) (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ- 1β), а также фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Указанные цитокины стимулируют высвобождение макрофагами ферментов, расщепляющих внеклеточный матрикс (матриксные металлопротеиназы), что способствует созреванию шейки матки и разрыву плодных оболочек. Взаиморегулирующее влияние иммунной и эндокринной систем выражается как в реализации гормонального воздействия через цитокиновый каскад, так и в непосредственном участии цитокинов в высвобождении ряда гормонов.

Окситоцин в настоящее время рассматривается как наиболее сильное утеротропное средство. В организме эндогенный окситоцин синтезируется в клетках гипоталамуса и концентрируется в задней доле гипофиза. Гормон также синтезируется в плаценте и децидуальной оболочке. Образующийся в клетках этих тканей окситоцин достигает паракринно миометрия и способен стимулировать его сокращение. Кроме того, плод также синтезирует окситоцин. Под действием эстрогенов во время беременности и к началу родовой деятельности ко-

личество рецепторов к окситоцину в миометрии увеличивается. Уровень окситоциновых рецепторов за время беременности возрастает примерно в 300 раз. Пик плотности окситоциновых рецепторов на мембране миоцитов матки приходится на ранний период родовой деятельности, с началом которой окситоцин начинает стимулировать сокращение матки и затем, через 1–2 дня после родов, снижается до исходного значения. Установлен отчетливый нисходящий градиент в концентрации окситоциновых рецепторов от дна к шейке матки, который обеспечивает молекулярную основу для организации сократительных сил матки, изгоняющих плод.

Окситоцин индуцирует родовые схватки путем усиления притока ионов Ca^{2+} в цитозоль маточных миоцитов в результате активации Ca^{2+} каналов. Гормон разрушается ферментом окситоциназой, которая у беременных женщин вырабатывается, в том числе, плацентой. Активность фермента при беременности прогрессивно возрастает, а накануне и во время родов снижается, что демонстрирует участие окситоцина в индукции и поддержании родовой деятельности. При физиологически протекающей беременности и родах количество эндогенного окситоцина вполне достаточно для того, чтобы роды закончились без нарушений сократительной деятельности матки. Кроме того, во время родовой деятельности срабатывает рефлекс Фергюсона, который заключается в стимуляции высвобождения окситоцина в ответ на растяжение шейки матки плодом, демонстрируя положительную обратную связь.

Окситоцин действует не только на миометрий как утеротоник, но и на другие ткани (децидуальная оболочка, амнион, хорион), стимулируя выработку простагландинов. Окситоцин повышает активность цитоплазматической фосфолипазы A2 и индуцируют экспрессию циклооксигеноазы-2 (ЦОГ-2), которые являются основными ферментами на пути синтеза простагландинов. Рядом исследований было показано, что сниженный уровень простагландинов при достаточном уровне окситоцина приводит к нарушению родовой деятельности. Таким образом, функции утеротоников и простагландинов в инициации и регуляции родовой деятельности тесно связаны между собой.

Во время беременности и в родах происходят изменения в **гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси** плода, что проявляется в увеличении концентрации кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-S) в амниотической жидкости. В настоящий момент усиление функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-

надпочечниковой оси плода является одним из эндокринных триггеров начала родов.

Вопрос о роли фетального кортизола в инициации родовой деятельности интересует специалистов давно. Еще в 1898 г. профессором Rea было отмечено сочетание анэнцефалии плода человека и пролонгирования беременности. В 1933 г. Malpas, расширив эти исследования, предположил, что переносенная беременность связана с аномалией функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы плода. Эти данные подтверждают, что надпочечники плода оказывают значительное влияние на время начала родовой деятельности (Core, 1955). До 60-х гг. прошлого столетия данные предположения оставались только гипотезой, так как многие гормоны еще не были даже открыты. Только после того, как была изучена взаимосвязь рилизинг-гормонов гипоталамуса, АКТГ и кортизола, стало возможным понимание функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также биологическая роль фетального кортизола в данной цепи.

К моменту начала родов АКТГ и кортизол плода синтезируются в высоких концентрациях. Глюкокортикоиды необходимы для ускорения созревания критически важных органов (головной мозг, легкие), чтобы обеспечить выживание плода в потенциально агрессивной среде. Кортизол амниотической жидкости влияет на координированную родовую деятельность, повышая в миометрии количество щелевых контактов между клетками. Эндокринный каскад приводит как к активации экспрессии белков щелевого соединения (коннексин-43), так и к увеличению выработки утеротонических агонистов, таких как окситоцин и простагландины и их рецепторов. Образование щелевых соединений между клетками миометрия синхронизирует сокращения по всей матке. Эти изменения являются гистологической основой начала родовой деятельности и гарантом ее нормального течения.

Кортизол служит для стимулирования экспрессии ряда плацентарных регуляторов родовой деятельности, таких как хорионический кортикотропин-рилизинг-гормон, окситоцин и простагландины (особенно ПГ-Е₂). Усиление функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси плода также приводит к увеличению эстрогенов в материнской плазме.

Хорионический кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) является важнейшим регулятором родов. Как указывалось ранее (см. раздел 1.1), к моменту начала родовой деятельности концентрация хориони-

ческого КРГ в крови матери и плода значительно возрастает, при этом кортизол стимулирует его выработку. Хорионический КРГ, кроме влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, стимулирует ремоделирование тканей путем усиления секреции матриксной металлопротеиназы-9(желатиназы), увеличением синтеза простагландинов амниотическими, хорионическими и децидуальными клетками. Простагландины, в свою очередь, стимулируют высвобождение КРГ.

Адренергическая система также принимает участие в регуляции сократительной деятельности матки. В матке она представлена α -адренорецепторами, стимулирующими сокращения миометрия, и β -адренорецепторами, ингибирующими активность матки. Накануне родов плод начинает усиленно продуцировать дофамин и катехоламины (адреналин и норадреналин), что, в свою очередь, увеличивает синтез простагландинов в тканях матери и плода. Адреналин возбуждает сократительную активность небеременной матки и тормозит спонтанную родовую деятельность, в то время как норадреналин вызывает сокращения беременной матки. Помимо этого, ПГ-Е₂ и ПГ-Ф_{2 α} оказывают блокирующее влияние на β -адренорецепторы, что повышает возбудимость миометрия.

В конце доношенной беременности повышается чувствительность миометрия к серотонину, гистамину и катехоламинам. Основным источником гистамина и серотонина являются тучные клетки. По мере прогрессирования беременности количество серотонина увеличивается, достигая максимальных значений к моменту родов, что свидетельствует о его непосредственном участии в процессе родов.

Роль половых стероидов, а именно **эстрогенов и прогестерона**, в прогрессировании беременности и в развитии регулярной родовой деятельности, безусловно, очень высока. Для физиологического развития беременности и родовой деятельности необходимо оптимальное соотношение содержания прогестерона и эстрогенов на всех этапах гестации. Наиболее важным накануне родов является не абсолютное содержание гормонов в периферической крови, а соотношение содержания эстрогенов и чувствительность тканей к прогестерону. Во время беременности происходит так называемый «прогестероновый блок» миометрия. Таким образом, прогестерон является ответственным за пролонгирование беременности. У многих млекопитающих родам предшествует снижение уровня прогестерона, однако у человека подобного снижения не наблюдается. К моменту родов про-

исходит снижение чувствительности миометрия к токолитическому эффекту прогестерона, то есть имеет место функциональная отмена прогестерона. Данный эффект обеспечивается изменением соотношения и количества экспрессии рецепторов прогестерона в клетках миометрия. Так, существуют ядерные рецепторы прогестерона типа А (яРП-А) и В(яРП-В), а также мембранные рецепторы (мРП). Во время беременности велико влияние яРП-В, а к моменту родов резко возрастает соотношение яРП-А/яРП-В. Уменьшенное влияние прогестерона приводит к доминированию эффектов эстрогенов.

Известно, что концентрация эстриола прогрессивно повышается в течение всего срока гестации, превышая при этом концентрацию эстрадиола приблизительно в 10 раз. Эстриол блокирует эстрогеновые рецепторы, тем самым снижает влияние первичных эстрогенов на тонус матки, что необходимо для нормального развития беременности. В конце третьего триместра при физиологической беременности концентрация эстриола начинает постепенно снижаться, и, когда его содержание падает до 70 % от максимального уровня, повышается влияние эстрадиола на тонус миометрия.

Эстрогены не относят к непосредственным факторам возникновения схваток, однако им присуща ключевая роль в формировании рецепторного аппарата миометрия. Все гормоны и биологически активные вещества влияют на миоциты через систему рецепторов. Исходя из этого, можно утверждать, что механизм развития регулярной родовой деятельности зависит в большей степени не от содержания эстрадиола и прогестерона в плазме периферической крови, а от чувствительности утеромиоцитов к половым стероидам и утеротропинам, т. е. от состояния рецепторного аппарата миометрия. Одним из важных свойств стероидных гормонов является их влияние на образование специфических рецепторов клеток-мишеней. Эстрадиол активирует синтез собственных рецепторов и рецепторов прогестерона. В отличие от эстрадиола, прогестерон подавляет синтез собственных рецепторов и проявляет функциональную антиэстрогеновую активность, уменьшая количество цитозольных эстрогеновых рецепторов путем торможения их синтеза и стимуляции локального метаболизма эстрадиола. Эстрадиол стимулирует экспрессию α -адренорецепторов и рецепторов окситоцина, повышая чувствительность к катехоламинам, окситоцину, а также к серотонину и простагландинам. Синтез простагландинов (ПГ- E_2 , ПГ- $F_{2\alpha}$) в матке под влиянием эстрадиола также усиливается, как и экспрессия рецепторов

к ПГ. Эстрогены увеличивают синтез сократительных белков (актомиозин), АТФ, способствуют повышению проницаемости мембран клеток маточных миоцитов для ионов, понижая при этом порог возбудимости. Указанные изменения позволяют координировать сокращения матки.

Несмотря на большое число исследований, проблема индуцирования родов, регуляции сократительной деятельности миометрия в настоящее время остается до конца не изученной, а потому актуальной. Наиболее перспективным является исследование динамического рецепторного статуса у беременных и рожениц при физиологических родах и при нарушениях сократительной деятельности матки, что дало бы более полное представление о механизме участия половых стероидов и других гормонов в регуляции родовой деятельности.

1.3. Морфофункциональное состояние эндокринных желез у плода и новорожденного

Надпочечники

Мозговое вещество и кора надпочечников представляют собой две отличные одна от другой эндокринные системы. Мезодермальные клетки вносят вклад в развитие коры надпочечников, половых желез и печени, у плода эти три ткани принимают активное участие в метаболизме стероидов. Некоторые ферменты, участвующие в синтезе стероидов, есть и в надпочечниках, и в половых железах, поэтому врожденный дефект может проявиться в обеих тканях.

Первыми формируются зачатки коркового вещества на 4–5-й неделе. К 6–7-й неделе внутриутробного развития в зачаток коры надпочечников мигрируют клетки производной нервного гребня, которые дифференцируются в симпатобласты и хромаффинобласты. Эти клетки начинают дифференцироваться в хромаффиноциты, способные синтезировать и накапливать сначала только норадреналин, а метилтрансфераза, превращающая норадреналин в адреналин, появляется позднее. Симпатобласты являются предшественниками нейронов и глиоцитов. До третьего месяца у плода надпочечники по размеру больше почек, но после четвертого месяца темпы роста почек увеличиваются, становясь к концу шестого месяца в 2 раза больше надпочечников. У доношенного новорожденного надпочечники в три раза меньше почки, а масса

обоих надпочечников в сумме составляет 7–9 г, при этом после рождения, железы уменьшаются и к году имеют массу около 2–3 г.

Корковый слой надпочечников плода и новорожденного имеет свои отличия от строения желез взрослого. Так, кора состоит из гистологически различных компонентов: наружного слоя, или дефинитивной (истинной) коры, и более центральной — фетальной (провизорной) коры. Между указанными слоями существует переходная зона. К моменту рождения фетальная кора составляет около 80 % от общего объема железы. В течение первых дней она подвергается быстрой инволюции и к концу 2-й недели жизни уменьшается на 50 %, а к 6-месячному возрасту полностью исчезает. При этом дефинитивная зона активно пролиферирует, но сетчатая зона коры отчетливо появляется позже, к возрасту 2–2,5 лет. Существует гипотеза о стимулирующем влиянии плацентарного КРГ на рост фетальной зоны, именно по этой причине возможна столь быстрая инволюция во внеутробной жизни в результате прекращения влияния плацентарного КРГ. Дефинитивная зона синтезирует альдостерон, переходная зона — кортизол, а фетальная зона является источником андрогенов (прежде всего ДГЭА и ДГЭА-S).

До 23-й недели беременности надпочечники плода не способны синтезировать кортизол *de novo* (из холестерина), так как до указанного срока отсутствует фермент 3- β -гидроксистероиддегидрогеназа (3 β -ГСД), необходимый для образования прогестерона (главного предшественника кортикостероидов). Для синтеза кортизола и альдостерона надпочечники используют плацентарный прегненолон. Уровень ДГЭА в крови у плода выше кортизола.

Истинная кора состоит из трех зон: клубочковая, пучковая, сетчатая. В расположенной под капсулой железы клубочковой зоне клетки организованы в альвеолы. Кетки самой широкой, пучковой зоны, образуют радиально расположенные столбики, а переплетение клеток сетчатой зоны служит продолжением мозгового вещества железы.

Глюкокортикоиды влияют на метаболизм большинства тканей. Они присоединяются к специфическим внутриклеточным рецепторным белкам, которые затем связываются с ядром клетки, оказывая воздействие на синтез РНК и белка. На многие ткани глюкокортикоиды действуют в направлении интенсификации катаболизма, приводя к ускорению распада белков; к числу таких

тканей в первую очередь принадлежат мышцы и кожа, соединительная, жировая и лимфоидная ткани. В то же время глюкокортикоиды играют анаболическую роль в печени, где они стимулируют активность ряда ферментов, увеличивают содержание белка и гликогена, а также повышают ее способность к глюконеогенезу.

Синтез глюкокортикоидов регулируется при участии АКТГ с обратной постоянной связью от уровня кортизола на синтез АКТГ. В свою очередь, важным регулятором продукции АКТГ служит гипоталамический пептид кортиколиберин, который начинает вырабатываться гипоталамусом с 12 недели. АКТГ плода определяется в его гипофизе с 7–8 недели беременности, а в плазме пуповинной крови с 12-й недели. Высокая концентрация АКТГ в крови артерии пуповины указывает на плодовую продукцию гормона.

Часть кортизола от матери переносится плоду, проходя через «барьер» плаценты, которым является 11β -ГСД (превращает кортизол в кортизон). В середине беременности концентрация кортизона в крови плода в 4–5 раз выше кортизола. Активность 11β -ГСД к концу беременности ослабевает, что снижает конверсию указанных гормонов. При патологии беременности в ответ на стресс плод может синтезировать большее количество кортизола, что само по себе может провоцировать запуск преждевременного рождения. При этом у недоношенных детей после рождения продолжает настраиваться ось гипоталамус – гипофиз – надпочечники.

К моменту рождения происходит резкое увеличение кортизола в крови новорожденного, так проявляется адаптационная реакция на стресс. Повышенный уровень кортизола обеспечивает выработку сурфактанта, адренорецепторов, повышает реабсорбцию жидкости в легких, стимулирует конверсию T_4 в T_3 , обеспечивает закрытие артериального протока, повышает активность метилтрансферазы в мозговом слое надпочечников, которая метилирует норадреналин в адреналин.

Альдостерон – мощный минералокортикоид, представляет собой 18-альдегид кортикостерона, продуцируется клетками клубочковой зоны. Секреция альдостерона регулируется активацией ренин-ангиотензиновой системы, а также концентрацией калия и натрия. Протеолитический фермент ренин, образующийся в юкстагломерулярном аппарате почек, действует на рениновый субстрат, или α_2 -глобулин, синтезируемый в печени, образуя

неактивный декапептид ангиотензин-I, который под влиянием специфического фермента быстро превращается в биологически активный октапептид – ангиотензин-II. Последний оказывает прессорное действие, в 50 раз более мощное, чем нор адреналин. Одна из основных функций ангиотензина-II состоит в непосредственном воздействии на кору надпочечников и стимуляции секреции ею альдостерона. Альдостерон используется для тонкой настройки абсорбции, влияя на абсорбцию электролитов и воды в дистальном канальце нефрона. Альдостерон проникает в клетки эпителия дистального канальца, и, как все стероидные гормоны, действует на ядро клетки, чтобы увеличить синтез мРНК, которые используются для увеличения экспрессии натриевых каналов, натрий-калиевой АТФазы. Конечным результатом этого процесса является увеличение поглощения натрия из просвета канальца.

Компоненты ренин-ангиотензиновой системы формируются достаточно рано – с 5-й недели беременности. Скорость метаболического клиренса ангиотензина-II у плода выше, чем у взрослого человека, примерно в 10 раз, соответственно и активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) высока. Выработка ангиотензина-II у плода выше таковой у матери. Альдостерон синтезируется в надпочечниках плода с 15–16-й недели, хотя рецепторы к ангиотензину-II в клетках надпочечников представлены с первого триместра. Концентрация альдостерона нарастает по мере увеличения срока беременности. После рождения возникает гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая необходима для адаптации ребенка к внеутробной жизни.

Синтезируемые надпочечниками плода андрогены, такие как ДГЭА, ДГЭА-S и андростендион, продуцируются клетками фетальной зоны. ДГЭА и андростендион являются слабыми андрогенами, но способными превращаться на периферии в тестостерон, эстрон. Плацентой андрогены используются для синтеза эстриола.

Гормоны мозгового вещества надпочечников представлены физиологически активными катехоламинами, такими как норадреналин и адреналин. Соотношение норадреналина и адреналина в надпочечниках с возрастом меняется. Как указывалось выше, изначально синтез адреналина невозможен из-за отсутствия фермента метилтрансферазы. Однако в промежутке между 10-й и 15-й неделями гестации у плода начинают определяться оба

катехоламина. У плода преобладает норадреналин над адреналином, в том числе и к моменту рождения. У взрослых на долю норадреналина приходится всего 10–30% прессорных аминов мозгового вещества.

И адреналин, и норадреналин повышают среднее артериальное давление, при этом норадреналин не влияет на сердечный выброс. Увеличивая общее периферическое сопротивление сосудов, он повышает систолическое и диастолическое давление и лишь слегка урежает пульс. Под влиянием адреналина пульс резко учащается, и за счет снижения общего периферического сопротивления уменьшается диастолическое давление. Норадреналин обладает значительно меньшим, чем адреналин, гипергликемизирующим и калоригенным действием. Выброс катехоламинов («катехоламиновый всплеск») у новорожденного обеспечивает возбуждение рефлексов, повышение мышечного тонуса, адаптацию сердечно-сосудистой системы, повышает термогенез в бурой жировой ткани, повышает высвобождение глюкагона, свободных жирных кислот, снижает выброс инсулина. У недоношенного новорожденного по сравнению с доношенным уровень катехоламинов выше, что объясняется более низкой чувствительностью тканей к ним.

Симптоадреналовый криз – патологическое состояние, развивающееся в результате избытка катехоламинов из-за чрезмерной активации мозгового слоя надпочечников и симпатического отдела нервной системы в процессе родового стресса. Наблюдается в первые часы жизни у детей, родившихся при травматичных родах, с акушерскими травмами. Характерна симптоматика: беспокойство, раздраженный крик, разбросанные движения, крупноразмашистый тремор, тахикардия, одышка, некоторая бледность кожных покровов, повышение артериального давления, приглушение тонов сердца, а иногда нежный систолический шум. На электрокардиограмме – признаки нарушения метаболизма миокарда и даже субэндокардиальной гипоксии. Обычно вышеназванная симптоматика сохраняется несколько часов (реже 1–3 дня) и требует лишь седативной терапии.

Щитовидная железа

Щитовидная железа закладывается как непарный орган на третьей неделе эмбрионального развития из клеток энтодермы дна глотки. Изначально образуется дивертикул, который начинает мигрировать каудально, сохраняя связь с глоткой в виде тяжа

(щитовидный проток). Параллельно с миграцией происходит разделение зачатка на правую и левую доли, при этом изначально железа имеет полое строение. К седьмой неделе развития щитовидная железа достигает своего типичного места, впоследствии в паренхиме формируются фолликулы. Щитовидный проток со временем редуцируется, однако возможно его сохранение с образованием кист протока или же формирование пирамидальной доли щитовидной железы. К моменту рождения вес щитовидной железы составляет 1,5–2 г.

Гистологически ткань щитовидной железы состоит из А-клеток (фолликулярные клетки), В-клеток, которые располагаются вне фолликулов, и С-клеток, которые вырабатывают кальцитонин. С-клетки имеют иной источник закладки и формируются из временных эмбриональных структур – ультимобранхиальных телец. Во время миграции щитовидной железы тельца сливаются с ней, и клетки проникают в ткань железы. Уровень кальцитонина у плода достаточно высок и связан с повышенным уровнем кальция в его крови и процессом минерализации костной ткани.

К 10–12-й неделе внутриутробного развития щитовидная железа плода функционально сформирована и способна захватывать йод и синтезировать йодтирозины, такие как тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3). Основным продуктом щитовидной железы является T_4 . T_3 биологически более активен, но его концентрация в крови ниже, чем T_4 . Большая часть T_3 образуется из T_4 под действием ферментов (дейодиназ) в периферических тканях.

Регуляция синтеза тиреоидных гормонов осуществляется с помощью гипоталамо-гипофизарной системы по классическому принципу обратной отрицательной связи. Гипоталамо-гипофизарная система плода формируется независимо от материнского влияния. Тиреотропный гормон (ТТГ) плода определяется с 10–12-й недели. Концентрация T_4 в сыворотке крови плода прогрессивно нарастает, достигая к срочным родам примерно 115 мкг/л. До 30-й недели беременности уровень T_3 в крови плода ниже чувствительности метода его определения, а к родам постепенно повышается, достигая 0,64 нмоль/л. К моменту рождения в пуповинной крови ребенка уровни T_4 и T_3 ниже материнских.

Тиреоидные гормоны на этапе внутриутробного развития являются важнейшими регуляторами формирования и созревания головного мозга будущего ребенка. Никакие другие гормоны подобного эффекта

не дают. Только гормонами материнской щитовидной железы обеспечивается полноценная анатомо-морфологическая закладка основных компонентов центральной нервной системы в первом триместре беременности (в стадии эмбриональной жизни). Материнские гормоны в это время способствуют формированию наиболее значимых структур головного мозга зародыша (коры, подкорковых ядер, мозолистого тела, полосатого тела, субарахноидальных путей), улитки слухового анализатора, глаз, лицевого скелета, легочной ткани и др. А последующее (на фетальном этапе) созревание межнейронных связей, миелиногенез и миелинизация нервных окончаний зависят также и от гормональной активности щитовидной железы самого плода, которая начинает функционировать со второго триместра.

К моменту родов выброс ТТГ у плода резко повышается, и через 30 минут после рождения концентрация гормона в сыворотке крови новорожденного максимальна и достигает по различным литературным данным 50–100 мкЕД/мл у доношенных детей и до 40 мкЕД/мл у недоношенных (рис. 2). Всплеск ТТГ происходит в ответ на снижение температуры окружающей среды и необходим для активации термогенеза. В ближайшие 24 часа после родов уровень ТТГ быстро падает и в последующие 2 дня продолжает постепенно снижаться до 10 мкЕД/мл.

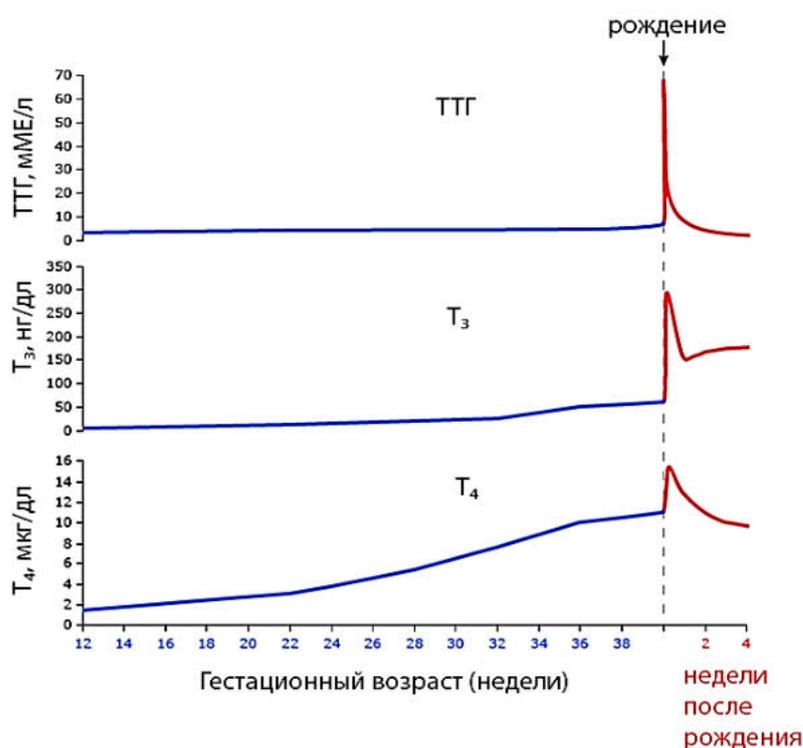


Рис. 2. Физиология секреции тиреоидных гормонов плода и новорожденного (адаптировано по UpToDate «Thyroid physiology in the fetus and newborn»¹)

¹-URL:

<https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F68673&topicKey=PEDS%2F5836&rank=1~63&sour>

Острое повышение секреции ТТГ сопровождается значительным нарастанием концентрации T_4 и T_3 , в результате секреция увеличивается в 2 и 8 раз соответственно. Этот подъем обусловлен, в том числе, периферическим превращением T_4 в T_3 . Уровень реверсивного T_3 (неактивный метаболит), уровень которого выше чем у взрослого человека, плавно снижается, в том числе за счет прекращения влияния плаценты на обмен тиреоидных гормонов.

Гестационный метаболизм йода и тиреоидных гормонов

Гестационный метаболизм йода и тиреоидных гормонов имеет свои особенности. Беременность является мощным пусковым фактором йодного «обкрадывания» у женщины и приводит к состоянию относительного дефицита йода. Беременность сопровождается воздействием комплекса специфических для этого состояния факторов, которые способствуют значительной стимуляции щитовидной железы беременной. Такими специфическими факторами являются гиперпродукция хорионического гонадотропина, эстрогенов и тироксин связывающего глобулина (ТСГ), увеличение почечного клиренса йода и изменение метаболизма тиреоидных гормонов матери в связи с активным функционированием фетоплацентарного комплекса.

Плацента активно участвует в регуляции трансплацентарной передачи гормонов. Плацента частично проницаема для тиреоидных гормонов, легко проходят через нее йод, тиреостатики (мерказолил, пропилипиурацил) и антитела (рис. 3).

Было показано (Vulsma T., Gons M.H., de Vijlder I.I., 1989), что у новорожденных детей с врожденным гипотиреозом вследствие агенезии щитовидной железы уровень T_4 в пуповинной крови мог достигать до 50% от нормальных значений. Тем не менее, напрямую через плаценту проникают лишь ограниченные количества T_3 и T_4 , а принципиальное значение в обмене йодтиронинов и йода имеет функционирование плацентарных ферментов — дейодиназ. В организме человека функционирует ряд ферментов, которые обеспечивают дейодирование тиреоидных гормонов, а именно дейодиназы I, II и III типов.

Активность дейодиназы-I на протяжении беременности не изменяется. Дейодиназа-I слабо продуктивна и катализирует удаление атома йода с внутреннего или внешнего кольца гормона, образуя различные метаболиты: как активный T_3 , так и реверсивный T_3 (из T_4) и $3,3'$ - T_2 (из T_3). Основная часть фермента экспрессируется в печени и почках, щитовидной железе.

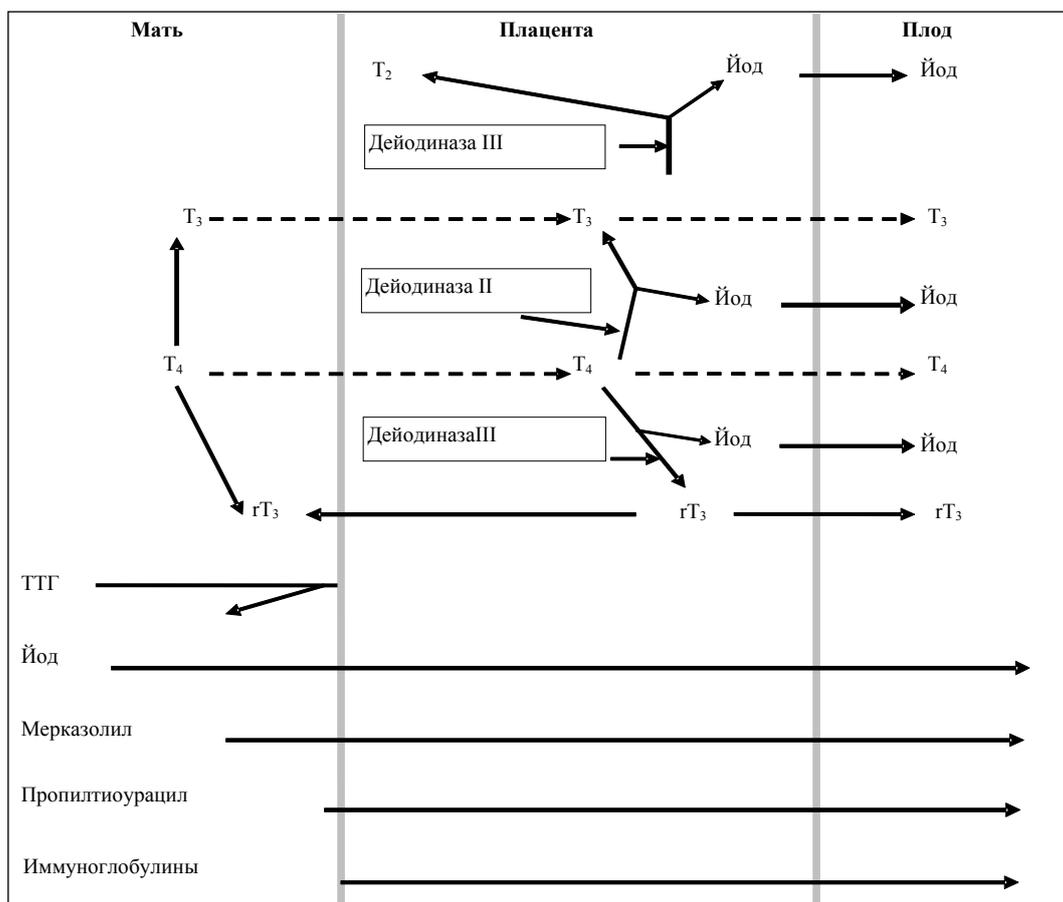


Рис. 3. Проницаемость плаценты для тиреоидных гормонов, антител

Дейодиназа-II присутствует в ЦНС, бурой жировой ткани и плаценте. Данный фермент осуществляет превращение T₄ в T₃. Дейодиназа-II является основным T₄-активирующим ферментом, учитывая его высокое сродство к субстрату. При гипотиреозе активность фермента заметно повышена, что увеличивает долю T₃ в тканях.

Инактивирующий фермент дейодиназа-III обладает сродством как к T₄, так и к T₃, и осуществляет трансформацию T₄ в реверсивный T₃(rT₃), T₃ в T₂ (дийодтирозин), т. е. превращает тиреоидные гормоны в биологически неактивные метаболиты. Фермент высоко экспрессируется в плаценте, где он играет важную роль в защите эмбриона от чрезмерного уровня материнских тиреоидных гормонов. Принципиальной функцией дейодиназы-III является снижение концентрации T₃ и T₄ в крови плода (уровень последнего на момент родов составляет у плода около 50% от уровня такового у матери), а также обеспечение плода дополнительным количеством йода. Экспрессия дейодиназы-III снижается при гипотиреозе и увеличивается в тиреотоксическом состоянии.

Следует отметить, что если активность плацентарной дейодиназы-II сохраняется постоянной, то активность дейодиназы-III прогрессивно увеличивается на протяжении всей беременности.

Паращитовидные железы

Паращитовидные железы (ПЩЖ) развиваются из энтодермы и закладываются из третьей и четвертой пары жаберных карманов. В типичных случаях желез две пары (верхняя и нижняя) и прилегают они к щитовидной железе сзади. В процессе эмбриогенеза ПЩЖ мигрируют. При этом зачатки нижней пары ПЩЖ осуществляют более длительный путь миграции.

Третья пара жаберных карманов делится на дорсальный и вентральный листки. Из дорсального листка формируется зачаток нижних ПЩЖ, а вентральный листок служит предшественником тимуса. На 7-й неделе гестации зачатки отделяются от листка и мигрируют вслед за зачатком тимуса каудально.

Четвертая пара жаберных карманов также делится на дорсальный и вентральный листки. Аналогично из дорсального листка формируется зачаток ПЩЖ (верхней пары), а вентральный листок является источником ультимобранхиальных телец. Также на 7-й неделе гестации зачатки отделяются от листка и мигрируют к дорсальной поверхности зачатка щитовидной железы.

В результате миграции зачатки ПЩЖ в определенный момент могут пересекаться, что может приводить к их слиянию в одну железу, или же возможно расщепление зачатка, что также приводит к изменению количества желез. Конечной локализацией желез являются нижние и верхние полюса долей щитовидной железы, при нарушении процесса миграции возникает эктопия ПЩЖ.

Рост железы не имеет прямой зависимости от размера плода. Размер одной ПЩЖ к 14 неделям составляет менее 0,1 мм в диаметре, а к моменту рождения возрастает до 1–3 мм. Гистологически ПЩЖ представлены скоплениями клеток (паратироцитов) с трабекулами и стромальным компонентом. Паратироциты могут быть главными, синтезируя паратгормон, либо оксифильными, роль которых до настоящего момента окончательно не определена. К моменту рождения соединительнотканые перегородки тонкие и не содержат клеток жировой ткани, а оксифильные паратироциты отсутствуют либо единичны.

Производство паратгормона начинается с 7–9-й недели гестации. Материнский паратгормон не проникает через плаценту.

При снижении кальция крови стимулируется высвобождение паратгормона. Уровень кальция плазмы плода превышает материнский, при этом как кальций, так и фосфор свободно проникают через плацентарный барьер. Высокий уровень кальция подавляет активность ПЩЖ. К третьему триместру происходит трехкратное увеличение захвата кальция из кровеносного русла костными структурами. В результате происходит отложение около 80 % минералов в кости в промежутке между 25-й и 40-й неделями. У плода минерализация кости доминирует над ее ростом, в связи с чем плотность кости достаточно высокая. В случае преждевременного рождения у ребенка возникает риск остеопении в связи с недостаточным поступлением кальция для продолжающейся минерализации кости и развитием гиперпаратиреоза недоношенных.

При физиологичном рождении у ребенка уровень кальция и кальцитонина выше материнского, а уровень паратгормона ниже (транзиторный гипопаратиреоз). Первые двое суток уровень кальция снижается ввиду усиления секреции кальцитонина (достигает максимума через 12 часов после рождения), к 3–4 дню жизни концентрация паратгормона постепенно увеличивается.

Поджелудочная железа

Поджелудочная железа (ПЖ) – одна из самых филогенетически древних желез позвоночных организмов. В развитии ПЖ принимают участие элементы энтодермы и мезенхимы. Из первых развивается паренхима органа, из вторых – его строма. Паренхима ПЖ происходит из двух выростов энтодермы двенадцатиперстной кишки: дорсального и вентрального. Дорсальный вырост появляется первым на 3-й неделе внутриутробного развития в области дорсальной стенки двенадцатиперстной кишки. Вентральный вырост образуется примерно на 4-й неделе эмбриогенеза в углу, образованном стенкой кишки и зачатком печени. В дальнейшем зачатки сближаются и на 6–7-й неделе развития эмбриона сливаются между собой. Дорсальный зачаток дает основу тела и хвоста ПЖ, а вентральный – головки органа. Дифференцировка ПЖ как экзо- так и эндокринных компонентов происходит из одного источника – панкреатического эпителия.

Структурно-функциональная единица экзокринного отдела – ацинус – начинает закладываться с 5–6-й недели гестации. Ветвление и разрастание протоков железы продолжается в течение всего внутриутробного развития плода. С пятого месяца происходит активация образования ферментов секрета ПЖ.

Эндокринный отдел ПЖ, который составляет всего 2 % от массы ПЖ взрослого человека, организован в островки Лангерганса (ОЛ). На 8–9-й неделе внутриутробного развития в ПЖ выявляются основные четыре типа клеток ОЛ – α , β , δ , рр, вырабатывающих глюкагон, инсулин, соматостатин и панкреатический полипептид соответственно. Структурная дифференцировка ОЛ в эмбриогенезе проходит пять стадий, отражающих прежде всего изменения α -глюкагон продуцирующих и β -инсулин-продуцирующих клеток.

1-я стадия (10–13 недель) – ОЛ имеет вид узелка, растущего из мелкого выводного протока вокруг кровеносного капилляра.

2-я стадия (13–15 недель) – ОЛ отшнурован от протока, β -клетки занимают центральную часть островка вокруг капилляра. С этого времени начинается секреция инсулина ПЖ плода.

3-я стадия (с 4-го месяцев) – полюсное расположение α - и β -клеток (биполярные островки).

4-я стадия (с 5-го месяцев) – α -клетки располагаются по периферии центрально лежащих α -клеток («плащевой» островок) и преобладают количественно.

5-я стадия (с 7,5 месяцев) – α - и β -инсулиноциты относительно равномерно распределены по всему ОЛ, окружая кровеносные капилляры.

Строма ПЖ образована соединительнотканными прослойками, в которых расположены сосуды, нервы и протоки. У четырехнедельного эмбриона соединительная ткань составляет до 80 % массы ПЖ и имеет клеточное строение. С 6-й недели эмбриогенеза появляются и дифференцируются волокнистые структуры стромы. Одновременно активируются процессы ангиогенеза и дифференцировки сосудов. С 8-й недели у эмбриона по ходу кровеносных сосудов вырастают безмиелиновые нервные волокна. К 3-му месяцу внутриутробного развития в строме ПЖ имеется развитая разветвленная сеть нервов. Последние заканчиваются в междольковой соединительной ткани и на стенках протоков.

Инсулин в плазме плода определяется с 12-й недели гестации, однако ответ на гипергликемию незначителен, лишь к возрасту 20-ти недель начинается активный синтез и секреция инсулина. Увеличение уровня инсулина в третьем триместре обеспечивает синтез жирных кислот и поглощение глюкозы жировой тканью, печенью. Данные процессы обеспечивают набор массы жировой ткани, которая вместе с гликогеном печени является физиологичной формой запасов энер-

гетических ресурсов, необходимых для внеутробной жизни. В плазме плода преобладает уровень инсулина над глюкагоном. Инсулин, как и глюкагон матери, не проникает к плоду, а глюкоза, как основной энергетический субстрат, легко проходит через плаценту облегченной диффузией. Концентрация глюкозы в плазме плода ниже материнской и составляет около 70–80% от гликемии матери. Плод не синтезирует глюкозу *de novo* в значимых количествах и не накапливает гликоген до 27-й недели гестации. По мере роста плода его потребность в энергии (т. е. в глюкозе) непрерывно возрастает. При физиологической беременности углеводный обмен женщины изменяется в соответствии с большими потребностями плода в энергоматериале, главным образом, в глюкозе. Нормальная беременность характеризуется понижением толерантности к глюкозе, снижением чувствительности к инсулину, усиленным распадом инсулина и увеличением концентрации свободных жирных кислот.

После рождения глюкоза перестает поступать в кровь ребенка от матери, организм ребенка перестраивается на автономное поддержание нормогликемии. Метаболические изменения направлены на поддержание гомеостаза, функции ЦНС, переход на энтеральное питание. Мощные гормональные перестройки в организме новорожденного отчасти обусловлены гипогликемией, организм новорожденного, в отличие от организма взрослого, способен переносить во много раз более низкие концентрации глюкозы в крови (до 1,1–0,55 ммоль/л). После рождения происходит повышение концентрации глюкагона в плазме в 3–5 раз, соотношение инсулин/глюкагон снижается. Повышение глюкагона приводит к активации глюконеогенеза и гликогенолиза, при этом запасы гликогена в печени снижаются в 10 раз к 12 часам жизни. Энтеральное питание также способствует поступлению глюкозы в организм.

Недоношенные дети склонны к гипогликемии, прежде всего, за счет недостаточных запасов энергетических субстратов, а также гиперинсулинемии, низкой активности ферментов, участвующих в углеводном обмене (глюкозо-6-фосфатаза). Гипогликемия в результате низких запасов гликогена, жировой ткани возникает при ЗВУР, врожденных заболеваниях обмена веществ. Причиной патологической гипогликемии может быть повышение потребности в глюкозе при таких состояниях, как гипоксия, сепсис, гипотермия, диабетическая эмбриофетопатия.

Крайняя степень недоношенности является фактором риска, наоборот, гипергликемии. Резистентность к инсулину развивается из-за высокого уровня циркулирующих воспалительных маркеров, цитокинов и катехоламинов (гипергликемия критических состояний), более высокого всплеска глюкогона, кроме того, β -клетки крайне недоношенного ребенка могут секретировать вместо инсулина проинсулин.

1.4. Адаптационно-компенсаторная перестройка эндокринной системы плода и гормональный криз новорожденного

В адаптации к внеутробному развитию участвует вся эндокринная система, однако гормоны надпочечников, щитовидной железы играют самую существенную роль. Продолжительность ранней адаптации совпадает с ранним неонатальным периодом (первые 7 суток).

В первую фазу адаптации (нормальная продолжительность три часа, иногда до одних суток) в крови новорожденного можно обнаружить высокую концентрацию материнских гормонов (гипофизарных и периферических), а также плацентарных, например, эстриола, кортизола, и плодовых — T_3 , T_4 , ТТГ, соматотропного гормона (СТГ). Материнские гормоны проникают к плоду в заметных количествах в конце беременности и особенно в родах, когда нарушается барьерная функция плаценты. Уровни T_4 и T_3 в пуповинной крови и у новорожденного в первые минуты жизни ниже, чем в крови матери, а уровень ТТГ в 3 раза выше у ребенка. Более того, в течение первых 30 минут внеутробной жизни концентрация ТТГ у здорового новорожденного повышается в 5–6 раз, а затем резко снижается в последующие 3 часа, оставаясь достаточно высокой по сравнению с концентрацией в пуповинной крови. Некоторые исследователи определяют продолжительность первой фазы адаптации периодом адаптационного подъема ТТГ. Сравнительно низкий уровень T_3 и T_4 у ребенка по сравнению с матерью объясняют активным метаболизмом их в тканях. Несмотря на снижение уровня ТТГ в крови, концентрация T_3 и T_4 в середине – конце первых и на 2–3 сутки жизни ребенка повышается. Максимальных величин T_4 в сыворотке крови достигает через 12 часов, а T_3 – через 24 часа после рождения. Основной причиной активации функции гипофиз-тиреоидной оси после рождения следует считать охлаждение в первые минуты жизни.

В пуповинной крови ребенка очень высокие уровни материнско-плацентарных гормонов – прогестерона, эстрадиола, эстриола (в сот-

ни раз выше, чем у новорожденного на 2-й неделе жизни), хорионического гонадотропина, плацентарного лактогена и др., а также гормонов, синтезируемых эндокринными железами плода, – АКТГ, СТГ, пролактина, окситоцина, вазопрессина (вдвое больше, чем в крови матери), тестостерона, интестинальных гормонов, ренина, кальцитонина. Помимо вышеназванного резкого повышения уровня ТТГ в течение первого получаса жизни, отмечается также глюкоконовый всплеск, обеспечивающий, наряду с адреналиновым всплеском, эффективный гликогенолиз и липолиз в первые минуты и часы внеутробной жизни.

Вторая фаза адаптации, продолжающаяся с конца первых до исхода третьих суток, характеризуется снижением содержания гормонов материнского происхождения и одновременным повышением плодовых гормонов – T_3 и T_4 ; адаптационный подъем совпадает с окончанием первых суток жизни. На протяжении вторых и третьих суток регистрируется снижение совокупного содержания ТТГ, T_4 , но особенно T_3 . В описываемый период соотношения гормонов столь переменчивы и сложны для интерпретации, что не рекомендуется в это время проводить гормональную диагностику врожденных эндокринных заболеваний.

Третья фаза адаптации охватывает 4–6-е сутки жизни. К этому времени значительно снижается содержание не только материнских, но и плацентарных гормонов (снижение эстриола в 50 раз, кортизола – в 9 раз) и наступает относительная стабилизация всех перечисленных гормонов. Постепенность выведения фетальных, плацентарных, материнских гормонов обеспечивает и постепенность адаптации новорожденного к внеутробным условиям жизни. К середине или концу первой недели жизни в крови ребенка увеличивается концентрация СТГ, альдостерона (а значит, и ренина), тестостерона, паратгормона (ПТГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Решающая роль собственных эндокринных желез (прежде всего гипофиза и щитовидной железы) в метаболической и других видах адаптации новорожденного особенно велика в середине–конце первой недели жизни.

Гормональный криз

Одним из постоянных (частота не менее 60%) и легко определяемых в условиях отделения новорожденных показателей адаптационных возможностей ребенка является гормональный криз (синонимы:

половой криз, генитальный криз, реакция беременности, малый пубертат, синкаиногенез).

Гормональный криз – состояние, развивающееся у новорожденного в первые дни жизни и проявляющееся при хорошем общем состоянии комплексом клинических признаков, основные из которых – нагрубание молочных желез, метроррагия у девочек, и лабораторно определяемыми критериями – феномен арборизации (кристаллизации) слизи из носа, положительная реакция на скрытую кровь в отделяемом из влагалища, резкое снижение концентрации эстрогенов в биологических жидкостях организма.

Нагрубание молочных желез (физиологическая мастопатия) у новорожденных является доброкачественным состоянием, которое встречается у 65–90 % детей и может быть односторонним или двусторонним, второй вариант встречается чаще. Увеличение молочной железы встречается как у новорожденных девочек, так и у мальчиков (иногда в литературе описывают как неонатальная гинекомастия). Нагрубание обычно начинается на 3–4-й день жизни, далее размеры железы увеличиваются, достигая максимума в среднем на 7–8-й день жизни.

Вероятно, состояние связано с повышенной чувствительностью тканей молочной железы к эстрогену и/или пролактину. Предполагается, что постнатальное падение уровня материнского эстрогена вызывает секрецию пролактина в гипофизе новорожденного. Обнаруженная McKiernan J.F. и Hull D. (1981) корреляция между степенью нагрубания молочных желез у новорожденного и уровнем пролактина в его плазме является доказательством того, что изменения в железе опосредуются секрецией собственного пролактина. Гиперпролактинемия стимулирует железы новорожденного и вызывает секрецию молока у 5–20 % новорожденных.

Увеличение молочных желез чаще симметричное, кожа над железой, как правило, не изменена, но иногда слегка гиперемирована. Степень увеличения железы может быть различной — обычно диаметром до 3 см. Иногда, самостоятельно или при пальпации железы в момент осмотра, можно видеть выделения из железы вначале сероватого, а потом и бело-молочного цвета (галакторея), по своему составу они напоминают материнское молоко с идентичной концентрацией IgA, IgG, лактоферрина, лизоцима и лактальбумина. Эти выделения из соска могут иногда быть с примесью крови из-за возникновения эктазии молочного протока. Может возникнуть образование

галактоцеле в железе, вызванное недостаточным выделением молока из-за патологии молочных протоков. Настоятельно не рекомендуется сцеживание молока, так как считается, что оно продлевает секрецию молока и способствует инфицированию.

Для дифференциальной диагностики нагрубания молочных желез с маститом методом выбора является УЗИ. Осложнения, такие как мастит и абсцесс молочной железы, могут возникать вследствие вторичных инфекций. Неонатальный мастит обычно наблюдается у доношенных детей, поскольку у недоношенных детей молочная железа недоразвита. Как правило, мастит возникает у новорожденных в возрасте до пяти недель с пиком в возрасте трех недель. Это в основном односторонний процесс, и в первые две недели жизни встречается с одинаковой частотой у обоих полов, но после двух недель жизни встречается в два раза чаще у девочек. Золотистый стафилококк является наиболее распространенным возбудителем (83–88 %), что предполагает применение антибиотиков с соответствующим спектром действия. Кроме того, описаны случаи патологического увеличения молочной железы у новорожденных в результате побочных реакций лекарственных препаратов (опиоиды).

Нагрубание молочных желез, возникая на первой неделе жизни, проходит самопроизвольно в течение 6-ти месяцев, но у некоторых детей может занять более длительное время. Данное состояние у новорожденных является физиологичным, широко распространенным и требует простого наблюдения.

Метроррагия (неонатальное маточное кровотечение) возникает всегда в первую неделю, с наибольшей частотой на 3–5-й день жизни у 5–10 % новорожденных девочек, хотя скрытую кровь во влагалищной слизи можно обнаружить у 25–66 %. Метроррагия редко встречается у недоношенных детей и чаще встречается у доношенных и, особенно, у переношенных девочек. Отмена влияния материнских высоких концентраций эстрогенов и прогестерона после рождения оказывает влияние на эндометрий ребенка. Падение уровня прогестерона является специфическим сигналом, запускающим каскад событий, вызывающих менструацию. Однако существуют мнение о неонатальном маточном кровотечении как о проявлении дистресса плода, так как кровотечения значительно чаще встречаются при преэклампсии, ЗВУР, резус-конфликте.

Длительность вагинального кровотечения составляет один, реже 2–3 дня, объем 0,5 и очень редко 2 мл. При более обильных

кровотечениях необходимо исключать геморрагический диатез, инфекционный процесс. Лечение не требуется.

Неонатальное маточное кровотечение считается доброкачественным транзиторным состоянием. Однако существует гипотеза о возникновении риска эндометриоза, в том числе эктопированного, в результате ретроградного заброса клеток эндометрия с кровью и последующей диссеминации в полости малого таза.

Десквамативный вульвовагинит – обильные слизистые выделения серовато-беловатого цвета из влагалища, появляющиеся у 60–70 % девочек в первые 3 дня жизни, держатся 1–3 дня и затем постепенно исчезают.

Перед рождением слизистая оболочка влагалища состоит преимущественно из 3–4 слоёв плоского эпителия промежуточного типа и находится под влиянием эстрогенов и прогестерона, попавших к плоду из материнского кровотока. Спустя 3–4 часа после рождения усиливается десквамация эпителия за счет падения уровня эстрогенов. В результате влагалищный эпителий теряет способность к пролиферации и к концу первого месяца жизни он тонкий и представлен только базальными и парабазальными клетками. Мазок принимает атрофический характер, при этом влагалище заселяется кокковой и бациллярной флорой.

Милия – беловато-желтоватые узелки размером 1–2 мм, возвышающиеся над уровнем кожи, локализующиеся чаще на крыльях носа и переносице, в области лба, подбородка, очень редко по всему телу. Морфологически представляют собой сальные железы с обильным секретом и закупоренными выводными протоками. Отмечаются примерно у 40–50 % новорожденных. Милия проходят самостоятельно через 1–2 недели без лечения.

Можно отметить и другие клинические признаки, связанные с гормональной перестройкой: гиперпигментация кожи околососкового кружка и мошонки, отек половых губ, гипертрофия слизистой оболочки рта, гипертрихоз, умеренное гидроцеле и др. Однако эти признаки непостоянны и непосредственно не относятся к симптомокомплексу гормонального криза.

У недоношенных детей и новорожденных с массой тела, отстающей от длины тела и срока гестации, половой криз встречается редко и выраженность его невелика.

Гормональный криз – это закономерная ответная реакция гормон-зависимых органов на резкое изменение гормональной ситуации, в частности, на лишение организма новорожденного материнских и плацентарных эстрогенов, в то время как предшествующее внутриутробное развитие проходило в условиях значительного постоянного нарастания эстрогенного влияния. Кроме падения уровня эстрогенов на выраженность гормонального криза влияют тироксин, инсулин, андрогены; их суммарное действие проявляется в активизации пролактина. Мамиллярный и эстральный типы гормонального криза не всегда совпадают у одного и того же ребенка. Криз у девочек встречается в два раза чаще, чем у мальчиков. Патологическое течение беременности и родов не увеличивают частоту гормонального криза, а лишь усугубляет некоторые проявления. Например, у новорожденных, перенесших асфиксию, более выраженной бывает метроррагия, при гестозе у матери превалирует мамиллярный тип криза. Раннее пережатие пуповины (сразу после первого крика новорожденного) способствует проявлению эстрального типа гормонального криза, поскольку резкое падение уровня эстрогенов влечет за собой бурную реакцию матки новорожденной девочки, иногда вплоть до отторжения всего функционального слоя слизистой оболочки.

Дети с проявлениями полового криза хорошо адаптируются к внеутробному существованию, у них почти не возникает желтуха, для них характерны меньшая потеря массы тела (около 5 %) и быстрое восстановление первоначальной массы; дети активны, хорошо сосут. Период новорожденности протекает более гладко, меньше заболеваемость.

Биологическая целесообразность полового криза, по мнению психиатров, сводится к важной роли его в половой дифференцировке мозга, гипоталамуса (наряду с доказанной ролью в этом же плане высоких уровней адреналина и тестостерона в первые дни жизни).

Адаптация новорожденных к внеутробному существованию значительно нарушается при неблагоприятно протекающей беременности у матери. Нарушение функции эндокринных желез у беременной относится к факторам высокого риска перинатальной патологии и может быть причиной возникновения у плода врожденных эндокринопатий. Если у матери наблюдается недостаточность гормональной активности эндокринной железы, то у плода возникают гипертрофия и гиперплазия данной железы, что

сопровождается повышением ее функции для уменьшения имеющегося дефицита у матери.

Контрольные вопросы и задания к главе 1

1. Когда формируется плацента?
2. Какие гормоны вырабатываются плацентой?
3. При каких патологических состояниях может произойти снижение пролактина?
4. Чем опасна гипосекреция хорионического гонадотропина в течение беременности?
5. Назовите основные метаболиты прогестерона.
6. Какова роль цитокинов в развитии родовой деятельности?
7. Когда начинают функционировать внутриутробно надпочечники?
8. Когда начинает функционировать щитовидная железа плода?
9. Какие гормоны тиреостата не проникают через плаценту от матери к плоду?
10. Какова роль тиреоидных гормонов на этапе внутриутробного развития?
11. Какова продолжительность ранней адаптации новорожденного к внеутробному существованию?
12. Назовите составляющие гормонального криза новорожденного.

ГЛАВА 2

ВНУТРИУТРОБНАЯ ЗАДЕРЖКА РОСТА И РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Оптимальный рост плода имеет первостепенное значение для обеспечения постнатального роста и развития ребенка. Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) плода является важной клинической проблемой педиатрического звена во всем мире. Значимость данной патологии определяется большим удельным весом в структуре перинатальной смертности и неонатальной заболеваемости.

Пренатальный рост реализуется за счет сложного взаимодействия процессов клеточного деления, тканевой индукции, миграции клеток и дифференцировки. На указанные процессы оказывают влияние системы взаимного распознавания клеток, ряд гормональных и гормоноподобных веществ. Они оказывают свое локальное влияние в генетически запрограммированной последовательности. Пренатальный период характеризуется наиболее активным процессом роста, при этом скорость роста имеет нелинейный характер. Ко второму триместру беременности скорость роста плода достигает до 2,5 см в неделю, затем рост постепенно замедляется и к рождению составляет 5 мм в неделю.

Основное регулирующее влияние на пренатальный рост оказывают генетические факторы, однако уже в этот период велико значение эндокринной системы плода и матери. Весомая роль отводится плаценте, которая, с одной стороны, ответственна за доставку питательных веществ, элиминацию продуктов жизнедеятельности, а с другой — является активным эндокринным органом, секретирующим гормоны, ростовые факторы, цитокины и другие биологически активные вещества, под воздействием которых происходит ранняя дифференцировка эндокринной системы плода и выработка необходимых гормонов. Одними из гормонов, секретируемых плацентой, которые структурно очень близки к гормону роста, обладая выраженным анаболическим эффектом, являются плацентарный лактоген и плацентарный гормон роста.

2.1. Внутриутробная гормональная регуляция роста плода

Рост (увеличение линейных размеров тела) – важнейший биологический процесс, отражающий физическое развитие. Доминирующая роль в процессе эндокринной регуляции роста принадлежит *соматотропному гормону (СТГ)* передней доли гипофиза. СТГ обладает как прямым, так и опосредованным действием. Рецепторы к СТГ существуют во всех клетках организма. Прямое воздействие СТГ на клетки стимулирует синтез белка (анаболический эффект), в жировой ткани стимулирует липолиз, повышая уровень свободных жирных кислот (СЖК) как субстрата для глюконеогенеза и энергии. На углеводный обмен СТГ влияет следующим образом: увеличивает глюконеогенез в печени, снижает элиминацию глюкозы в мышечной ткани, снижая периферическую чувствительность к инсулину, указанные изменения приводят к гипергликемии.

СТГ является основным гормоном, стимулирующим линейный рост. Он способствует росту костей в длину, развитию мышечной ткани. Основные эффекты СТГ на уровне костной ткани состоят в стимуляции роста хряща. Стимулирующее рост воздействие СТГ опосредуется через инсулиноподобные факторы роста. Стимулирующие эффекты на секрецию СТГ оказывают тиреоидные и половые гормоны, вазопрессин, АКТГ, меланоцитостимулирующий гормон.

Опосредованное действие СТГ осуществляется благодаря инсулиноподобным факторам роста (ИФР). ИФР, или соматомедины — пептидные факторы, которые образуются в печени под контролем СТГ и плацентарного лактогена. ИФР-1 и ИФР-2 синтезируются как плодом и определяются во всех органах, так и плацентой. Данные факторы оказывают влияние не только эндокринно, но и на местном уровне (ауто- и паракринно). Наиболее изученными факторами роста являются: инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 типа (ИФР-1 и ИФР-2), а также эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста- α , фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста. Каждый из указанных ростовых факторов характеризуется определенным клеточным спектром, в отношении которого он оказывает свое потенциальное влияние. В большей степени специфика влияния факторов роста проявляется в отношении процессов клеточной дифференцировки, нежели клеточного деления. Концентрация ИФР-1 и ИФР-2 у человеческого плода возрастает по мере увеличения сро-

ков гестации, при этом определяемая концентрация этих факторов в крови плода коррелирует со значениями массы тела при рождении.

Эффекты ИФР осуществляются путем их связывания с рецепторами, как собственными (ИФР-1R, ИФР-2R), так и рецепторами инсулина, так как обладают к ним сродством. В то время как инсулин в кровотоке существует в свободном виде, ИФР находятся в связанном состоянии со специфическими белками (шесть типов). Так как факторы обладают сродством к рецепторам инсулина, связывание их с белками защищает организм от гипогликемического эффекта. Все типы связывающих белков имеют разные структуры, регулирующие механизмы и функциональные свойства. Например, ИФР-связывающий белок 3 типа (ИФР-СБЗ) является превалирующим (80–95 % ИФР-1 связаны с ним) и самым крупным комплексом. Обладает одинаковой аффинностью к ИФР-1 и ИФР-2. Синтез ИФР-СБЗ стимулируется в печени под действием СТГ, обеспечивая быстрое связывание ИФР, создавая депо в кровотоке. ИФР-СБ1 имеет иной механизм регуляции синтеза. Так, его экспрессия снижается под действием инсулина и стимулируется глюкокортикоидами. Функциональная роль ИФР-СБ1 заключается в снижении скорости роста и развития за счет ингибирования активности ИФР. ИФР-СБ1 увеличивается при голодании и гипоксии.

ИФР-1 (соматомедин С) обладает двойной активностью — рост-стимулирующей и инсулиноподобной. Он ускоряет синтез белка, поддерживая положительный азотистый баланс, замедляет разрушение белка, стимулирует поглощение глюкозы клетками, повышает чувствительность тканей к инсулину, подавляет липолиз. Большое значение ИФР-1 имеет в ЦНС, так как он обеспечивает пролиферацию и дифференцировку клеток головного мозга, миелинизацию волокон и предотвращает апоптоз.

ИФР-2 (соматомедин А) является основным регулятором роста эмбриона. Эффект ИФР-2 осуществляется за счет связывания с ИФР-1R и рецепторами инсулина, в то время как при связывании с ИФР-2R происходит его инактивация. Помимо прямого влияния на рост плода, ИФР-2 также способствует увеличению размера плаценты, что косвенно влияет на размер плода. Концентрация ИФР-2 в пуповинной крови новорожденного ребенка более чем в 6 раз превышает концентрацию ИФР-1.

Гены ИФР-2 и его рецептора (ИФР-2R) являются импринтированными, т. е. наследуются с помощью геномного импринтинга. Ге-

номный импринтинг является особой формой наследования, которое характеризуется дифференциальной экспрессией гена в зависимости от его родительского происхождения. Обычно ребенок наследует одну копию каждой хромосомы от матери и одну копию от отца. Для большинства генов экспрессируются обе копии. Однако для некоторых генов характерна экспрессия только той копии, что унаследована от отца или же только от матери человека. Так, ген ИФР-2 экспрессируется только с отцовского аллеля, а ген рецептора ИФР-2 (ИФР-2R), наоборот, экспрессируется только с материнского аллеля. Мутация гена, в результате отцовской дисомии, ведет к избыточной экспрессии ИФР-2, гиперактивации роста клеток и ассоциирована с синдромом Бэкvida – Видемана, характеризующимся избыточным ростом плода, висцеромегалией, пороками развития, гипогликемиями и склонностью к новообразованиям. И наоборот, мутации в результате материнской дисомии приведут к задержке роста (синдром Рассела–Сильвера), так как с материнского аллеля ген ИФР-2 не считывается.

Ко второму триместру плацента становится доминирующим источником гормона роста. Плацентарный гормон роста, в отличие от гипофизарного, имеет постоянный, а не пульсирующий характер секреции с выбросом в материнский кровоток. Концентрация плацентарного гормона роста обратно пропорциональна уровню глюкозы и инсулина матери. Таким образом, постоянный характер секреции плацентарного гормона роста обеспечивает необходимый стабильный уровень переноса нутриентов к плоду. Уровень данного гормона положительно коррелирует с массой плода и новорожденного.

Прямое действие СТГ имеет меньшее влияние на рост плода и ребенка в раннем периоде по сравнению с инсулиноподобными факторами роста. У большинства биологических видов зависимость темпов роста от уровня соматотропного гормона формируется в постнатальном периоде, и у человека эта связь выявляется с 6-го месяца внеутробной жизни. Ранний период внутриутробного развития максимально подвержен влиянию ИФР-2. Позже возрастает влияние ИФР-1, СТГ и инсулина, доступности нутриентов. Однако врожденный дефицит гормона роста или патология его рецепторного аппарата (синдром Ларона) клинически может проявляться низкими показателями антропометрии к моменту рождения.

Поддержание адекватного уровня инсулина в крови плода имеет большое значение для его нормального роста. **Инсулин** способствует внутриутробному росту плода как за счет прямого митогенного эф-

фекта, так и за счет усиления доступности питательных веществ для растущих клеток. Инсулин усиливает утилизацию глюкозы и снижает катаболизм аминокислот. Он реагирует на уровень нутриентов и выступает как сигнал их достаточности, благодаря чему темпы роста плода оказываются соразмерными с биодоступностью нутриентов. Повышение чувствительности к инсулину на периферии в 3 триместре обеспечивает активное отложение подкожного жира. Инсулин повышает количество рецепторов к СТГ, дополнительно в присутствии инсулина наиболее полно проявляется анаболическое действие гормона роста (ускоряется синтез белка).

Немаловажная роль в регуляции роста в пренатальный период отводится *пролактину*, который так же, как и плацентарный лактоген, по своему строению близок к СТГ, обладает анаболическим эффектом и в определенных ситуациях может заменить СТГ. Особенно значима его роль во время третьего триместра беременности и в период грудного вскармливания.

Тиреоидные гормоны в физиологических условиях влияют на рибосомальную активность, способствуют синтезу РНК, а это, в свою очередь, стимулирует синтез белка и другие биологические процессы. Под действием тиреоидных гормонов происходят процессы дифференцировки и созревания костной ткани (недостаток этих гормонов всегда сопровождается отставанием костного возраста). Кроме анаболического действия, хорошо известен калоригенный эффект гормонов щитовидной железы; так, через образование энергии стимулируются процессы роста. Не менее важно влияние тиреоидных гормонов на дифференцировку центральной нервной системы и, следовательно, на поддержание функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы, где вырабатывается СТГ. Гормоны щитовидной железы играют важную роль в процессах клеточной дифференцировки и могут иметь значение в сопряжении фетального потребления кислорода и поступления кислорода к плоду.

Роль **половых гормонов** — андрогенов и эстрогенов — становится первостепенной для процессов роста в период пубертата, однако их влияние на рост плода также имеет место. Андрогены имеют ведущее значение в обеспечении линейного роста вне зависимости от возраста и пола ребенка (это объясняет ускоренный рост в первые годы жизни при врожденной дисфункции коры надпочечников). Ростовой эффект андрогенов обусловлен их непосредственным влиянием на синтез белков. Эстрогены мало влияют на рост, но более активны в

отношении воздействия на костную дифференцировку, синостиозирование, созревание скелета, следовательно, на прекращение роста. У человека рост плодов мужского пола имеет большую скорость, чем женских, что выявляется уже на ранних этапах эмбрионального развития. Поэтому мальчики в большей степени чувствительны к алиментарному дефициту, чем девочки.

Гормоны паращитовидных желез (паратгормон) и **щитовидной железы** (тиреокальцитонин) влияют на процессы роста через регуляцию фосфорно-кальциевого обмена. Паратгормон является мощным фармакологическим индуктором образования новой кости.

Единственными гормонами, обладающими катаболическим действием, и, следовательно, тормозящими рост, являются **глюкокортикоиды**. Глюкокортикоиды обладают широким спектром эффектов на организм плода. Они снижают метаболическую активность СТГ, задерживают включение аминокислот в новообразующийся белок и усиливают распад тканевых белков, в то же время они принимают активное участие в созревании органов. Так, глюкокортикоиды увеличивают экспрессию и активность ферментов печени, участвующих в синтезе гликогена, глюконеогенезе, окислении жирных кислот, в легких гормоны стимулируют структурное созревание альвеол, выработку сурфактанта, способствуют созреванию желудочно-кишечного тракта, выработке соляной кислоты и пищеварительных ферментов.

Отрицательное воздействие на рост плода оказывает как избыток собственных глюкокортикоидных гормонов, так и введение их в виде лекарственных препаратов. Плод в ответ на повреждающие факторы испытывает стресс, повышая выработку кортизола. В дополнение в плаценте снижается экспрессия и активность фермента 11- β -ГСД, что приводит к уменьшению конверсии кортизола в неактивный кортизон, что вызывает чрезмерное воздействие на плод материнских кортикостероидов. Повышенные уровни эндогенных кортикостероидов у плода с задержкой роста считаются одной из причин, по которой антенатальная терапия кортикостероидами не оказывает существенного положительного влияния на плод.

Принципиально важным является тот факт, что условия, в которых развивается эмбрион или плод, оказывают важнейшее влияние на уровень факторов роста в тканях. Плацентарная недостаточность, патологические состояния, приводящие к уменьшению маточно-плацентарного кровотока, а также длительный алиментарный дефи-

цит, испытываемый матерью, сопровождаются снижением тканевого уровня важнейших ростовых факторов.

На фоне ограничения нутриентов, а также гипоксии происходит перераспределение питательных веществ к жизненно-важным органам плода (головной мозг, сердце, надпочечники). Данные изменения приводят к дефициту питательных и энергетических субстратов в других органах и тканях, в том числе и печени, что приводит к снижению синтеза ИФР (рис. 4). В дополнение связывание ИФР со специфическими белками претерпевает изменения, так, снижается количество ИФР-СБ3 и повышается ИФР-СБ1, что приводит к увеличению количества неактивного ИФР.

Так как β -клетки поджелудочной железы являются высокочувствительными к белку, снижение поступления последнего приводит к уменьшению числа β -клеток и нарушению васкуляризации островкового аппарата. Плод, имеющий признаки задержки внутриутробного развития, может характеризоваться сниженным числом β -клеток поджелудочной железы и уменьшением секреции инсулина. Дефицит инсулина приводит к снижению темпов роста плода, так как ткани плода уменьшают свое поглощение и использование питательных веществ, в дополнение снижается чувствительность к инсулину в периферических тканях, т. е. возникает периферическая инсулинорезистентность. В ответ на неблагоприятное окружение (дефицит нутриентов, гипоксия) плод реагирует увеличением концентрации кортизола, что также приводит к задержке роста в виду его катаболического эффекта.

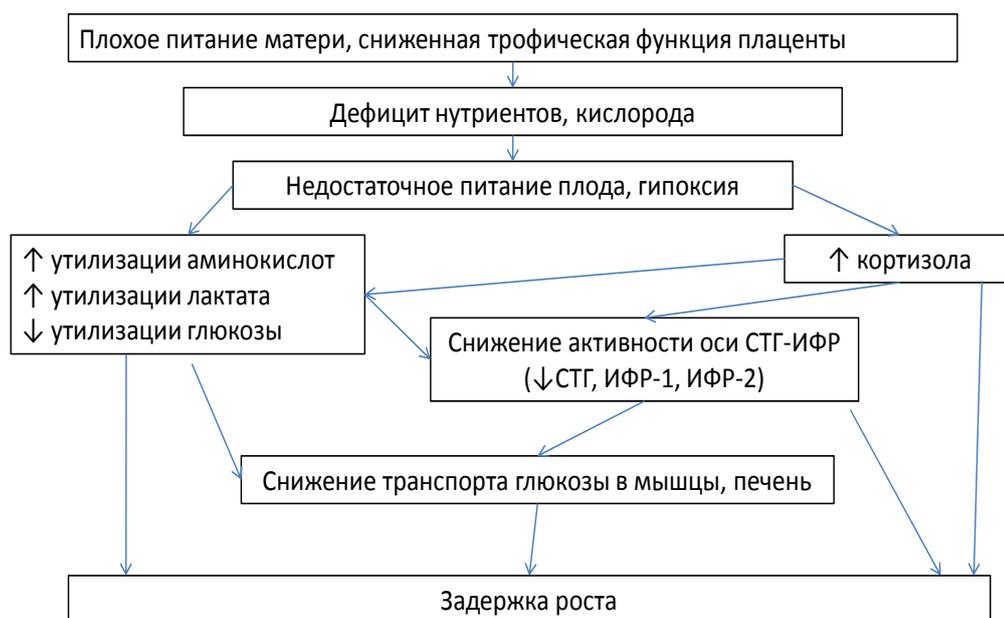


Рис. 4. Патогенез задержки роста плода

Постнатально ребенок начинает получать адекватное количество нутриентов, что способствует активации выработки ИФР, инсулина, что стимулирует рост ребенка. Однако наличие инсулинорезистентности у новорожденного приводит к усилению адипогенеза, что создает предпосылки к метаболической патологии.

2.2. Классификация внутриутробной задержки развития

В настоящий момент существует несколько классификаций ЗВУР. В отечественной литературе наиболее часто используется классификация Г.М. Дементьевой (1981), в которой выделяются гипотрофический, гипопластический и диспластический варианты. В англоязычной литературе используются термины асимметричная, симметричная и смешанная формы, которые по значению являются аналогичными отечественной классификации.

Рост плода можно условно разделить на три периода. В первом периоде (преимущественно первый триместр) рост плода обеспечивается за счет гиперплазии, то есть усиленного образования новых клеточных элементов, происходящего в результате митоза. Во второй период (в среднем с 16-й по 28-ю недели) скорость деления клеток постепенно снижается, уступая место росту, при котором происходит увеличение размеров клеток (гипертрофия). Третий этап (после 28-й недели гестации) характеризуется преимущественно гипертрофическим ростом.

При раннем воздействии повреждающих факторов на плод отмечается уменьшение прежде всего числа клеток, что приводит к пропорционально низким значениям роста и веса (симметричный или гипопластический вариант).

Позднее повреждающее действие, как правило, в результате плацентарной недостаточности, нарушает рост клеток. Недостаточный транспорт глюкозы к плоду снижает ее утилизацию печенью, вследствие чего уменьшается окружность живота, которая отображает размеры печени, возникает перераспределение питательных веществ от внутренних органов к головному мозгу (асимметричная или гипотрофическая форма). Асимметричный вариант характеризуется низкой массой и нормальными показателями длины тела и окружности головы.

Диспластический вариант характеризуется диспропорциями телосложения, часто стигмами дизэмбриогенеза и пороками развития на фоне значительного снижения массы тела.

Дополнительно ЗВУР классифицируется по степеням:

1 степень (легкая) – масса тела ниже 10-го перцентиля при нормальной или умеренно сниженной длине тела.

2 степень (средняя) – снижение как массы, так и длины тела, показатели в пределах от 10-го до 3-го перцентиля.

3 степень (тяжелая) – уменьшение всех параметров физического развития ниже 3-го перцентиля.

2.3. Особенности клиники, диагностики и лечения внутриутробной задержки роста

Оценка физического развития новорожденного является одним из этапов оценки общего состояния и включает в себя определение длины и массы тела, окружности головы, груди, пропорциональности телосложения и сопоставление полученных значений с должествующими показателями, соответствующими гестационному возрасту.

Внутриутробную задержку роста возможно диагностировать ещё в антенатальном периоде. Определяющее значение в интерпретации параметров фетометрии имеет точное знание срока беременности, который рассчитывается, как правило, по первому дню последней менструации. Данный метод остается лучшим при расчете гестационного возраста.

К клиническим проявлениям задержки роста плода относятся низкая прибавка в весе беременной, высота стояния дна матки меньше характерных значений для данного срока, низкие показатели фетометрии по данным УЗИ плода.

УЗИ диагностика включает в себя измерение ряда параметров, таких как бипариетальный размер (БПР), длина бедра (ДБ), окружность головы (ОГ), окружность живота (ОЖ), и вычисление расчетной массы плода. Интерпретация данных фетометрии производится с учетом перцентильных кривых, снижение тех или иных параметров менее 10-го перцентиля указывает на ЗВУР. Симметричная форма характеризуется пропорциональным снижением всех показателей фетометрии, а асимметричная – снижением, прежде всего, окружности живота (табл. 2.3.1).

Постнатальный диагноз задержки роста включает антропометрию, клиническое обследование, расчет массо-ростового индекса (МРИ), который носит вспомогательный характер. Длину тела измеряют в сантиметрах от макушки до пяток в положении ребенка на

спине с выпрямленными, по возможности, в коленных суставах ногами и согнутыми под прямым углом стопами ног на ростомере или пеленальнике с сантиметровой лентой. Массу тела определяют путем взвешивания новорожденного с точностью до 10 г. При определении окружности головы сантиметровая лента проходит через надбровные дуги и выступающую часть затылка, окружности груди – под углом лопаток и нижней трети ареолы грудных желез.

Таблица 2.3.1

Дифференциальная диагностика форм задержки развития плода по данным фетометрии

Параметр	Симметричная форма	Асимметричная форма
Бипариетальный размер	снижен	норма
Длина бедра (ДБ)	снижен	норма
Окружность головы (ОГ)	снижен	норма
Окружность живота (ОЖ)	снижен	снижен
ОГ/ОЖ	норма	снижен
ДБ/ОЖ	норма	снижен

В зависимости от значений веса и длины тела при рождении возможно вычисление массо-ростового индекса (МРИ) (англ. *ponderal index*) по формуле:

$$\text{МРИ} = \frac{\text{Вес, г}}{(\text{длина тела, см})^3} \times 100$$

МРИ в пределах 2,2–3,0 для новорожденных является нормальным диапазоном независимо от срока гестации, пола ребенка. Параметр помогает оценить, является ли внутриутробное развитие ребенка симметричным (нормальный МРИ) или асимметричным (как правило, МРИ ниже 2,0).

ЗВУР – это синдром, который появляется во внутриутробном периоде и характеризуется замедлением, остановкой или отрицательной динамикой размеров плода и проявляется у новорожденного снижением массы тела (как интегрального показателя размеров плода) на 2 и более стандартных отклонения (или ниже 10-го перцентиля) по сравнению с должествующей для гестационного возраста (Володин Н.Н., 2007).

Ранее оценка физического развития новорожденных детей в России производилась согласно таблицам Б.Н. Ильиной (1975) и Г.М. Дементьевой (2000). К настоящему времени данные таблицы устарели, прежде всего, ввиду указанного минимального гестационного возраста 28 недель, что не соответствует текущим критериям живорожденности.

В настоящее время наиболее распространенными для оценки физического развития новорожденных являются таблицы ВОЗ, кривые Фентона (I.R. Fenton, 2013) и Intergrowth 21st(2014) (см. приложение). Таблицы и кривые ВОЗ позволяют оценить физическое развитие доношенных новорожденных, однако на практике используются редко. Кривые Фентона были внедрены с 2006 г. и далее претерпели пересмотр в 2013 г. Кривые Фентона позволяют оценивать как доношенных, так и недоношенных детей, начиная с 22 недели гестации и до 50-й недели постконцептуального возраста. Таблицы и кривые Intergrowth 21st также позволяют оценить параметры новорожденного со сроком гестации от 24 недель с точностью до дня. Антропометрические показатели (масса, длина тела, окружность головы) считаются соответствующими гестационному возрасту, если они находятся в интервале между 10-м и 90-м перцентилем. Диагностическим критерием ЗВУР, прежде всего, считается снижение массы тела менее 10-го перцентиля (или на 2 и более стандартных отклонения).

Необходимо отметить, что результаты оценки физического развития с помощью различных таблиц могут варьироваться. В связи с этим мы рекомендуем обязательное указание в медицинской документации вида таблиц, согласно которым проводилась оценка физического развития ребенка.

Пример 1

Мальчик рожден на сроке 39 недель со следующими параметрами: вес 2350 г, длина тела 45 см, окружность головы (ОГ) 32 см.

Варианты оценки:

1 вариант – кривые Фентона (2013)

Согласно сводной таблице кривых, указанные параметры ребенка входят в следующие диапазоны:

вес – ниже 3 перцентиля;

длина тела – ниже 3 перцентиля;

ОГ – ниже 3 перцентиля.

Снижение всех параметров говорит о симметричном или гипо-

пластическом типе ЗВУР. В данном клиническом случае ЗВУР 3 степени, так как все параметры ниже 3 перцентиля.

Таким образом, заключение будет звучать как: доношенный 39 недель, ЗВУР 3 степени по гипопластическому типу.

2 вариант – кривые Intergrowth 21st (2014)

Согласно сводной таблице кривых, указанные параметры ребенка входят в следующие диапазоны:

вес – ниже 3 перцентиля;

длина тела – ниже 3 перцентиля;

ОГ – ниже 10 перцентиля.

Так как основные параметры (вес, длина) ниже 3 перцентиля, ЗВУР также будет 3 степени. Таким образом, заключение по антропометрии согласно таблицам Intergrowth 21st (2014) будет звучать идентично кривым Фентона (2013): доношенный 39 недель, ЗВУР 3 степени по гипопластическому типу.

3 вариант – таблицы ВОЗ

Согласно сводной таблице кривых, указанные параметры ребенка входят в следующие диапазоны:

вес – ниже 3 перцентиля;

длина тела – ниже 3 перцентиля;

ОГ – 3 перцентиль.

В случае оценки с помощью z-преобразования все параметры ниже 2SD.

Заключение идентично двум предыдущим.

Пример 2

Девочка рождена на сроке 34 недели и 2 дня со следующими параметрами: вес 1615 г, длина тела 41,5 см, окружность головы (ОГ) 29 см.

Варианты оценки:

1 вариант – кривые Фентона (2013)

Согласно сводной таблице кривых, указанные параметры ребенка входят в следующие диапазоны:

вес – выше 10 перцентиля;

длина тела – выше 10 перцентиля;

ОГ – выше 10 перцентиля.

Указанные антропометрические показатели в нормальном диапазоне. Таким образом, заключение будет звучать как: недоношенность 34 недели, соответствует сроку гестации.

2 вариант – кривые Intergrowth 21st (2014)

Согласно сводной таблице кривых, указанные параметры ребенка входят в следующие диапазоны:

вес – менее 10 перцентиля;

длина тела – менее 10 перцентиля;

ОГ – менее 10 перцентиля.

В данном клиническом случае видны различия при оценке данных антропометрии разными способами. Согласно кривым Intergrowth 21st (2014), у ребенка симметричный (гипопластический) тип ЗВУР 2 степени.

3 вариант – таблицы ВОЗ недоступны для использования, так как ребенок недоношенный

Как указывалось выше, в зависимости от отставания только веса или одновременного отставания веса и роста выделяют асимметричный и симметричный варианты задержки развития (табл. 2.3.2).

Таблица 2.3.2

Сравнительная характеристика типов внутриутробной задержки развития у новорожденных

Параметр	Симметричная форма	Асимметричная форма
Период воздействия повреждающего фактора	Ранний	Поздний
Доля от всех случаев ЗВУР	20–30 %	70–80 %
Этиология	Генетические аномалии, инфекции	Фетоплацентарная недостаточность
Патофизиология	Снижено количество клеток, их размер нормальный	Снижен размер клеток, количество в норме
МРИ	Норма	Снижен
Антропометрия	Пропорционально низкие показатели	Только низкий вес
Признаки недостаточности питания	менее выражены	более выражены

Симметричная ЗВУР обусловлена либо снижением потенциальных возможностей плода к росту (генетические, гормональные нарушения или внутриутробные инфекции), либо другими факторами, действующими в ранние сроки беременности. При симметричном варианте происходит пропорциональное снижение всех физических параметров менее 10-го перцентиля.

У новорожденных с асимметричным вариантом рост соответствует сроку гестации, а вес менее 10-го перцентиля, окружность головы соответствует сроку, при этом окружность головы больше окружности живота. Важными клиническими признаками являются симптомы пониженного питания: истончение подкожно-жирового слоя, уменьшение толщины кожной складки, окружности бедра, плеча, снижение тургора тканей, увеличение количества кожных складок на конечностях, шее, появление их на лице («старческое» выражение лица), ягодицах, вокруг суставов, четкая очерченность ребер и других костных выступов, кожа тонкая, дряблая, сухая, с шелушением, возможно наличие признаков морфо-функциональной незрелости. Симптомы пониженного питания обуславливают отчетливые диспропорции в телосложении у новорожденных: дети выглядят худыми, с относительно большой головой. Для новорожденных с асимметричным вариантом задержки развития характерными являются изменения функционального состояния ЦНС: синдром угнетения, мышечная дистония или напротив, повышение нервно-рефлекторной возбудимости (беспокойство, тремор конечностей, раздражительный плач), нарушение сна.

Причину внутриутробной задержки развития в половине случаев установить не удастся. Нарушения развития плода связаны с расстройством нейротрофических и нейроциркуляторных механизмов, регулирующих процессы синтеза в единой системе мать – плацента – плод. Отмеченные неблагоприятные факторы ведут к хронической гипоксии, изменению функционального состояния маточно-плацентарного барьера, интоксикации, недостаточному снабжению плода пластическими и энергетическими веществами. Диапазон причин, вызвавших задержку роста плода, достаточно широк (табл. 2.3.3).

Согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), кодирование диагноза ЗВУР возможно в соответствии с их вариантом:

P05.0 – «Маловесный» для гестационного возраста плод» соответствует асимметричному (гипотрофическому) варианту.

P05.1 – «Малый размер плода для гестационного возраста» соответствует симметричному, или гипопластическому варианту.

Внутриутробная задержка роста может быть составляющей одного из наследственных синдромов и самостоятельным состоянием. В последнем случае заболевание возникает, как правило, спорадически.

Таблица 2.3.3

Этиология задержки роста плода (адаптировано по D.Sharma et al., 2016)

Мать	Плацента	Плод
<ul style="list-style-type: none"> – возраст (< 16 или > 35 лет); – низкий социально-экономический статус; – этнические, конституциональные особенности; – проживание в высокогорье (выше 3000 м над уровнем моря); – прием лекарственных средств; – средний и тяжелый физический труд; – вес и рост до беременности (ИМТ < 20, вес < 45 или > 75кг); – паритет (первые роды или более 5); – интервал между беременностью (< 6 или > 120 месяцев); – предыдущие дети со ЗВУР; – беременность с помощью ВРТ; – низкий уровень медицинской помощи беременной; – плохое питание; – низкие прибавки в весе при беременности; – сопутствующие заболевания; – патология беременности; 	<ul style="list-style-type: none"> – недостаточный вес плаценты (< 350 г или менее 8 % от веса ребенка); – аномалия прикрепления; – аномалии сосудов плаценты (бессосудистые ворсины, односторонняя пупочная артерия и др.); – множественные инфаркты; – преждевременная отслойка; – инфекции плаценты; – многоплодная беременность; – опухоли плаценты; – узлы пуповины. 	<ul style="list-style-type: none"> – пол (чаще девочки); – конституциональные особенности; – многоплодная беременность; – хромосомные аномалии (трисомии 13, 18, 21 хромосомы; 45XO); – грубые аномалии развития органов и систем (агенезия поджелудочной железы, островков Лангерганса, гастрошизис, анэнцефалия и др.); – внутриутробные инфекции; – генетические заболевания (синдромы Нунан, Блума, Корнелии де Ланге, Рассель-Сильвера, Секкеля, Ларона, Прадера – Вилли и др.); – метаболические заболевания (галактоземия, врожденные липодистрофии, гипофосфатазия, ганглиозидоз 1 типа, лепречаунизм, фенилкетонурия, транзиторный неонатальный диабет).

– инфекционные заболевания; – вредные привычки.		
<i>Примечание:</i> ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии; ИМТ — индекс массы тела		

Обследование детей со ЗВУР в неонатальном периоде направлено на выявление заболеваний, симптомом которых может быть задержка роста и развитие наиболее типичных осложнений. Дети со ЗВУР составляют группу риска по развитию различных патологических состояний в неонатальном периоде, таких как перинатальная асфиксия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ), гипотермия, гипогликемия или гипергликемия, гипокальциемия, полицитемия, гиперкоагуляция, коагулопатия, тромбоцитопения, нейтропения, инфекционный процесс, сепсис, персистирующая легочная гипертензия, легочное кровотечение, мекониальная аспирация, некротизирующий энтероколит (НЭК).

В связи с этим необходимы диагностические мероприятия, объем которых может варьироваться в зависимости от клинической ситуации:

- 1) анализ течения беременности, материнского анамнеза (сопутствующие заболевания, прием лекарственных средств, вредные привычки и т. д.);
- 2) клинический анализ крови (исключить полицитемию и тромбоцитопению соответственно);
- 3) мониторинг гликемии, уровня электролитов и других биохимических показателей, кислотно-основное состояние (КОС);
- 4) коагулограмма (по показаниям);
- 5) скрининг на наиболее распространенные перинатальные инфекции;
- 6) консультация инфекциониста (по показаниям);
- 7) инструментальная диагностика (с целью верификации поражений внутренних органов) – УЗИ внутренних органов, нейросонограмма (НСГ), Эхо-КГ и др.;
- 8) гормональное исследование крови: инсулин, С-пептид, соматотропин, ИФР-1, кортизол, ТТГ (в зависимости от клинической ситуации);

9) при наличии большого количества стигм дизэмбриогенеза, характерных фенотипических черт – кариотипирование (трисомии 13, 18, 21 хромосомы; 45XO), скрининг на наиболее распространенные наследственные аномалии обмена веществ;

10) консультация генетика (по показаниям).

Диагностика многих редких синдромов, сопровождающихся задержкой роста и хромосомной патологией, основана на характерном фенотипе.

Синдром Тернера (Синдром Шерешевского–Тернера, 45 XO)

Частота встречаемости синдрома 1:2000–1:2500 новорожденных девочек. Кариотип таких пациенток 45 XO, возможны мозаичные варианты. Нарушение роста встречается в 95–100 % случаев синдрома. При рождении отставание в росте обычно в пределах 1–1,5 SD. Нередко девочки рождаются с дефицитом роста и низкой массой тела. Низкий рост не обусловлен истинным дефицитом гормона роста. В патогенезе задержки роста ведущее значение отводится непосредственному влиянию генетических нарушений, обусловленных делецией гена *SHOX*. Отсутствие одной копии этого гена приводит к низкому росту и скелетным нарушениям.

В зависимости от варианта кариотипа клинические проявления могут быть различной степени выраженности. Данный синдром характеризуется рядом фенотипических признаков: лимфатический отек (лимфедема) кистей и стоп, который держится от нескольких дней до 2–3 лет, множественные невусы, витилиго, гипертрихоз, низкий уровень роста волос на шее, деформация ногтевых пластинок (узкие и короткие, глубоко сидят на ногтевом ложе), широкая грудная клетка с широко расставленными сосками (гипертелоризм), шея короткая и широкая. Классическим внешним признаком данного синдрома являются крыловидные складки на шее (*Pterygium coli*). Выраженность кожных складок сильно варьирует. При резко выраженных кожных складках шеи контуры ее при фронтальном осмотре приобретают неопределенные очертания. Часто такой внешний вид образно называется сфинксоподобным. С различной частотой встречаются и другие стигмы дизэмбриогенеза (эпикант, микрогнатия, деформация стоп и кистей и т. д.). Часто у девочек с синдромом Тернера присутствуют различные пороки внутренних органов (пороки сердца и крупных сосудов, почек, дисгенезия гонад и др.). В дальнейшем девочки имеют низкую скорость роста, задержку или полное отсутствие полового развития ввиду гипогонадизма, и как следствие бесплодие,

подвержены риску развития аутоиммунного тиреоидита, сахарного диабета. Физическое развитие девочек оценивается по специальным центильным кривым роста. В лечении используются инъекции гормона роста и заместительная гормональная терапия (эстрогенами и препаратами прогестерона) с подросткового возраста (13,5–14,5 лет).

Синдром Секкеля

Синдром Секкеля («птицеголовые карлики», *Seckel Syndrome*) – гетерогенная группа редких (частота менее 1:1000000) аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся задержкой внутриутробного развития, карликовостью, микроцефалией с задержкой умственного развития и характерным «птичьим» лицом (большой клювовидный нос, низко расположенные ушные раковины, скошенный подбородок). Различают три типа данного синдрома в зависимости от локализации генной мутации в 3-й, 14-й или 18-й хромосоме. Лечение симптоматическое.

Лепречаунизм

Лепречаунизм, или синдром Донохью (*Donohue syndrome*) – редкое (частота примерно 1:4000000) аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит мутация в гене рецептора инсулина *INSR*, что приводит к инсулинорезистентности. С дефектом данного гена связаны также инсулинорезистентность типа А и синдром Рабсона-Менденхолла, которые имеют разную степень выраженности симптоматики. Синдром Донохью регистрируется в два раза чаще у девочек. Синдром имеет характерные фенотипические признаки: ЗВУР и грубая постнатальная задержка роста и развития, при этом с отсутствием или недоразвитием подкожной жировой клетчатки, *acantosis nigricans*, гипертрофия молочных желез, половых губ, клитора у девочек и полового члена у мальчиков, гипертрихоз, мышечная гипотрофия, аномалии лицевого черепа с характерным внешним видом (микрогнатия, уплощенная переносица, крупные и низко посаженные уши), возможна висцеромегалия. Вызванная мутацией инсулинорезистентность ведет к гиперинсулинемии, гипергликемии, склонностью к кетоацидозу. Лечение симптоматическое. Летальный исход в большинстве случаев при синдроме Донохью наступает к 2 годам.

Синдром Сильвера–Рассела

К состояниям, характеризующимся внутриутробной задержкой роста, относится также синдром Сильвера–Рассела (*Russell–Silver syndrome*). Частота данного синдрома 1:30000–1:100000. Причиной

синдрома являются различные мутации в генах, отвечающих за нормальный процесс роста, как правило (до 60 %) определяются мутации в 7 или 11 хромосоме. Около трети всех случаев синдрома Рассела–Сильвера вызваны изменениями генов ИФР-2 или H19. Синдром имеет следующие признаки: малый вес новорожденного (ниже 2 500 г) при доношенной беременности, карликовый рост, малый лицевой череп и относительно большой мозговой отдел придают лицу треугольную форму, углы рта опущены – «рот карпа». При данном заболевании выявляются скелетная асимметрия, пятна на коже по типу «кофе с молоком»; клинодактилия V пальца рук; иногда отмечается преждевременное половое развитие (особенно у девочек). В течение первых лет жизни типичны плохая прибавка в весе и сниженный аппетит. По неизвестным причинам отмечается резкое торможение развития скелета. У большинства больных интеллект сохранен. Диаграмма роста таких детей, как правило, соответствует 3-й перцентили или несколько ниже ее. К взрослому возрасту рост низкий и составляет у мужчин около 151 см, а у женщин 140 см. В настоящий момент существуют кривые роста и веса для детей с синдромом Рассела–Сильвера, разработанные различными центрами США, Германии.

Дети с **синдромом Прадера–Вилли** наряду с задержкой роста имеют выраженное ожирение, крипторхизм, гипоспадию, микропенис и задержку умственного развития.

Задержка роста может встречаться и при других наследственных синдромах, таких как трисомия хромосомы 21 (синдром Дауна), трисомия хромосомы 18 (синдром Эдварса), трисомия хромосомы 13 (синдром Патау), синдром Рубинштейна–Тейби, которые подробно описаны в учебных пособиях по детским болезням, наследственной патологии и тератологии.

Примордиальный нанизм включает в себя дефицит роста и низкую массу тела при рождении в случае доношенной беременности. Чаще всего такие дети рождаются у женщин старше 35 лет, в анамнезе — производственные вредности и другие негативные экзогенные факторы (курение, алкоголизм, наркомания), хронические соматические заболевания. Этот симптомокомплекс может свидетельствовать о наличии генетически обусловленного снижения потенции роста тканей, недостаточности плаценты или же нарушений роста во внутриутробном периоде токсического или воспалительного генеза. Если отсутствует дополнительная симптоматика и вместе с тем имеющаяся клиническую картину нельзя отнести к какому-то определенному

заболеванию, то говорят о примордиальной низкорослости. Беременность обычно протекает с гестозом, угрозой прерывания. Функции эндокринных органов не нарушены. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе недостаточных темпов роста, исследованы недостаточно. У многих детей отмечены низкая спонтанная секреция СТГ и сниженные уровни циркулирующих ИФР-1, ИФР-2 и ИФРСБ-3. Имеются сведения о возможных нарушениях в каскаде СТГ на различных уровнях, включая снижение чувствительности к СТГ и (или) ИФР-1, которые могут быть ответственными за недостаточные темпы роста у этих детей.

В неонатальном периоде такие дети имеют повышенный риск развития гипогликемии. Показатели костного созревания переменчивы и могут не коррелировать со степенью задержки физического развития. Динамика роста может быть различной. Большинство детей уже в течение первых лет жизни достигает нормальных показателей роста. У других задержка роста сохраняется более продолжительно, но в последующем они постепенно достигают нормального роста, хотя определенная часть таких детей так и остаются низкорослыми.

Лечение

Лечение должно быть индивидуализировано и направлено на устранение причин, которые обусловили развитие заболевания. Весь комплекс лечебных мероприятий строится с учетом выраженности симптоматики, наличия осложнений и индивидуальной реактивности ребенка. Специфического лечения не существует.

С учетом склонности к гипотермии необходим тепловой режим. Кроме соблюдения температурного режима, режима сна и бодрствования, необходимо рациональное питание. При стабильном удовлетворительном состоянии ребенка, наличии сосательного рефлекса, скоординированных актов сосания и глотания грудное вскармливание является приоритетным способом кормления, начало кормления необходимо обеспечить в течение первых 30–60 минут. Кормление через зонд показано детям менее 32 недель гестации независимо от массы тела, а также детям, родившимся на сроке более 32 недель при наличии дыхательных расстройств, необходимости респираторной поддержки, отсутствии сосательного рефлекса. При невозможности грудного вскармливания питание новорожденного осуществляется адаптированными молочными смесями. Парентеральное питание (полное или частичное) показано при невозможности или недостаточном энтеральном питании. Расчет питания у детей со ЗВУР рас-

считывается по аналогии с недоношенными детьми. Более подробно тактика кормления новорожденных описана в соответствующих клинических рекомендациях (по парентеральному питанию новорожденных, энтеральному вскармливанию недоношенных).

Для недоношенных и гипотрофичных детей разработаны обогатители (фортификаторы) грудного молока и специальные адаптированные смеси с повышенным содержанием белка. Обогащение белком, с одной стороны, необходимо для обеспечения догоняющего роста ребенка, однако, избыток белка способствует избыточному адипогенезу, что является предпосылкой к метаболическим нарушениям.

Прибавка в массе тела 15–20 г/кг в сутки является критерием адекватности питания. Прибавка менее 15 г/кг в сутки связана с неблагоприятными последствиями для ЦНС.

Необходимо помнить, что дети со ЗВУР являются группой высокого риска по развитию гипогликемии. Своевременное начало кормления позволяет предотвратить гипогликемию. К мерам профилактики гипогликемии относят: контакт с матерью «кожа к коже» сразу после рождения (профилактика гипотермии), теплозащита, раннее грудное вскармливание (в течение первого часа жизни), кормления каждые 2–3 часа без ночного перерыва (в первые 3 дня). При выявлении гипогликемии рекомендован суточный мониторинг гликемии, который может проводиться каждые 1–3 часа или системами суточного мониторинга. Стойкие гипогликемии требуют уточнения диагноза (см. Глава 6).

Возможность выписки из стационара должна определяться индивидуально и, при необходимости, при совместном обсуждении с родителями и мультидисциплинарной командой. Прежде всего, ребенок должен быть стабилен и относительно здоров, необходимо учитывать устойчивый прирост веса, вес ребенка (более 2 кг), отсутствие проблем в питании. Родители ребенка должны быть проинформированы об особенностях ухода, кормления ребенка, об ожидаемых темпах роста и развития ребенка.

Примерно у 10 % детей, родившихся с внутриутробной задержкой, отмечаются недостаточные темпы роста. Такие дети остаются часто низкорослыми в детском и подростковом возрасте, их конечный рост на 1 SD и более ниже среднего. Критериев прогнозирования замедленного темпа роста у детей, родившихся с внутриутробной задержкой, в настоящее время нет. Причина отсутствия догоняющего роста неизвестна. Недоношенность в сочетании со ЗВУР может увеличи-

вать сроки догоняющего роста. Так, может потребоваться четыре или более лет, чтобы достичь нормального роста. При этом преждевременное рождение на сроке менее 32 недель связано с повышенным риском отсутствия скачка роста у ребенка.

Показания для ростостимулирующей терапии могут возникать у тех детей, у которых постнатально не происходит восстановления нормальных темпов физического развития. Консенсус детских эндокринологов по ведению низкорослых детей, рожденных со ЗВУР (2001 г.), определил, что ребенок со ЗВУР старше 3 лет с низким ростом (т. е. минимум на 2 SD ниже среднего для хронологического возраста) должен быть направлен к детскому эндокринологу, т. к. дальнейший скачок роста маловероятен без медицинского вмешательства. При этом диагноз ЗВУР не исключает дефицит гормона роста, и оценка гормона должна проводиться, если есть клиническое подозрение. В начале исследования, согласно консенсусу, должны быть определены ИФР-1, ИФР-СБ-3, уровни инсулина натощак, глюкозы и липидов, а также артериальное давление.

Согласно различным зарубежным данным, дети со ЗВУР в возрасте 2–4 лет, у которых нет признаков догоняющего роста, с ростом менее 2,0–2,5 SD, должны рассмотреть терапию препаратами рекомбинантного гормона роста. Целью терапии гормоном роста является нормализация роста ребенка в раннем возрасте и поддержание ее нормальной скорости в дальнейшем. Показано, что терапия препаратами рекомбинантного гормона роста (рГР) (МНН: соматропин) является эффективной и хорошо переносимой. Дозы рГР, используемые при лечении детей с внутриутробной задержкой роста, значительно варьируют. Средняя доза составляет 30–70 мкг/кг/сутки. Ростовой эффект прямо пропорционален дозе рГР и обратно пропорционален возрасту ребенка, а также зависит от роста родителей. При длительном лечении большинство детей достигают роста, который соответствует здоровой популяции. Кроме того, терапия рГР улучшает аппетит, нормализует питание, увеличивает индекс массы тела. Раннее прекращение гормонотерапии может привести к замедлению темпов роста.

В настоящий момент существует препарат рекомбинантного ИФР-1 (мекасермин), однако он не зарегистрирован в России (2021 г.). Мекасермин показан для заместительной терапии тяжелой первичной недостаточности ИФР-1. При этом критериями данного состояния являются: рост $\leq -3SD$, базальный уровень ИФР-1 $\leq -3SD$, нормальный

или повышенный уровень гормона роста. Соответственно, препарат не предназначен для лечения дефицита гормона роста, низкорослости в результате недостаточного питания, гипотиреоза и др.

Прогноз

Дети, имеющие внутриутробную задержку роста и развития, составляют гетерогенную группу и требуют более тщательного и индивидуального подхода после выписки из роддома. В зависимости от характера протекания раннего неонатального периода, наличия патологических состояний основного диагноза и осложнений, вызвавших задержку роста, будет строиться дальнейший план диспансеризации ребенка с расширением обследования у различных специалистов. Независимо от причин возникновения дети со ЗВУР имеют риски недостаточного темпа роста, неврологического дефицита, метаболических нарушений.

Оценка физического развития является неотъемлемой составляющей рутинного осмотра педиатра. Прогноз, связанный с физическим развитием ребенка, может зависеть от непосредственно причины и выраженности ЗВУР, наличия и степени перинатальной патологии, а также от социально-экономического положения семьи ребенка. Оценка антропометрических показателей у недоношенных новорожденных со ЗВУР производится по кривым Фентона до 50-й недели или данным Intergrowth 21st до 64-й недели постконцептуального возраста (гестационный возраст плюс постнатальный), после чего дальнейшая оценка проводится по таблицам ВОЗ с учетом скорректированного возраста (постконцептуальный возраст минус 40 недель).

Асимметричный вариант более благоприятный. Дети в первый год жизни обычно имеют ускоренный темп роста («догоняющий рост»), особенно если ограничение роста было вызвано материнскими факторами. В росте и весе они обычно догоняют сверстников к полутора — двум годам, таким образом, догоняющий рост возникает в первые два года жизни. В настоящее время не существует общепринятого определения догоняющего роста. Догоняющий рост представляет собой феномен акселерации роста ребенка после прекращения воздействия на его организм неблагоприятных событий. Критерием данного состояния является увеличение z-score длины тела/роста или массы тела более 1SD в течение короткого периода времени (1 год). Наличие догоняющего роста, несмотря на благоприятный прогноз для выживания, имеет и потенциально отрицательные последствия в

виде риска развития ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшем.

Дети с симметричной формой ЗВУР, как правило, демонстрируют уплощенную кривую физического развития. Такие дети к взрослому состоянию имеют более низкие физические параметры по сравнению со сверстниками, рожденными с соответствующей сроку гестации массой. Небольшой прирост окружности головы или его отсутствие связан с когнитивными нарушениями. Такие дети имеют повышенный риск развития задержки нервно-психического развития, нарушения речевых навыков, трудности в обучении.

Пример 1

Девочка рождена на сроке 38 недель с весом 2370 г и длиной тела 48,5 см, ОГ 34 см.

При оценке, согласно кривым Фентона (2013), длина тела и ОГ находятся в нормальных пределах, вес ниже 10-го перцентиля. У ребенка асимметричный (гипотрофический) вариант ЗВУР 1 степени.

К возрасту 6 месяцев у девочки были следующие параметры: вес 6680 г, длина тела 65 см, ОГ 42 см. Согласно таблицам ВОЗ, все антропометрические показатели соответствуют нормальным значениям. В данном случае ребенок догнал своих сверстников.

Пример 2

Мальчик рожден на сроке 31 неделя с весом 1050 г, длиной тела 36 см, ОГ 26 см. При оценке, согласно кривым Фентона (2013), при рождении показатели роста и ОГ ниже 10 перцентиля, а вес – 3 перцентиль, что указывает на симметричный (гипопластический) вариант ЗВУР 2 степени. Согласно таблицам Intergrowth 21st(2014), вес и рост ребенка ниже 3 перцентиля, что также указывает на ЗВУР, однако 3 степени.

В возрасте 3 месяцев (13 недель) его показатели были следующие: вес 3600 г, длина тела 53 см, ОГ 36 см. Для оценки физического развития необходим расчет постконцептуального возраста (ПКВ) и скорректированного (СКВ):

ПКВ = 31 неделя + 13 недель = 44 недели;

СКВ = 44 недели – 40 недель = 4 недели.

ПКВ необходим для оценки антропометрических показателей по таблицам Фентона и Intergrowth 21st, а СКВ — для таблиц ВОЗ.

Согласно ПКВ 44 недели по таблицам Фентона (2013) и таблицам Intergrowth 21st(2014), вес ребенка сохраняется ниже 10-го перцентиля, а ОГ и длина тела выше 10-го перцентиля. Соответственно у ребенка рост и ОГ в нормальных пределах, но сохраняются признаки гипотрофии. Согласно оценочным таблицам ВОЗ, такие параметры, как вес (от возраста), длина тела, ОГ ниже 3 перцентиля, что соответствует задержке физического развития.

ЗВУР, в соответствии с современными представлениями, является состоянием, характеризующимся риском развития широкого спектра метаболических последствий во взрослой жизни. Последствия ЗВУР могут включать в себя ожирение, артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию, ишемическую болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа. Существует множество гипотез, объясняющих данные риски, ниже приведены две наиболее популярные.

«Экономный генотип» (англ. «thrifty genotype»)

С точки зрения эволюции, человек долгое время не имел стабильного источника питания и питался по принципу «голод-пир» с длительными перерывами между приемами пищи. В связи с этим организму были нужны механизмы адаптации к подобным условиям. Джеймсом Нилом (1962) была выдвинута гипотеза о наличии у человека генов бережливости, которые обеспечивают быстрый переход энергетических ресурсов в жировое депо для адаптации к предстоящему голоду. В современных условиях с избытком продуктов питания адаптивные эффекты экономного генотипа являются причиной развития инсулинорезистентности и, как следствие, ожирения, сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний.

«Экономный фенотип» (англ. «thrifty phenotype»)

Это наиболее популярная гипотеза, объясняющая внутриутробное происхождения заболеваний у взрослых. При возникновении неблагоприятных внутриутробных условий (гипоксия, гипогликемия) плод начинает расставлять метаболические приоритеты, уменьшая чувствительность к инсулину тканей мышц, печени и жира для сохранения на необходимом уровне питания и роста мозга. В условиях недостаточного питания периферическая инсулинорезистентность помогает обеспечить функционирование жизненно важных органов энергией. Но после рождения в условиях адекватного питания фетальный режим функционирования остается запрограммированным, что в ито-

ге приводит к сахарному диабету 2 типа, ожирению и ассоциированным с ними заболеваниями.

Контрольные вопросы и задания к главе 2

1. Какие гормоны и гормоноподобные вещества оказывают влияние на внутриутробный рост плода?
2. Каково влияние инсулина на рост плода?
3. Назовите основные факторы, способствующие нарушению внутриутробного роста и развития плода.
4. При каком типе ЗВУР отмечается уменьшение всех линейных размеров тела?
5. Каков основной критерий постановки синдрома ЗВУР?
6. Назовите наследственные синдромы, которые сопровождаются пренатальной задержкой роста плода.
7. Какие генетические заболевания могут сопровождаться ЗВУР при рождении?
8. Оцените двумя методами физическое развитие новорожденного мальчика, родившегося на сроке 33 недели и 5 дней с весом 1410 г, длиной тела 41 см, окружностью головы 29 см.

ГЛАВА 3

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В структуре эндокринных патологий у детей заболевания щитовидной железы относятся к числу наиболее частых. Несмотря на небольшой объем, щитовидная железа благодаря своим гормонам является жизненно важным органом, под контролем которого находятся многие физиологические функции организма (рост, развитие ЦНС, костной системы, интеллект, скорость метаболизма, все обмены веществ). Гормоны щитовидной железы в физиологических количествах являются анаболическими гормонами, оказывают стимулирующее влияние на газообмен и, прежде всего, на поглощение кислорода и выделение углекислого газа, способствуют процессу синтеза белка, росту и дифференцировке ткани.

Щитовидная железа продуцирует три гормона: два йодсодержащих — трийодтиронин и тетраiodтиронин (тироксин), третий гормон — кальцитонин. Если тироксин и трийодтиронин действуют практически на все ткани организма, то кальцитонин в основном имеет точку приложения в костях и почках, регулирует метаболизм кальция и фосфора, является гипокальциемическим фактором, снижает содержание кальция в крови, стимулирует образование тиреобластов. Синтез гормонов щитовидной железы осуществляется под воздействием тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза и изменяется под влиянием избыточного или недостаточного участия йода. Весь период эмбриогенеза контролируется присутствием тиреоидных гормонов.

3.1. Тиреоидный гомеостаз в системе мать – плацента – плод в условиях йодной недостаточности

От йодной недостаточности страдают более 2,2 млрд. человек (38% населения мира), при этом она остается основной причиной предотвратимой умственной отсталости во всем мире. Влияние дефицита йода на здоровье ребенка велико во все возрастные периоды и обладает широким спектром проявлений согласно данным ВОЗ (табл. 3.1.1).

Таблица 3.1.1

Спектр заболеваний, ассоциированных с йоддефицитом у детей (ВОЗ, 2007)

Период жизни	Патология
Внутриутробный период	Аборты. Мертворождение. Врожденные аномалии. Повышение перинатальной и детской смертности.
Неонатальный период	Эндемический кретинизм, включая умственную недостаточность с элементами мутизма, спастическая диплегия, косоглазие, гипотиреоз и низкий рост. Младенческая смертность
Дети и подростки	Нарушение психических функций. Задержка физического развития. Йод-индуцированный гипертиреоз
Взрослые	Нарушение психических функций. Йод-индуцированный гипертиреоз
Все возрасты	Зоб. Гипотиреоз. Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах

Недостаток йода у матери наиболее пагубно сказывается на развивающемся мозге плода. Физиологические эффекты тиреоидных гормонов имеют огромное значение на созревание ЦНС плода. Здесь можно выделить три этапа (рис. 5):

I этап – первый триместр беременности – закладка мозга плода (происходит под влиянием тиреоидных гормонов матери);

II этап – второй триместр – активное формирование нейроцитов, закладка основ интеллекта, двигательной функции мозга, улитки мозга;

III этап – конец беременности – первая неделя жизни ребенка. В этот период идет активное созревание коры головного мозга, дифференцировка нейронов, рост аксонов и дендритов, формирование ассоциативного и абстрактного мышления.

Формирование коры больших полушарий и, следовательно, способность к абстрактному мышлению – качеству, присущему только человеку, строго ограничено во времени (последние месяцы внутриутробной – первые недели постнатальной жизни). Дефицит тиреоидных гормонов в этот период приводит к нарушению программы дифференциации нейронов, снижению количества межнейрональных связей, отставанию роста аксонов, нарушению процессов миелинизации.



Рис. 5. Влияние йода на развитие центральной нервной системы плода

Функция щитовидной железы у матери и плода регулируется в основном автономно, однако существует частичная проходимость через плаценту гормонов щитовидной железы матери, что наиболее значимо на ранних стадиях. ТТГ не проникает через плаценту, но проникают йод, тиреостатики (мерказолил, пропилтиоурацил) и антитела (табл. 3.1.2). Напрямую через плаценту проникают лишь ограниченные количества T_3 и T_4 , а принципиальное значение в обмене йодтиронинов и йода между организмами матери и плода имеет функционирование плацентарных ферментов — дейодиназ (см. раздел 1.3).

Таблица 3.1.2

Проницаемость плаценты и плацентарный метаболизм тиреоидных гормонов

Вещество	Проникновение через плаценту к плоду
Йод	Свободное
Тироксин	Частично возможно, особенно выражено в первом триместре
ТТГ	Невозможно
Тиреолиберин	Свободное
Антитела к ТПО, тиреоглобулину, антитела к рецептору ТТГ	Свободное

Примечание. ТТГ – тиреотропный гормон, ТПО – тиреопероксидаза

Активность и развитие фетальной железы целиком зависит от поступления йода из организма матери. У младенцев, родившихся от матерей, не получавших йодную профилактику в условиях йоддефицита, уже с рождения отмечается гипертрофия щитовидной железы в 10 % случаев. Напротив, у новорожденных от матерей, получавших препараты йода, неонатальный зоб не выявляется.

Йод является жизненно необходимым микроэлементом, который используется для синтеза тиреоидных гормонов. Прямо или опосредованно уровень его потребления определяет возможность ребенка реализовать генетическую программу интеллектуального и физического развития. До 80% гормонов матери используется ребенком до 12-й недели внутриутробного развития. С 12-й недели начинает функционировать фетальная щитовидная железа, но пул материнских гормонов продолжает использоваться до родов. Ведущим связывающим звеном между тиреоидными нарушениями у матери и ребенка является относительная йодная недостаточность (рис. 6).

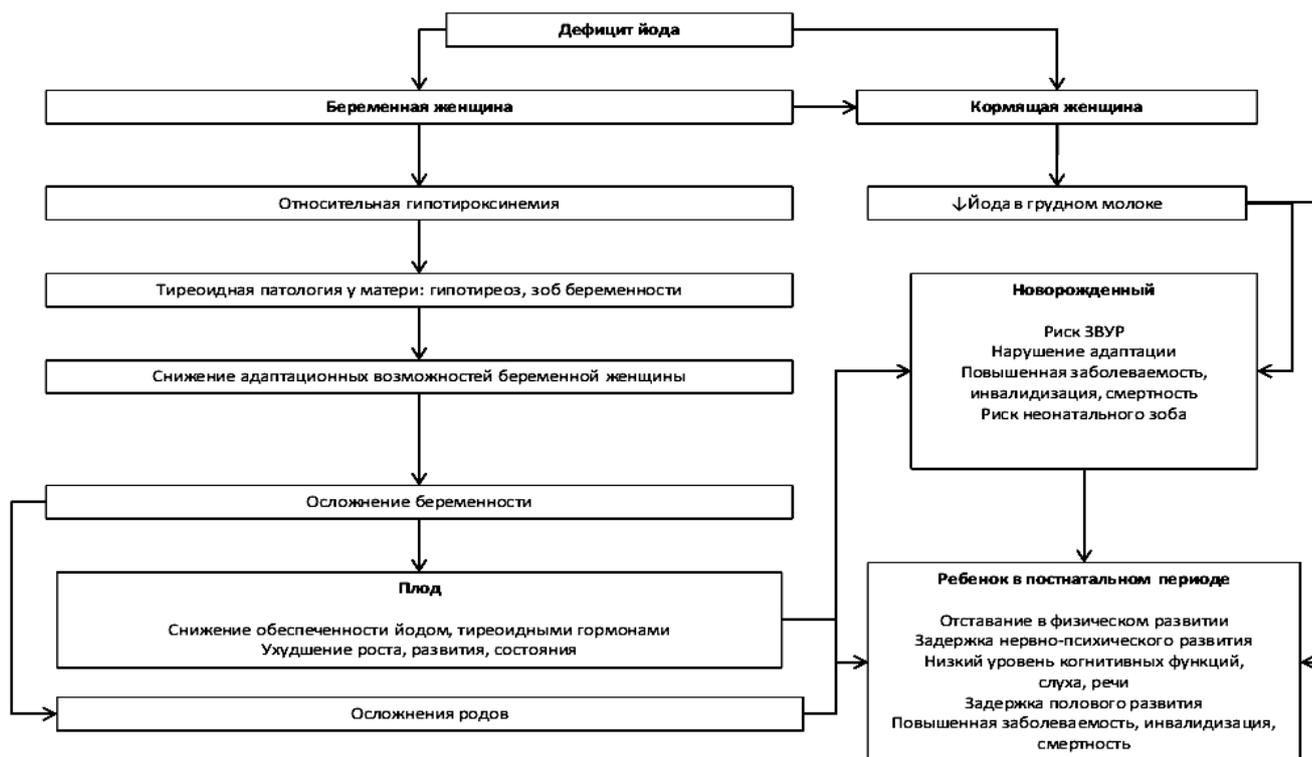


Рис. 6. Влияние дефицита йода на беременность, роды и здоровье ребенка

При дефиците тиреоидных гормонов у плода наблюдается уменьшение массы головного мозга, содержания в нем ДНК. Тиреоидные гормоны регулируют экспрессию ряда нейрональных генов, обеспечивающих развитие ЦНС и синтез специальных белков. Под воздействием тиреоидных гормонов внутриутробно закладываются и формируются основные функции мозга, то есть влияние недостатка тиреоидных гормонов на нервную систему реализуется в пренатальном периоде.

Нарушение функции щитовидной железы у беременных относится к факторам высокого риска развития перинатальной патологии и может индуцировать возникновение эндокринопатий как у женщины,

так и у ее ребенка. Распространенность заболеваний щитовидной железы среди женщин фертильного возраста имеет четкую тенденцию к росту, что неблагоприятно может отразиться на здоровье будущей мамы и небезразлично для развития плода и новорожденного. Беременность сама по себе является фактором, предрасполагающим к развитию патологии щитовидной железы, особенно в условиях йодного дефицита. Дисбаланс тиреоидных гормонов во время беременности влечет за собой изменение обменных процессов и является одной из причин плацентарной недостаточности, невынашивания, а также патологии развития плода и течения адаптационно-компенсаторных реакций у ребенка.

Беременность является наиболее мощным фактором, способствующим влиянию дефицита йода на организм как матери, так и плода. Щитовидная железа женщины способна адаптироваться к изменениям во время беременности, если присутствует достаточное количество йода. Во время беременности характерен комплекс специфических факторов, которые приводят к значительной стимуляции щитовидной железы беременной:

- 1) гиперпродукция хорионического гонадотропина человека (ХГЧ);
- 2) высокие уровни эстрогенов;
- 3) повышение тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ);
- 4) изменение метаболизма тиреоидных гормонов в связи с активацией фетоплацентарного комплекса;
- 5) увеличение почечного клиренса йода.

В первом триместре беременности первым фактором, стимулирующим щитовидную железу, является ХГЧ, который подобен ТТГ. Повышение уровня ХГЧ приводит к увеличению уровня свободного T_4 , но при этом подавляет базальный уровень ТТГ.

Эстрогены, уровень которых прогрессивно увеличивается с первого триместра беременности, стимулируют синтез ТСГ (транспортный белок, который связывает до 75 % свободного тироксина), уровень которого к 16–20-й неделе беременности выше в 2–3 раза от исходного. Кроме того, происходит снижение клиренса ТСГ лучше обозначить термином в связи с повышенным содержанием в ТСГ сиализированных протеинов. Повышение уровня ТСГ приводит к увеличению общего T_4 и снижению свободного T_4 , что способствует увеличению уровня ТТГ и дополнительной стимуляции щитовидной железы. При отсутствии йоддефицита эти изменения легко компенсиру-

ются, а уровень свободного T_4 повышается в пределах нормы. В условиях йоддефицита концентрация свободного тироксина остается сниженной на 10–15 % от его уровня вне беременности. Одним из компенсаторных механизмов относительной гипотироксинемии является увеличение синтеза биологически более активного T_3 , в результате чего повышается соотношение T_3/T_4 .

Фетоплацентарный комплекс дополнительно использует тиреоидные гормоны матери, что приводит к увеличению потребности в них и к дополнительной стимуляции щитовидной железы беременной. Сниженное поступление йода во время беременности приводит к хронической стимуляции щитовидной железы, относительной гипотироксинемии, формированию зоба как у матери, так и у плода. В условиях дефицита йода дейодирование тиреоидных гормонов матери за счет значительного возрастания активности дейодиназы-III может стать важным подспорьем в обеспечении йодом плода.

Следующим фактором, усугубляющим йоддефицитное состояние при беременности, является увеличение объема почечного кровотока и гломерулярной фильтрации, что приводит к увеличению почечного клиренса йода до 30–50 %. Дефицит йода во время беременности вызывает избыточную стимуляцию щитовидной железы с последующим формированием зоба. Во второй половине беременности дополнительным фактором гиперстимуляции щитовидной железы является измененный метаболизм тиреоидных гормонов в результате функционирования фетоплацентарного комплекса.

Биохимические маркеры избыточной стимуляции щитовидной железы у беременных женщин в условиях йодного дефицита следующие:

- 1) относительная гипотироксинемия (снижение T_4);
- 2) повышение T_3 (стимуляция щитовидной железы в условиях йодного дефицита приводит к повышенной продукции T_3);
- 3) уровень ТТГ (в первом триместре снижен с последующим нарастанием к третьему триместру и в родах);
- 4) концентрация тироглобулина повышена уже в первом триместре с постепенным нарастанием к моменту родоразрешения.

За время беременности объем щитовидной железы увеличивается в среднем на 15–20 % даже при достаточном йодном обеспечении. На территориях с йодным дефицитом объем более выражен — до 30 %. У 10–15 % беременных женщин в условиях ограниченного потребления йода развивается зоб, который в половине случаев может сохра-

няться длительно. Гипотироксинемия и вызываемый ею дисбаланс в фетоплацентарной системе увеличивают частоту анемий, гестозов, угрозу невынашивания. Кроме того, с йодным дефицитом во время беременности связаны развитие гипогалактии, низкое содержание йода в грудном молоке, что является важнейшим механизмом ухудшения здоровья новорожденного и ребенка первого года жизни. Согласно рекомендациям ВОЗ (2007 г.), беременные и кормящие женщины должны получать ежедневно дополнительное количество йода в количестве 250 мкг в сутки, что уменьшает число акушерских осложнений, а также риск нарушений роста, развития плода, снижает частоту транзиторной гипофункции щитовидной железы (табл. 3.1.3).

Таблица 3.1.3

Физиологические уровни потребления йода (ВОЗ, 2007)

Категория населения		Уровень, мкг/сут
Дети	0–59 месяцев	90
	6–12 лет	120
Подростки (старше 12 лет) и взрослые		150
Беременные и кормящие		250

Точка зрения, что организму женщины на протяжении всей беременности, а также после родов и особенно в период лактации необходимо повышенное потребление йода, является неоспоримой. Нормализация эндокринного статуса матери обеспечивает функциональную активность фетальной щитовидной железы. Прием в течение беременности йодсодержащих препаратов нормализует обеспеченность материнского организма и ребенка йодом, уменьшается число акушерских осложнений, а также нарушений развития плода и здоровья новорожденных. Восполнение дефицита йода начиная с ранних сроков беременности ведет к коррекции вышеописанных расстройств и практически полному предупреждению формирования зоба как у матери, так и у плода, кроме того, повышается концентрация йода в грудном молоке, что создает возможность профилактики йодного дефицита у детей первого года жизни.

Продолжающиеся постнатально процессы дифференцировки и созревания нервной ткани требуют продолжения йодной профилактики и после рождения ребенка. В соответствии с Национальной программой по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (2017), потребность в йоде у младенцев составляет 110 мкг/сутки. В соответствии с рекомендациями

ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) от 2010, года потребность недоношенных детей в йоде составляет 11–55 мкг/кг в сутки. Для поддержания положительного йодного баланса доношенному новорожденному необходимо 10–15 мкг/кг в сутки и около 30 мкг/кг в сутки недоношенному. Дети на тотальном парентеральном питании входят в группу риска по развитию гипотиреоза вследствие дефицита йода, так как растворы и эмульсии для парентерального питания не содержат его.

Характер вскармливания с рождения требует составления индивидуального плана йодной профилактики. Грудное молоко содержит йод в количестве от 75 до 180 мкг/л. Его содержание в грудном молоке зависит от характера питания матери и дополнительной йодной поддержки. Содержание йода в смесях первой ступени (0–6 месяцев) в среднем составляет около 12 мкг на 100 мл готовой смеси (см. приложение 1). Специализированные смеси для недоношенных детей содержат большее количество йода – 20–25 мкг на 100 мл, что обусловлено более высокой потребностью в йоде и, в то же время, меньшим объемом питания.

Существующие рекомендации по йодной профилактике можно наглядно продемонстрировать на примере двух клинических ситуаций.

1. Ребенок получает исключительно грудное вскармливание:

Согласно рекомендациям, ВОЗ ребенок до 6 месяцев жизни должен получать йод с грудным молоком, дополнительный прием матерью дозированных йодистых препаратов обеспечит достаточным количеством йода и женщину, и ребенка. С этой целью матери достаточно принимать 200–250 мкг калия йодида ежедневно. Но если мать кормит грудью, а йодная профилактика по каким-либо причинам не осуществляется (непереносимость препаратов йода или противопоказания к приему препаратов калия йодида, например, при болезни Грейвса), то ребенок обязательно нуждается в ежедневном приеме не менее 90 мкг йода с рождения и до 6 месяцев, а далее до 3 лет – не менее 100 мкг, что реализуется приемом препарата калия йодида 100 мкг (препарат растворяют в теплой воде или молоке (молочной смеси)).

2. Ребенок получает искусственное вскармливание:

В зависимости от принадлежности конкретного заменителя молока по содержанию йода к низко- или высокодозовой группе, необходимо введение йодида калия в физиологических количествах, адек-

ватных высокой возрастной потребности, либо с самого рождения (при содержании йода менее 90 мкг в 1 л смеси), либо со второго полугодия (для остальных).

Детям в возрасте от 6 месяцев следует давать либо добавку 100 мкг калия йодида, либо дополнительное детское питание, обогащенное йодом (табл. 3.1.4).

Таблица 3.1.4

Рекомендуемые ВОЗ (2007) ежедневные дотации йода для детей до двух лет

Возраст ребенка, месяцев	Характер вскармливания	
	Грудное	Искусственное
0–6	Йодная профилактика матери (250 мкг/сутки)	Дополнительная дотация йода не нужна
7–24	Обогащенное йодом питание не менее 90мкг/сутки	

Таким образом, проблема йодной недостаточности у населения России специфически и наиболее остро касается самой незащищенной категории – новорожденных и детей первого года жизни. Участие каждого практического врача (акушера-гинеколога, неонатолога и педиатра) должно сводиться к широкой пропаганде изложенных сведений и принципов не только в лечебной сети (среди коллег и медицинского персонала), но и при проведении санитарно-просветительской работы с целевыми группами населения (назначение йодной профилактики при постановке беременной на учет во время первого визита к акушеру-гинекологу, лекции в школе будущих матерей, беседы при дородовом педиатрическом патронаже на дому, работа в яслях и детских садах).

3.2. Врожденный гипотиреоз

Этиология и распространенность

Врожденный гипотиреоз (ВГ) – гетерогенное по этиологии заболевание, обусловленное анатомическим повреждением щитовидной железы (ЩЖ), гипоталамо-гипофизарной системы или их морфофункциональной незрелостью во внутриутробном периоде (Дедов И.И. и соавт., 1996).

В географических зонах с выраженным дефицитом йода при отсутствии йодной профилактики увеличивается количество детей с врожденным гипотиреозом. Частота ВГ колеблется от 1 случая на 4–

5 тыс. новорожденных в Европе до 1 случая на 6–7 тыс. новорожденных в Северной Америке. С 2006 года в России проводится скрининг всех новорожденных на ВГ. Частота выявляемости в России варьируется в зависимости от года и региона и в среднем составляет 1 случай на 3617 новорожденных (Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Вадина Т.А. и др., 2018). Девочки болеют в два раза чаще, чем мальчики. Кроме того, у детей с синдромом Дауна риск развития ВГ значительно выше по сравнению с общей популяцией. Этиология и распространенность основных форм ВГ представлена в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1

Этиология и распространенность основных форм врожденного гипотиреоза

Форма гипотиреоза	Частота встречаемости
<i>Первичный гипотиреоз</i>	
Дисгенезия щитовидной железы Агенезия Гипоплазия Дистопия	1:2000–1:4 000 (85–90 %)
Дисгормоногенез Дефицит (дефект) рецепторов к ТТГ Дефект транспорта йодидов Дефект пероксидазной системы Дефект синтеза тиреоглобулина	1:30 000–50 000 (5–10 %)
<i>Центральный (вторичный и третичный) гипотиреоз</i>	
Пангипопитуитаризм Изолированный дефицит синтеза ТТГ Аномалии гипоталамо-гипофизарной области	1:75000–1:100 000 (3–4 %)
<i>Транзиторный гипотиреоз</i>	
Медикаментозный гипотиреоз Гипотиреоз, индуцированный материнскими тиреоблокирующими антителами Идиопатический гипотиреоз	Частота неизвестна
Транзиторная идиопатическая гипертиротропинемия	< 1 %
Периферическая резистентность к гормонам щитовидной железы	Частота неизвестна

До 90 % больных имеют ***первичный врожденный гипотиреоз***, который возникает в результате поражения зачатка щитовидной железы (дисгенезия) на 4–9-й неделе беременности. 75–90 % случаев первичного ВГ обусловлены гипоплазией или агенезией железы. В 1/3 случаев первичного ВГ имеется аплазия щитовидной железы, у

остальных – гипоплазия, нередко с эктопией в корень языка, трахею, на переднюю поверхность шеи. К настоящему моменту идентифицированы гены, которые ответственны за развитие ВГ вследствие дисгенезии железы (TSHR, PAX8, FOXE1, NKX2-1 и др).

Порок развития щитовидной железы может возникать под влиянием медикаментозных препаратов (тиамазол, большие дозы йода, бромиды, соли лития, транквилизаторы), которые принимает женщина во время беременности, под влиянием токсических, химических веществ, а также в результате действия антитиреоидных антител при аутоиммунном тиреоидите у матери, не исключается роль внутриутробной инфекции. В генезе ВГ имеет особое значение радиоактивное или рентгеновское облучение, прием радиоактивного йода, в том числе при проведении диагностических или терапевтических процедур.

До 10 % случаев ВГ обусловлено генными дефектами синтеза тиреоидных гормонов (дисгормоногенез) или тканевых рецепторов к ним. При ферментном дефекте синтеза гормонов щитовидной железы выявляется увеличение последней в ответ на избыточную продукцию тиреотропного гормона гипофиза (врожденный зоб с гипотиреозом), однако локализация железы, как правило, типичная. Последовательные этапы синтеза тиреоидных гормонов включают захват йода Na^+/I^- симпортером, окисление и органификацию йода, конденсацию йодтирозинов с помощью тиреопероксидазы (ТПО) в присутствии перекиси водорода. Из всех дефектов наиболее распространенным является дефицит ТПО. В настоящее время описаны гены, связанные с дисгормоногенезом (TPO, SLC26A4, DUOX2, DUOX1, DOUXA2, NIS и др.).

Синдром Пендреда характеризуется триадой: двусторонней нейросенсорной тугоухостью, гипотиреозом и зобом. Синдром вызван нарушением органификации йода из-за инактивирующих мутаций в гене SLC26A4. Снижение слуха у детей с синдромом Пендреда может быть уже при рождении, либо возникает на первом году жизни с дальнейшим прогрессированием.

Вторичный врожденный гипотиреоз встречается гораздо реже, чем первичный (5–10 % случаев и менее). Причиной его является дефицит синтеза ТТГ, что может быть результатом родовой травмы, инфекции ЦНС, врожденных дефектов гипоталамо-гипофизарной области, пангипопитуитаризма (анаэнцефалия, гипоплазия и аплазия гипофиза, септооптическая дисплазия). В основе третичного гипоти-

реоза лежат нарушения выработки гипоталамусом тиролиберина. Поражения гипоталамуса вызваны теми же причинами, что и поражения гипофиза. Патогенез большинства этих расстройств остается неизвестным, однако к настоящему времени выявлен ряд генетических дефектов, приводящих к развитию вторичного ВГ, который, как правило, сочетается с дефицитом других гормонов гипофиза и рядом тяжелых аномалий. Например, причиной вторичного гипотиреоза может быть дефект Pit-1 гена – гипофизарного специфического транскрипционного фактора-1, мутации в котором вызывают комбинированный дефицит гормона роста, пролактина и ТТГ.

В последние годы активно изучается редкое заболевание – синдром резистентности к тиреоидным гормонам. Это заболевание в большинстве аутосомно-доминантного наследования и характеризуется пониженной чувствительностью тканей-мишеней к гормонам щитовидной железы. Распространенность синдрома составляет 1 случай на 40 000–50 000 новорожденных и встречается с одинаковой частотой у мальчиков и девочек. Эффекты тиреоидных гормонов реализуются через 2 типа рецепторов – $TR\alpha$ и $TR\beta$, кодирующихся двумя различными генами: *THRA* и *THRB*. Мутациями гена *THRB* по-разному (в зависимости от мутации) меняют функцию рецептора и его экспрессию, т. е. существует определенная зависимость между генотипом и фенотипом. Что касается мутаций рецептора $TR\alpha$, то в настоящее время описаны единичные случаи. В этих случаях, несмотря на практически нормальную концентрацию ТТГ и тиреоидных гормонов, развивается клиническая картина гипотиреоза. Однако изменения в гипоталамо-гипофизарной оси являются минимальными, что позволяет говорить о сохранной функции центральных рецепторов.

Транзиторный врожденный гипотиреоз – состояние временной гипотироксинемии, сопровождающееся повышением ТТГ. Впервые такую форму нарушения функции в системе гипофиз – щитовидная железа, как транзиторный гипотиреоз, описал Delange (1978) у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом. Распространенность транзиторного ВГ варьирует от 1 до 15 процентов. К факторам риска возникновения транзиторного гипотиреоза у ребенка относят:

- йоддефицитное состояние матери;
- наличие тиреоидблокирующих антител у матери;

- прием тиреостатиков матерью во время беременности и других препаратов, которые обладают подавляющим действием на щитовидную железу (амидарон, противоастматические средства);
- неконтролируемый гипертиреоз матери во время беременности;
- избыточное влияние йода внутриутробно;
- избыточное влияние йода в неонатальном периоде (прежде всего, йодсодержащие антисептики, контрастные вещества);
- недоношенность;
- задержка внутриутробного развития;
- критические состояния в неонатальном периоде.

Такие препараты, как допамин и стероиды, также могут способствовать гипотиреозу. В литературе описан гипотиреоз на фоне такого состояния, как гемангиома печени, так как она обильно продуцирует дейодиназу-III (инактивирует тиреоидные гормоны).

Под транзиторной гипертиротропиемией понимают временное повышение уровня ТТГ при нормальном уровне T_4 , которое возвращается к норме при повторном обследовании через 2 недели. По сути, состояние является субклиническим гипотиреозом. Как форма неонатальной патологии щитовидной железы она может быть вызвана задержкой внутриутробного развития, недоношенностью, дефицитом йода, внутриутробными инфекциями, аутоиммунными тиреопатиями матери.

По мнению некоторых исследователей, дети, перенесшие транзиторную гипертиротропинемию, в дальнейшем имеют риск развития субклинического гипотиреоза.

Патогенез

При любой форме ВГ имеет место полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, сопровождающаяся снижением потребности в кислороде, скорости окислительно-восстановительных процессов. При дефиците гормонов щитовидной железы замедляются ферментативные процессы в клетках. Гипотироксинемия способствует развитию дисметаболизма, в связи с этим нарушается биосинтез и распад белка, увеличивается уровень сывороточного белка, в организме задерживаются азотистые шлаки. Повышается синтез жира и углеводов, уменьшается распад жира в депо. В печени и мышцах понижается распад гликогена, а это обуславливает низкий уровень глюкозы в крови. В результате снижения окислительно-восстановительных процессов и основного обмена отмечается отставание в психомоторном развитии. Происходит задержка воды в

экстрацеллюлярном пространстве. Снижение энергетических запасов в клетке ведет к извращению теплообмена. Нарушение обмена мукополисахаридов способствует накоплению в коже, в подкожно-жировой клетчатке, в соединительной ткани, мышцах, нервных стволах, во внутренних органах большого количества гиалуроновой, хондроитинсерной кислот, вызывая слизистый отек. Дефицит тиреоидных гормонов значительно нарушает процессы роста, дифференцировки ЦНС, костной системы организма.

В таблице 3.2.2 представлена классификация врожденного гипотиреоза.

Таблица 3.2.2

Классификация врожденного гипотиреоза

По уровню поражения	Форма	По степени выраженности нарушений	Фаза
Первичный Вторичный Третичный Резистентность к тиреоидным гормонам	<i>Ранняя форма:</i> Перманентный врожденный гипотиреоз Транзиторный врожденный гипотиреоз <i>Поздняя форма:</i> Классический вариант Атипичные формы (моносимптомные): пропорциональная задержка роста; псевдоанемическая; псевдогиршпрунг; кардиопатическая	Латентный (субклинический) Манифестный Осложненный	Компенсации Субкомпенсации Декомпенсации

Из всех вариантов гипотиреоза наиболее тяжело протекает гипотиреоз в результате нарушения органогенеза (гипоплазия и аплазия щитовидной железы). У этих новорожденных детей внутриутробно уже был дефицит тиреоидных гормонов. Когда в основе лежит дефицит ферментативных систем, чаще всего увеличивается щитовидная железа, то есть имеет место зоб с гипотиреозом. Увеличение щитовидной железы может определяться уже при рождении, но чаще развитие зоба отсрочено. В силу дефицита определенных ферментных систем на одном из уровней нарушается синтез тиреоидных гормонов, в ответ на это повышается уровень ТТГ, который способствует увеличению щитовидной железы.

Поздние формы гипотиреоза – это часто вариант эктопии или дистопии щитовидной железы. В подавляющем большинстве случаев эти состояния проявляются в возрасте 2–6 лет. Особенно важна ранняя диагностика гипотиреоза педиатрами, промедление ведет к неблагоприятному прогнозу, особенно в отношении умственного развития. С помощью анамнеза, клинического обследования и лабораторных данных диагноз должен быть поставлен в первые недели жизни, и только в 5 %–15 % случаев ВГ может быть сразу заподозрен у новорожденного ребенка.

Клиника

Выраженность клинических проявлений ВГ зависит от многих факторов, таких как степень функциональной недостаточности щитовидной железы, характер вскармливания ребенка (естественное и искусственное), тиреостат матери во время беременности и т. д.

Мысль о врожденном гипотиреозе при рождении ребенка должна возникнуть в случаях перенесенной беременности, низкой двигательной активности плода, при рождении крупного ребенка (3 500 г и более), отеках, вялом сосании, нарушении отхождения мекония, низком голосе. В период новорожденности следует обращать внимание на позднее отпадение пуповины, плохую регенерацию пупочной ранки, пупочную грыжу, длительно сохраняющуюся желтуху (дефицит печеночной глюкуронилтрансферазы), резкую гипотонию, нарушенное глотание, вздутие живота, упорные запоры, расхождение прямых мышц живота. Дыхание через нос часто затруднено, может отмечаться шумное стридорозное дыхание, цианоз носогубного треугольника.

Клинические признаки ВГ у новорожденного могут быть соотнесены со шкалой Апгар, помогающей в раннем клиническом скрининге заболевания (табл. 3.2.3).

Одним из ведущих клинических симптомов является органическое поражение мозга, формирующееся в связи с недостаточностью тиреоидных гормонов в тироксинзависимой фазе роста и дифференцировке ЦНС плода и ребенка в последние месяцы внутриутробного и в первые 3 месяца постнатального развития.

**Шкала Ангар для клинического скрининга врожденного гипотиреоза
у новорожденных**

Клинический признак	Количество баллов
Пупочная грыжа	2
Отечное лицо	2
Запоры	2
Женский пол	2
Бледность, гипотермия кожи	1
Макроглоссия	1
Мышечная гипотония	1
Желтуха более 3 недель	1
Шелушение и сухость кожи	1
Открытый задний родничок	1
Беременность более 40 недель	1
Масса тела при рождении более 3 500 г	1

Примечание: при сумме баллов более 5 случай подозрителен на врожденный гипотиреоз.

У новорожденных и грудных детей может отмечаться вялость, слабая реакция на внешние раздражители, горизонтальный нистагм, косоглазие, сонливость, периодически сменяющаяся общим беспокойством и кратковременными и судорожными подергиваниями. Особенно ранимо умственное развитие при поздно диагностированном врожденном гипотиреозе. Ребенок удивительно спокоен и сонлив, редко кричит, не интересуется окружающими и игрушками. Поздно и с трудом узнает мать, с большим опозданием развивается речь. У некоторых детей имеет место тугоухость. При отсутствии своевременного лечения поражение мозга носит необратимый характер вплоть до развития олигофрении. Отсюда понятна необходимость как можно раньше начать проведение заместительной терапии, которая положительно влияет на сохранение интеллекта.

Классическая клиническая картина гипотиреоза проявляется при переводе ребенка на искусственное вскармливание, так как в грудном молоке содержатся тиреоидные гормоны. Быстро формируются типичные признаки микседемы, для которой характерны изменения внешнего облика, кожи, внутренних органов и грубая задержка психомоторного развития. У таких больных грубые черты лица, широкая переносица, далеко расставленные глаза, глазные щели узкие, язык

большой, часто не уместается во рту, рот полуоткрыт. Отмечается отек надключичных, яремной ямок, тыльных поверхностей кистей и стоп. Кожа холодная, бледная, сухая, с мраморным рисунком, ксантохромное прокрашивание ладоней и стоп. Волосы ломкие, тусклые, редкие, себорея на голове. Зубы появляются поздно, дефекты в эмали зубов. Больные склонны к респираторным инфекциям.

Со стороны сердечно-сосудистой системы для ВГ характерно: увеличение границ сердца, приглушение тонов, систолический шум, тенденция к брадикардии (у детей первого полугодия жизни может быть нормальная частота сердечных сокращений), снижение артериального и пульсового давления.

Практически всегда имеют место симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта: упорные запоры, вздутие живота, гепатомегалия.

После полугодия нарастают симптомы отставания физического и психического развития. Дети плохо растут, поздно начинают держать головку, сидеть, ходить. С этого времени формируются хондродистрофические пропорции тела, отстает развитие лицевого скелета (седловидный нос, запавшая переносица), поздно закрываются роднички.

В случае рождения ребенка в йоддефицитной местности от матери с гипотиреозом развивается так называемый эндемический кретинизм, который может протекать как неврологический или как микседематозный.

При неврологическом варианте на первый план выступает яркая неврологическая симптоматика, при микседематозном — классическая клиника гипотиреоза. Деление это условное, так как чистые формы встречаются редко. Неврологический вариант характеризуется задержкой психического развития, глухонемой, спастической проксимальной ригидностью конечностей, симптоматика гипотиреоза невыраженная. Причиной состояния является выраженный дефицит тиреоидных гормонов на ранних этапах беременности, который обусловлен комбинацией гипотиреоза у матери, дефицита йода и задержкой функционирования фетальной железы. Отсутствие симптоматики гипотиреоза у детей с неврологическим кретинизмом свидетельствует о том, что щитовидная железа в дальнейшем была адекватно сформирована.

Микседематозный вариант характеризуется наличием клинических симптомов гипотиреоза, характерных для неврологического кре-

тинизма. Признаки, как правило, отсутствуют. При данном варианте кретинизма имеет место дефицит фетальных гормонов с 3 триместра, что и является причиной развития гипотиреоза. В дальнейшем эти пациенты пополняют группу детей с нарушениями речи, слуха, отстающих в психическом развитии и имеющих трудности обучения в школе.

Диагностика

При типичной форме заболевания диагноз ВГ не вызывает трудностей. Однако заподозрить врожденный гипотиреоз на основании клинических признаков удастся не более чем у 5–15 % новорожденных детей.

В диагностике форм гипотиреоза помогает исследование тиреоидных гормонов в крови. Определение ТТГ возможно методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также флюоресцентным или иммунофлюоресцентным методом в «сухом пятне» крови новорожденных при выполнении неонатального скрининга. В зависимости от методики определения ТТГ варьируются референсные значения. Определение антител целесообразно определять у ребенка при наличии у матери аутоиммунного заболевания. При первичном гипотиреозе снижены T_3 и T_4 и повышен уровень ТТГ. При вторичном гипотиреозе базальный уровень ТТГ сниженный или нормальный, T_4 общий и свободный обычно снижены.

В диагностических целях высокоинформативным методом является определение тиреоглобулина в сыворотке крови как маркера наличия ткани щитовидной железы. Уровень тиреоглобулина значительно снижен при аплазии железы.

У всех детей проводится ультразвуковое исследование щитовидной железы. У доношенных здоровых новорожденных объем щитовидной железы составляет от 0,6 до 1,6 мл. У недоношенных новорожденных размер железы варьируется в зависимости от срока гестации и веса при рождении (см. приложение 2).

Радиоизотопное сканирование железы у детей (с ^{99m}Tc или ^{123}I) проводится только для исключения эктопированной щитовидной железы (разрешено с периода новорожденности). При отсутствии визуализации щитовидной железы при проведении радиоизотопного сканирования диагноз врожденного гипотиреоза не вызывает сомнений. Этот метод (в отличие от ультразвуковой эхографии) позволяет выявить дистопически расположенную ткань щитовидной железы. Установлено, что рудиментарная ткань дистопированной щитовид-

ной железы способна достаточно длительно продуцировать тиреоидные гормоны, ее функциональная активность значительно снижается после десятилетнего возраста.

В литературе описаны различные варианты дистопии щитовидной железы – в корне языка (лингвальная локализация), подъязычной области, яремной ямке или по ходу тиреоглоссального протока (*ductus thyreoglossus*), при этом может наблюдаться различная степень тяжести ВГ от легких до очень тяжелых случаев заболевания.

В качестве дополнительных методов диагностики могут быть использованы: общий анализ крови, биохимический анализ крови, ЭКГ, рентгенологическое исследование кистей рук с лучезапястными суставами.

В крови отмечается железодефицитная анемия, которая резистентна к лечению стимуляторами красного ростка кроветворения и препаратами железа. Скорость оседания эритроцитов может быть ускорена.

Характерна для этого заболевания гиперхолестеринемия, увеличение триглицеридов, β -липопротеидов. Однако у детей раннего возраста содержание холестерина обычно бывает нормальным. Щелочная фосфатаза снижена.

На ЭКГ отмечается снижение вольтажа зубцов, замедление внутрисердечной проводимости, удлинение электрической систолы, синусовая брадикардия.

При выраженной недостаточности тиреоидных гормонов уже у новорожденных имеет место задержка появления ядер окостенения, их асимметрия, нарушается последовательность их появления, эпифизарные линии долго остаются открытыми. Характерным признаком гипотиреоза является эпифизарный дисгенез – оссификация начинается из многочисленных фокусов.

Неонатальный скрининг

В настоящее время у новорожденных проводится неонатальный скрининг – тест для выявления врожденного гипотиреоза. Скрининг позволяет поставить диагноз в первые дни жизни ребенка, до появления развернутой клинической картины заболевания, и избежать, таким образом, тяжелых последствий болезни, основным из которых является задержка умственного и физического развития.

Экономическая стоимость скрининга и стоимость лечения ребенка-инвалида в поздно диагностируемых случаях имеет соотношение 1:4.

Основная цель скрининга на ВГ – как можно раньше выявить всех новорожденных детей с повышенным уровнем ТТГ в крови. Обследование и дальнейшее наблюдение детей осуществляется в три этапа (рис. 7).

Первый этап – родильный дом

У всех доношенных новорожденных в возрасте 24–48 часов жизни, а у недоношенных детей – на 7-й день жизни производится взятие капиллярной крови (чаще из пятки) и в виде капель наносится на специальную пористую фильтровальную бумагу. Все полученные и высушенные образцы крови отсылаются в специализированную медико-генетическую лабораторию, где проводится определение ТТГ



Рис. 7 Этапы обследования детей в рамках неонатального скрининга

Второй этап – лаборатория

Необходимо повторить, что в зависимости от методики определения ТТГ варьируются референсные значения. В зависимости от полученных результатов анализов предполагаются следующие мероприятия:

1. Уровень ТТГ до 9 мкЕД/мл – это вариант нормы.

Все образцы с концентрацией ТТГ более 9 мкЕД/мл проверяются повторно.

2. Концентрация ТТГ от 9 до 40 мкЕД/мл

1. Повторно определяется уровень ТТГ из того же образца крови (присланной из роддома) в дубликате с шестью стандартами. При повторном выявлении аналогично высокого уровня ТТГ проводится уведомление поликлиники по месту жительства ребенка о необходимости взятия крови из вены для определения концентрации ТТГ и T_4 в сыворотке крови.

2. При получении уровней ТТГ в сыворотке свыше 20 мкЕД/мл и сниженного уровня общего T_4 (ниже 120 нмоль/л) показано немедленное назначение заместительной терапии тиреоидными препаратами.

3. При получении уровней ТТГ в диапазоне 20–40 мкЕД/мл и нормального уровня общего T_4 (выше 120 нмоль/л) проводится дальнейшее наблюдение за ребенком, лечение не назначается. Повторные осмотры с определением уровней ТТГ, T_4 проводятся через 1 неделю, 1 месяц. В том случае, если уровень ТТГ нарастает, назначается заместительная терапия.

3. Концентрация ТТГ от 40 до 100 мкЕД/мл

1. Проводится повторное определение уровней ТТГ из того же образца крови (присланной из роддома) в дубликате с шестью стандартами. При повторном выявлении аналогично высокого уровня ТТГ проводится уведомление поликлиники по месту жительства ребенка о необходимости взятия крови из вены для определения концентрации ТТГ и T_4 в сыворотке крови.

2. Сразу же после взятия крови из вены, не дожидаясь результата, ребенку назначается заместительная терапия L-тироксином с повторным осмотром врача через 7–10 дней. Если взятые до назначения лечения результаты ТТГ и T_4 оказываются в пределах нормы, лечение следует прекратить. В случае если ТТГ превышает нормальные показатели, лечение следует продолжать под регулярным наблюдением педиатра и эндокринолога.

В случае **концентрации ТТГ выше 100 мкЕД/мл** вероятность ВГ крайне велика, и следует, не дожидаясь результатов повторных анализов, сразу начинать лечение левотироксином. Тактика ведения детей с подобными высокими значениями ТТГ при скрининге идентична предыдущей.

Третий этап – детская поликлиника

На этом этапе проводится динамическое диспансерное наблюдение за детьми с ВГ, выявленным по результатам неонатального скрининга, проводятся контрольные исследования концентрации гормонов (ТТГ, T_3 , T_4) в сыворотке крови в следующие сроки: контрольные заборы крови проводятся через 2 и 4 недели после начала заместительной терапии. Дозировка L-тироксина подбирается индивидуально с учетом клинических и лабораторных данных.

У детей первого года жизни необходимо преимущественно ориентироваться на уровень T_4 , так как у детей с врожденным гипотиреозом (особенно в первые месяцы жизни) возможно нарушение регуляции секреции ТТГ по принципу обратной связи. Оценка только уровня ТТГ может привести к назначению излишне больших доз L-тироксина. В случаях относительно высоких уровней ТТГ и нормальных уровнях общего T_4 (130–150 нмоль/л) или св T_4 (25–28 пмоль/л) доза L-тироксина может считаться адекватной.

Отобранная группа детей с аномально высоким ТТГ требует в дальнейшем углубленного обследования с целью уточнения диагноза. Алгоритм дифференциальной диагностики представлен на рис. 8.

Лечение

Базовым лечением гипотиреоза является заместительная терапия тиреоидными гормонами. Лечение новорожденных и детей грудного возраста с ВГ целесообразно проводить L-тироксином. Основным действующим веществом L-тироксина является левотироксин натрия, который аналогичен естественному гормону человека тироксину. Гормоном, который оказывает непосредственное воздействие на созревание головного мозга, является T_3 , 70 % которого образуется непосредственно в коре головного мозга за счет локального монодейодирования T_4 .

Всю суточную дозу необходимо давать утром за 30 минут до завтрака. Начальная дозировка L-тироксина составляет 10–15 мкг/кг в сутки для доношенных новорожденных и 8–10 мкг/кг в сутки для недоношенных. Можно рассчитывать дозу на площадь поверхности тела. Новорожденным рекомендуется назначать L-тироксин в дозе 150–

200 мкг на 1 м² поверхности тела (ППТ) (см. приложение 4). Ориентировочные дозы представлены в таблице 3.2.4.

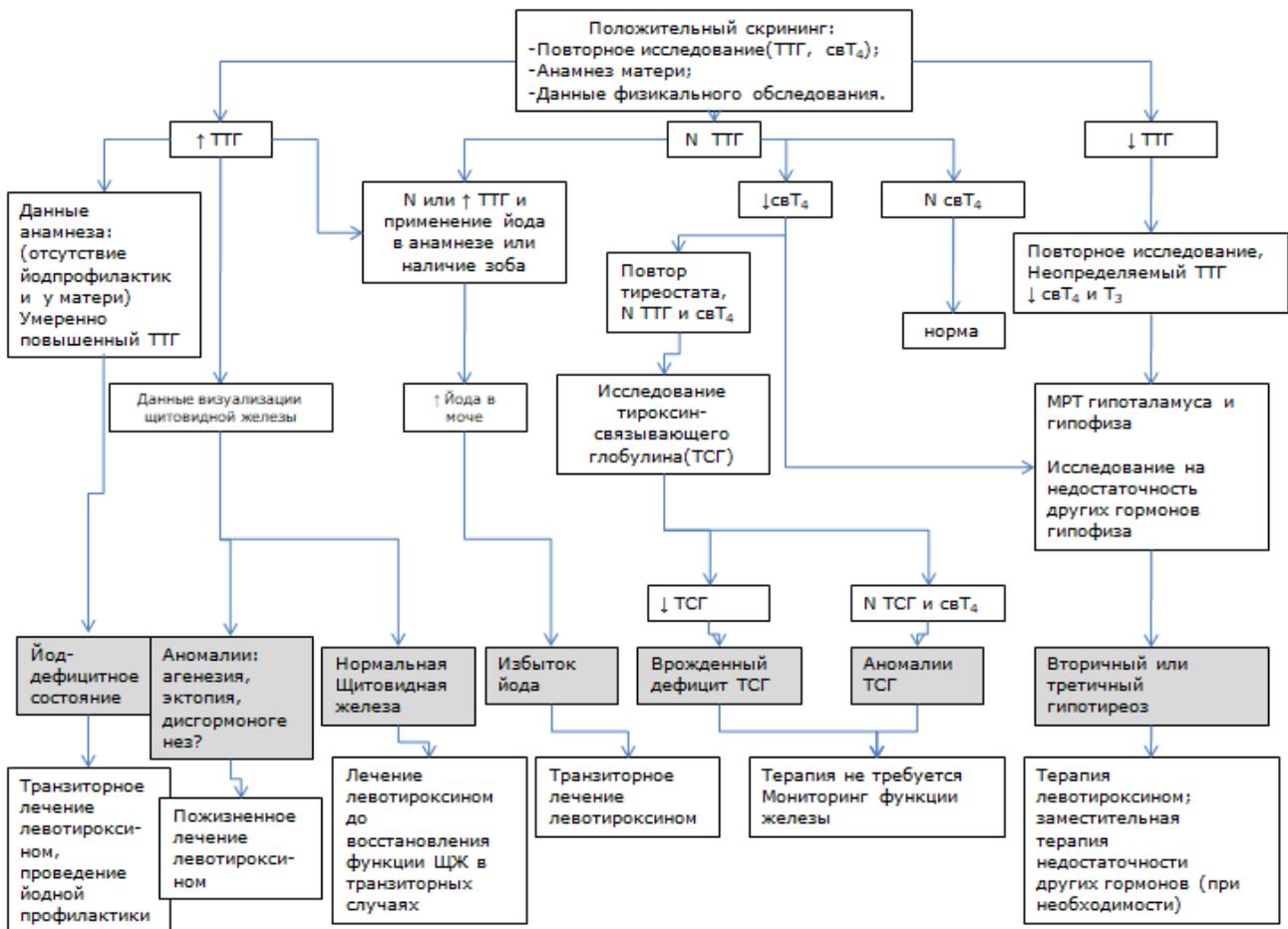


Рис. 8. Алгоритм дифференциальной диагностики патологии щитовидной железы при положительном неонатальном скрининге

Таблица 3.2.4

Рекомендуемые дозы L-тироксина для лечения детей с врожденным гипотиреозом

Возраст	Доза	
	мкг/сут	мкг/кг в сутки
0–3 месяцев	15–50	10–15(доношенным) 8–10 (недоношенным)
3–6 месяцев	25–50	8–10
6–12 месяцев	50–75	6–8
1–3 года	75–100	4–6
3–10 лет	100–150	3–4
10–15 лет	100–150	2–4
Старше 15 лет	100–200	2–3

Эффективность лечения проявляется в исчезновении отека, бледности и сухости кожи, запоров, в увеличении частоты сердечных сокращений и ускорении психомоторного развития. Лечение тиреоид-

ными препаратами должно сопровождаться контролем общего состояния ребенка, взвешиванием его, измерением пульса, учетом частоты стула, тиреостатом.

При передозировке тиреоидных препаратов могут появиться симптомы тиреотоксикоза (беспокойство, потливость, учащение стула, сердцебиение, нарушение сна). В этом случае следует либо уменьшить дозу препарата, либо сделать перерыв в лечении на 2–3 дня. При ВГ гормональная терапия проводится в течение всей жизни, что соответственно требует диспансерного учета.

Критерии адекватности лечения ВГ на первом году жизни:

- уровень T_4 (нормализуется через 1–2 недели после начала лечения);
- уровень ТТГ (нормализуется через 3–4 недели после начала лечения);
- нормальная прибавка роста и массы тела;
- отсутствие запоров;
- нормальное нервно-психическое развитие.

Гипотиреоз, протекающий с зобом больших размеров, наличием узлов в нем или с симптомами сдавления рядом находящихся органов, требует хирургической коррекции.

Дети с транзиторным гипотиреозом должны, так же, как и дети с классическим врожденным гипотиреозом, находиться под наблюдением эндокринолога с обязательным контролем гормонального фона не реже 1 раза в квартал. Вопрос о назначении заместительной терапии при транзиторном гипотиреозе должен решаться индивидуально. В сомнительных случаях в возрасте 1 года проводится уточнение диагноза: на «чистом фоне» (после 3–4 недель отмены левотироксина) определяют уровень ТТГ и свободного T_4 . При получении нормальных показателей ТТГ, T_3 и T_4 лечение не возобновляется, а контрольные осмотры с определением уровня гормонов в сыворотке крови проводятся через 2 недели, 1 и 6 месяцев после прекращения лечения L-тироксинном. При подтверждении диагноза ВГ лечение L-тироксинном продолжают с постоянным контролем адекватности получаемой ребенком дозы препарата.

В условиях амбулаторно-поликлинического звена дети с ВГ должны находиться на диспансерном учете. С целью эффективной диспансеризации необходимо в течение первого года жизни каждые 3 месяца уточнять рост ребенка, скорость роста, нервно-психическое развитие. Осмотр эндокринолога с измерением тиреостата ребенка на

первом году жизни необходим до 3 месяцев – каждые 2 недели и далее 1 раз в 2–3 месяца до достижения возраста 1 года. Исследование костного возраста проводится ежегодно. Обязательно наблюдение у невролога, оценка интеллектуального развития.

Прогноз

Дети с ВГ, которым рано выставлен диагноз и своевременно начато адекватное лечение, имеют хороший прогноз по физическому и нервно-психическому развитию. Наилучший результат наблюдается при начале заместительной терапии к двухнедельному возрасту. В некоторых случаях, несмотря на раннее начало лечения, возникают нарушения, приводящие к поведенческим проблемам и нарушениям речи, мелкой моторики и зрительного восприятия. Как правило, отклонения связаны с временем начала лечения (после 30 дня жизни), дозой левотироксина (ниже рекомендуемой), изначальной тяжестью гипотиреоза, сопутствующей патологией. Более позднее начало гормонотерапии приводит к интеллектуальному дефициту, включая нарушение арифметических способностей, речи, мелкой моторики в более позднем возрасте.

Для снижения частоты ВГ у детей и его транзиторной формы необходимо строгое соблюдение приема профилактических доз препаратов йода женщиной во время беременности, периода лактации.

3.3. Неонатальный тиреотоксикоз

Неонатальный тиреотоксикоз практически всегда носит транзиторный характер и обусловлен трансплацентарным переносом антител, стимулирующих рецепторы ТТГ, от матери, больной диффузным токсическим зобом, значительно реже – аутоиммунным тиреоидитом. Тяжесть диффузного токсического зоба (ДТЗ) у матери не всегда соответствует степени нарушений функции щитовидной железы у плода, но наличие антител в сыворотке матери свидетельствует о высоком риске тиреотоксикоза у новорожденного. Антитела могут продолжать циркулировать в материнском кровотоке даже после хирургического удаления щитовидной железы или после радиоiodтерапии.

В редких случаях стойкий (перманентный) тиреотоксикоз может быть обусловлен наследственными активирующими мутациями в рецепторе ТТГ. Были описаны две клинические формы: семейный неаутоиммунный аутосомно-доминантный гипертиреоз и спорадический перманентный врожденный неаутоиммунный гипертиреоз. Второй вариант характеризуется ранним (фетальным) началом или в те-

чение первых 11 месяцев жизни и более тяжелым течением, требующим агрессивной терапии. Развитие тиреотоксикоза возможно также при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта. Тиреотоксикоз у новорожденных развивается, по различным сведениям, у 0,2–12,5 % детей, рожденных от матерей с ДТЗ, при этом около 3 % детей будут иметь гипертиреоз только по данным лабораторного исследования. Оба пола страдают одинаково.

Стимулирующие антитела от матери переносятся к плоду, а примерно с 20-й недели рецепторы ТТГ плода активно начинают реагировать на них. Картина фетального тиреотоксикоза обычно становится заметной на 26–28-й неделе гестации. Признаками фетального тиреотоксикоза могут быть повышенная подвижность плода, тахикардия (> 160 уд/мин), аритмии, зоб, неиммунная водянка плода, внутриутробная задержка роста, ускоренное созревание костей, краниосиностоз (преждевременное сращение одного или более черепных швов, вызывающее деформацию и ограничение роста черепа), преждевременное рождение, внутриутробная гибель плода.

Клинические проявления

Клинические симптомы неонатального тиреотоксикоза могут иметь место сразу после рождения, особенно если мать не получала антитиреоидную терапию, или быть несколько отсроченными. Такое происходит из-за антитиреоидных препаратов, которые принимала мать. Как только препараты элиминируются из организма новорожденного (несколько дней), его щитовидная железа больше не блокируется, а антитела, которые имеют более длительный период полувыведения, приводят к увеличению выработки тиреоидных гормонов и, следовательно, к клинической манифестации. При наличии в крови у новорожденного тиреоидблокирующих антител клиническая симптоматика может быть еще более поздней. Симптоматика возникает чаще на 5–7 день.

Часто дети рождаются недоношенными и/или с внутриутробной задержкой развития. Клиническая картина не всегда может быть отчетливой. Новорожденные возбудимые, беспокойные, усилены рефлексы, возможен судорожный синдром, выражена потливость, возможна лихорадка, иногда отмечается микроцефалия, краниосиностоз, ускоренная дифференцировка костной ткани. Могут наблюдаться глазные симптомы: экзофтальм, ретракция век (неполное смыкание), покраснение, периорбитальный отек. Удивленный взгляд и экзофтальм могут быть первыми клиническими признаками, на которые

следует обратить внимание. Возможна гепатомегалия и/или спленомегалия, диарея, рвота, петехиальная сыпь, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, печеночный холестаз. Щитовидная железа увеличена примерно в 50 % случаев, однако размер зоба редко вызывает симптоматику сдавления дыхательных путей. Отмечается недостаточная прибавка массы, несмотря на повышенный аппетит и адекватную нутритивную поддержку. Практически всегда выражены нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, тахиаритмии, расширение границ сердца, цианоз, одышка), иногда развиваются симптомы острой сердечной недостаточности, легочной и системной гипертензии. Сердечная недостаточность — один из главных рисков неблагоприятного прогноза для новорожденного, смертность от неонатального тиреотоксикоза может достигать до 16–25 %.

Диагностика

Еще на этапе внутриутробного развития тиреотоксикоз плода может быть диагностирован. Фетальный тиреотоксикоз может быть заподозрен на основании тахикардии (> 160 уд/мин), появления зоба, опережения костного возраста, краниосиностоза, микроцефалии.

Вероятность развития гипертиреоза возрастает в следующих ситуациях: тахикардия, зоб или удивленный взгляд у новорожденного, петехии, гипербилирубинемия или гепатоспленомегалия; стойкие высокие титры антител к рецептору ТТГ у матери во время беременности, высокая потребность матери в анти тиреоидных препаратах во время беременности, удаление щитовидной железы при гипертиреозе у матери в анамнезе, случаи неонатального гипертиреоза ранее у сиблингов.

Более значимо в плане прогноза обнаружение у женщин высокого титра антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ). Определение уровня АТ-рТТГ в третьем триместре беременности показано женщинам, которые во время беременности не находились в эутиреоидном состоянии или которые с целью поддержания эутиреоза на протяжении всей беременности получали тиреостатическую терапию, а также тем женщинам, которые в прошлом были оперированы по поводу тиреотоксикоза или получали терапию ^{131}I .

У новорожденных, имеющих признаки гипертиреоза, необходимо определение уровней T_4 , T_3 и ТТГ. Даже если они нормальны, их следует повторить через 3–7 дней из-за возможности отсроченного появления гипертиреоза. При нормальном повторном тиреостате продолжается амбулаторное наблюдение за ребенком в течение 2–3 месяцев.

Неонатальный гипертиреоз подтверждается повышением уровня T_4 , T_3 и сниженным ТТГ.

В качестве метода визуализации щитовидной железы используют УЗИ как наиболее простой и информативный метод.

Лечение

Основным методом лечения неонатального тиреотоксикоза является назначение тиреостатической терапии. В случае только лабораторно подтвержденного гипертиреоза возможно назначение тиреостатика в качестве монотерапии, однако, некоторыми специалистами рекомендуется только активное наблюдение. При наличии клинической симптоматики требуется не только назначения тиреостатической терапии, но и адrenoблокаторов. При тяжелом врожденном тиреотоксикозе с признаками сердечной недостаточности возможно дополнительное назначение препаратов йода, глюкокортикоидов.

В качестве тиреостатиков используют тионамиды, представителями которых являются тиамазол (метимазол), карбимазол (не зарегистрирован в РФ) и пропилтиоурацил. Данные препараты нарушают синтез тиреоидных гормонов путем блокирования фермента тиреопероксидазы. Препаратом выбора является тиамазол (тирозол, мерказолил) в дозе 0,3–0,5 мг/кг (возможно увеличение до 1–2 мг/кг) в сутки до еды, разделив на три приема (каждые 8 часов). Существующие данные о риске гепатотоксичности пропилтиоурацила относят его ко второй линии терапии. Пропилтиоурацил назначают в дозе 5–10 мг/кг в сутки, разделив дозу на 3 приема. Среди побочных эффектов тиреостатиков могут наблюдаться аллергические реакции, артралгия, полиартрит, лихорадка, гематотоксичность (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия).

Йодсодержащие средства назначаются в виде растворов (раствор Люголя) по 1 капле 3 раза в день (каждые 8 часов). Избыток йода в организме подавляет синтез гормонов щитовидной железы (эффект Вольфа – Чайкова). Однако йодсодержащие средства не следует использовать в течение длительного времени из-за явления ускользания йода, когда блокирующее действие избытка йода угасает.

β -адrenoблокаторы, прежде всего, такой препарат как пропранолол (анаприлин), применяют в дозе 2 мг/кг в сутки. Препарат дополнительно тормозит периферическую конверсию T_4 в T_3 . Возможно назначение атенолола, бисопролола.

Подавляющее действие наступает через 1–2 недели. У недоношенных детей снижение уровня гормонов может происходить быст-

рее из-за высокой чувствительности к лекарствам и недостаточного депо. Обычно через 7–10 суток состояние ребенка улучшается, а через 1–2 месяца полностью нормализуется.

Грудное вскармливание ребенку не противопоказано, однако матери следует ограничить прием препаратов йода.

Прогноз

Смертность от неонатального тиреотоксикоза может достигать до 16–25 % без лечения. Тиреотоксикоз имеет тенденцию к разрешению в течение 3–12 недель в результате исчезновения материнских антител из кровотока ребенка. Физическое и нервно-психическое развитие у таких детей, как правило, не отличается от сверстников. Тем не менее, возможны нарушения неврологического характера — возбудимость, гиперактивность, небольшое снижение интеллекта. Краниосиностоз регистрируется редко, однако может потребоваться хирургическая коррекция.

До 10 % случаев после купирования тиреотоксикоза развивается транзиторный центральный гипотиреоз. Считается, что причиной развития состояния служит подавление гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси высокими концентрациями тиреоидных гормонов внутриутробно. Восстановление нормальной секреции ТТГ у детей после лечения занимает 3–19 месяцев, но может продолжаться до 3 лет.

3.4. Особенности функционирования щитовидной железы недоношенного ребенка

Новорожденный в первые часы внеутробной жизни испытывает состояние гипертиреоза. У недоношенных новорожденных подъем ТТГ и повышение уровней тиреоидных гормонов после перерезания пуповины имеют несколько отсроченный характер и меньшие значения пиковых концентраций. Более низкие уровни гормонов, по сравнению с доношенными сверстниками, у недоношенных детей могут сохраняться в течение нескольких недель и даже месяцев. Данный факт является предпосылкой разработки дополнений протокола неонатального скрининга в отношении глубоконедоношенных детей. Для недоношенных новорожденных характерны транзиторный гипотиреоз, транзиторная гипертиреотропинемия, а также специфические варианты дисфункции щитовидной железы:

– транзиторная гипотироксинемия недоношенных (ТГН) (низкий T_4 при нормальном ТТГ);

– синдром низкого T_3 .

Нарушению функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у недоношенного новорожденного способствуют следующие факторы:

1) незрелость гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси с низкой выработкой тиреотропин-релизинг-гормона. Отрицательная обратная связь начинает адекватно функционировать примерно с 30 недель;

2) незрелый ответ щитовидной железы на стимуляцию ТТГ;

3) недостаточная способность железы захватывать йод;

4) недостаточная органификация йода (особенно до 34 недели);

5) невысокий уровень циркулирующих в крови как ТТГ, так и T_4 , T_3 , и при этом более высокие концентрации неактивных T_2 и реверсивного T_3 .

6) сниженная конверсия T_4 в T_3 на периферии ввиду недостаточного количества дейодиназы I;

7) резкая отмена поступления йода, гормонов от матери и плаценты;

8) недостаток поступления йода или наоборот его избыток. Йодсодержащие антисептики, контрастные вещества являются одной из причин транзиторного неонатального гипотиреоза (особенно до 32 недели);

9) повышенная потребность в гормонах щитовидной железы для термогенеза;

10) задержка внутриутробного развития;

11) тяжелые состояния в неонатальном периоде;

12) прием лекарственных средств, угнетающих функцию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (дофамин, глюкокортикоиды).

Гипотироксинемия недоношенных определяется как низкий уровень общего и свободного T_4 , но при этом уровень ТТГ нормальный. Гипотироксинемия недоношенных встречается у 50–85 % детей, рожденных до 30 недели, сохраняется в первые недели жизни и, как правило, исчезает к сроку 37 недель ПКВ. Этиология данного состояния остается не вполне изученной. Вероятно, причиной состояния является незрелость обратной отрицательной связи гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Определен ряд факторов риска развития гипотироксинемии. Согласно различным литературным данным,

такowymi являются низкий гестационный возраст, преэклампсия матери с плацентарной недостаточностью, задержка роста и развития плода, перинатальная асфиксия, респираторный дистресс-синдром, тяжелые респираторные заболевания, низкое артериальное давление и инфузии дофамина. Общепринятое пороговое значение тироксина у недоношенных новорожденных для установления гипотироксинемии отсутствует (см. Приложение 3). Необходимость лечения транзиторной гипотироксинемии спорна, существуют данные как о положительном влиянии заместительной терапии, так и об отсутствии эффекта. Тем не менее, транзиторная гипотироксинемия ассоциирована с повышенным риском развития неврологического дефицита, снижением индекса умственного развития.

Синдром низкого T_3 (синонимы: синдром эутиреоидной патологии, синдром псевдодисфункции щитовидной железы) характеризуется изолированным низким уровнем общего и свободного T_3 . В настоящее время в качестве причины состояния рассматривают сохранение фетальной активности ферментативных систем.

Биологическая активность тиреоидных гормонов регулируется дейодиназами. В периферических тканях T_4 превращается в T_3 с помощью дейодиназы I. Оба гормона инактивируются дейодиназой III, образуя неактивный реверсивный T_3 (rT_3) и 3,3'-дийодтиронин. У плода уровни T_3 низкие, а уровни rT_3 высокие и снижаются только на поздних сроках беременности и в неонатальном периоде. Высокая активность дейодиназы III в плаценте, а также в печени плода и недоношенного новорожденного, способствует высокому уровню rT_3 , при этом большая часть циркулирующего T_3 поступает от железы. Продолжение функционирования фетального метаболизма тиреоидных гормонов после рождения предрасполагает к данному состоянию. Кроме того, данное состояние может быть адаптационной реакцией в ответ на катаболическое состояние, такое как тяжелое основное заболевание, оперативное вмешательство, сепсис, недоедание. Степень гормональных изменений прямо пропорциональна тяжести заболевания. Вопрос о том, требует ли синдром низкого T_3 лечения, остается обсуждаемым. Заместительная терапия T_3 (МНН: лиотиронин) не показала убедительного положительного влияния.

Контрольные вопросы и задания к главе 3

1. Перечислите этапы влияния тиреоидных гормонов на формирование мозга.
2. Перечислите заболевания, ассоциированные с йоддефицитом у детей.
3. Какова профилактическая доза йода в сутки во время беременности?
4. Каковы последствия влияния йоддефицита беременной женщины на состояние новорожденного?
5. Каковы физиологические нормы потребления йода в сутки в зависимости от возраста?
6. Назовите причины первичного гипотиреоза.
7. Назовите причины вторичного гипотиреоза.
8. Каковы факторы риска транзиторного гипотиреоза у новорожденного?
9. Укажите клинические признаки ВГ в неонатальном периоде.
10. Каков план обследования пациента при подозрении на ВГ?
11. Какова лабораторная картина транзиторной гипертиреотропиемии?
12. В какое время проводится скрининг на ВГ у доношенных и недоношенных новорожденных?
13. Каким образом происходит взятие крови на неонатальный скрининг?
14. Какова доза заместительной терапии при лечении ВГ?
15. Перечислите признаки передозировки L-тироксина.
16. Как долго проводится заместительная терапия у детей с ВГ?
17. Чем обусловлен транзиторный гипертиреоз новорожденных?
18. Каковы клинические проявления гипертиреоза новорожденного?
19. Какие препараты используют в терапии транзиторного гипертиреоза?
20. Какова особенность адаптации гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси после рождения у недоношенного ребенка по сравнению с доношенным?
21. Какие факторы способствуют нарушению функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у недоношенного новорожденного?

ГЛАВА 4

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Нарушения структуры и функций органов, участвующих в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, многочисленны и сопровождаются различными заболеваниями и синдромами, которые возникают в различные периоды жизни ребенка. Основное функциональное значение паращитовидных желез (ПЩЖ) состоит в выработке и секреции в кровь паратгормона.

Паратиреоидный гормон, паратгормон (ПТГ) – один из основных гормонов, регулирующих гомеостаз кальция в организме. В околощитовидных железах различают несколько видов паратироцитов: главные клетки, ацидофильные и водянисто-светлые. ПТГ синтезируется в главных ацидофильных клетках. Ген, кодирующий синтез ПТГ, локализуется на 11-й хромосоме (11p15). В регуляции экспрессии гена ПТГ принимает участие витамин D (1,25(OH)₂D₃) и кальций, которые могут действовать на экспрессию независимо друг от друга. ПТГ состоит из 84 аминокислот, аминокислотные остатки 28–48 ответственны за транспорт кальция и фосфора через плаценту.

ПЩЖ закладываются у зародыша на 5-й неделе внутриутробного развития из 3–4 паржаберных карманов глоточной кишки. В дальнейшем эти выступы отшнуровываются с образованием 4 отдельных околощитовидных желез. Дополнительные ПЩЖ встречаются в ткани щитовидной и вилочковой желез, в переднем и заднем средостении, в перикарде, позади пищевода, в области бифуркации общей сонной артерии.

Кроме ПТГ, в организме синтезируется паратгормон-подобный белок, который взаимодействует с рецепторами ПТГ. В настоящее время известны четыре формы циркулирующего паратгормон-подобного белка. Считается, что содержание паратгормон-подобного белка повышается под влиянием хронической гипокальциемии и недостаточности витамина Д.

Ген, кодирующий биосинтез паратгормон-подобного белка, находится на хромосоме 12. Он экспрессируется в плаценте, и образующийся в ней паратгормон-подобный белок контролирует транс-

порт не только кальция и фосфора к плоду через плаценту, но и кальция из крови в грудное молоко в период лактации.

Регуляция секреции ПТГ происходит с помощью кальций-чувствительных рецепторов (CaSR) на поверхности паратиреоидных клеток и носит пульсирующий характер: в течение короткого времени через ионизированный Ca^{2+} , а при длительной стимуляции совместно с витамином D. Ген CaSR локализуется на хромосоме 3. Инактивация данного гена может быть причиной гиперпаратиреоза новорожденных. Доказано, что секреция паратгормона имеет двойной характер: базальный и пульсовый, который выделяется каждые 20 минут и составляет 25 % от общего количества выделяемого гормона. Секреция ПТГ подвержена колебаниям на протяжении суток.

При рождении ПЩЖ хорошо развиты, функционально активны, но при достаточном транспланцетарном транспорте кальция секреция ПТГ понижена. Увеличение концентраций ПТГ в сыворотке крови новорожденного в ранний адаптационный период происходит одновременно со снижением концентрации Ca^{2+} . Нормальный или повышенный уровень ПТГ у здоровых новорожденных устанавливается через 2–3 дня.

Основная функция ПТГ заключается в поддержании нормального уровня ионизированного кальция в крови. В костной ткани ПТГ способствует пролиферации предшественников остеокластов и остеобластов. Влияние ПТГ на костную ткань зависит от уровня СТГ и ИФР-1. Воздействие ПТГ на костную ткань происходит через активирование цАМФ-зависимых протеинкиназ. В костной ткани рецепторы к ПТГ располагаются только на остеоцитах и остеобластах. При связывании ПТГ с остеобластами они начинают усиленно синтезировать инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР1) и различные цитокины. Эти вещества влияют на остеокласты, стимулируя их метаболическую активность. Остеокласты синтезируют протеиназы, такие как щелочная фосфатаза и коллагеназа, которые влияют на распад костного матрикса. В результате мобилизуются Ca^{2+} и фосфаты во внеклеточную жидкость. С этим его действием связано повышение содержания кальция в крови. Воздействие ПТГ на костную ткань происходит только в присутствии витамина D3 (холекальциферола).

Действие ПТГ на костную ткань осуществляется в две фазы: ранняя — усиливается активность остеокластов и мобилизация кальция из кости и нормализация его уровня во внеклеточной жидкости; поздняя фаза — наряду с синтезом белка, резорбцией кости наблю-

даются процессы образования ее новых клеток и повышение синтеза ферментов, участвующих в процессах резорбции кости. В результате гиперпродукции паратгормона отмечается деминерализация костной ткани, деструкция матрикса.

В почках ПТГ, как и витамин D, усиливает реабсорбцию Ca^{2+} в дистальных отделах канальцев, тем самым снижая его выведение с мочой и повышая его уровень в крови. Механизм действия ПТГ на фосфаты в почечных канальцах прямо противоположен влиянию витамина D. Первый подавляет реабсорбцию фосфата в нефронах, напротив, витамин D усиливает его реабсорбцию. Фосфатурический эффект паратгормона препятствует отложению фосфата кальция в мягких тканях.

Активируя метаболиты витамина D, ПТГ усиливает всасывание Ca^{2+} в желудочно-кишечном тракте.

Наряду с ПТГ в поддержании фосфорно-кальциевого гомеостаза принимают участие кальцитонин (КТ), витамин D и другие гормоны: глюкокортикоиды, гормон роста, тиреоидные гормоны, глюкагон, половые гормоны.

Ведущими всей многокомпонентной системы регуляции фосфорно-кальциевого гомеостаза являются паратгормон, витамин D и кальцитонин. При нарушении гомеостаза Ca^{2+} и P действие перечисленных веществ на клетки-мишени различных органов (кости, желудочно-кишечный тракт, почки, печень) способствует быстрому восстановлению оптимального уровня Ca^{2+} вне и внутри клеток организма. Гипокальциемия немедленно активирует синтез паратиреоидного гормона, который усиливает выделение Ca^{2+} из костной ткани в кровь, а также экскрецию P почками в результате уменьшения его реабсорбции в почечных канальцах. Таким образом, сохраняется нормальное соотношение между Ca^{2+} и P.

Гомеостатическое действие витамина D и его активных метаболитов как регуляторов Ca^{2+} направлено на восстановление сниженного уровня Ca^{2+} в крови и реализуется медленнее по сравнению с ПТГ. В организме путем сложных превращений в печени и почках витамин D преобразуется в более активные метаболиты, способные регулировать всасывание солей Ca^{2+} и P в тонком кишечнике, реабсорбцию в почках и отложение их в костях. Важным гомеостатическим эффектом метаболита витамина D₃ – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – является активизация транспорта Ca^{2+} в межклеточную жидкость из желудочно-кишечного тракта путем индукции синтеза энтероцитом Ca^{2+} -

связывающего протеина. В условиях гипокальциемии витамин Д действует на кость аналогично паратгормону: временно увеличивает резорбцию костной ткани, одновременно усиливая всасывание Ca^{2+} из кишечника. После восстановления Ca^{2+} в крови до нормы витамин Д улучшает качество костной ткани: способствует увеличению количества остеобластов, уменьшает кортикальную порозность и резорбцию кости.

Третьим основным регулятором фосфорно-кальциевого обмена является КТ — гормон щитовидной железы, который снижает активность и количество остеокластов. Кальцитонин усиливает отложение Ca^{2+} в костной ткани, ликвидируя все виды остеопороза.

4.1. Гипопаратиреоз

Развитие гипопаратиреоза связано с недостаточностью секреции ПТГ, снижением реабсорбции кальция в почечных канальцах, уменьшением абсорбции кальция в кишечнике, что приводит к гипокальциемии.

Этиология и патогенез

Гипопаратиреоз у новорожденных детей может быть:

а) генетический изолированный гипопаратиреоз, сопровождающийся патологической секрецией ПТГ:

- ✓ Аутосомно-доминантная гипокальциемия с гиперкальциурией 1 типа (HYPOС1-ADH1)/синдром Барттера 5 типа.

- ✓ Аутосомно-доминантная гипокальциемия с гиперкальциурией 2 типа (HYPOС1-ADH2).

- ✓ Семейный изолированный гипопаратиреоз (аутосомно-рецессивный, Х-сцепленный).

б) обусловленный нарушением развития околощитовидных желез (агенезом, дисгенезом околощитовидных желез) или затрагивающий продукцию ПТГ:

- ✓ Вследствие наследственного поражения в рамках генетических синдромов, ассоциированных с гипопаратиреозом (такие как Ди Джорджи 1 и 2 типа, CHARGE, Кенни–Каффи 1 и 2 типа, Санъяд–Сакати, HDR и др.) [*TBX1*, *NEBL*, *GATA3*, *TBSE*, *FAM111A*, *CHD7*, *SEMA3E*].

- ✓ Вследствие нарушений митохондриального генома.

- ✓ Вследствие изолированного повреждения генов, ответственных за развитие ОЩЖ [*PTH*, *GCM2*, *SOX3*].

в) как аутоиммунное поражение, изолированное или в составе аутоиммунного полиэндокринного синдрома;

г) транзиторные формы.

Аутосомно-доминантная гипокальциемия

Аутосомно-доминантная гипокальциемия (АДГ) 1 типа характеризуется активирующей мутацией в гене *CASR*. *CaSR* становятся сверхчувствительными к сывороточным концентрациям кальция, а синтез и секреция ПТГ подавляются, несмотря на нормокальциемию. Таким образом, возникает функциональный гипопаратиреоз. АДГ 2 типа возникает при наличии активирующей мутации в гене *GN11* (guanine nucleotide-binding protein alpha 11). *GN11* кодирует альфа-субъединицу G-белка G11, который является ключевым медиатором *CaSR*-опосредованного сигнального пути. Мутация в *GN11* приводит к избыточному подавлению секреции ПТГ даже при гипокальциемии. У пациентов с АДГ развивается умеренная гипокальциемия, тяжелая гипокальциемия может возникнуть в условиях стресса. Почечная реабсорбция кальция при АДГ 1 типа снижена вследствие мутации *CaSR* в почках; у таких пациентов развивается гиперкальциурия. Почечная реабсорбция кальция при АДГ 2 типа не страдает.

Одним из редких вариантов манифестации АДГ является синдром Барттера с гипокальциемией. Он характеризуется гипокальциемией, гипомagneмией и гипопаратиреозом, а также признаками дисфункции петли Генле (полиурией, гипокалиемическим алкалозом, повышением концентрации ренина и альдостерона в плазме, низким АД и резистентностью сосудов к ангиотензину II). Причиной развития синдрома является мутация в локусе 3q21.1, отвечающем за *CaSR*.

Семейный изолированный гипопаратиреоз при аутосомно-рецессивном типе наследования описан у новорожденных, родители которых находились в кровном родстве. В литературе описано несколько редких мутаций в гене *PTH*, нарушающих его синтез и секрецию. Например, аутосомно-доминантная мутация в сигнальной последовательности препроПТГ нарушает нормальный процессинг молекулы и, следовательно, образование ПТГ. Также описаны семьи с изолированным гипопаратиреозом, обусловленным аутосомно-рецессивной мутацией в гене *PTH*. Доказано, что семейные формы гипопаратиреоза связаны не только с мутацией гена препаратгормона, но и мутациями гена Ca^{2+} -чувствительного рецептора. Мутации гена Ca^{2+} -чувствительного рецептора, которые приводят к снижению ответу на нормальный и низкий уровень ионизированного кальция крови, явля-

ются активирующими. Активирующие мутации гена Ca^{2+} - чувствительного рецептора могут быть причиной семейной гиперкальциурической гипокальциемии.

Врожденная дисгенезия паращитовидных желез чаще всего имеет место при **синдроме Ди Джорджи**. Аплазия или дисплазия паращитовидных желез, дисплазия тимуса при данном синдроме обусловлены нарушениями эмбриогенеза третьего и четвертого глоточных карманов. Установлено, что данный синдром относится к заболеваниям аутосомно-доминантного типа наследования и обусловлен несбалансированной транслокацией, делецией или микроделецией хромосомы 22. Больные обычно погибают в раннем детстве. Тетания у новорожденных часто сочетается с тяжелыми инфекционными заболеваниями в связи с выраженными нарушениями клеточного иммунитета вследствие отсутствия тимуса. При данном синдроме часто имеют место врожденные уродства: нарушения развития рта, носа, ушей, врожденные пороки аорты, сердца. Больные рано умирают от инфекций или сердечной недостаточности.

Синдром Саньяд–Сакати и синдром Кенни–Каффи 1 типа

Синдром Саньяд–Сакати (синдром HRD, hypoparathyroidism/retardation/dysmorphism) известен также как акроцефалополисиндактилия III типа. Этот синдром вызван дефектом гена 1q.42-q.43. Синдром характеризуется внутриутробной задержкой роста, микроцефалией. Лицо вытянутое, узкое, глаза глубоко посажены, нос клювовидный, уши большие и висящие, губы тонкие, переносица плоская, микрогнатия, длинный фильтр. Задержка умственного развития легкая или умеренно выражена. Кроме того, при синдроме Саньяда–Сакати нарушается развитие костной системы: деформации рук и ног, короткие пальцы (брахидактилия), полидактилия, слабо-развитость костей голени и аномалии бедренных костей. Дети рождаются с врожденными пороками сердца и глаз. У некоторых выявляли дефекты формирования сосудов (извилистость сосудов сетчатки, верхней брыжеечной артерии), помутнение роговицы. Хотя синдром Саньяда – Сакати имеет один и тот же локус с аутосомно-рецессивной формой синдрома Кенни–Каффи, пациенты при последнем отличаются нормальным интеллектом и не имеют особенностей в строении скелета. Синдром Саньяд–Сакати чаще всего встречается у людей с арабскими корнями. У пациентов с синдромом Кенни–Каффи помимо описанных нарушений также наблюдаются

остеосклероз и иммунодефицит. Оба заболевания являются следствием мутации в гене тубулин-специфичного шаперона E (TBCE) в локусе, который кодирует белок, отвечающий за связывание тубулина.

Синдром Кенни–Каффи 2 типа

Синдром Кенни–Каффи 2 типа — генетическое заболевание, поражающее преимущественно скелет, глаза, часто встречаются различные патологии органов головы и шеи. Одним из частых проявлений заболевания (встречается у 30–79 % пациентов) является гипопаратиреоз. Заболевание проявляется частыми гипокальциемиями, а его непосредственной причиной являются различные мутации в гене *FAM111A* (family with sequence similarity 111 member A). Наследование синдрома аутосомно-доминантное.

Митохондриальные заболевания

Гипопаратиреоз является компонентом многих митохондриальных заболеваний, возникающих вследствие делеций в митохондриальной ДНК. Ниже приводится краткое описание некоторых митохондриальных заболеваний, сопровождающихся гипопаратиреозом.

При *синдроме Кирнса–Сейра* гипопаратиреоз сочетается с пигментным ретинитом, офтальмоплегией, атаксией, миопатией, атрио-вентрикулярной блокадой.

MELAS синдром — сочетание митохондриальной миопатии, энцефалопатии, лактат-ацидоза и инсультоподобных эпизодов. Возникает вследствие точечной мутации в митохондриальной тРНК и наследуется по материнской линии. Чаще всего манифестирует в детстве после относительно благополучного периода раннего развития.

Дефицит митохондриального трифункционального белка (MTPDS) — нарушение окисления жирных кислот, манифестирующее неклеточной гипогликемией и сопровождающееся кардиомиопатией, дисфункцией печени, скелетной миопатией и задержками в развитии. В некоторых случаях у матерей детей с MTPDS в ходе беременности отмечался эпизод острого печеночного повреждения.

Гипопаратиреоз аутоиммунного генеза обычно сочетается с различными аутоиммунными заболеваниями. Из многих аутоиммунных полиэндокринных синдромов (АПС) аутоиммунный гипопаратиреоз у новорожденных и детей раннего возраста развивается только в составе АПС типа 1 и является одним из основных его компонентов (гипопаратиреоз, недостаточность коры надпочечников, кожно-слизистый кандидомикоз). Синдром имеет аутосомно-рецессивный

тип наследования. Ген картирован на хромосоме 21, первыми признаками являются кандидоз, гипокальциемия, гиперфосфатемия, могут проявляться с периода новорожденности, другие симптомы — в первые годы жизни. Аутоантитела к ПТГ обнаруживаются в 30 % случаев.

Псевдогипопаратиреоз типа 1-а (наследственная остеодистрофия Олбрайта) — аутосомно-доминантный тип наследования, мутация гена на хромосоме 20. В патогенезе имеет значение дефект белка Gsa посредника между рецепторами к ПТГ и цАМФ, в результате уменьшается реакция клеток-мишеней на ПТГ. Часто сочетается с другими врожденными аномалиями (короткие пястные кости и костные наросты в виде шпор, лунообразное лицо, крылоподобные складки на шее). Имеет место гипокальциемия с рождения, а также повышенное содержание фосфора в крови вследствие усиленной реабсорбции фосфатов почечными канальцами из-за их ареактивности к паратиреоидному гормону.

Транзиторный гипопаратиреоз встречается в периоде новорожденности у недоношенных, чаще у детей с постгипоксической энцефалопатией, у детей от матерей с гипопаратиреозом, с сахарным диабетом, у детей с врожденной гипомагниемией. В последнем случае имеет место изолированная недостаточность всасывания солей магния, необходимых для нормальной секреции паратгормона, что приводит к гипокальциемии. Имеется связь с дефицитом витамина Д у матерей на последних сроках беременности. Причиной транзиторного гипопаратиреоза является дефицит ПТГ и выбросы в кровь КТ и кортизола, которые подавляют резорбцию костной ткани и препятствуют поступлению кальция в кровь. Неонатальная гипокальциемия может усугубиться искусственной вентиляцией легких, переливанием компонентов крови с цитратом, инфузией бикарбоната натрия.

Часто у женщин гиперпаратиреоз не был диагностирован, так как, вероятнее всего, протекал в легкой или скрытой форме, и только наличие тетании у новорожденного вызывала необходимость обследовать мать. У новорожденного в ответ на повышенный уровень ПТГ и Са в сыворотке крови матери угнетается функция околощитовидных желез.

Клинические симптомы транзиторного гипопаратиреоза: гипервозбудимость, мышечные подергивания, гиперрефлексия, пронзительный крик, может быть ларингоспазм, склонность к рвоте. Положительные

симптомы Хвостека, Труссо. Клинические проявления обычно возникают при снижении ионизированного кальция в крови у доношенных новорожденных ниже 0,75 ммоль/л, у недоношенных – ниже 0,62 ммоль/л. Электрокардиографический признак гипокальциемии – соотношение QT/VRR меньше 0,4. У недоношенных и больных новорожденных послеродовая гипокальциемия может усиливаться из-за недостаточного или неадекватного питания.

Клиника

В клинической практике гипопаратиреоза главными являются симптомы гипокальциемии: повышение нервно-мышечной возбудимости, приводящей к тетании. У новорожденных наиболее частым проявлением тетании являются карпопедальный спазм, ларингоспазм. У новорожденных гипокальциемия может иметь скрытое течение. При тщательном объективном осмотре можно обратить внимание на сухую кожу, экземоподобные высыпания, ломкость волос, тремор подбородка, подергивание век, мышечные подергивания, клонус стоп. Судороги мышц лица могут сопровождаться тризмом. Дети обычно капризны, возбудимы, отмечается тахикардия. Сухожильные рефлексы повышены, возможна инспираторная одышка, мышечная гипотония, приступы апноэ, бронхоспазм, может быть ларингоспазм (который является серьезной угрозой для жизни), гиперестезия. Скрытую, или латентную, тетанию позволяют выявить такие симптомы, как *симптом Труссо* (судорога мышц кисти в виде симптома «руки акушера» через 2–3 минуты после пережатия плеча жгутом или манжеткой тонометра), *симптом Хвостека* (судорога лицевых мышц при постукивании в месте выхода лицевого нерва перед наружным слуховым проходом). Различают три степени ответа:

1-я степень – сокращение мышц угла рта,

2-я степень – сокращение мышц угла рта и крыльев носа,

3-я степень – сокращение всех мышц половины лица, иннервируемых лицевым нервом.

Симптом Эрба – усиливается реакция на раздражение гальваническим током. *Синдром Вейса* – сокращение круговой мышцы орбиты и лобной мышцы при поколачивании по наружному краю глазницы. Гипокальциемия может вызвать усиленную нервно-мышечную возбудимость кишечника, что проявляется жидким стулом, вздутием кишечника.

На ЭКГ признаки гипокальциемии характеризуются удлинением интервала QT и неспецифическим изменением зубца T. Со стороны

глаз характерно развитие катаракты, отложение кальция в переднем и заднем отделах глазного яблока. Может быть отек дисков зрительных нервов.

Для гипопаратиреоза характерна триада: гипокальциемия, гиперфосфатемия и гипокальциурия. Проба Сулковича будет отрицательной (отсутствие кальциурии).

Диагностика

В диагностике наряду с объективным статусом необходим анамнез (наличие приступов судорог у родственников, особенно у матери). Обязательно определение общего и ионизированного кальция в сыворотке крови (табл. 4.1.1). Биологически активным является ионизированный кальций. В случае ацидоза (почечная недостаточность) фракция ионизированного кальция остается нормальной и снижается только при коррекции ацидоза инфузией бикарбоната натрия. Необходимы следующие мероприятия: определение P в сыворотке крови, исследование уровня Ca^{2+} и P в моче; биохимический анализ крови с определением общего белка, Na, K, Mg, глюкозы, креатинина, щелочной фосфатазы, pH крови, ЭКГ, исследование уровней ПТГ, метаболитов витамина D; рентгенография и денситометрия костей; неврологический статус (интенсивность сухожильных рефлексов, появление патологических рефлексов); исследование функции почек и ЖКТ.

Таблица 4.1.1

Уровень кальция в сыворотке крови, ммоль/л

Новорожденные	Общий кальций	Ионизированный кальций
Доношенные	2,00–2,85	0,78–0,87
Недоношенные	1,75	0,62–0,75

Если возможность определить ионизированный кальций отсутствует, то используется формула Мак-Лина и Гастингса в модификации Пейна с соавт.:

$$Ca^{2+} = Ca - (0,025 * A) + 1,$$

где Ca^{2+} — ионизированный кальций, ммоль/л; Ca — общий кальций, ммоль/л; A — концентрация альбумина, г/л.

На ЭКГ — удлинение интервала QT и фрагмента ST. Зубец T в виде пика или инверсии QT/VRR меньше 0,4.

Сопоставление уровней кальция и ПТГ имеет важное диагностическое значение. Снижение ПТГ и кальция в сыворотке крови свидетель-

ствуется о нарушении функции околощитовидных желез. На Rg-граммах остеопению можно диагностировать только при потере 30–50 % костной массы. Параклинические данные имеют большое значение в дифференциальной диагностике.

При врожденном гипопаратиреозе снижение содержания Ca^{2+} в сыворотке крови более выражено, чем при транзиторных неонатальных формах, кроме того, при транзиторных неонатальных вариантах уровень P нормальный, уровень ПТГ может быть пониженным, но может быть и нормальным. При гиповитаминозе Д гипокальциемия сочетается не только с повышенным уровнем паратгормона, но и гипофосфатемией и увеличением содержания щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Причиной гипокальциемии может быть не только дефицит витамина Д, но и врожденные нарушения его метаболизма: нарушение гидроксилирования в печени (недостаток 25-гидроксилазы) или в почках (1- α -гидроксилазы). При тяжелом дефиците витамина Д даже повышенный уровень ПТГ не может устранить гипокальциемию, развивается остеомалация, гипофосфатемия плюс гипокальциемия, синдром тетании при органических заболеваниях ЦНС и нейроинфекциях не сопровождается нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и щелочно-кислотного равновесия.

Лечение

В лечении используются препараты кальция, витамин Д и его аналоги. В случаях тетании препараты кальция вводятся внутривенно струйно медленно из расчета 0,1 мл 10 % раствора кальция хлорида на 1 кг массы тела или 0,3 мл 10 % глюконата кальция на 1 кг массы тела под контролем пульса (появление брадикардии служит критерием прекращения введения). Введение глюконата кальция не вызывает раздражения сосудистой стенки и некроза при случайном его попадании в околососудистые ткани. В 1 мл 10 % глюконата кальция содержится 9 мг кальция, а в 1 мл 10 % кальция хлорида — 36 мг кальция. Препараты Са вводятся в изотоническом растворе натрия или 5% растворе глюкозы. Если для введения используется катетеризация центральных вен, введение внутривенно можно повторять каждые 5–6 часов под контролем содержания кальция в сыворотке крови. При клинической симптоматике используется 10 % раствор глюконата кальция в дозе 1–2 мл на 1 кг массы тела (т. е. 9–18 мг на 1 кг массы тела). В дальнейшем препараты кальция назначают внутрь в суточной дозе для новорожденных – 75 мг на 1 кг массы тела (1,5 ч. л. 10 % глю-

коната кальция), на первом году жизни – 50–55 мг на 1 кг массы тела. Считается, что максимальное поступление кальция в кровь отмечено при приеме 10 % хлорида кальция и глюконата кальция в виде раствора.

При гипопаратиреозе одновременно назначают препараты витамина Д. Наилучшим препаратом считается кальцитриол — аналог активного метаболита витамина Д – 1,25(ОН)₂Д₃. Эффект наступает через 1–2 суток и продолжается 2–3 суток. Кальцитриол назначают в дозе 0,25–0,5–1 мкг/сут в 2–3 приема до тех пор, пока уровень кальция в сыворотке крови не достигнет нижней границы нормы, а уровень фосфора – верхней границы нормы. В домашних условиях можно ориентироваться на пробу Сулковича, которую повторяют не реже 1 раза в неделю. При отрицательной пробе дозу витамина Д повышают, а в случае ++ или +++ (гиперкальциурия) доза витамина Д снижается. После достижения нормального уровня кальция в сыворотке крови доза препаратов кальция для приема внутрь снижается. Доза препаратов кальция и витамина Д корректируется уровнем Са²⁺ и Р в крови.

В группу риска по *гипопаратиреозу* относятся следующие дети:

- а) недоношенные, маловесные дети;
- б) с признаками морфофункциональной незрелости;
- в) с судорожным синдромом;
- г) со сниженной двигательной активностью (длительная иммобилизация);
- д) с отягощенной наследственностью по нарушению фосфорно-кальциевого обмена;
- е) получающие с рождения неадаптированные молочные смеси.

4.2. Гиперпаратиреоз (врожденный, транзиторный)

Гиперпаратиреоз – заболевание, развитие которого обусловлено избыточной секрецией паратгормона, в результате чего повышается содержание кальция в сыворотке крови. Гиперкальциемия у детей встречается редко.

Гиперкальциемия диагностируется при стойком повышении уровня кальция выше 3,0 ммоль/л у доношенных новорожденных и у недоношенных более 2,5 ммоль/л. Клинически выраженная гиперкальциемия может сопровождаться изменениями со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, запоры, вялое сосание, болевой синдром, панкреатит, язвенные дефекты), со стороны ЦНС (вялость, сонливость, кома,

снижение тонуса мышц), со стороны сердечно-сосудистой системы (повышение АД, депрессия QT, аритмии) и почек (нефролитиаз, полиурия, ОПП, гипернатриемия).

Первичный гиперпаратиреоз обусловлен аденомой или гиперплазией всех околощитовидных желез. У взрослых причиной чаще является аденома или карцинома, у детей – гиперплазия. Гиперпаратиреоз очень часто сочетается с наследственными синдромами: МЭН-I, синдромом гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти, а также с синдромом семейного изолированного гиперпаратиреоза и семейной гипокальциурической гиперкальциемией. Первичный гиперпаратиреоз может быть компонентом МЭН типа II-а. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, могут быть спорадические случаи.

Патогенез – нарушение механизма подавления секреции паратгормона в ответ на гиперкальциемию. Избыток ПТГ активирует остеокласты и стимулирует синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках. В результате усиливается резорбция костной ткани и всасывание Са в кишечнике. При рождении отмечается резко повышенный уровень кальция (больше 3,7 ммоль/л), уровень Р снижен (0,6 ммоль/л). Уровни ПТГ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ повышены. Внешне дети здоровы. Характерны признаки субпериостальной резорбции и деминерализации костей, могут быть переломы. Характерен нефрокальциноз. Отмечаются множественные стигмы дизэмбриогенеза, выражен кифоз, узкая запавшая грудина.

Тяжелый гиперпаратиреоз новорожденных (синоним – гомозиготная гипокальциурическая гиперкальциемия) наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Чаще всего поражаются дети, больные семейной доброкачественной гиперкальциемией. Тяжелый гиперпаратиреоз новорожденных проявляется угрожающей жизни гиперкальциемией и требует неотложных мероприятий. В клинической картине наблюдаются аномалии скелета (деформация черепа, грудной клетки), вынужденное положение в постели, мышечная гипотония, снижение сухожильных рефлексов, склонность к брадикардии, на ЭКГ — укорочение интервала ST, отмечается задержка физического и умственного развития. Биохимические признаки: значительное снижение экскреции кальция, выраженная гиперкальциемия, значительное повышение уровня ПТГ. Прогноз обычно неблагоприятный. Лечение хирургическое: паратиреоидэктомия с последующим лечением препаратами витамина Д и кальция.

Транзиторный неонатальный гиперпаратиреоз развивается у новорожденных от матерей с гипопаратиреозом. Гипопаратиреоз у матери с характерной гипокальциемией является стимулом к гиперпродукции данного гормона у плода. Паращитовидные железы при этом бывают увеличены в размерах. Дети, как правило, имеют низкую массу тела, гиперкальциемия носит транзиторный характер, выражена меньше, чем при первичном гиперпаратиреозе. Гипофосфатемия, снижение концентрации щелочной фосфатазы и повышение уровня паратгормона верифицируют данный диагноз. Специального лечения данная форма гиперпаратиреоза не требует.

Синдром Вильямса (синоним — идиопатическая гиперкальциемия новорожденных).

Этиология и патогенез. Чаще всего синдром Вильямса развивается при мутации гена эластина на *7q11.23*. Эти мутации являются причиной сосудистых аномалий и дефектов соединительной ткани. Патогенез гиперкальциемии при данном синдроме обусловлен высокой чувствительностью тканей-мишеней к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Клиническая картина: лицо эльфа, надклапанный стеноз аорты и стеноз периферических ветвей легочной артерии, задержка психического развития. Гиперкальциемия исчезает после первого года жизни. Усиливается при добавлении к пище витамина Д. Уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в сыворотке повышен, уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ нормальный.

Лечение. Ограничение потребления кальция, отмена витамина Д. При тяжелой гиперкальциемии назначают глюкокортикоиды. Периодически определяют уровень кальция в сыворотке крови с целью коррекции терапевтических мероприятий.

Семейная доброкачественная гиперкальциемия (синоним — гетерозиготная гипокальциурическая гиперкальциемия).

Этиология и патогенез. Редкое семейное заболевание. Тип наследования аутосомно-доминантный. В основе лежат мутации гена рецептора Ca^{2+} на паратироцитах и клетках почечных канальцев. Мутантные рецепторы связывают Ca^{2+} хуже, чем нормальные, поэтому клетки-носители мутантных рецепторов реагируют на их сигнал так, как будто концентрация кальция в сыворотке понижена. В результате в паращитовидных железах выделяется повышенное количество ПТГ, а в почках усиливается реабсорбция кальция.

Клинически дети выглядят здоровыми, и заболевание верифицируется при случайном обследовании. В случае, если у родственников

ребенка обнаружена бессимптомная гиперкальциемия, проводится целенаправленное обследование.

Лабораторная диагностика: гиперкальциемия, суточная экскреция Ca^{2+} меньше 1,5 ммоль/л и не соответствует уровню Ca^{2+} в сыворотке. Уровень Mg в сыворотке повышен. Уровень P может быть нормальным, пониженным или повышенным. Уровень ПТГ нормальный или слегка повышен (табл. 4.2.1). Прогноз благоприятный.

Таблица 4.2.1

Лабораторная диагностика гиперкальциемии у новорожденных детей

Клинический вариант	Лабораторные параметры			
	Фосфор в сыворотке крови	$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	ПТГ ₁₋₈₄	Кальций в моче
Первичный гиперпаратиреоз	В норме или понижен	Повышен	Повышен	В норме или повышен
Гипертиреоз новорожденных	В норме, повышен или понижен	В норме	Повышен или в норме	Понижен
Идиопатическая гиперкальциемия новорожденных (синдром Вильямса)	В норме	В норме или повышен	В норме	Повышен
Семейная доброкачественная гиперкальциемия	В норме, понижен или повышен	В норме	В норме или повышен	Понижен
Гипервитаминоз Д	–	В норме, повышен	Понижен	Высокий

Лечение не требуется. При первичном гиперпаратиреозе, так же, как и при тяжелом гиперпаратиреозе новорожденных, показано хирургическое лечение.

В каждом случае гиперкальциемии, вызванной гиперпаратиреозом, необходимо исключить гиперкальциемию, обусловленную гипервитаминозом Д. В организме накапливается $25(\text{OH})\text{D}_3$, усилено всасывание кальция, имеет место кальциурия. Помогает в диагностике анамнез (употребление избыточного количества витамина Д). Помимо транзиторной гиперкальциемии отмечаются остеосклероз, дегидратация, подъем температуры, жажда, анорексия, увеличение печени, могут быть нарушения в почках, остеопатии.

Контрольные вопросы и задания к главе 4

1. Каковы особенности влияния ПТГ на фосфорно-кальциевый обмен?
2. Каково влияние витамина Д на гемостаз Са?
3. В чем заключается роль кальцитонина в минеральном обмене?
4. Какие формы гипопаратиреоза могут иметь место в период новорожденности?
5. Назовите основные составляющие АПС типа 1.
6. Какова клиническая характеристика синдрома Ди Джорджи?
7. Какие симптомы скрытой тетании вы знаете?
8. Каков план обследования новорожденного с выраженной гипокальциемией?
9. Назовите другие причины гипокальциемии, кроме гипопаратиреоза.
10. Назовите критерии гипокальциемии у новорожденных.
11. Каковы параклинические характеристики гипопаратиреоза?
12. Назовите причины транзиторного гипопаратиреоза.
13. Какова лечебная тактика при тетании в результате гипопаратиреоза?
14. Назовите особенности ЭКГ при гипопаратиреозе.
15. Гормоны каких эндокринных желез обеспечивают гомеостаз кальция?
16. Какие гормоны (помимо ПТГ, кальцитонина и метаболитов витамина Д) принимают участие в регуляции обмена кальция?
17. Какие значения уровня кальция у новорожденных детей считаются гиперкальциемией?
18. Какова этиология гиперкальциемии у новорожденных?
19. Назовите биохимические признаки первичного гиперпаратиреоза.
20. Назовите клинические симптомы тяжелого гиперпаратиреоза новорожденных.
21. Назовите причины гиперкальциемии.

ГЛАВА 5

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

5.1. Врожденная дисфункция коры надпочечников

Этиология

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – группа заболеваний, основой которых является дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. ВДКН имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. В основе ферментативных нарушений лежат дефекты генов, кодирующих тот или иной фермент стероидного биосинтеза. Общим в патогенезе клинических форм ВДКН является снижение синтеза кортизола, в результате чего возникает гиперпродукция АКТГ и, как следствие, развивается гиперплазия коры надпочечников, накопление метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза.

Клинические формы заболевания гетерогенны и обусловлены двумя факторами:

- 1) дефицитом стероидов, секретируемых после ферментативного блока;
- 2) биологическим эффектом повышенного количества стероидов, синтез которых не нарушен.

В настоящее время выделяют семь вариантов ВДКН:

- 1) дефект стероидогенного острого регуляторного белка (StAR-протеина);
- 2) дефицит 20,22-десмолазы (CYP11A1);
- 3) дефицит 17- α -гидроксилазы/17,20-лиазы (CYP17A1);
- 4) дефицит 3- β -гидроксистероиддегидрогеназы (3- β -ГСД);
- 5) дефицит 21-гидроксилазы (CYP21A2) — более 90 % случаев;
- 6) дефицит 11- β -гидроксилазы (CYP11B1), второе место по частоте встречаемости;
- 7) дефицит цитохрома P450 оксидоредуктазы (POR).

Большинство ферментов, участвующих в стероидогенезе, являются членами цитохром P450-зависимой группы оксидаз. Согласно современной номенклатуре, ферменты обозначаются аббревиатурой

CYP, затем следует цифра, указывающая порядковый номер углерода в структуре стероида, где идет данная энзимная реакция (по сути семейство), далее следует буква, которая обозначает подсемейство и, наконец, изоформа, которая также обозначается арабскими цифрами. Гены, кодирующие все ферменты, связанные с цитохромом P450, обозначаются курсивной аббревиатурой *CYP*.

Стероидогенез

Для понимания патогенеза ВДКН необходимо вспомнить этапы биосинтеза стероидных гормонов. Общим субстратом для биосинтеза всех стероидных гормонов является холестерин. Транспортировка холестерина на внутреннюю мембрану клеточной митохондрии осуществляется стероидогенным острым регуляторным протеином (StAR-протеином). Именно этот белок осуществляет включение процессов стероидогенеза. Как только холестерин достигает митохондриальной мембраны, StAR- протеин регулирует его доставку к внутренней стороне, где он становится субстратом для фермента расщепления боковой цепи холестерина (20, 22-десмолаза). Таким образом, дефект протеина ведет к полному нарушению синтеза всех стероидных гормонов не только в надпочечниках, но и в гонадах. В настоящее время известны и другие пептиды, участвующие в транспорте холестерина, однако они, в отличие от StAR-протеина, не имеют зависимости от АКТГ-стимуляции, поэтому, по-видимому, не приводят к быстрой активации процессов стероидогенеза. Плохо начинать предложение с цифр, нужно перестроить, вставить любое слово. Фермент 20,22-десмолаза осуществляет превращение холестерина в прегненолон, который является предшественником всех стероидных гормонов.

Для **синтеза минералокортикоидов** в клубочковой зоне надпочечников прегненолон превращается в прогестерон под влиянием 3- β -гидроксистероиддегидрогеназы(3- β -ГСД). Прогестерон под воздействием фермента 21-гидроксилазы переходит в дезоксикортикостерон, имеющего умеренную минералокортикоидную активность. Синтез основного минералокортикоида – альдостерона – осуществляется путем превращения дезоксикортикостерона под воздействием 11- β -гидроксилазы в кортикостерон. Последний подвергается при помощи альдостеронсинтазы 18-гидроксилированию и 18-оксилированию с образованием альдостерона.

Для **синтеза глюкокортикоидов** в пучковой зоне надпочечников прегненолон под действием 17- α -гидроксилазы подвергается превращаясь в 17-гидроксиpregненолон. Затем поэтапно под воздействием

ряда ферментов (3- β -ГСД, 21-гидроксилазы, 11- β -гидроксилазы) образуется кортизол. Ферменты 21-гидроксилаза, 11- β -гидроксилаза, альдостеронсинтаза экспрессируются только в надпочечниках.

Фермент 17- β -гидроксистероиддегидрогеназа (17- β -ГСД), необходимый для конечного этапа биосинтеза половых гормонов, экспрессируется в гонадах. Ферменты 5- α -редуктаза и ароматаза осуществляют свое действие в гонадах и периферических тканях, синтезируя активный метаболит тестостерона — дегидротестостерон — и эстрогены.

На рис. 9 представлена схема биосинтеза стероидных гормонов.

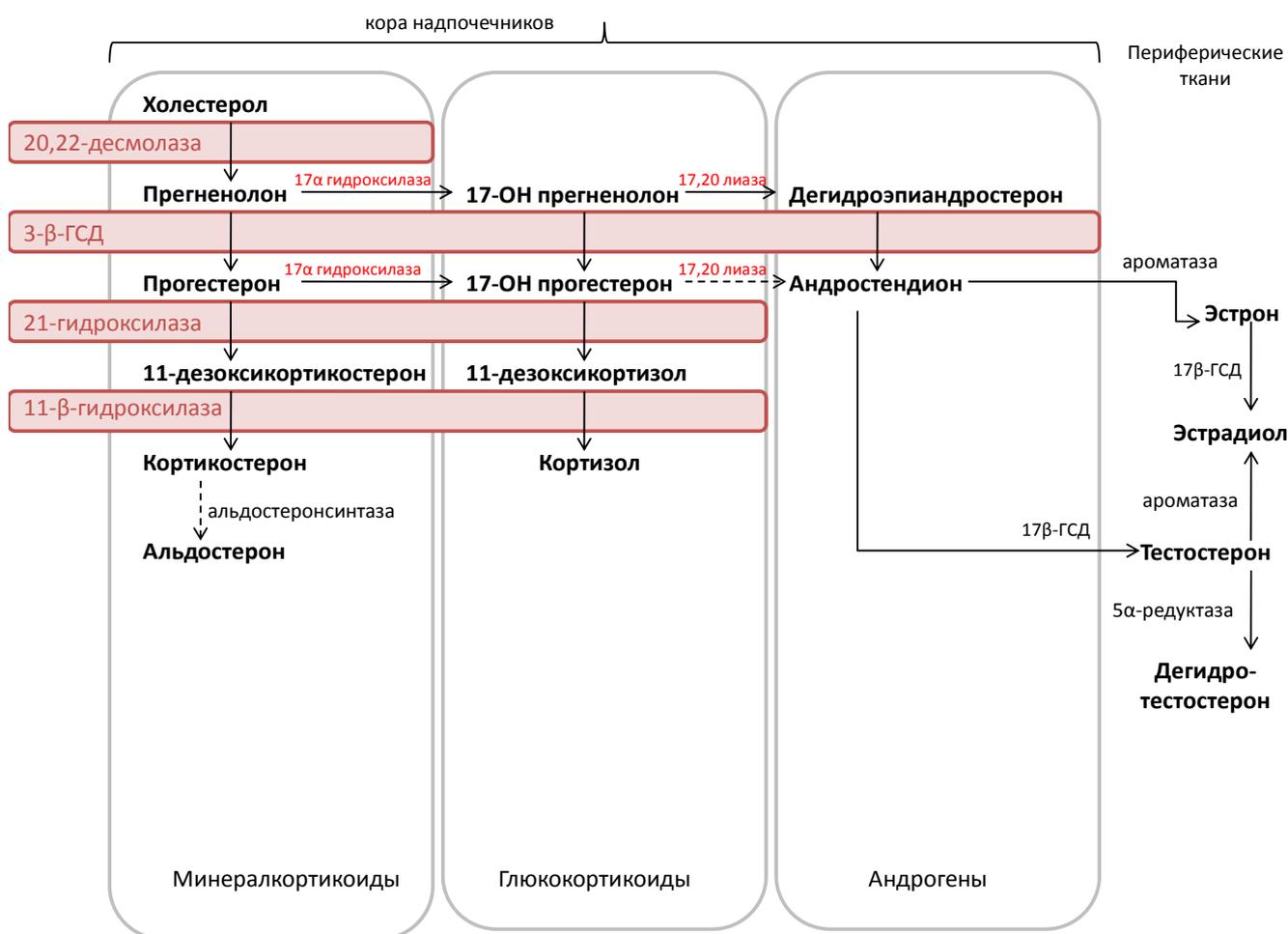


Рис. 9. Схема биосинтеза стероидных гормонов

Для синтеза половых стероидов, в частности андрогенов, в надпочечниках и в гонадах прегненолон и прогестерон подвергаются воздействию 17- α -гидроксилазы/17,20-лиазы. С помощью фермента трансформируются прегненолон в дегидроэпиандростерон, а прогестерон в андростендион, т. е. превращаясь поэтапно из C21-стероидов в C19-стероиды, которые в гонадах превращаются в тестостерон. В

овариальной ткани андрогены подвергаются воздействию фермента ароматазы, превращаясь в эстрогены (эстрадиол, эстрон).

Взаимодействие в системе гипоталамус – гипофиз – надпочечники осуществляются по классическому принципу обратной связи.

Патогенез клинических форм врожденной дисфункции коры надпочечников

Врожденная липоидная гиперплазия надпочечников

Липоидная гиперплазия надпочечников — редкая, но наиболее тяжелая форма ВДКН. Заболевание имеет очень высокую летальность, несмотря на проводимую заместительную терапию кортикостероидными препаратами. В настоящее время показано, что в основе заболевания лежит генетический дефект стероидогенного острого регуляторного протеина (StAR-протеин). Описано более 80 мутаций гена, патология чаще встречается в странах Восточной Азии и у арабов.

StAR-протеин осуществляет перенос холестерина с наружной на внутреннюю мембрану митохондрии, что является первым этапом биосинтеза стероидов. Холестерин, поступая в надпочечники, не может превращаться в прегненолон. В результате все клетки корковой зоны заполнены холестерином и его эфирами, формируется липоидная гиперплазия надпочечников. Дефект StAR-протеина приводит к тотальному нарушению синтеза всех классов стероидов как в надпочечниках, так и в гонадах. Поскольку плацентарный стероидогенез не зависит от StAR, продукция прогестерона плацентой способна поддерживать беременность до необходимого срока.

Согласно двухступенчатой модели патогенеза липоидной гиперплазии надпочечников, дефект StAR-протеина на первых этапах способствует выраженному, но не тотальному поражению стероидной секреции. Сниженный уровень стероидов приводит к увеличению уровня тропных гормонов: АКТГ, ангиотензина-2, лютеинизирующего гормона (ЛГ), что вызывает повышенный захват холестерина клетками надпочечников и гонад. Холестерин разрушает остаточный, независимый от StAR-протеина стероидный синтез (вторая ступень патогенеза). У пациентов с данной формой ВДКН в период новорожденности определяется незначительная секреция стероидов в надпочечниках, однако вскоре секреция падает до нулевых значений и происходит постепенное увеличение надпочечников. Этим обусловлено отсроченное появление клиники надпочечниковой недостаточности (с 3–4 недели жизни или позже).

Нарушение гонадного стероидогенеза у больных с липоидной гиперплазией надпочечников имеет половые отличия. У мальчиков с первых недель эмбрионального развития тестикулы начинают активно синтезировать тестостерон, необходимый для нормальной дифференцировки гениталий по мужскому типу. Синтез холестерина активизируется под влиянием плацентарного хорионического гонадотропина и эмбрионального ЛГ. Поэтому дефект StAR-протеина в гонадах эмбриона мальчика приводит к быстрому накоплению холестерина в клетках Лейдига тестикулов и их разрушению. Синтез тестостерона становится невозможным, дети рождаются с феминным типом наружных гениталий. У мальчиков секреция тестостерона в гонадах не определяется уже с первых дней жизни.

У девочек эмбриональная активность яичника отсутствует, и стероидсекретирующие клетки остаются сохранными. У девочек на фоне постоянной заместительной терапии кортикоидными препаратами в пубертатный период самостоятельно развиваются вторичные половые признаки и могут иметь место менструации. В пубертатный период под воздействием гонадотропинов в фолликулярном аппарате может реализоваться StAR-независимый стероидогенез, достаточный для умеренной продукции эстрогенов.

Дефицит 20,22-десмолазы

Мутации в гене данного фермента – еще более редкая и относительно новая патология по сравнению с липоидной гиперплазией. В литературе впервые патология была описана в 2001 году Tajima T., Fujieda K., Kouda N. et al. Описывался случай девочки с признаками липоидной гиперплазии надпочечников, но с поздней манифестацией и без увеличения надпочечников. Секвенирование гена *StAR* не выявило изменений, после чего исследование гена *CYP11A1*, отвечающего за синтез фермента расщепляющего боковую цепь холестерина (20,22-десмолазы), выявило мутацию.

Дефицит 20,22-десмолазы приводит к блоку синтеза всех трех линий стероидов (минерал-, глюкокортикоидов, андрогенов) в надпочечниках и гонадах. Плацентарный стероидогенез также нарушается, так как плацента представляет собой ткань плода. Из-за дефицита прогестерона и эстрогена, синтезируемых плацентой, беременность, как правило, заканчивается преждевременно. Из-за нарушения синтеза минерал- и глюкокортикоидов повышается уровень АКТГ (способствует гиперпигментации) и активность ренина.

Нарушение гонадного стероидогенеза у мальчиков приводит к формированию наружных гениталий по женскому типу, однако производные мюллерова протока (маточные трубы, матка, верхняя часть влагалища) отсутствуют. У девочек наружные половые органы сформированы правильно.

Таким образом, клинически липоидная гиперплазия и дефицит 20,22-десмолазы идентичны. Отличительная особенность дефицита 20,22-десмолазы по данным визуализации состоит в том, что надпочечники не бывают увеличенными. Окончательным методом дифференциальной диагностики двух вышеупомянутых форм ВДКН является генетическое тестирование.

Дефицит 3-β-гидроксистероиддегидрогеназы

Дефицит 3-β-гидроксистероиддегидрогеназы (3-β-ГСД) — редкая патология с предполагаемой частотой встречаемости менее 1:1000000 живорождений. Информация не читается. Фермент 3-β-ГСД экспрессируется во всех органах, обладающих стероидогенной активностью: коре надпочечников, тестикулах и яичниках, плаценте. Фермент способствует образованию прогестерона из прегненолона и превращению 17-α-прогестерона из 17-α-прегненолона, то есть участвует в биосинтезе стероидов, необходимых для образования минералокортикоидов, глюкокортикоидов и половых стероидов. Существуют изоформы 3-β-ГСД 1 и 2 типа, кодирующиеся различными генами *HSD3B1* и *HSD3B2*. Ген *HSD3B2* активно экспрессируется в надпочечниках и гонадах, тогда как *HSD3B1* экспрессируется в плаценте и периферических тканях. Нарушение функциональности фермента приводит к снижению концентраций альдостерона, кортизола и андростендиона, при этом наблюдается увеличение концентраций Δ5-стероидов (прегненолона, 17-гидроксипрегненолона и дегидроэпиандростерона) (см. рис. 5.1). Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) может превращаться в тестостерон с помощью периферической 3-β-ГСД 1 типа в небольших количествах. Характерно увеличение уровня АКТГ, гиперкалиемия, гипонатриемия, повышение рениновой активности плазмы.

Клинически дефицит 3-β-ГСД будет проявляться надпочечниковой недостаточностью, недоразвитием гениталий у мальчиков, у девочек, как правило, умеренная клиторомегалия. У мальчиков формирование гениталий происходит за счет ДГЭА, но его андрогенная активность недостаточна для полной андрогенизации наружных гени-

талий, поэтому кавернозные тела полового члена недоразвиты, может быть гипоспадия.

Для диагностики дефицита 3- β -ГСД необходимо определение соотношения Δ 4- и Δ 5-стероидов на фоне стимуляции АКТГ. При дефиците 3- β -ГСД будет преобладание Δ 5-стероидов (прегненолона, 17-гидроксипрегненолона и ДГЭА) над Δ 4-стероидами (прогестерон, 17-гидроксипрогестерон и андростендион).

Дефицит 17- α -гидроксилазы/17-, 20-лиазы (CYP17A1)

Частота встречаемости дефицита фермента составляет около 1:1000000 человек в мире, но в некоторых странах (Бразилия, Нидерланды, Турция и др.) частота встречаемости выше. Среди всех форм ВДКН имеет долю около 1%. Фермент экспрессируется геном *CYP17A1*, расположенным на длинном плече хромосомы 10.

Фермент 17- α -гидроксилаза участвует в синтезе глюкокортикоидов и половых стероидов. Фермент присутствует в клетках Лейдига, фолликулах яичников, пучковой и сетчатой зоне надпочечников. 17- α -гидроксилирование прегненолона и прогестерона до 17-гидрокси-прегненолона и 17-гидрокси-прогестерона, соответственно, а также последующее превращение этих стероидов в ДГЭА и андростендион (см. рис. 9) катализируются одним ферментом *CYP17A1*, в связи с чем он имеет двойное название.

Результатом дефицита 17- α -гидроксилазы является нарушение синтеза кортизола, что приводит к гиперпродукции АКТГ и активации синтеза предшественников альдостерона. Альдостерон при этом, как правило, не повышен, так как повышенная секреция дезоксикортикостерона вызывает подавление ренин-ангиотензиновой системы — основного регулятора клубочковой зоны коры надпочечников. Повышенный синтез предшественников минералокортикоидов приводит к задержке натрия, увеличению объема плазмы, гипертонии, гипокалиемии и снижению уровней ренина и альдостерона.

Явных симптомов надпочечниковой недостаточности при дефиците данного фермента обычно не отмечается, что объясняется избытком кортикостерона.

Снижение активности *CYP17A1* ведет к нарушению синтеза половых стероидов в надпочечниках и гонадах. В результате этого у плода с кариотипом 46XY происходит недоразвитие наружных гениталий разной степени выраженности — нарушение формирования пола (старый термин — ложный мужской гермафродитизм). У плода с генетически женским полом формирование внутренних и наружных

половых органов не нарушено. У новорожденных девочек, в основном, правильно сформированы как наружные, так и внутренние половые органы. Гипофункция яичников проявляется только к пубертатному возрасту. Следовательно, девочки-подростки обращаются с жалобами на задержку полового созревания. В том числе в результате дефицита андрогенов не происходит оволосение подмышечных впадин и лобка.

При гормональном исследовании выявляются низкие показатели тех стероидов, для производства которых требуется активность 17- α -гидроксилазы (17-гидроксипрогестерон и 17-гидроксипрогестерон, 11-дезоксикортизол, кортизол, ДГЭА, андростендион, тестостерон, эстрогены).

Концентрации прегненолона и прогестерона повышены. Диагноз подтверждается заметно повышенным уровнем стероидов, обладающих минералкортикоидной активностью, – 11-дезоксикортикостерона и кортикостерона.

Уровень АКТГ значительно повышен, активность ренина плазмы снижена. Уровни гонадотропинов, таких как ФСГ и ЛГ, повышаются вследствие недостаточного производства половых стероидов гонадами.

Назначение глюкокортикоидных препаратов приводит к нормализации секреции минералокортикоидов и снижению артериальной гипертензии. Для стимуляции полового созревания необходимы препараты андрогенов и эстрогенов.

Дефицит 11- β -гидроксилазы

Вторая по распространенности форма ВДКН с частотой встречаемости 1:100 000–200 000 новорожденных. 11- β -гидроксилаза присутствует только в надпочечниках и кодируется геном *CYP11B1*, расположенным на длинном плече хромосомы 8. Фермент необходим для превращения 11-дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола в кортикостерон и кортизол соответственно (см. рис. 9).

Недостаток 11- β -гидроксилирования приводит к дефициту кортикостерона и кортизола, что стимулирует секрецию АКТГ. Параллельно происходит избыточная продукция предшественника – 11-дезоксикортикостерона, который обладает слабой минералокортикоидной активностью. Избыток дезоксикортикостерона ведет к подавлению ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, происходит задержка натрия, повышение артериального давления. В некоторых случаях могут определяться гипокалиемия, алкалоз. В результате

поздней диагностики гипертензии возможны клинические проявления поражения органов-мишеней.

Повышенное накопление андрогенов и их предшественников является причиной развития вирилизации и псевдогермафродитизма у девочек. Независимо от пола характерно преждевременное половое развитие надпочечникового генеза.

У новорожденных детей из-за резистентности почек к минералокортикоидам, которая присутствует в первые несколько месяцев жизни, может отсутствовать гипертензия (примерно в одной трети случаев). Клинически проявления дефицита 11- β -гидроксилазы схожи с дефицитом 21-гидроксилазы. Однако в первом случае более характерна артериальная гипертензия, чем сольтеряющая форма. Уровень АКТГ, 11-дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола, андростендиона, ДГЭА повышены, а ренин плазмы, кортизол, альдостерон, кортикостерон снижены.

Дефицит оксидоредуктазы

Впервые дефицит оксидоредуктазы (POR) был описан группой ученых в 2004 г. у 4 пациентов (Flück C.E., Tajima T., Pandey A.V. et al., 2004). POR является донором электронов для трех следующих стероидогенных ферментов: 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы, 21-гидроксилазы и ароматазы. Открытие дефицита POR дало объяснение гормональному дефициту, первоначально известному как комбинированный дефицит 17 α -гидроксилазы и 21-гидроксилазы. Дети с дефицитом POR имеют дефицит глюкокортикоидов, нарушение полового развития и ряд пороков развития скелета (~ 84 %). Дефицит POR затрагивает стероидогенез как в надпочечниках, гонадах, так и в плаценте. Выраженность клинической симптоматики очень вариативна.

Надпочечниковая недостаточность, как правило, не очень тяжелая, поскольку активность 21-гидроксилазы полностью не теряется и синтез кортизола возможен, но изменения способствуют повышению уровня АКТГ. АКТГ стимулирует стероидогенез, однако происходит накопление промежуточных стероидов, которые синтезируются до блока. Накопления кортикостерона, обладающего глюкокортикоидной активностью, в комбинации с недостаточной выработкой кортизола, как правило, достаточно для предотвращения жизнеугрожающей надпочечниковой недостаточности.

Сольтеряющий вариант ВДКН не характерен для дефицита POR. Как правило, пациенты не имеют выраженного дефицита минералокортикоидов, так как нарушение активности 17 α -гидроксилазы спо-

способствует накоплению 11-дезоксикортикостерона, который обладает слабой минералкортикоидной активностью.

Нарушение синтеза половых стероидов еще втнутриутробно приводит к нарушению полового развития у большинства новорожденных независимо от пола. Недостаточная ароматизация плацентой фетальных андрогенов может способствовать вирилизации матери, вынашивающей ребенка с дефицитом POR. Ароматаза превращает андрогены в эстрогены, что также требует присутствия POR, что приводит к дефициту эстрогенов.

POR также действует как донор электронов для других ферментов цитохрома P450, что объясняет изменения в метаболизме лекарственных препаратов и аномалии скелета (по типу синдрома Антли – Бикслера), которая часто наблюдается у пациентов. Пороки развития поражают все отделы: гипоплазия среднего отдела лицевого скелета, краниосиностоз, пороки развития кистей и стоп, синостоз крупных суставов, искривление бедренной кости и др. Окончательный диагноз дефицита POR устанавливается с помощью генетического тестирования.

Дефицит 21-гидроксилазы

Дефицит 21-гидроксилазы является самым распространенным вариантом ВДКН (более 90 % случаев). Частота встречаемости в России колеблется от 1:5000 до 1:14000 новорожденных. Фермент 21-гидроксилаза участвует в биосинтезе глюко- и минералокортикоидов в надпочечниках, трансформируя 17- α -гидроксипрогестерон в 11-дезоксикортизол и прогестерон в дезоксикортикостерон.

Дефект 21-гидроксилазы обусловлен мутациями гена *CYP21A2*, кодирующего этот фермент, который располагается на коротком плече 6 хромосомы. Около 90 % случаев ВДКН вызывается генетическими aberrациями в гене *CYP21A2*. На сегодняшний день в мире описаны 233 мутации (Concolino P., Costella A., 2018).

Молекулярная диагностика, основанная на определении мутаций в гене *CYP21A2*, позволяет подтвердить или отвергнуть диагноз при сомнительных результатах гормональных тестов. Особенно это имеет значение при проведении постнатального скрининга дефицита 21-гидроксилазы, так как гормональный маркер 17-ОНП у новорожденных детей может быть значительно повышен. Существует четкая взаимосвязь генотипа и клинических проявлений (фенотип) ВДКН. Таким образом, на основании генетической диагностики как плода, так и ребенка, можно установить диагноз конкретной формы ВДКН. Вза-

имосвязь генотип – фенотип полезна для диагностики неклассических форм ВДКН.

Недостаток 21-гидроксилазы приводит к снижению продукции кортизола, что вызывает повышение секреции АКТГ с последующей гиперплазией коры надпочечников. Происходит избыточная продукция гормонов, для синтеза которых не нужно 21-гидроксилирование. К ним относятся, прежде всего, 17-гидроксипрогестерон (17-ОНП), который используется в качестве лабораторного диагностического маркера дефицита 21-гидроксилазы, и андрогены (см. рис. 9). Избыток андрогенов внутриутробно приводит к вирилизации наружных половых органов различной степени выраженности у девочек, увеличению полового члена у мальчиков. Постнатальный избыток андрогенов приводит к преждевременному оволосению на лобке и ускоренному росту.

Минералокортикоидная недостаточность различной степени определяется у большинства детей с 21-гидроксилазным дефицитом. Снижение дезоксикортикостерона и альдостерона приводит к снижению реабсорбции натрия в почках, концентрация натрия в сыворотке крови падает и повышается почечная реабсорбция калия, в результате чего выявляется гипонатриемия, гиперкалиемия, ацидоз, потеря жидкости (синдром потери солей).

Клинически выделяют классические формы (сольтеряющую и вирильную) и неклассическую. Выраженность ферментативной недостаточности определяет клиническую форму: сольтеряющая при активности фермента < 1 %, вирильная – при 1–2 % активности и неклассический – менее 60 %. Сохранение ферментативной активности 21-гидроксилазы более 1 % обеспечивает достаточную секрецию альдостерона и не приводит к клиническим проявлениям синдрома потери соли.

Клиника 21-гидроксилазной недостаточности

Выделяют классические варианты: вирильную и сольтеряющую форму заболевания, а также неклассический вариант. Классические варианты имеют яркую клиническую картину. В первую очередь из-за внутриутробной гиперандрогении страдают девочки (вирильный синдром). К моменту рождения у девочек наружные гениталии могут иметь бисексуальное строение: гипертрофированный клитор, различной степени выраженности сращение мошоночного шва. В отдельных случаях внутриутробная андрогенизация настолько выражена, что наружные гениталии у новорожденной девочки практически соответ-

ствуют мужским, и девочку могут ошибочно регистрировать и воспитывать как мальчика. Необходимо определить гонады в области мошонки либо в толще больших половых губ или по ходу пахового канала. Если гонады пальпируются, они расцениваются как тестикулы. Отсутствие пальпируемых гонад у новорожденного с бисексуальным строением наружных гениталий значительно повышает вероятность 21-гидроксилазного дефицита, что требует незамедлительного гормонального обследования. Внутренние половые органы у девочек сформированы правильно, независимо от степени маскулинизации наружных гениталий, и при лечении в будущем пациентка имеет способность к деторождению, однако фертильность низкая.

У мальчиков строение половых органов правильное, возможно увеличение полового члена.

Выделяют пять степеней вирилизации наружных гениталий (рис. 10):

1-я степень вирилизации – гипертрофирован клитор, нормальный вход во влагалище, хорошее развитие малых и больших половых губ;

2-я степень – гипертрофия клитора и частичное сращение больших половых губ (высокая задняя спайка), малые половые губы недоразвиты, вход во влагалище сужен;

3-я степень вирилизации – клитор гипертрофирован и сформирована его головка, сращение половых губ, формирование урогенитального синуса – единое мочеполовое отверстие у основания клитора;

4-я и 5-я степени вирилизации – гипертрофированный клитор напоминает нормальный половой член, но имеется его искривление (фиксация к промежности), большие половые губы не отличаются от мошонки, урогенитальный синус открывается на стволе или головке полового члена.

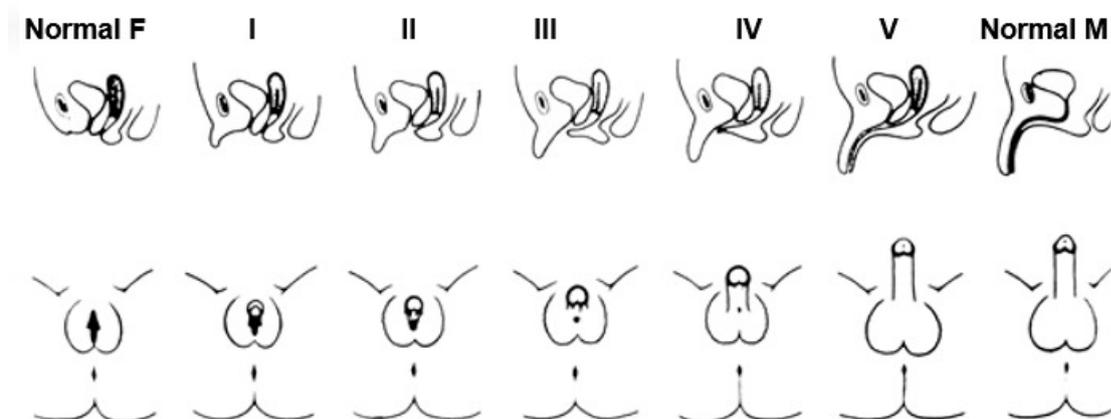


Рис. 10. Степень вирилизации наружных половых органов по шкале Прадера (no Prader A., Gurtner H.P., 1955)

Степень выраженности вирилизации у детей с 21-гидроксилазным дефицитом значительно варьируется и обусловлена степенью ферментативной недостаточности и характером мутации гена *CYP21*. Может иметь место индивидуальная гиперчувствительность наружных гениталий к андрогенам.

После рождения у детей нарастают симптомы андрогенизации. Дети обычно опережают своих сверстников в физическом развитии (анаболический эффект андрогенов), в первые годы жизни ускорен линейный рост, рано появляются *acne vulgaris*, грубеет голос. Характерна мужская архитектура тела, к 1,5–2 годам у детей обоего пола имеет место половое оволосение, ближе к пубертатному возрасту появляются гипертрихоз и гирсутизм. Степень костной дифференцировки обычно ускорена, а зоны роста закрываются к 9–10 годам (дети превращаются в маленьких взрослых). Анаболическое влияние андрогенов на мышечную ткань вызывает ее усиленное развитие. Дальнейшее развитие вторичных половых признаков подтверждает изосексуальный характер полового развития у мальчиков и гетеросексуальный — у девочек.

Дефицит минералкортикоидов проявляется признаками синдрома потери солей. Избыточная потеря натрия с мочой (гипернатриурии) приводит к гипонатриемии и гиперкалиемии. Наблюдается обезвоживание, падение АД, рвота и разжиженный стул, нарушение сердечного ритма (тахикардия, тахиаритмии), метаболический ацидоз, шок. Мальчики подвергаются более высокому риску сольтеряющего криза, так как отсутствует настороженность из-за нормального строения их гениталий.

Дефицит глюкокортикоидов приводит к развитию гипогликемии, а в силу повышения АКТГ появляется гиперпигментация, гиперплазия надпочечников.

При вирильной форме в разной степени тоже может быть нарушен биосинтез альдостерона, что влечет потерю натрия почками, кишечником, потовыми железами. Через 3–4 дня после рождения нарастают симптомы минералокортикоидной недостаточности в виде гиперкалиемии, гипонатриемии, гипернатриурии. Потеря соли приводит к развитию обезвоживания, новорожденные теряют массу тела.

При сольтеряющей форме уже с первых дней жизни, реже на 4–5-й неделе, у новорожденного возникает обильная повторная рвота фонтаном, вскоре присоединяется жидкий стул, что приводит к обезвоживанию, быстрой потере массы тела. Эксикоз стремительно нарастает. Кожа приобретает землистый оттенок, становится сухой. Боль-

шой родничок западает, глаза вваливаются. Губы, слизистые сухие. При менее выраженной минералокортикоидной недостаточности диспепсические явления у детей могут отсутствовать. Единственными признаками заболевания являются отсутствие прибавки массы тела, общая слабость, вялость ребенка. Любое интеркуррентное заболевание, даже в легкой форме, может спровоцировать обострение надпочечниковой недостаточности вплоть до развития криза.

Кроме классических вариантов (вирильной и сольтеряющей) существует неклассическая форма. Встречается данный вариант в 0,3 % случаев в общей популяции, существуют этнические группы, где данная клиническая форма диагностируется чаще – от 1,9 % (в Испании) и до 3,7 % (у евреев Западной Европы). При неклассических формах заболевания проявления гиперандрогении могут быть выражены в различной степени. Как правило, у детей отсутствуют симптомы постнатальной вирилизации или они выражены незначительно. Однако, как у мальчиков, так и у девочек имеет место раннее появление лобкового и аксиллярного оволосения, эти дети опережают ровесников в росте, ускорено костное созревание. В старшем возрасте у девочек с легким дефицитом 21-гидроксилазы отмечается гирсутизм, нарушения менструального цикла, поликистоз яичников.

Диагностика 21-гидроксилазной недостаточности

Диагностика строится не только на клинических, но и лабораторных данных. С 2006 года в России всем новорожденным проводится скрининг на дефицит 21-гидроксилазы.

Неонатальный скрининг 21-гидроксилазного дефицита

В основе скрининга лежит определение 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) в сухом пятне крови. 17-ОНП является гормональным маркером дефицита 21-гидроксилазы. Образцы капиллярной крови из пятки новорожденного берутся в возрасте 24–48 часов жизни у доношенных новорожденных и на 7-е сутки – у недоношенных новорожденных. Кровь наносится на фильтровальную бумагу и отсылается в специализированную медико-генетическую лабораторию. В лаборатории должны быть свои нормативы уровня 17-ОНП для детей, рожденных с различным весом, при различных сроках гестации.

В случае получения положительного результата ребенок незамедлительно обследуется эндокринологом, повторяется исследование 17-ОНП в крови. Минералокортикоидная недостаточность устанавливается при повышении активности ренина плазмы. Необходимо

проводить исследования электролитов крови (калий, натрий). Повышение уровня калия и снижение натрия, а также клинические проявления сольтеряющего синдрома при бисексуальном строении гениталий дает право заподозрить ВДКН и немедленно назначить терапию, не дожидаясь результатов гормонального анализа. Всем новорожденным мальчикам с клиническими проявлениями потери жидкости, гиперкалиемией и гипонатриемией необходимо исследовать 17-ОНП. Исследование 17-ОНП показано всем новорожденным, имеющим аномальное строение гениталий при отсутствии пальпируемых гонад.

Параллельно исследуют кариотип. Наличие кариотипа 46 XX у новорожденного с бисексуальным строением наружных гениталий чаще всего свидетельствует о 21-гидроксилазной недостаточности.

УЗИ надпочечников выявляет, как правило, их гиперплазию (см. приложение 5). При бисексуальном строении наружных гениталий необходимо проведение УЗИ ОМТ, гонад.

Проводится определение мутаций гена *CYP21* методом молекулярного анализа.

Диагностика неклассической формы затруднена, так как не имеет клиники вирилизации и надпочечниковой недостаточности. Клинический дебют у девочек возникает в пубертате и сопровождается признаками гиперандрогении, а у мальчиков часто не диагностируется вовсе.

Генетические нарушения при неклассических формах характеризуются точечными мутациями *CYP21* с заменой одной аминокислоты (V28I, P30L). Неклассические варианты дефицита 21-гидроксилазы принято считать гомозиготными состояниями.

У новорожденных со ЗВУР, у недоношенных, у новорожденных, перенесших родовую травму, уровень 17-ОНП может быть повышен при отсутствии ВДКН. В этих случаях необходимо определение 17-ОНП в динамике, при отсутствии данной патологии уровень 17-ОНП будет снижаться.

Пренатальная диагностика

Диагностика 21-гидроксилазного дефицита может быть проведена в первом триместре (с 8–9 недели) с помощью анализа ДНК из клеток ворсин хориона, а также определения 17-гидроксипрогестерона и андростендиона в пробах околоплодных вод. Во втором триместре диагностика осуществляется по данным определения гормонов в околоплодных водах, *HLA*-генотипирования и молекулярно-генетического анализа ДНК-клеток из околоплодных вод. *HLA*-типирование широко

применяется для идентификации гетерозиготного носительства в семьях, имеющих больных детей.

Существует неинвазивный пренатальный тест – анализ свободно циркулирующей фетальной ДНК в венозной крови матери. Открытие присутствия клеток плода (клетки крови) в кровотоке матери дало возможность определения мутаций у плода на ранних этапах. Фетальная ДНК определяется с 32 дня гестации, но необходимая концентрация для тестирования присутствует с 5–7 недели. Данный метод актуален не только для определения 21-гидроксилазного дефицита, но и для дефицита 11- β -гидроксилазы.

Пренатальный диагноз недостаточности 11- β -гидроксилазы может также осуществляться по определению тетрагидро-11-дезоксикортизола в моче матери или в околоплодных водах.

Пренатальная диагностика позволяет решать вопрос о сохранении беременности, проведении внутриутробной терапии глюкокортикоидами. В настоящее время существуют схемы пренатального лечения (носят больше экспериментальный характер) дексаметазоном беременных женщин, вынашивающих плод с установленной мутацией *CYP21*, начиная с первого триместра беременности. Целью лечения является подавление секреции АКТГ и, как следствие, сдерживание гиперандрогении и предотвращение маскулинизации гениталий у плодов женского пола.

Если родители согласны сохранить ребенка с предполагаемым дефектом 21-гидроксилазы, беременной женщине назначается дексаметазон в дозе 20 мкг на 1 кг массы тела в сутки, начиная с 5–6-й недели. В 9–11 недель проводят ДНК-анализ *CYP21*-клеток ворсинок хориона и определяют генетический пол плода.

При обнаружении мутаций, характерных для классической формы 21-гидроксилазной недостаточности, и женского генетического пола плода (46 XX) лечение дексаметазоном продолжают. В том случае, если генетический пол плода мужской (46 XY), лечение прекращают даже при наличии мутаций. При отсутствии мутаций *CYP21* или наличии мутаций, характерных для неклассического варианта заболевания, лечение прекращают у плода любого пола. Для контроля эффективности лечения проводят исследование уровня 17-ОНП в амниотической жидкости в 11 и 15 недель гестации.

Дифференциальный диагноз

В диагностике и дифференциальной диагностике имеет значение подробный анамнез (нарушение полового развития у родственников,

выкидыши, рано умершие дети с неправильным строением наружных гениталий).

Бисексуальное строение наружных гениталий необходимо дифференцировать с нарушениями половой дифференцировки (рис.11, подробнее см. главу 7).

Сольтерную форму дифференцируют с пилороспазмом и гипертрофическим пилоростенозом. Как при первом, так и при втором заболевании имеет место эксикоз, частая рвота, потеря в массе тела, тяжесть общего состояния. Если при пилоростенозе рвота всегда связана с приемом пищи, то при сольтерной форме такая взаимосвязь не характерна. При пилороспазме после кормления в области желудка появляется перистальтика в форме песочных часов. Для пилоростеноза и пилороспазма характерны запоры, скудный стул, тогда как при сольтерной варианте ВДКН чаще имеют место поносы. Дифференцировать помогают данные электролитного обмена. Для сольтерной формы характерны гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия. При УЗИ желудка можно увидеть утолщение пилорического отдела, что характерно для пилоростеноза. В трудных случаях диагностики используется рентгеноскопия желудка с контрастным веществом.

Нередко приходится дифференцировать сольтерную форму с острым инфекционным гастроэнтеритом. Правильно поставить диагноз помогает тщательно собранный анамнез, характер температурной кривой, отсутствие вирулизации, данные солевого обмена. Как правило, при кишечных инфекциях имеют место нормальные или пониженные уровни электролитов.

Формы ВДКН необходимо дифференцировать между собой. При 11- β -гидроксилазной недостаточности уровень 17-ОНП также повышен, поэтому часто у этих детей диагностируется изначально 21-гидроксилазная недостаточность и диагноз уточняется при возможности определения 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона.

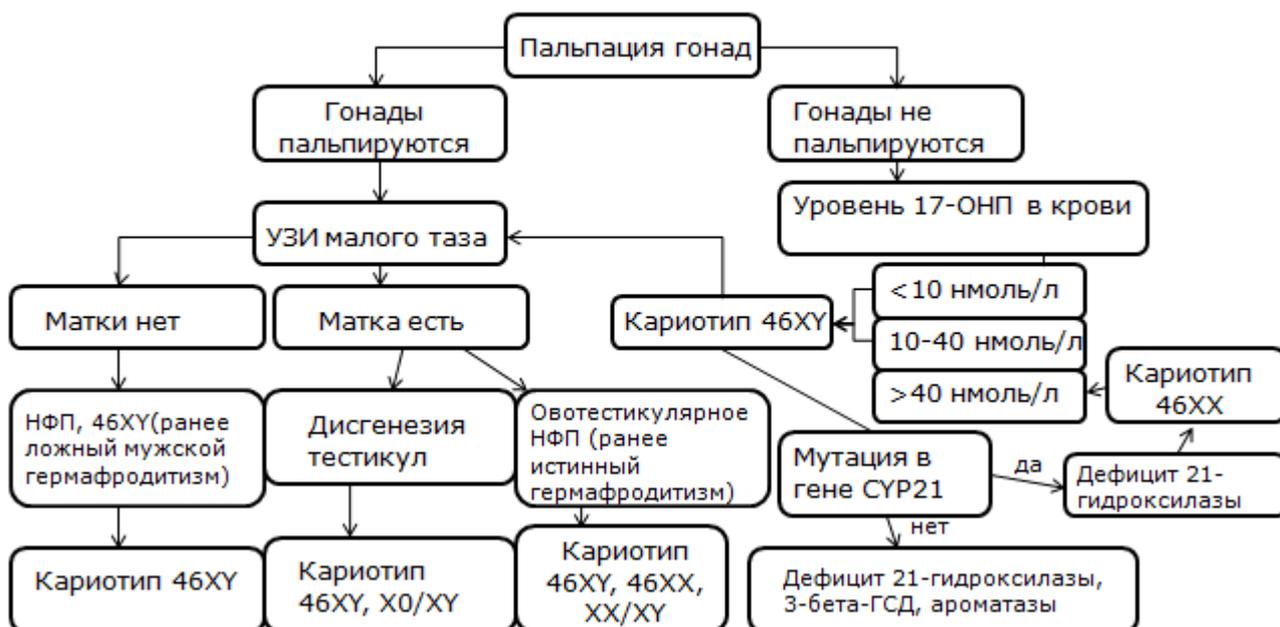


Рис. 11. Алгоритм диагностики различных нарушений формирования пола у новорожденного с бисексуальным строением наружных гениталий

Примечание. НФП – нарушение формирования пола. Нормативы 17-ОНП указаны для здоровых доношенных детей.

Лечение

Общей целью лечения является заместительная терапия, способная:

- заместить дефицит стероидов, секреция которых снижена;
- уменьшить уровень стероидов, секреция которых повышена в результате ферментативного дефекта;
- подавить избыточную секрецию АКТГ;
- нормализовать физическое развитие больных;
- приостановить вирилизацию;
- обеспечить адекватное половое созревание и фертильность.

Основным методом лечения 21-гидроксилазного дефицита является использование глюкокортикоидов, способствующих подавлению секреции АКТГ и нормализации секреции андрогенов надпочечниками. Применяют такие глюкокортикоиды, как преднизолон, кортизон, гидрокортизон, дексаметазон. Известно, что синтетические глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон) оказывают отрицательное влияние на процессы роста и сопряжены с высокой частотой симптомов передозировки (медикаментозный синдром Иценко–Кушинга).

Наиболее оптимальными препаратами для детей с открытыми зонами роста являются таблетированные аналоги гидрокортизона («Кортеф»). Средняя суточная доза гидрокортизона составляет 10–15 мг на 1 м² поверхности тела (см. приложение 4), но может достигать

и 20 мг/м² в сутки. Препарат дается в равных дозах 3 раза в день (в 07.00, 15.00, 22.00).

Дети с сольтеряющей формой нуждаются дополнительно в заместительной терапии препаратом флудрокортизон («Кортинефф»). Доза его не зависит от веса и составляет 0,05–0,3 мг в сутки. Такая доза дает возможность компенсировать недостаток минералокортикоидов, подавить секрецию АКТГ. Первоначально препарат следует начинать с более низкой дозы и титровать в соответствии с электролитами сыворотки и артериальным давлением. Более высокая доза флудрокортизона связана с риском гипертонии, отеками и гипокалиемии. Максимальная потребность в минералокортикоидах обычно у детей первого года жизни и составляет 0,1–0,3 мг/сут, с возрастом потребность снижается. Флудрокортизон имеет длительный период полувыведения, что позволяет применять его 1–2 раза в сутки. Дополнительно в пищевой рацион вводят поваренную соль до 1–2 г в сутки. Суточная потребность в натрии у доношенных новорожденных составляет 2–3 ммоль/кг, у недоношенных новорожденных потребность выше и составляет 3–5 ммоль/кг и более.

У детей с 11-β-гидроксилазной недостаточностью для нормализации АД могут использоваться более высокие дозы глюкокортикоидов.

В случае интеркуррентной инфекции, при рвоте, травмах, хирургических вмешательствах доза гидрокортизона увеличивается в 2–3 раза. Родители должны быть информированы об изменении медикаментозной терапии в неотложных и стрессовых ситуациях. Лучше данную информацию выдать в виде памятки в письменном виде, аналогичные рекомендации должны быть внесены в амбулаторную карту пациента.

При тяжелых интеркуррентных заболеваниях, оперативных вмешательствах используют гидрокортизона гемисукцинат внутримышечно в дозе 100 мг на 1 м² поверхности тела (см. Приложение 4) в 4 приема.

Сольтеряющий криз

Основными мероприятиями по борьбе с кризом являются восполнение недостатка глюкокортикоидов и инфузионная терапия с целью регидратации и коррективки электролитных нарушений (характерны гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия).

В рамках стационарной помощи:

– гидрокортизон («Солу-Кортеф») болюсно в/в 100 мг на м²ППТ (см. приложение 4), далее гидрокортизон 100–200 мг/м² ППТ в сутки, в/в капельно в течение 1–2 суток;

– начать инфузионную терапию 450 мл/м² ППТ в течение 1 часа 0,9% NaCl + глюкоза (5 % или 10 %) в соотношении 1:1, далее 2–3 л/м² ППТ в сутки.

Необходим контроль электролитов крови, глюкозы, витальных функций. При нормализации состояния и электролитов крови переход на внутримышечное введение гидрокортизона с постепенным снижением дозы и переходом на пероральный прием. Инъекции продолжаются до восстановления возможности принимать глюкокортикоиды перорально.

Если внутривенный гидрокортизон недоступен, можно назначить эквивалентную дозу преднизолона: 20 мг гидрокортизона эквивалентно 5 мг преднизолона.

Терапия минералкортикоидами («Кортинефф») назначают при дозе гидрокортизона менее 50 мг в сутки.

Контроль терапии

Контроль адекватности терапии 21-гидроксилазного дефицита основан на показателях физического развития и данных гормонального профиля. Дети первых лет жизни должны осматриваться не реже одного раза в 3 месяца детским эндокринологом. Дети после года обследуются каждые 3–6 месяцев. Обращается внимание на показатели веса, роста, исследуется уровень 17-ОНП, который необходимо поддерживать на верхней границе нормы, уровень электролитов, рениновой активности плазмы крови. Повышение активности ренина плазмы при отсутствии электролитных сдвигов требует увеличения дозы минералокортикоидов. Один раз в год исследуется костный возраст, уровень тестостерона.

Прогноз

Каждый пациент с синдромом внутриутробной вирилизации должен быть максимально адаптирован в обществе. От того, насколько правильно выбран пол новорожденного с гермафродитными гениталиями, зависит вся дальнейшая жизнь больного, его судьба. Решение вопроса о половой принадлежности (до двухлетнего возраста) позволяет своевременно провести хирургическую коррекцию в соответствии с выбранным полом. Это необходимо для правильного полового воспитания и формирования полового самосознания. Реабилитация пациентов с ВДКН предусматривает своевременное проведение

хирургической коррекции наружных гениталий и заместительной гормональной терапии.

Хирургическая коррекция наружных гениталий проводится девочкам с симптомами внутриутробной вирилизации. Оперативное вмешательство должно быть выполнено в течение первых двух лет жизни ребенка. Оперативное вмешательство проводится в специализированных клиниках. При поздней диагностике ВДКН у девочек с выраженной вирилизацией наружных гениталий (4–5-я степень) вопрос о выборе пола решается только после психологического обследования и психологического консультирования семьи. Феминизирующая пластика наружных гениталий проводится только после 3–6 месяцев глюкокортикоидной терапии.

Интеллектуальное развитие детей с вирильной формой заболевания, как правило, не нарушено. Существуют данные о снижении уровня интеллекта в результате частых сольтеряющих кризов.

При наличии установленного диагноза ВДКН и признаков сольтеряющего криза родителями самостоятельно может быть введен ребенку внутримышечно гидрокортизон 25–50 мг (1–2мл).

Истинный пубертат у детей, не получавших лечение или при плохой медикаментозной компенсации независимо от пола, наступает раньше. У девочек могут развиваться молочные железы и появляться менструальные выделения. Регулярный менструальный цикл возможен только на фоне адекватной глюкокортикоидной терапии. Яичники у девочек, как правило, уменьшены, часто с явлениями поликистоза. Причины нарушения менструальной функции обусловлены избыточной концентрацией надпочечниковых андрогенов, которые снижают циклическую секрецию гонадотропинов и подавляют развитие фолликула, вызывают его преждевременную атрезию.

В случае поздней диагностики и лечения возможна преждевременная активация гипоталамо-гипофизарной системы — истинное преждевременное половое развитие.

Половое развитие мальчиков с ВДКН наступает раньше, чем у здоровых детей. Размер тестикул по данным УЗИ достоверно снижен по сравнению с нормой, особенно при сольтеряющей форме заболевания.

Конечный рост у лиц с ВДКН, как правило, чуть ниже целевых значений. Однако, возможна низкорослость в случаях поздней диагностики из-за раннего закрытия зон роста.

У взрослых пациентов с ВДКН остро стоит вопрос о фертильности. У женщин с классической формой, как правило, фертильность снижена и обусловлена избытком андрогенов, вторичным синдромом поликистозных яичников, гиперсекрецией прогестерона, последствиями пластики половых органов. В случае наступления беременности, она, обычно, протекает нормально.

У мужчин также может быть снижена фертильность. Причиной этого может быть формирование гипогонадотропного гипогонадизма (из-за высоких уровней стероидов, подавляющих гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему). Кроме того, для лиц мужского пола с ВДКН характерно развитие *TART*-опухолей (*testicular adrenal rest tumours*) – доброкачественных образований из эктопированной ткани коры надпочечников в тестикулах, как правило, двусторонних. Отсутствие гормонального контроля (недостаточное подавление секреции АКТГ) является доминирующими фактором развития *TART*-опухолей.

TART-опухоли могут определяться у детей до 77 % случаев (И.С. Чугунов и соавт., 2015). Так как эта опухоль не является злокачественной и в подавляющем большинстве не имеет автономной секреции, ее не удаляют при небольших размерах. Однако *TART*-опухоли могут приводить к бесплодию посредством сдавления соседних семенных канальцев и клеток паренхимы тестикул.

Кроме того, взрослые пациенты с ВДКН имеют риски сердечно-сосудистой и метаболической патологий, прежде всего таких, как артериальная гипертензия и инсулинорезистентность.

5.2. Острая недостаточность надпочечников у новорожденных и детей грудного возраста

Этиология

У новорожденных, детей грудного и младшего возраста острая недостаточность надпочечников (ОНН) чаще всего является результатом кровоизлияния в надпочечники. Изменениям в надпочечниках способствует эклампсия у матери и активные реанимационные мероприятия новорожденным. Большое значение имеет несовершенство регуляторных механизмов в надпочечниках. Причиной ОНН может быть тромбоз сосудов надпочечников, врожденная гиперплазия и врожденная дисфункция коры надпочечников. Своеобразие кровоснабжения надпочечников способствует развитию сосудистых катастроф в них. Впервые ОНН

была описана при гипертоксической форме менингококкового сепсиса (менингококкцемии) и известна всем педиатрам под названием синдрома Уотерхауза–Фридериксена.

Патогенез

Патогенетической основой ОНН чаще всего является инфекционный шок, ведущий к острому сосудистому спазму, кровоизлияниям и некрозу коры и мозгового слоя надпочечников. Основными причинами кровоизлияния в надпочечники у новорожденного ребенка могут быть вагинальное родоразрешение, травматичные роды, длительные роды, гипоксия во время родов, крупный плод, сепсис, коагулопатия, недоношенность. Кровоизлияние в надпочечники — редкое явление (1,7–2,1 случая на 1000 родов (Mangurten Н.Н., 2006)), чаще носит правосторонний характер.

В результате отсутствия синтеза глюко- и минералокортикоидов надпочечниками приводит к нарушению адаптационных механизмов. Происходит потеря ионов натрия и хлоридов с мочой. Вследствие этого теряется внеклеточная жидкость, наступает обезвоживание организма, уменьшается объем циркулирующей крови, что приводит к падению АД и развитию шока.

В отсутствии минералкортикоидов повышается уровень калия в сыворотке крови, межклеточной жидкости и клетках. Избыток калия в сердечной мышце ведет к нарушению сократительной способности миокарда, снижаются его функциональные резервы. Избыток калия приводит к изменению потенциала покоя (становится менее отрицательным), замедлению скорости нарастания потенциала действия (деполяризации) и ускорению реполяризации. Все эти изменения находят отражение на ЭКГ: уплощение/ исчезновение зубца Р, расширение комплекса QRS, высокие заостренные зубцы Т, нарушения проводимости, асистолия.

Нарушение углеводного обмена ведет к снижению уровня гликемии и уменьшению запасов гликогена в печени, скелетных мышцах.

За счет нарушения белкового обмена накапливаются продукты азотистого обмена. Снижается скорость клубочковой фильтрации, нарушается способность канальцев всасывать воду и электролиты.

Клиника

Клиническая картина ОНН у новорожденных и детей раннего возраста определяется величиной кровоизлияния в надпочечники.

Небольшие кровоизлияния могут протекать бессимптомно, но более крупные могут стать причиной смерти. Симптоматика ОНН неоднородна и тесно связана с характером основного заболевания, на фоне которого она развилась. У детей в период новорожденности выделяют несколько клинических вариантов в зависимости от выраженности изменений со стороны отдельных органов.

Клинические формы острой недостаточности надпочечников:

- менингоэнцефалитическая,
- кардиоваскулярная,
- псевдопневмоническая,
- гастроинтестинальная,
- смешанная.

В клинике ОНН выделяют три периода: продромальный, разгар токсико́за и период обратного развития. Продромальный период очень короткий (от нескольких часов до 1 суток) и чаще всего протекает по типу острого респираторного заболевания. При ОНН в результате септицемии клиническая картина развивается внезапно. На фоне ухудшения общего состояния быстро нарастает температура (в течение 1–2 часов), усиливается раздражительность и беспокойство ребенка. Обращает на себя внимание цвет кожных покровов: появляется цианоз, мраморный рисунок кожи с синевато-багровым оттенком и через 3–5 часов на коже туловища и слизистых видны множественные пятна с элементами геморрагической сыпи и тенденцией к слиянию. Симптоматика острой надпочечниковой недостаточности неоднородна и тесно связана с характером основного заболевания.

Состояние ребенка прогрессивно ухудшается и в разгар токсико́за характеризуется динамикой трех основных синдромов: недостаточностью кровообращения, неврологическими расстройствами и геморрагическим синдромом. Появляются симптомы сердечно-сосудистого коллапса: глухие сердечные тоны, тахикардия, похолодание конечностей, акроцианоз, резкое падение артериального давления. Фебрильная температура нередко сопровождается судорогами, ригидностью затылочных мышц. Беспокойство ребенка сменяется выраженной вялостью, адинамией, отсутствием или резким снижением физиологических рефлексов. Больной впадает в сопорозное состояние, переходящее в кому. Степень неврологических расстройств соответствует недостаточности кровообращения. Перечисленные симптомы со стороны нервной системы особенно характерны, если ОНН

развивается у новорожденных на фоне гнойно-септического заболевания.

Наиболее ярким признаком разгара токсикоза является кожно-геморрагический синдром. Экхимозы при выраженной бледности кожи характерны для клиники ОНН. У ряда больных преобладает геморрагическо-некротическая сыпь.

К концу первого часа артериальной гипотензии появляются другие признаки ДВС-синдрома: рвота «кофейной гущей», макрогематурия, кровоточивость из мест инъекций, некроз отдельных участков тела. В последующем присоединяются симптомы почечно-печеночной и дыхательной недостаточности. Исход кровоизлияний в надпочечники различный.

Диагностика

ОНН основывается, прежде всего, на характерных клинических проявлениях, их внезапности, а также лабораторных данных.

Отмечается понижение уровня натрия и хлоридов, повышение концентрации калия. Повышение калия в сыворотке крови до уровня 6,5 ммоль/л рассматривают как критическое. Изменяется коэффициент Na:K (норма 30:1) до 20, повышается гематокрит, увеличивается содержание остаточного азота и мочевины. Наблюдаются гипогликемия и метаболический ацидоз различной степени выраженности.

Гормональные изменения характеризуются снижением в крови кортизола, снижением секреции 17-кетостероидов с мочой, повышением уровня АКТГ. Однако рутинно не представляется возможным определение гормональных изменений ввиду необходимости оказания экстренной медицинской помощи.

Лечение

Меры по лечению острого надпочечникового криза должны быть немедленными. Залогом успеха в борьбе с этим состоянием является ранняя диагностика и своевременная квалифицированная помощь. Врач, выводящий больного из ОНН, решает следующие задачи:

1. Проведение заместительной терапии гормонами надпочечников (глюкоминералокортикоидами).
2. Борьба с коллапсом и дегидратацией.
3. Коррекция электролитных нарушений (гиперкалиемии, гипонатриемии, гипогликемии).
4. Борьба с ацидозом.
5. Лечение основного заболевания, на фоне которого возникла ОНН.

Клинико-лабораторный контроль проводимой терапии: определяют каждые 3 часа уровень К, Na, КЩС, гематокрит, гликемию, уровень кетоновых тел, проводят мониторинг артериального давления, ЭКГ каждые 8 часов.

Ребенок с ОНН требует срочной госпитализации, если ребенок уже находится в стационаре, его помещают в палату интенсивной терапии.

Заместительная терапия гормонами надпочечников

Введение глюкокортикоидов при выведении больного из ОНН является первоочередной задачей: гидрокортизон (*Солу-Кортеф*) болюсно в/в 100 мг на м² ППТ (см. Приложение 4), далее гидрокортизон 100 мг/м² в сутки, разделив на 4–6 введений, в/в капельно в течение 1–2 суток.

Если внутривенный гидрокортизон недоступен, можно назначить эквивалентную дозу преднизолона: 20 мг гидрокортизона эквивалентно 5 мг преднизолона.

Препарат вводят в 5–10 %-м растворе глюкозы. При отсутствии эффекта через 20–30 минут гидрокортизон вводят внутривенно в той же дозе с добавлением 15–10 мл 10 %-го раствора хлорида натрия с целью повышения чувствительности сосудистой стенки.

Глюкокортикоиды вводят через 1–2 часа внутривенно до стабилизации артериального давления и улучшения состояния больного. По мере стабилизации показателей гемодинамики уточняют дозу глюкокортикоидов на первые сутки. Для этого рассчитывают почасовую потребность в препарате: дозу, вводимую до стабилизации гемодинамики, делят на время в часах, прошедшее от начала терапии до момента стабилизации. Почасовую дозу глюкокортикоидов умножают на 24 и получают дозу гормонов на первые сутки терапии. Со вторых суток, если состояние ребенка стабилизировалось, суточную дозу уменьшают по 1/4, переходя на внутримышечное введение препарата через 6 часов. Если состояние ребенка улучшается, то постепенно дозу глюкокортикоидов уменьшают.

Наиболее оптимальными препаратами для поддерживающей терапии у детей с открытыми зонами роста являются таблетированные аналоги гидрокортизона («*Кортеф*»). Средняя суточная доза гидрокортизона составляет 10–15 мг на 1 м² ППТ (см. Приложение 4). В случае отсутствия гидрокортизона используют преднизолон 4–5 мг на 1 м²

ПШТ. Препарат дается в равных дозах 3 раза в день (в 07.00, 15.00, 22.00).

Дети с сольтеряющей формой нуждаются дополнительно в заместительной терапии препаратом флудрокортизон («Кортинефф»). Доза его не зависит от веса и составляет 0,05–0,3 мг в сутки. Такая доза дает возможность компенсировать недостаток минералокортикоидов, подавить секрецию АКТГ. Препарат следует начинать с более низкой дозы и титровать в соответствии с электролитами сыворотки и артериальным давлением. Более высокая доза флудрокортизона связана с риском гипертонии, отеками и гипокалиемией. Потребность в минералокортикоидах у детей первого года жизни составляет 0,1–0,3 мг/сут, с возрастом снижается. Флудрокортизон имеет длительный период полувыведения, что позволяет применять его 1–2 раза в сутки. Дополнительно в пищевой рацион вводят поваренную соль до 1–2 г в сутки. Суточная потребность в натрии у доношенных новорожденных составляет 2–3 ммоль/кг, у недоношенных новорожденных потребность выше и составляет 3–5 ммоль/кг и более.

Одновременно с введением глюкокортикоидов безотлагательно назначается инфузионная терапия для борьбы с коллапсом и дегидратацией. Расчет объема инфузионной терапии проводится традиционно с учетом веса ребенка, суток жизни, физиологических потребностей и патологических потерь, а также электролитных нарушений. Стартово рекомендуется раствор натрия хлорида 0,9 % в объеме 20 мл/кг (или 450 мл/м²) в первый час. В случае гипогликемии возможно введение раствора натрия хлорида 0,9 % с раствором глюкозы 5 % или 10 % в соотношении 1:1. Далее объем инфузии может составлять 2–3 л/м² в сутки.

5.3. Функциональные особенности оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники у недоношенных новорожденных

Недоношенный ребенок находится в группе риска развития надпочечниковой недостаточности. Наиболее характерно развитие транзиторной надпочечниковой недостаточности (ТНН) у детей, родившихся на сроке менее 30 недель. Развитие указанного состояния тесно связано с формированием оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники ребенка и может быть обусловлено:

– неспособностью самостоятельного синтеза кортизола *de novo* до 23-й недели гестации;

– ограниченной способностью ферментных систем надпочечников ребенка поддерживать необходимую концентрацию кортизола в условиях стресса;

– недостаточной барьерной функцией плацентарной 11β -ГСД2, что способствует проникновению материнского кортизола к плоду;

– слабым влиянием хорионического кортикотропин-рилизинг-гормона (стимулирующего синтез кортизола плода), так как его уровень увеличивается к концу срока беременности.

Как говорилось ранее (см. главу 1), до 23-й недели гестации надпочечники плода не способны синтезировать кортизол *de novo*, так как отсутствует фермент 3β -ГСД, необходимый для образования главного предшественника кортикостероидов (прогестерона), а до 30-й недели способность к синтезу кортизола ограничена. Соответственно, в случае преждевременного рождения ожидаема абсолютная недостаточная секреция кортизола. Среди причин, провоцирующих или усугубляющих надпочечниковую недостаточность у недоношенного ребенка, могут быть роды через естественные родовые пути, низкие баллы по шкале Апгар, респираторный дистресс-синдром, искусственная вентиляция легких, гипогликемия, инфекции, хирургическое вмешательство, внутрижелудочковые кровоизлияния, прием матерью глюкокортикоидов. В то же время наличие хориоамнионита может способствовать более высоким концентрациям кортизола у плода.

В первую половину беременности активность 11β -ГСД2 незначительна, что позволяет материнскому кортизолу проникать через плаценту, подавляя ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники плода. С увеличением срока беременности активность фермента увеличивается, освобождая ось плода от подавления. Вместе с этим, хорионический кортикотропин-рилизинг-гормон, который стимулирует ось плода по принципу положительной обратной связи, активно вырабатывается к окончанию срока беременности. Указанные механизмы способствуют постепенному созреванию гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси ребенка. Нарушение этих механизмов после преждевременного рождения способствует проявлению незрелости регуляторных механизмов и дезадаптации гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой оси.

Точная частота встречаемости ТНН неизвестна, поскольку нормальный диапазон сывороточного кортизола у недоношенных новорожденных остается предметом споров. Это связано с тем, что проявления ТНН могут быть обусловлены не только абсолютной, но

и относительной недостаточностью кортизола (см. Приложение 6). ТНН чаще встречается у детей, рожденных на сроке менее 30 недель, и проявляется в первые 2 недели жизни. Выделяют вариант ТНН с поздним началом, как правило, после 2 недели жизни. Клинически ТНН проявляется как глюкокортикоид-зависимая гипотензия. У недоношенных детей недостаточность надпочечников тесно связана с развитием бронхолегочной дисплазии, так как именно глюкокортикоиды способствуют выработке сурфактанта.

Контрольные вопросы и задания к главе 5

1. Что лежит в основе врожденной дисфункции коры надпочечников?
2. Назовите тип наследования всех ферментативных дефектов стероидогенеза.
3. Какая форма ферментативного дефекта стероидогенеза встречается чаще других?
4. Назовите клинические формы ВДКН, возникающие вследствие недостаточности 21-гидроксилазы.
5. План обследования новорожденного с подозрением на адреногенитальный синдром.
6. Каково строение наружных гениталий у девочек и мальчиков вследствие недостаточности 21-гидроксилазы?
7. Каковы основные клинические симптомы сольтеряющей формы ВДКН?
8. Существует ли пренатальная диагностика недостаточности 21-гидроксилазы?
9. Кому и каким образом проводится неонатальный скрининг 21-гидроксилазного дефицита?
10. Назовите принципы лечения ВДКН.
11. Назовите основные причины острой надпочечниковой недостаточности у новорожденных.

ГЛАВА 6

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Нарушения углеводного обмена у новорожденных встречаются, несомненно, чаще, чем диагностируются. Анализ опубликованных в литературе данных и собственных наблюдений убеждает в том, что эти нарушения неоднородны по происхождению, различаются течением и имеют разные исходы.

6.1. Гипогликемии новорожденных

Распространенность гипогликемического синдрома составляет 5–10 % у здоровых новорожденных; в группах высокого риска распространенность во много раз выше. Преходящая гипогликемия отмечается у 2 из 3 недоношенных, маловесных новорожденных.

Согласно российским клиническим рекомендациям, критерием неонатальной гипогликемии следует считать снижение уровня глюкозы в крови ниже 2,6 ммоль/л независимо от веса и срока гестации при рождении. Указанное значение не является общепризнанным, тем не менее, поддержание гликемии выше 2,6 ммоль/л достоверно снижает риски неврологических последствий. Гипогликемия – одна из самых частых метаболических причин смерти новорожденных и тяжелых нарушений ЦНС у детей. Это неотложное состояние, требующее своевременной диагностики и активного лечения.

Этиологически гипогликемия может являться следствием избыточной продукции инсулина и дефицита контринсулярных факторов или недостаточного поступления глюкозы в кровяное русло.

Среди эндокринных причин чаще всего речь идет о гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия имеет место у новорожденных, родившихся от женщин, заболевших СД 1 типа во время беременности, или от женщин, страдающих СД 1 типа, у которых есть противоинсулиновые антитела. Примерно 20–25 % новорожденных от матерей с диабетом имеют неонатальную гипогликемию в течение первых 4–

6 часов жизни (содержание глюкозы менее 2,2 ммоль/л). У детей отмечают гиперплазию или гиперфункцию островков поджелудочной железы, вторичную гиперплазию – вследствие внутриутробного избытка глюкозы и аминокислот или в результате быстрой ответной реакции инсулина на глюкозу.

У здоровых новорожденных наблюдается ранний выброс глюкагона и катехоламинов с относительно низкой секрецией инсулина, которая содействует эндогенной продукции глюкозы для поддержания нормогликемии. Гипогликемии алиментарного генеза (голодание), а также у новорожденных и маловесных детей генетически не детерминированы и в большинстве своем являются закономерным физиологическим феноменом.

Существует несколько классификаций неонатальных гипогликемий, в том числе клиническая и патогенетическая.

Клиническая классификация (Р. Швац, М. Корнблат, 1993)

1. *Ранняя неонатальная гипогликемия* (первые 6–12 часов жизни). Группа риска: дети с ЗВУР, дети от матерей с сахарным диабетом, дети с тяжелой формой гемолитической болезни новорожденных или родившиеся с признаками кислородного голодания.

2. *Классическая транзиторная гипогликемия* (в интервале 12–48 часов). Группа риска: недоношенные дети, дети с ЗВУР, с любой перинатальной патологией, близнецы, дети с полицитемией.

3. *Вторичная гипогликемия* (57 % всех случаев неонатальной гипогликемии). Возникает независимо от возраста у новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС, сепсисом, нарушениями дыхания, гипоксией и ацидозом, гипо- и гипертермией, кровоизлияниями в надпочечники, внезапным прекращением внутривенных инфузий глюкозы, а также у детей, матери которых перед родами принимали антидиабетические препараты, глюкокортикоиды, салицилаты.

4. *Персистирующая гипогликемия* (после 7-го дня жизни). Причиной является эндокринная патология или наследственные аномалии обмена веществ: гиперинсулинизм (незидиобластоз, аденома поджелудочной железы, гиперплазия β -клеток островкового аппарата, синдром Беквита – Видемана), недостаточная гормональная активность гипофиза, надпочечников, щитовидной железы, наследственные аномалии обмена (гликогенозы, дефицит гликогенсинтетазы, галактоземия, фруктоземия, лейциноз, тирозинемия, метилмалоновая ацидемия и др.).

Следует отметить, что у 80 % детей ранняя неонатальная гипогликемия протекает бессимптомно, а вторичная часто сочетается с гипокальциемией, гипомагниемией.

Патогенетическая классификация подразделяет гипогликемии на две принципиально различные группы.

I. Неонатальная транзиторная гипогликемия:

1. Снижение продукции глюкозы в результате нехватки субстратов или незрелости ферментной системы (недоношенные дети, новорожденные с ЗВУР, здоровые новорожденные).

2. Повышенная утилизация — гиперинсулинизм (дети от матерей с сахарным диабетом, при быстром прекращении внутривенного вливания глюкозы).

3. Сниженная продукция и повышенная утилизация глюкозы (при асфиксии, токсемии, гипотермии, шоке, при врожденных пороках сердца синего типа).

II. Стойкие (упорные) гипогликемии новорожденных и детей грудного возраста представлены различными по этиологии причинами:

1. Нарушения глюконеогенеза и гликогенолиза.

Гипогликемия возникает из-за снижения продукции/ высвобождения глюкозы печенью. Причины:

- дефицит глюкозо-6-фосфатазы (гликогеноз Ia типа);
- дефицит глюкозо-6-фосфаттранслоказы (гликогеноз Ib типа);
- дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы;
- дефицит пируваткарбоксилазы;
- дефицит амило-1,6-гликозидазы (гликогеноз III типа);
- дефицит печеночной фосфоорилазы (гликогеноз VI типа);
- дефицит киназы фосфоорилазы (гликогеноз IX типа);
- дефицит гликогенсинтетазы (гликогеноз типа 0);
- непереносимость фруктозы;
- галактоземия.

2. Снижение продукции альтернативных источников энергии (жирных кислот):

- дефициты (первичные и вторичные) карнитина;
- дефицит ацетил-КоА-дегидрогеназы очень длинно-, длинно-, средне- и короткоцепочечных жирных кислот;
- дефекты окисления жирных кислот;
- дефекты кетогенеза.

3. Гормональные нарушения:

а) Гиперинсулинизм:

– эндогенный гиперинсулинизм (незидиобластоз, гиперплазия или аденома β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы, синдром Беквита – Видемана);

– экзогенный гиперинсулинизм (избыточное назначение ребенку инсулина или пероральных гипогликемических средств).

б) Дефицит контринсулярных гормонов:

– гипопитуитаризм;

– изолированный дефицит гормона роста;

– первичная надпочечниковая недостаточность;

– дефицит адреналина;

– дефицит АКТГ.

Кроме того, гипогликемии могут быть вызваны приемом лекарственных средств или отравлениями (пропранолол, салицилаты, индометацин, пентамидин, хинин, алкоголь, наркотические вещества).

Клиника

Клиника гипогликемических состояний полиморфна, нередко асимптомна, однако в части случаев чрезвычайно тяжела и может явиться непосредственной причиной смерти больных. Наиболее существенные симптомы гипогликемии связаны с нарушениями функции ЦНС, к ним относятся: нервно-психическое возбуждение, иногда — судороги, переходящие (при дальнейшем нарастании гипогликемии) в угнетение вплоть до комы. Проявлением гипогликемии являются и вегетососудистые нарушения: бледность, потливость, дрожание, тахикардия.

У новорожденных клиника гипогликемии несколько иная, чем у детей старшего возраста:

– первыми чаще появляются глазные симптомы (плавающие, круговые движения глазных яблок, нистагм, снижение тонуса глазных мышц и исчезновение окулоцефального рефлекса);

– слабый неэмоциональный крик;

– срыгивания;

– бледность, приступы цианоза;

– тахикардия и тахипноэ, затем приступы нерегулярного дыхания и апноэ;

– тремор, судороги;

– потливость, вялость, анорексия;

– снижение мышечного тонуса (или выраженная мышечная гипотония);

– нестабильность температуры тела со склонностью к гипотермии.

Примерно у 50 % новорожденных с выявленной лабораторно гипогликемией отсутствуют какие-либо клинические ее проявления или имеется моносимптомность, атипичность клиники. Причину этого видят в том, что мозг новорожденного в 40 раз активнее, по сравнению с мозгом взрослого, утилизирует кетоновые тела, за счет которых он может восполнять до 15–30 % потребностей в энергии. Считают, что у детей с бессимптомной гипогликемией имеется более выраженная физиологическая гиперкетонемия. Ввиду малосимптомности проявлений следует помнить о факторах риска развития гипогликемии у новорожденных (см. табл. 6.1.1).

Таблица 6.1.1

***Факторы риска гипогликемии новорожденного
(по P.S. Thornton et al., 2015)***

Материнские факторы риска	Факторы риска ребенка
<ul style="list-style-type: none">• Нарушения углеводного обмена;• Сахарный диабет, особенно при плохом контроле;• Преэклампсия/ эклампсия или гипертензия;• Рождение крупного плода в анамнезе (в качестве показателя недиагностированного диабета во время беременности);• Злоупотребление алкоголем или наркотиками;• Лечение токолитиками (бета-агонисты);• Прием пероральных гипогликемических средств;• Позднее родовое или интранатальное введение глюкозы внутривенно	<ul style="list-style-type: none">• Дети с симптомами гипогликемии;• Крупный для гестационного возраста;• Перинатальный стресс:<ul style="list-style-type: none">а) Родовая асфиксия/ ишемия; рождение путем кесарева сечения при дистрессе плода;б) Задержка внутриутробного развития;в) Синдром аспирации мекония, эритробластоз плода, полицитемия, гипотермия;• Недоношенность или переношенные дети;• Дети от матерей с сахарным диабетом;• Отягощенный семейный анамнез по генетическим формам гипогликемии;• Врожденные синдромы (например, Беквита – Видемана), аномалии развития (срединные пороки развития)

	<p>лица, микропенис и др.).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Подозрение на инфекцию; • Респираторный дистресс-синдром; • Установленные или подозреваемые врожденные нарушения обмена веществ или эндокринная патология; • Любого новорожденного, поступивший в отделение интенсивной терапии
--	--

Стойкие гипогликемии требуют углубления обследования, т. к., скорее всего, вызваны эндокринной или врожденной обменной патологией. Ниже мы приводим краткое описание причин стойких гипогликемий.

Врожденный гиперинсулинизм — это наследственное заболевание, характеризующееся гиперсекрецией инсулина β -клетками. Морфогенез панкреатических островков начинается на 12–18-й неделе внутриутробного развития и продолжается первые 2 года жизни. Сочетание гиперплазии и аденоматоза островковой ткани поджелудочной железы получило название незидиобластоза. В 1997 г. Stanley предложил термин «врожденный гиперинсулинизм», включающий все варианты гиперинсулинемической гипогликемии у детей. Врожденный гиперинсулинизм — гетерогенная по патогенезу группа заболеваний. В настоящее время известно около 12 генов, отвечающих за регуляцию секреции инсулина β -клетками.

Клинические симптомы характеризуются тяжелой стойкой гипогликемией, проявляющейся в первые часы жизни мышечными подергиваниями, судорогами, потерей сознания, выраженным нистагмом, мышечной гипотонией, тахикардией. При врожденном гиперинсулинизме уровень глюкозы обычно ниже 2,0 ммоль/л, инсулин, как правило, повышен, наблюдается ацидоз. Кетоновые тела в моче отсутствуют. Уровень СТГ, кортизола в норме. Как реакция на введение глюкагона концентрация глюкозы в плазме возрастает более чем на 2,2 ммоль/л. Описаны случаи, когда гиперплазия β -клеток поджелудочной железы и инсулинома встречались одновременно. В плане уточнения локализации патологического процесса используют эндоскопическую ультразвуковую эхографию, компьютерное томографическое сканирование брюшной полости.

Если гипогликемия возникает у новорожденных после кормления, то причиной может быть избыточная секреция инсулина, вы-

званная аминокислотами, содержащимися в молоке, прежде всего, лейцином. Лейцин, являясь одним из стимуляторов инсулина, активирует глутаматдегидрогеназу, которая увеличивает скорость обмена глутамата.

Синдром гиперинсулинемии-гипераммониемии вызван активирующей мутацией в *GLUD1*, кодирующем глутаматдегидрогеназу (ГДГ). Активация ГДГ ускоряет дезаминирование глутамата, превращая его в α -кетоглутарат с образованием аммиака. В свою очередь, в β -клетках избыток α -кетоглутарата утилизируется через цикл Кребса с увеличением АТФ в клетке, закрывая АТФ-чувствительные калиевые (K^+ -АТФ) каналы и вызывая секрецию инсулина.

При данном состоянии гипогликемия возникает как на фоне голодания, так и после приема белковой пищи. Характерна гипогликемия с гипераммониемией. Тяжесть и частота гипогликемических состояний бывает разной степени выраженности. Возможно возникновение генерализованных судорог, абсансов, задержки развития. Первые выраженные клинические симптомы гипогликемии появляются на вторые – третьи сутки жизни. Прогноз зависит от частоты и тяжести гипогликемических приступов. Есть данные об эффективности применения диазоксида при синдроме гиперинсулинемии-гипераммониемии.

Инсулинома в периоде новорожденности встречается крайне редко.

Гиперинсулинемия и гипогликемия отмечаются примерно у 50 % детей с **синдромом Беквита–Видемана**. Заболевание имеет мультигенные причины, как генетические, так и эпигенетические. Частота встречаемости синдрома: 1 на 13700 независимо от пола, бóльшая часть случаев спорадическая (до 85 %). В результате мутаций происходит нарушение считывания генов регуляции роста. Для постановки клинического диагноза выделяют большие и малые критерии синдрома Беквита–Видемана.

Большие критерии

- ✓ Дефекты передней брюшной стенки: омфалоцеле или пупочная грыжа;
- ✓ Макроглоссия;
- ✓ Расщелина неба;
- ✓ Передние складки мочки уха и / или задние спи-

Малые критерии

- ✓ Беременность: многоводие, большая плацента и/или толстая пуповина; преждевременные роды;
- ✓ Неонатальная гипогликемия;
- ✓ Пламенеющий невус;

ральные ямки (двусторонние или односторонние);

✓ Висцеромегалия; печени, почек, селезенки, поджелудочной железы и надпочечников;

✓ Эмбриональное опухоль;

✓ Гемигиперплазия;

✓ Клеточная гипертрофия коры надпочечников, как правило, диффузная и двусторонняя;

✓ Аномалии почек, в том числе медулярная дисплазия с последующим развитием медулярной губчатой почки;

✓ Отягощенность семьи по синдрому Беквита – Видемана

✓ Кардиомегалия/структурные аномалии сердца / кардиомиопатия;

✓ Характерное лицо;

✓ Диастаз прямых мышц живота;

✓ Опережение костного возраста

Примечание: для постановки клинического диагноза требуется наличие трёх «больших» признаков или двух «больших» и одного «малого» признака

Гипогликемия развивается в первые дни после рождения. Патоморфологически при данном синдроме имеет место незидиобластоз (гиперплазия β -клеток). Эти больные предрасположены к формированию злокачественных новообразований (нефробластоме, раку надпочечников, гепатобластоме и ретинобластоме). Летальность детей в неонатальном периоде очень высока. В лабораторных условиях определяется повышенный уровень инсулина, гипогликемия, характерна гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гипокальциемия.

Гипопитуитаризм. Тяжелая гипогликемия в первые часы жизни наблюдается при гипопитуитаризме. Причины врожденного гипопитуитаризма: гипоплазия или аплазия аденогипофиза, анатомическое разобщение гипоталамуса и аденогипофиза (разрыв ножки гипофиза), функциональное разобщение гипоталамуса и аденогипофиза (дефицит или нарушение транспорта либеринов). Гипопитуитаризм приво-

дит к дефициту СТГ, АКТГ и кортизола, гонадотропных гормонов, врожденная гиперплазия надпочечников также сопровождается гипогликемией. В клинической картине на первый план выступают симптомы основного заболевания. Кроме того, у некоторых больных отмечаются дефекты лица по средней линии (волчья пасть или заячья губа). Несмотря на дефицит СТГ, низкорослость при рождении не характерна.

При лабораторной диагностике следует учитывать, что в крови, взятой во время приступа гипогликемии, выявляется низкий уровень инсулина, кортизола, T_4 , ТТГ и СТГ. Надо учитывать, что уровень СТГ у здоровых новорожденных в первые дни жизни повышен и составляет 20–40 нг/мл. Содержание кетоновых тел в крови и моче, свободных жирных кислот и мочевой кислоты в крови — в пределах нормы. В отличие от новорожденных с гиперинсулинемией, у новорожденных с гипопитуитаризмом после введения глюкагона наблюдается увеличение концентрации глюкозы в крови, при этом, гликемия будет находиться в пределах нормы или на нижней границе нормы. Заместительная терапия глюкокортикоидами и соматотропином дает прекрасные результаты. Такое лечение может потребоваться для предотвращения гипогликемии на протяжении первого года жизни ребенка. Заместительную терапию гидрокортизоном проводят пожизненно.

Изолированный дефицит СТГ или **изолированный дефицит АКТГ** наблюдаются в редких случаях, которые обусловлены наследственными синдромами. Изолированный дефицит СТГ обычно сочетается с холестатической желтухой и гепатоспленомегалией. Для уточнения диагноза определяют СТГ, АКТГ и кортизол. Эффективна заместительная гормонотерапия (глюкокортикоидами).

Гипогликемия может наблюдаться у новорожденных с дефектами глюконеогенеза и гликогенолиза.

Гликогенозы. Данная группа заболеваний носит наследственный характер. В основе лежит нарушение обмена гликогена – сниженный гликогенолиз, результатом которого является увеличенное количество гликогена.

Гликогеноз типа I – аутосомно-рецессивная недостаточность фермента глюкозо-6-фосфатазы (*тип Ia*) или транспортного белка глюкозо-6-фосфат-транслоказы (*тип Ib*) – может проявиться тяжелой гипогликемией уже в первые часы или дни жизни новорожденного, но чаще наблюдается у грудных детей. Глюкозо-6-фосфатаза катали-

зирует конечную реакцию как глюконеогенеза, так и гидролиза гликогена, расщепляя глюкозо-6-фосфат на глюкозу и неорганический фосфат. Неспособность организма превратить глюкозо-6-фосфат в глюкозу ведет к гипогликемии даже при кратковременном голодании из-за блокады гликогенолиза и глюконеогенеза и накоплению гликогена в печени, почках и слизистой кишечника. Расположение активного центра глюкозо-6-фосфатазы в просвете эндоплазматического ретикулума обуславливает необходимость транспортировки всех субстратов и продуктов реакции, катализируемой ферментом, через мембрану эндоплазматического ретикулума. Недостаточность транспортного белка сопровождается нарушением указанных выше реакций. Клинические признаки: низкорослость, выступающий живот, гепатомегалия (за счет накопления гликогена и стеатоза), возможны эруптивные ксантомы, кровоточивость, поражение мышц (метаболическая миопатия). Некоторые авторы отмечают особенности внешнего вида таких детей: удлиненное туловище, укороченные нижние конечности, гидроцефалия, «кукольное» лицо.

Биохимические признаки: гипогликемия на фоне стойкого метаболического ацидоза (лактатацидоз), гиперлиппротеинемия. Уровни свободных жирных кислот, триглицеридов, лактата, мочевой кислоты повышены, уровень инсулина снижен. Кровоточивость обусловлена нарушением функции тромбоцитов (но количество тромбоцитов нормальное). После введения глюкагона повышается концентрация лактата, но не глюкозы. Для подтверждения диагноза необходима биопсия печени с гистохимическим исследованием и определением активности ферментов *in vitro*.

Основной способ лечения — интенсивная диетотерапия. Цель лечения — обеспечить постоянное поступление глюкозы. Такое лечение быстро нормализует концентрацию глюкозы и другие лабораторные показатели, скорость роста и размеры печени. У нелеченных детей с гликогенозом типа I с возрастом выступает на первый план поражение почек, подагрический артрит, выраженная гиперлиппротеинемия может провоцировать развитие панкреатита. Дополнительным характерным признаком гликогеноза Ib являются тяжелые рецидивирующие инфекции и воспалительные болезни кишечника, что связано с наличием нейтропении и дисфункции нейтрофилов.

При *гликогенозе типа III* (недостаточность амило-1,6-глюкозидазы) и *гликогенозе типа VI* (недостаточность фосфоорилазы печени) клинические признаки схожи с гликогенозом I типа, но симп-

томы гипогликемии при голодании и гепатомегалия выражены значительно слабее. Лактатацидоз и увеличение мочевой кислоты в крови, как правило, не характерны. В обоих случаях для установления диагноза необходимы биопсия печени и определение активности ферментов *in vitro*. Эффективно частое кормление пищей, богатой углеводами; иногда при гликогенозе типа III требуется постоянное ночное зондовое кормление.

Галактоземия – группа редких аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных дефектом ферментов утилизации галактозы. Ферментативные дефекты в каскаде превращения галактозы в глюкозу приводят к накоплению промежуточных метаболитов, которые поражают различные органы (прежде всего ЦНС и хрусталик глаза). В настоящее время выделяют три типа галактоземии в зависимости от дефектного фермента. Тип I (самый частый) – дефицит галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы, тип II – дефицит галактокиназы, тип III – дефицит уридин-дифосфат-галактозо-4-эпимеразы. Галактоза содержится в грудном молоке. У новорожденных с галактоземией наблюдается гипогликемия различной степени выраженности в первые часы или дни после рождения. Клинические проявления галактоземии: непереносимость грудного молока и питательных смесей на основе коровьего молока, рвота, диарея, желтуха, гепатомегалия, снижение массы тела или ее прибавки. С 2006 года в России проводится скрининг на галактоземию (определяется уровень общей галактозы в крови), что позволяет поставить диагноз на раннем этапе. Лечение – пожизненная диетотерапия. Даже в случае подозрения рекомендован перевод ребенка на смеси без галактозы и лактозы (на основе сои, гидролизата казеина или элементарная смесь), не дожидаясь подтверждения диагноза.

Альтернативные источники (жирные кислоты) крайне необходимы для обеспечения энергией органов и тканей (миокарда, скелетной мускулатуры), а также в условиях стресса, голодания.

Карнитин необходим для транспорта свободных жирных кислот из цитозоля в митохондрии, где происходит их окисление и образование кетоновых тел. В цитозоле свободные жирные кислоты присоединяются к коферменту А и в таком виде транспортируются через наружную мембрану митохондрий. На внешней поверхности внутренней мембраны митохондрий жирные кислоты отщепляются от кофермента А, присоединяются к карнитину и проникают внутрь митохондрий. На внутренней поверхности внутренней мембраны жирные

кислоты отщепляются от карнитина и поступают в митохондриальный матрикс. Реакции присоединения и отщепления жирных кислот катализируются карнитинпальмитоилтрансферазами I и II. В митохондриальном матриксе жирные кислоты подвергаются β -окислению. В результате образуется ацетил-кофермент А, который включается в цикл Кребса. В гепатоцитах часть кофермента А расходуется на образование кетоновых тел. При дефиците карнитина и/или вышеуказанных ферментов свободные жирные кислоты не могут быть использованы в качестве источника энергии. Поэтому потребление глюкозы тканями резко усиливается, что приводит к гипогликемии. Кроме того, недостаточное образование кетоновых тел усугубляет гипогликемию. У больных с дефицитом карнитина или с нарушениями обмена свободных жирных кислот голодание или недостаточное потребление углеводов провоцирует гипогликемию.

Первичный дефицит карнитина наследуется аутосомно-рецессивно и обусловлен дефектами ферментов синтеза карнитина. Первичный дефицит карнитина – редкая причина гипогликемии. Различают две формы первичного дефицита карнитина: генерализованную и миопатическую.

Генерализованная форма характеризуется низким содержанием карнитина в крови, мышцах, печени, сердце и других тканях и органах. Заболевание проявляется у новорожденных, грудных детей и у детей младшего возраста. Клиническая картина: тошнота, рвота, печеночная энцефалопатия, нарастающая слабость, кома, гепатомегалия, ипераммониемия, гипогликемия, кетоз отсутствует. Прогноз неблагоприятный, т. к. присоединяются признаки миопатии, в том числе кардиомиопатии, поражения ЦНС, отставание в развитии. Лечение левокарнитином и глюкокортикоидами эффективно не у всех больных.

Миопатическая форма характеризуется низким содержанием карнитина в мышцах и нормальным содержанием карнитина в крови и других тканях и органах. Клиническая картина: нарастающая мышечная слабость, тяжелая кардиомиопатия. Миопатическую форму первичного дефицита карнитина можно спутать с полимиозитом или миодистрофией. Показано лечение левокарнитином и глюкокортикоидами. Может манифестировать во взрослом возрасте.

Наследственные дефекты ферментов митохондриального транспорта и окисления свободных жирных кислот или образования кетоновых тел также приводят к вторичному дефициту карнитина. Гипо-

гликемия на фоне низкого содержания карнитина отмечается при недостаточности ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечных жирных кислот, ацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот, оксиметилглутарил-КоА-лиазы, карнитинпальмитоилтрансфераз I и II. Эти синдромы в последнее время встречаются все чаще. Все они наследуются аутосомно-рецессивно и сопровождаются артериальной гипотонией, мышечной гипотонией, гепатомегалией и кардиомиопатией. Для гипогликемии, обусловленной дефицитом карнитина или нарушениями обмена свободных жирных кислот, характерны *низкий уровень или отсутствие кетоновых тел* в плазме, низкие уровни инсулина и СТГ, нормальный уровень кортизола, возможен лактат-ацидоз. Концентрация глюкозы после введения глюкагона не повышается или повышается незначительно. Гипогликемию, обусловленную дефицитом карнитина или нарушениями обмена свободных жирных кислот, следует отличать от гипогликемии, обусловленной гиперинсулинемией (поскольку уровень кетоновых тел при гиперинсулинемии тоже низкий). Первичная карнитиновая недостаточность, дефицит ацетил-КоА-дегидрогеназы очень длинно-, длинно-, среднецепочечных жирных кислот, карнитинпальмитоилтрансферазами тип I и тип II входят в расширенный неонатальный скрининг.

Болезнь кленового сиропа (валинолейцинурия) вызывается недостаточностью дегидрогеназы α -кетокислот с разветвленной цепью и приводит к тяжелым поражениям ЦНС. Указанный фермент катализирует расщепление кетокислот с разветвленной цепью, которые образуются в результате расщепления аминокислот с разветвленной цепью (ВСАА): лейцина, изолейцина и валина (рис. 12).

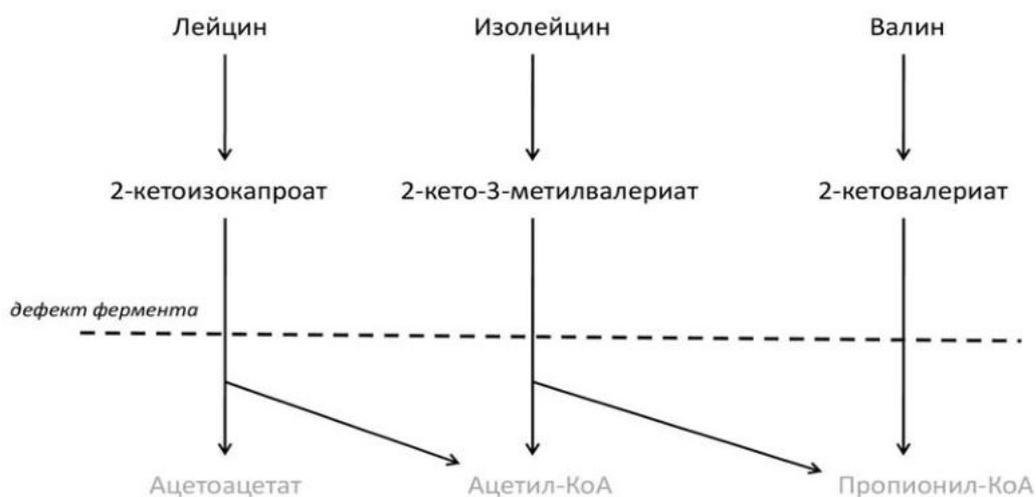


Рис. 12. Схема нарушений обмена при болезни кленового сиропа

Как следствие, кетокислоты и аминокислоты накапливаются в крови, являясь токсичными продуктами.

Выраженность симптоматики вариативная. В тяжелых случаях проявляется с 1–2 недели после рождения, симптомы включают: беспокойство, нарушение сознания, судороги, мышечный гипо- и гипертонус, срыгивания, рвоту, отказ от еды; моча имеет характерный запах. В дальнейшем происходит задержка физического и нервно-психического развития. Биохимические признаки: гипогликемия, кетонурия и кетонемия, метаболический ацидоз, увеличение концентрации аминокислот (лейцина, изолейцина и валина). Гипогликемия обусловлена нарушениями глюконеогенеза и повышением уровня лейцина в крови и обычно проявляется у новорожденных при задержке кормления. Расширенный неонатальный скрининг (с 2023 г.) включает диагностику болезни кленового сиропа методом tandemной масс-спектрометрии. Лечение заключается в диетотерапии.

Диагностика

Критерием неонатальной гипогликемии следует считать снижение уровня глюкозы в крови ниже 2,6 ммоль/л независимо от веса и срока гестации при рождении. Первое определение уровня глюкозы в крови целесообразно выполнять у детей из группы риска (см. табл. 6.1.1.) через 30 минут после рождения, а далее в течение первых двух суток уровень гликемии следует определять каждые 3–6 часов, в последующие 3 дня – каждые 6 часов. В случае выявления гипогликемии контроль учащают. В настоящее время приобретает широкое практическое применение непрерывный мониторинг гликемии, особенно актуальный у глубоко недоношенных детей.

При персистирующей гипогликемии обследование может включать КЩС, уровень свободных жирных кислот, лактата, аммиака, уровень инсулина, С-пептида, кортизола, гормона роста в крови, уровень кетоновых тел в крови или в моче и т. д.

Лечение

Целью лечения гипогликемии является предотвращение или сведение к минимуму повреждения ЦНС путем поддержания концентрации глюкозы выше критического порога. Если роженице вводят глюкозу внутривенно, то концентрация глюкозы в ее крови не должна превышать 11 ммоль/л. Избыток глюкозы поступает в кровь плода и стимулирует секрецию инсулина. Поэтому внезапное прекращение поступления глюкозы после отделения пуповины может вызвать тяжелую гипогликемию у новорожденного.

Необходимо помнить о том, что индикаторные тест-полоски на глюкозу неточны при низких концентрациях глюкозы, и, таким образом, все значения с отклонением от нормы требуют лабораторного подтверждения. Контроль гликемии осуществляют через 30 минут после начала терапии, затем ежедневно. На вторые сутки при положительной динамике в объективной картине и лабораторном статусе контроль осуществляется каждые 3–4 часа.

Важнейшими правилами лечения гипогликемий являются следующие:

1. Новорожденный ребенок должен получать питание. Бессимптомную гипогликемию лечат путем обычного приема пищи.
2. Инфузию глюкозы начинают при значениях гликемии менее 2,6 ммоль/л и клинических проявлениях гипогликемии, либо при отсутствии ответа после кормления даже при бессимптомной гипогликемии.
3. Основной раствор – 10 % глюкоза, введение в два этапа:
1 этап (миниболюс) – объемом 4–8 мл/кг (0,4–0,8 г/кг) за 5–15 минут (максимальная скорость 1мл/мин);
2 этап – постоянная инфузия со скоростью 2,4–4,8 мл/кг·час (4–8 мг/кг·мин).
4. Вводить в периферическую вену растворы глюкозы с концентрацией выше 12,5 % нежелательно из-за повышения риска возникновения склероза вены (необходима установка центрального венозного катетера).
5. Кормление во время инфузии не прерывается.
6. При необходимости грудное молоко (смесь) вводится через зонд.
7. Резкое прекращение инфузии может вызвать гипогликемию, поэтому дозу глюкозы уменьшают постепенно. Особенно выражено у пациентов с гиперинсулинемией, так как резкое увеличение гликемии влечет за собой выброс инсулина.
8. Целевые показатели гликемии – диапазон от 2,6 до 5,0–5,5 ммоль/л. При персистирующей гипогликемии нижняя граница гликемии выше и должна составлять 3,3–4,0 ммоль/л.
9. Если диагноз гиперинсулинемии установлен и гипогликемия сохраняется несмотря на внутривенное введение глюкозы со скоростью более 12 мг/кг·мин, рекомендуется введение контринсулярных гормонов:

а) гидрокортизон 5–10 мг/кг в сутки или преднизолон 1–3 мг в сутки внутримышечно или внутрь;

б) глюкагон 20–30 мкг/кг внутримышечно или подкожно. Следует отметить, что эффект глюкагона развивается через 5–20 минут и продолжается до 1 часа. Доза может быть выше – до 100 мкг/кг, повышение дозы эффективно сказывается на гликемии, однако увеличивает риск побочных реакций на желудочно-кишечный тракт (тошнота, рвота).

При неэффективности проводимого лечения возможно использование диазоксида и октреотида. Диазоксид и октреотид при гиперинсулинизме используют в течение длительного времени. При появлении побочных явлений, слабого ответа показана субтотальная панкреатотомия.

Если гипогликемия сохраняется или рецидивирует несмотря на увеличение скорости инфузии глюкозы более 10 мг/кг·мин, ее наиболее вероятные причины – гиперинсулинемия или дефицит контринсулярных гормонов (кортизола, СТГ, глюкагона) либо врожденные нарушения глюконеогенеза или синтеза гликогена. Таким образом, лечение гипогликемии может заключаться в заместительной гормональной терапии, назначении специфического лечебного питания.

Прогноз

Вклад в повреждение ЦНС у конкретного ребенка из-за гипогликемии трудно оценить, так как обычно в таком случае в перинатальном периоде присутствует и другая патология (ЗВУР, недоношенность, асфиксия, инфекции и др.), но все же считается установленным, что неонатальная гипогликемия может привести к ближайшим и отдаленным психоневрологическим расстройствам (чем позже она выявлена, тем более вероятны эти осложнения). Имеет значение продолжительность и повторные эпизоды гипогликемии, которые, согласно литературным данным, сопряжены с риском неврологических последствий.

Профилактика

Профилактика гипогликемии у новорожденных (в том числе из групп риска) включает: контакт с матерью «кожа к коже» сразу после рождения, теплозащита, раннее начало грудного вскармливания (в первый час жизни), кормления каждые 2–2,5 часа без ночного перерыва (в первые 3 дня), при отсутствии сосательного рефлекса – кормление через назогастральный зонд. Профилактические мероприятия

по предотвращению повторных эпизодов гипогликемии заключаются в мониторинге гликемии, адекватном кормлении и уходе за ребенком.

6.2. Диабетическая эмбрио- и фетопатия у новорожденных детей

Эмбриопатии представляют собой заболевания зародыша, возникающие с момента дифференцировки и до периода завершения основного процесса органогенеза, то есть до 12 недель внутриутробной жизни. В результате вредных воздействий эмбрион не способен ответить реактивными воспалительными заболеваниями. Патологические воздействия вызывают в его тканях дистрофические изменения вплоть до гибели. Поэтому при эмбриопатиях чаще возникают пороки развития. Эмбриопатии могут развиваться под воздействием вирусных инфекций, нарушений питания, обмена веществ, внутриутробной гипоксии, под влиянием некоторых медикаментов, ионизирующего излучения, иммунных процессов.

Фетопатии – это заболевания плода, возникающие после 12 недель внутриутробного развития. Фетопатии могут быть наследственными и вызываться экзогенными факторами.

Нарушения функции эндокринных желез у беременной относятся к факторам высокого риска перинатальной патологии, так как могут быть причиной возникновений у плода внутриутробных эндокринопатий. Известно, что при недостаточности гормональной активности какой-нибудь железы у матери происходит гипертрофия и гиперплазия аналогичного эндокринного органа у плода, что сопровождается повышением функции данной железы, нивелируя имеющийся дефицит у матери.

Зародыш и плод, развивающийся у женщин с сахарным диабетом (СД), подвергается комплексу отрицательных воздействий, обусловленных тяжестью основного заболевания.

Факторы риска для плода при СД у матери:

1. Высокая перинатальная смертность.
2. Врожденные аномалии.
3. Неонатальные осложнения.
4. Преждевременное рождение.

Во время беременности у женщины может возникать гестационный сахарный диабет. Гестационный сахарный диабет (ГСД) — заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД.

Факторы риска развития гестационного диабета:

1. Отягощенный акушерский анамнез.
2. Избыточный вес или ожирение.
3. Наследственная отягощенность по СД.
4. Нарушения углеводного обмена в анамнезе.
5. Сердечно-сосудистые заболевания.
6. Артериальная гипертензия.
7. Дислипидемия.
8. Низкая физическая активность
9. Признаки инсулинорезистентности (acanthosis nigricans, синдром поликистозных яичников).

При наличии факторов риска при планировании беременности или при ее наступлении необходимо проводить тест на толерантность к глюкозе.

Течение сахарного диабета 1 типа во время беременности имеет более лабильный характер обменных процессов, склонность к таким осложнениям, как кетоацидоз, гипогликемические состояния. В первые 16 недель беременности снижается потребность в инсулине (до 30 %), что объясняется способностью хорионического гонадотропина качественно повышать активность гликолитических элементов на периферии. Во втором периоде – с 16-й до 28-й нед беременности – течение сахарного диабета под влиянием активации гипофизарно-надпочечниковых и плацентарных гормонов стабилизируется на уровне, характерном для более высокой потребности организма в инсулине, ухудшается течение заболевания, увеличивается потребность в инсулине, возможна склонность к ацидозу. Третий период начинается после 28-й недели беременности. Свойственная беременности инсулинорезистентность обусловлена возрастающей секрецией плацентарного лактогенного гормона. Это приводит к увеличению инсулинопотребности с максимумом на 31-й неделе. Кроме того, наблюдается повышенная склонность к ацидозу. Однако к концу беременности отмечается снижение потребности организма в инсулине, что при стабильной дозе вводимого инсулина может привести к появлению гипогликемии, которая значительно ухудшает состояние плода. Значительное снижение потребности организма в инсулине следует рассматривать как прогностически неблагоприятный симптом.

В родах возрастает продукция контринсулярных гормонов, особенно в момент родового стресса, что способствует ухудшению тече-

ния диабета, в связи с чем у ряда рожениц повышен сахар, возникает опасность развития ацидоза. Однако мышечное напряжение, отказ от пищи могут быть причиной развития гипогликемии.

В послеродовой период, сразу после родов, толерантность организма к углеводам резко увеличивается, в связи с чем необходимо уменьшить дозы вводимого инсулина. В период лактации потребность в инсулине ниже, чем вне беременности. Особенно значительно падает содержание сахара в крови после кесарева сечения.

Все женщины детородного возраста, больные СД или имеющие факторы риска к развитию этого заболевания, должны быть взяты на особый диспансерный учет.

Исход беременности при СД в значительной степени зависит от срока и методов родоразрешения. При неосложненном течении беременности, легкой форме СД, благополучном состоянии плода оптимальным вариантом являются спонтанные срочные роды в 38 недель. При недостаточно компенсированном СД, нарастании гестоза, многоводия необходимо позволить родоразрешение в 37 недель. Раньше 36 недель прерывание беременности показано при явной угрозе матери или плоду, а раньше 35 недель только по жизненным показаниям со стороны матери.

С введением инсулинотерапии материнская смертность крайне редка. Однако перинатальная гибель плодов и новорожденных в клиниках без специализированного наблюдения и лечения нередко достигает 20–30 %. Неблагоприятные условия внутриутробного развития сказываются на массе тела плода, особенностях его развития.

Патогенез

Состояние ФПК у беременных с сахарным диабетом зависит от многих причин, главными из которых являются тип СД, его компенсация, наличие осложнений беременности, особенности гестоза и многоводия. Морфологические изменения плаценты при СД характеризуются нарушением созревания (замедленным или преждевременным) с увеличением или уменьшением массы плаценты. Характерны изменения ультраструктуры плацентарного барьера.

У женщин с СД 1 типа в 100 % случаев имеет место та или иная степень фетоплацентарной недостаточности (ФПН). Что ей способствует? Макро- и микроангиопатии у матери, дислипидемия, гипергликемия, гиперосмолярность, то есть можно сказать, что первым и существенным фактором развития диабетической фетопатии является

ФПН, прогрессирующая по мере увеличения срока беременности. Вторым механизмом развития ДФ является гормональная плацентарная дисфункция. Известно о значительном увеличении α -фетопротеина у беременных с СД, особенно после 33–34-й недель беременности, что свидетельствует о нарушении созревания плода. Третий фактор в генезе диабетической фетопатии – нарушение гормонально-рецепторного взаимодействия на уровне клеточных мембран. При наличии дефицита инсулина наблюдается нарушение всех этапов образования гормонально-рецепторного комплекса. Непосредственными индукторами диабетической фетопатии являются различные метаболические синдромы. Особое значение имеют их выраженность, сочетание, длительность. Наблюдаются гипергликемия, кетоацидоз, неадекватная инсулинотерапия, синдром Сомоджи. Гипергликемия у матери приводит к гиперинсулинемии плода (инсулин матери не проникает через плацентарный барьер): повышается анаболическое влияние СТГ, нарушает аффинитет гормональных рецепторов, что совместно с экзогенной гиперинсулинизацией приводит к порокам и задержке развития плода. Внутриутробная гипоксия – циркуляторные нарушения, снижение синтеза сурфактанта – вызывает РДСН. Гипоксия плода способствует нарушению мозгового кровообращения, дисметаболизму, что приводит к гипогликемии плода. Тяжелые респираторные расстройства, незрелость плода, инфекции могут вызывать гипергликемию. Осложнения в родах, малый гестационный возраст, транзиторная недостаточность парацитовидных желез приводят к гипокальциемии, гипوماгнемии, которые способствуют развитию судорог. Гемодинамические нарушения, асфиксия, дегидратация приводят к ацидозу.

При декомпенсированном сахарном диабете страдают компенсаторно-приспособительные реакции плаценты. Внутриутробное состояние плода при СД матери определяется комплексом факторов: типом и тяжестью СД, его компенсацией, наличием, характером, длительностью осложнений и их лечением, тактикой ведения беременности и родов, особенностями применяемых средств и методов лечения беременной.

Аntenатальная гибель плода чаще наступает на 29–32-й или 35–36-й неделе беременности. Для антенатальной гибели плода могут иметь значение отягощенный акушерский анамнез, урогенитальная инфекция, дополнительные сопутствующие заболевания при беременности.

Интранатальная гибель плода чаще всего возможна из-за внутриутробной гипоксии. К последней приводят метаболические нарушения, обусловленные декомпенсацией СД, фетоплацентарной недостаточностью.

Разнообразные клинические проявления могут быть объяснены лишь совокупностью сложных физиологических и биохимических процессов. Гипергликемия беременной обуславливает гипергликемию у плода, которая приводит к гиперинсулинемии плода. В свою очередь, гипергликемия и гиперинсулинемия плода способствуют усилению потребления печенью глюкозы и синтеза гликогена, ускорению образования жиров и увеличению синтеза белков, поэтому характерна макросомия.

При отделении плода от матери резко прекращается поступление глюкозы к плоду, однако гиперинсулинемия при этом не снижается, вследствие чего в течение первых часов после рождения развивается гипогликемия и замедляется скорость расщепления жиров.

Клиника

Самым характерным признаком неблагоприятного влияния сахарного диабета матери является формирование макросомии (вес более 4000 г). Новорожденные напоминают больных с синдромом Иценко – Кушинга: цианотичные, отечные, с чрезмерно развитой подкожно-жировой клетчаткой, круглым, лунообразным лицом, с большим количеством петехий и кровоизлияний на коже лица и конечностей, выражен гипертрихоз, диспропорция между головой и туловищем — окружность головы значительно меньше окружности плечевого пояса. Несмотря на крупную массу, новорожденные могут иметь признаки незрелости, что может способствовать развитию патологических состояний в период адаптации к внеутробной жизни. Крупный плод в интранатальном периоде имеет выше риски получить родовую травму.

В то же время при недостаточно компенсированном СД во время беременности, масса тела ребенка может отставать от срока гестации. Малый вес детей связан с наличием у беременных диабетических микроангиопатий, которые сочетаются с тяжелым гестозом и ведут к хронической гипоксии и гипотрофии плода. Возможны признаки аномалий развития. Типичная тройка лидеров по порокам развития — пороки сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы и опорно-двигательного аппарата. Возможны и малые аномалии развития. Большинство исследователей считают главной причиной форми-

рования пороков развития гипогликемию и гиперинсулинемию в ранние сроки беременности, дополнительными факторами являются гипоксия, сосудистые расстройства, нарушения липидного обмена.

Нарушение нормальных взаимоотношений в системе мать – плацента – плод, расстройства микроциркуляций приводят к тканевой гипоксии. Дети рождаются с признаками асфиксии или же развивается респираторный дистресс-синдром. Дефицит сурфактанта у этих детей объясняется гиперинсулинизмом, подавляющим действие кортизола.

Так как после рождения гликемия быстро снижается, типичным является развитие признаков гипогликемии.

Диагностика

Диагностика диабетической эмбриофетопатии основана на характерной клинической картине и данных анамнеза. В биохимическом анализе крови определяется гипогликемия, гиперинсулинемия, гипокальциемия, гипوماгнемия, гипербилирубинемия.

У трети детей от матерей с СД имеют место кардиомиопатии или кардиомегалия. На Эхо-КГ возможно выявление гипертрофии межжелудочковой перегородки. Аускультативно тоны сердца приглушены, может определяться ритм галопа. На ЭКГ – инверсия зубца Т, смещение интервала ST выше изолинии.

Из гематологических нарушений практически у всех новорожденных от матерей с СД выявляется полицитемия, обусловленная внутриутробной гипоксией и высоким уровнем эритропоэтинов, в то же время может быть тромбоцитопения.

Важное значение имеет ранняя (пренатальная) диагностика формирования диабетической эмбриофетопатии. Регулярное наблюдение за беременной женщиной с СД позволяет своевременно выявить ребенка с эмбриофетопатией. При наличии показаний для оценки функционального состояния плода и решения вопроса о необходимости и времени родоразрешения УЗИ проводится ежедневно. Эхографические признаки диабетической фетопатии:

- макросомия;
- диспропорция тела (наиболее значимо отношение среднего диаметра живота к бипариетальному размеру головки), что особенно показательно с 30-й до 35-й недели беременности;
- двойной контур плода вследствие отечности или увеличения подкожного жирового слоя;
- увеличение буккального индекса более 0,9;

- толщина подкожно-жировой клетчатки шеи более 0,32 см;
- толщина подкожно-жировой клетчатки груди и живота более 0,5 см;
- двойной контур головки (толщина мягких тканей теменной области в третьем триместре увеличивается более 3 мм, в норме – 2 мм);
- наличие эхонегативной зоны между костями черепа и кожей плода, что указывает на отек;
- многоводие (достоверным эхографическим признаком является разница между переднезадним размером полости матки и средним диаметром живота плода 20 мм и более);
- выявления висцеральных признаков диабетической фетопатии (гепатомегалия, кардиомегалия).

Лечение

Новорожденному ребенку от матери с СД важно оказать базовую помощь в родзале. Для детей с диабетической эмбриофетопатией наиболее важными компонентами являются профилактика гипотермии, борьба с гипоксией и дыхательными нарушениями, профилактика (в т. ч. мониторинг) метаболических расстройств. Раннее прикладывание к груди, кормление по требованию, кормление каждые 2 часа, без ночного перерыва являются наиболее физиологичными мероприятиями по профилактике гипогликемии. В случае развития гипогликемии (менее 2,6 ммоль/л) необходимо активное вмешательство (см. раздел 6.1).

Гипокальциемия: корректируется внутривенным введением 10 глюконата кальция из расчета 1–2 мл/кг. Препарат вводится очень медленно под контролем частоты сердечных сокращений и ЭКГ (возможно появление экстрасистолии). Вторая доза вводится внутривенно капельно в той же дозировке. Уровень кальция в крови определяют каждые 12 часов.

Гипомагниемия: магний обычно добавляют в растворы для внутривенного введения в виде 25 % раствора сульфата магния в дозе 0,2–0,4 мл/кг в сутки.

Прогноз

Неонатальная смертность среди этих детей превышает средний уровень младенческой смертности. Однако с улучшением ранней диагностики гестационного сахарного диабета, компенсации СД у беременной, своевременные профилактические и лечебные мероприятия в последнее время значительно снизили летальность. В раннем возрасте

часто регистрируются перинатальные поражения ЦНС различной степени выраженности. По разным данным 25–50 % детей в дальнейшем имеют церебральные дисфункции, детский церебральный паралич, эпилепсию. Группа детей также имеет выше риски других соматических и эндокринных патологий (прежде всего риск ожирения). Диспансерное наблюдение за детьми осуществляется, прежде всего, педиатром, эндокринологом и неврологом.

Профилактика

Основой профилактики развития диабетической фетопатии являются: планирование беременности при клинко-метаболической компенсации СД до и в период беременности. Полная санация очагов хронической инфекции, своевременная патогенетическая коррекция диабетических осложнений, мониторинг состояния здоровья плода и матери.

6.3. Неонатальный сахарный диабет

Неонатальный сахарный диабет – редкая патология (1 случай на 90000–125000 живорождений) и включает в себя гетерогенные группы заболеваний, в которых выделяют транзиторный и перманентный неонатальный сахарный диабет, а также симптоматические (вторичные) формы. Манифестация неонатального сахарного диабета приходится на первые 6 месяцев жизни. Транзиторный неонатальный сахарный диабет (ТНСД) – наиболее часто встречаемая патология (до 60 % случаев). Частота выявления ТНСД в популяции не превышает 1 случая на 100–200 тыс. новорожденных.

Перманентный неонатальный (врожденный) сахарный диабет – достаточно редкая генетическая патология, частота встречаемости примерно 1 на 300 000–400 000 случаев живорожденных.

Этиология

Этиологическими факторами перманентного неонатального сахарного диабета (ПНСД) являются генетические мутации. Наиболее частые мутации связаны с АТФ-чувствительными калиевыми (K^+ -АТФ) каналами, расположенными в β -клетках поджелудочной железы (гены *KCNJ11* и *ABCC8*). Способность препаратов сульфонилмочевины связываться с субъединицами K^+ -АТФ канала лежит в основе фармакотерапии сахарного диабета 2 типа. Указанный механизм препаратов сульфонилмочевины (прежде всего глибенкламида) используется и при ПНСД, обусловленном дефектами генов *KCNJ11* и *ABCC8*. Среди причин также могут быть другие мутации, приводя-

щие к дисфункции β -клеток, например, мутации в гене инсулина (*INS*), глюкокиназы (*GCK*) и др. Определен ряд клинических синдромов, связанных с ПНСД (IPEX-синдром, DEND-синдром, Синдром Уолкотта – Раллисона (Wolcott – Rallison syndrome), а также болезни, связанные с мутациями генов *IPF-1* и др. Мутации в некоторых генах (*RFX6*, *PTF1A*, *PDX1*) связаны с аномальной поджелудочной железой и также сочетаются с картиной ПНСД.

Существует симптоматический вариант неонатального диабета, возникающий как одно из проявлений основного заболевания. К таким можно отнести цитомегаловирусную инфекцию, сифилис, туберкулез, муковисцидоз и другие заболевания. В ряде случаев расстройства углеводного обмена представляют собой только частное проявление черепно-мозговой родовой травмы, патологии почек, генерализованной цитомегалии, гемолитической болезни новорожденных, врожденного токсоплазмоза.

ТНСД встречается чаще, чем перманентный. Причину возникновения не всегда удается выяснить, предполагается влияние асфиксии в родах, циркулирующих материнских аутоантител (у детей от матерей с СД). Существует мнение, что транзиторный СД возникает вследствие задержки функционального созревания клеток поджелудочной железы, а также в результате нарушений в организме матери, в частности, в плаценте. ТНСД может быть результатом сверхэкспрессии импринтированных генов в 6q24 локусе. ТНСД также может развиваться у недоношенных новорожденных с гестационным сроком менее 32 недель или у новорожденных со ЗВУР.

Клиника

Дети рождаются с маленьким весом (из-за снижения действия фетального инсулина), отмечаются симптомы дегидратации, полиурии, полидипсии, вялое сосание, уменьшение массы тела. В случае ПНСД, связанного с мутацией в гене *KCNJ11*, могут наблюдаться нарушения сна, задержки развития и судороги (из-за наличия дефектных K^+ -АТФ каналов в головном мозге).

Клиническая картина аналогична наблюдаемой при классическом сахарном диабете, но может быть стертой, малосимптомной, что затрудняет раннюю диагностику и повышает риски возникновения диабетического кетоацидоза в дебюте заболевания. Возможны кожные проявления в виде упорных опрелостей, вульвитов у девочек и баланитов/ баланопоститов у мальчиков.

Диагностика

Критерии сахарного диабета у новорожденных не зависят от срока гестации и веса при рождении и совпадают с классическими критериями ВОЗ (1999–2013), ISPAD2018 (см. приложение 7). Всегда наблюдаются гипергликемия и глюкозурия, кетоз выражен не всегда (зависит от формы), коматозные состояния у новорожденных развиваются крайне редко. Последнее объясняется реабсорбцией кетоновых тел у новорожденных в почечных канальцах с натрием, кроме того, высокая гипергликемия является антикетогенным фактором. Концентрации инсулина и С-пептида снижены, при этом при перманентных формах более низкие значения по сравнению с транзиторными формами. Определение уровня гликированного гемоглобина у детей младше 6 месяцев может быть недостоверно из-за большой доли фетального гемоглобина по сравнению с гемоглобином А.

Возможна недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы при ПНСД. Лабораторно проявляется стеатореей и снижением эластазы-1 в кале. ПНСД как проявление синдромной патологии может сочетаться с агенезией/ аплазией поджелудочной железы, скелетными аномалиями, поражением печени, патологией ЦНС и т. д.

Дебют сахарного диабета после 6 месяцев жизни, как правило, носит аутоиммунный характер.

Дети, перенесшие ТНСД, находятся в группе риска по манифестации сахарного диабета 1 типа в дальнейшем.

Клинико-метаболические особенности транзиторного и перманентного сахарного диабета у новорожденных

Признак	Неонатальный сахарный диабет	
	Транзиторный	Перманентный
Распространенность	1 : 100–200 тыс.	1 : 300–400 тыс
Вес при рождении	Обычно менее 2 500 г	
Возраст манифестации	Обычно в первые 6 недель жизни с пиком на 2–3-й неделе	В первые дни, месяцы
Клинические проявления	Беспокойство, полидипсия, полиурия, симптом «крахмальных» пеленок, дегидратация, отсутствие прибавки в массе тела	
Гликемия	13–100 ммоль/л	
Кетоз	Умеренный или отсутствует	Кетоз в 80 % случаев

Поджелудочная железа (при УЗИ или КТ)	Без особенностей	Возможна гипоплазия, агенезия
Экзокринная функция поджелудочной железы	Сохранена	Может быть нарушена
Уровень инсулина, С-пептида	Снижен	Значительно снижен
Аутоантитела	Не характерны	
<i>HLA</i> -типирование	Аллели, типичные для СД 1 типа, не характерны	
Молекулярно-генетические нарушения	Наличие мутаций не обязательно; характерны аномалии 6q24 локуса хромосомы	дефекты генов K^+ -АТФ канала (<i>KCNJ11</i> и <i>ABCC8</i>), инсулина (<i>INS</i>), глюкокиназы (<i>GCK</i>) и др.
Особенности течения	В возрасте до 1,5 года – спонтанная ремиссия сроком на 4–25 лет; Может быть рецидив; Заболевание протекает с потребностью в инсулине	Ремиссии нет; постоянная потребность в фармакотерапии

Лечение

Инсулинотерапия требуется всем пациентам. Однако в настоящий момент нет однозначного подхода к выбору вида инсулинотерапии, так как группа детей с неонатальным сахарным диабетом гетерогенна в этиологии и выраженности клинических проявлений.

Внутривенное введение короткого инсулина возможно в более низких дозах (0,01–0,05 Ед/кг/ч) по сравнению с традиционными (0,1–0,2 Ед/кг/ч).

Подкожное введение инсулина может потребоваться (по результатам мониторинга гликемии) не при каждом кормлении. Возможно использование как инсулинов короткого действия, так и пролонгированных. Описаны случаи инсулинотерапии новорожденных с помощью инсулиновой помпы. В любом случае тактика инсулинотерапии в конечном счете будет основываться на клиническом ответе ребенка. Оптимальный диапазон гликемии составляет 3,5–9,0 ммоль/л.

Если клиническая картина развивается на фоне токсикоза и гликемия выше 10 ммоль/л, то необходима инфузионная терапия с коррекцией электролитного обмена, кислотно-основного равновесия.

При диагностике гипогликемических состояний доза инсулина снижается. Необходим мониторинг гликемии, электролитов, кислотно-основного состояния.

Пациенты с ПНСД, связанным с мутацией в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, могут получать альтернативную терапию препаратами сульфонил мочевины (глибенкламид, гликлазид). В среднем по литературным данным доза глибенкламида составляет 0,5–1,0 мг/кг в сутки. Следует отметить, что в данном случае подобный вариант терапии относится к назначению препарата вне инструкции (off-label) и требует оформления соответствующей документации.

Прогноз

При ГНСД дети растут и развиваются нормально. Однако в отдаленные сроки повышен риск развития сахарного диабета.

Дети с ПНСД имеют более неблагоприятный исход. Часть случаев протекает с неконтролируемыми уровнями гликемии, что повышает риски летального исхода, раннего развития осложнений сахарного диабета. Некоторые синдромы, включающие ПНСД, приводят к летальному исходу в первые месяцы жизни (IREX-синдром).

6.4. Особенности углеводного обмена у недоношенных новорожденных

Недоношенные дети входят в группу риска по нарушениям углеводного обмена (как гипо-, так и гипергликемии). Чем ниже срок гестации при рождении, тем более вероятно возникновение отклонений. В данном разделе не рассматриваются варианты патологии углеводного обмена недоношенных детей, родившихся от матерей с эндокринной патологией.

Патологические состояния, такие как респираторный дистресс-синдром, сепсис, хирургическое вмешательство, а также введение глюкокортикостероидов и других лекарственных препаратов, могут вызывать *транзиторную гипергликемию* у недоношенных новорожденных. Как правило, гипергликемия чаще встречается у детей с меньшим весом при рождении. В первые 14 дней жизни у глубоко недоношенных детей, детей с экстремально низкой массой тела гипергликемия регистрируется до 85 % случаев. Недоношенные дети, требующие парентерального питания, находятся в группе риска по

возникновению гипергликемии. Ятрогенная гипергликемия – ведущая причина транзиторной гипергликемии, но важным звеном является неспособность ребенка к адекватной продукции и утилизации глюкозы. Таким образом, причиной гипергликемии среди недоношенных новорожденных является нарушение адаптации к внутривенно вводимой глюкозе из-за незрелости механизмов ее утилизации. Связано это с преобладанием секреции менее активного проинсулина над инсулином, увеличением концентрации контринсулярных гормонов в случае патологического состояния и стресса. У глубоко недоношенных детей присутствуют признаки инсулинорезистентности, которые связаны с незрелостью транспортных систем, сниженным количеством рецепторного аппарата, отчасти с низким количеством инсулинзависимых тканей (жировая и мышечная). Глубоко недоношенные новорожденные не способны ингибировать глюконеогенез в условиях гипергликемии.

Гипергликемия вызывает увеличение осмолярности крови, усиление диуреза, что может способствовать развитию дегидратации. Чем меньше срок гестации, тем хуже глюкоза реабсорбируется в почечных канальцах, а значит, глюкозурия чаще регистрируется. Так как увеличение осмолярности крови влечет за собой выход жидкости из клеток (в том числе нейронов головного мозга), изменение осмолярности крови связывают с увеличением частоты возникновения повреждения ЦНС, внутрижелудочковых кровоизлияний при гипергликемии.

С другой стороны, недоношенные дети склонны к возникновению *транзиторной гипогликемии*, чему также способствует ряд особенностей их организма. Когда поступление глюкозы от матери прекращается, уровень глюкозы в плазме новорожденного достигает минимума в первые 2 часа после рождения, стимулируется гликогенолиз, наблюдается всплеск катехоламинов, глюкагона, глюкокортикоидов, которые играют решающую роль в адаптации к внеутробной жизни. Дети, рожденные путем кесарева сечения, имеют более низкий уровень указанных гормонов, и поэтому более склонны к развитию гипогликемии. Глубоко недоношенные новорожденные рождаются с низкими запасами гликогена в печени, что способствует развитию гипогликемии. В норме через несколько часов после рождения активируется глюконеогенез. Недоношенный ребенок отличается малым количеством жировой ткани, и дополнительно скорость глюконеогенеза ограничена, поскольку ферменты, участвующие в

глюконеогенезе (фосфоенолпируваткарбоксикиназа, глюкозо-6-фосфатаза, фруктозо-1,6-дифосфатаза и пируваткарбоксилаза) экспрессируются на низком уровне. У недоношенных новорожденных может возникать транзиторная надпочечниковая недостаточность, что также способствует развитию гипогликемии. Отсроченное начало кормления ребенка из-за тяжести состояния также является фактором риска гипогликемии, при этом сочетание гипоксии с гипогликемией является наиболее губительным для ткани головного мозга новорожденного.

Контрольные вопросы и задания к главе 6

1. Какие значения содержания глюкозы в сыворотке крови у доношенных и у недоношенных новорожденных определяются как гипогликемия?
2. Перечислите виды гипогликемий вследствие гиперинсулинемии у новорожденных.
3. При дефиците каких контринсулярных гормонов возникают гипогликемические состояния?
4. Какие показатели помогают в постановке диагноза гипогликемии natoшак?
5. Что такое незидиобластоз?
6. Какие эндокринные состояния могут быть связаны с гипогликемией у новорожденных?
7. Какие соматические состояния или заболевания у новорожденных могут являться предрасполагающими факторами для развития гипогликемии?
8. Назовите клинические проявления гипогликемии в период новорожденности.
9. Первая помощь при гипогликемии.
10. Назовите важнейшие правила лечения гипогликемий.
11. Каковы показания к назначению глюкокортикоидов в лечении гипогликемий?
12. Каковы показания к назначению глюкагона?
13. Назовите виды патогенетической терапии гипогликемических состояний.
14. Каковы показания к назначению диазоксида?
15. Назовите факторы риска для плода при СД 1 типа у матери.
16. Назовите эхографические критерии диабетической фетопатии.
17. Назовите клинические признаки диабетической фетопатии.

ГЛАВА 7

НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА

Нарушения формирования пола (НФП) – большая группа заболеваний различной этиологии. Постановка точного диагноза важна для объяснения причин развития определенного фенотипа, выявления ассоциированных симптомов, оценки эндокринного статуса и онкологических рисков, консультирования семей о принципах наследования болезни. В некоторых случаях диагноз может повлиять на выбор половой принадлежности.

НФП представляют собой широкий спектр состояний, проявляющихся в различные возрастные периоды, поэтому с НФП могут сталкиваться медицинские работники различных специальностей. В неонатальном периоде 1 из 4500 новорожденных будет иметь неправильное (бисексуальное или интерсексуальное) строение половых органов и не может быть однозначно отнесен к мужскому или женскому полу без дальнейшего наблюдения специалистов и специального обследования.

НФП могут проявляться и по-другому: в виде несоответствия кариотипа и фенотипа в перинатальном периоде; двусторонней грыжи и ассоциированных синдромальных состояний (например, патологии почек); вирилизации, отсутствия полового созревания или первичной аменореи в подростковом периоде; бесплодия во взрослой жизни.

В последние годы произошли существенные изменения в терминологии и отношении к проблеме НФП (табл. 7.1).

Таблица 7.1

Изменения терминологии нарушений формирования пола (НФП)

Преыдуший термин	Предлагаемый термин
Гермафродитизм	НФП
Мужской псевдогермафродитизм	НФП, 46 XY
Недостаточная вирилизация у мужчины XY	
Недостаточная маскулинизация у мужчины XY	
Женский псевдогермафродитизм	НФП, 46XX
Вирилизация у женщины XX	
Маскулинизация у женщины XX	
Истинный гермафродитизм	Овотестикулярное НФП
XX-мужчина или XX-противоположный пол	Тестикулярные НФП, 46, XX
XY-противоположный пол	Полная дисгенезия гонад, 46, XY

Развитие репродуктивной системы в эмбриональном периоде

Формирование половой системы человека – сложный, многоступенчатый, генетически детерминированный процесс, в результате которого организм достигает биологической зрелости, способности к репродукции. Основные звенья этой сложной системы начинают функционировать еще в антенатальный период онтогенеза.

Половое развитие – процесс, требующий последовательного взаимодействия многих генов, белков, сигнальных молекул, паракринных факторов и эндокринных сигналов.

Детерминация пола – процесс, в результате которого бипотентная гонада развивается в тестикулу или яичник. Для половой дифференцировки необходимо, чтобы развивающаяся гонада функционировала полноценно, синтезируя соответствующие пептидные и стероидные гормоны, оказывающие непосредственное воздействие на развивающиеся внутриутробно половые органы.

У генетического мужчины процесс половой дифференцировки включает: регресс мюллеровых структур (матка, маточные трубы, верхняя треть влагалища), стабилизацию производных вольфовых протоков (семенные пузырьки, семявыносящие каналы и придатки яичка), андрогенизацию наружных половых органов (член и мошонка) и опущение яичек от места их образования в области мочепоолового гребня к их конечному положению в мошонке (рис.13).

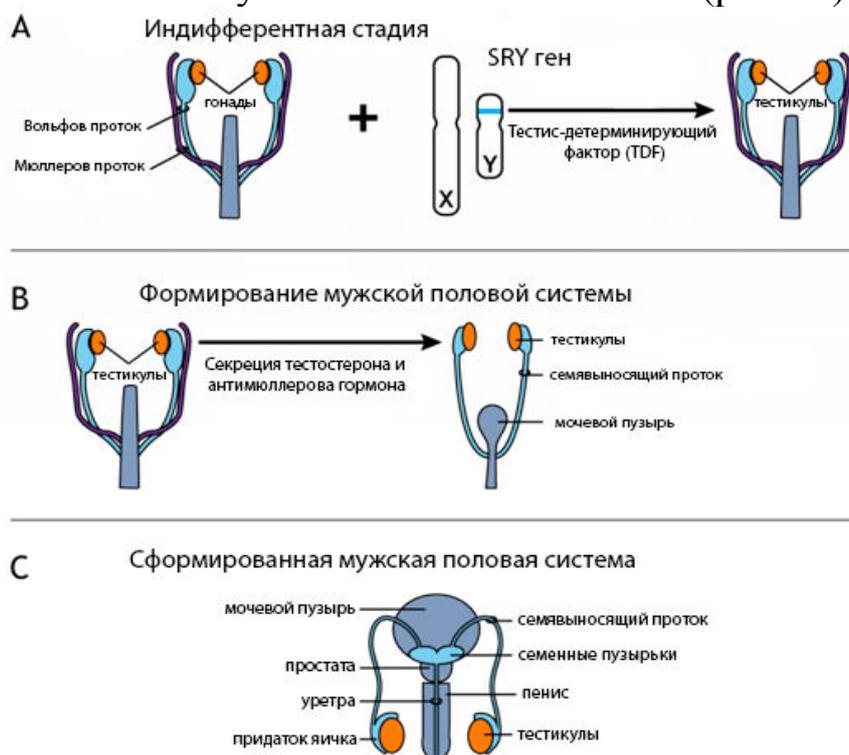


Рис.13 Половая дифференцировка у плодов мужского пола (адаптировано по Casey Henley, 2021)

У генетической женщины яичник не выделяет стероиды до периода полового созревания, когда начинается синтез эстрогенов, стимулирующих рост молочных желез и развитие матки, а развитие фолликулов приводит к появлению менструального цикла. Как следствие, развитие и дифференцировку яичников и половых органов рассматривали ранее как пассивный процесс, в отсутствие Y хромосомы и связанных с ней генов, ответственных за половую дифференцировку по мужскому типу. Однако в последние годы этот вопрос был значительно пересмотрен. Исследования экспрессии генов демонстрируют, что в развитие и поддержание функционирующих яичников вовлечен целый комплект генов, некоторые из которых даже активно противодействуют дифференцировке тестикул.

Классически детерминацию пола и половую дифференцировку можно разделить на 3 главных компонента: хромосомный пол (наличие X/Y хромосом), гонадный пол (наличие тестикул или яичников) и фенотипический, или анатомический, пол (наличие мужских или женских внешних и внутренних половых органов).

Хромосомный пол

Хромосомный пол отражает комплект половых хромосом, присутствующих у человека, – 46, XX или 46, XY. Хромосомный пол обычно определяется во время оплодотворения, когда две гаплоидных гаметы (яйцеклетка и сперматозоид, с 23 хромосомами каждый) соединяются, чтобы образовать диплоидную зиготу (46 хромосом). Мейотическое нерасхождение хроматид во время гаметогенеза может привести к появлению яйцеклетки или сперматозоида с избыточным или недостаточным количеством половых хромосом и приводит к анеуплоидии половых хромосом. Например, синдром Тернера (зигота с единственной половой X-хромосомой (45, X), синдром Клайнфельтера с дополнительной X-хромосомой (47, XXУ) и т. д. Митотическое нерасхождение может произойти уже в зиготе (после оплодотворения), что приводит к дисбалансу количества половых хромосом в части клеток — это называется мозаицизмом по половым хромосомам (45, X / 46, XX). В таких случаях две (иногда и более) клеточные линии происходят из единственной зиготы.

Гонадный пол

Гонадный пол отражает развитие гонады либо в направлении тестикула, либо в сторону яичника. Примитивная гонада появляется у человека в результате уплотнения медиовентрикулярной области мочеполювого гребня приблизительно через 4–5 недель после оплодо-

творения. Затем она отделяется от предшественника надпочечника приблизительно на сроке 5 недель, но остается индифферентной (бипотентной) до 42 дней с момента оплодотворения. Тестикулы и яичники морфологически неразличимы до 6-й недели с момента оплодотворения (стадия 13 мм).

Детерминирование развития тестикул – активный процесс, который начинается приблизительно через 6 недель после оплодотворения и состоит из нескольких различных генетических и морфологических событий. Первое – это волна экспрессии гена *SRY* по недифференцированной гонаде. Экспрессия *SRY* дает толчок клеткам-предшественникам, чтобы они стали клетками Сертоли. Начало экспрессии *SRY* сопровождается значительной клеточной пролиферацией и миграцией мезонефральных клеток в развивающуюся тестикулу. Эти мезонефральные клетки формируют эндотелиальные клетки сосудистой сети, тогда как точное происхождение клеток Лейдига и перитубулярных миоидных клеток остается неизвестным. Ген *SRY* является основным, но не единственным геном, детерминирующим развитие тестикул, о его регуляции известно немного. Мишени *SRY* также не полностью изучены, установлено, что основной мишенью является ген *SOX9* – он непосредственно начинает экспрессироваться сразу после первой волны экспрессии гена *SRY*, экспрессируется исключительно в развивающихся половых зачатках, а в дальнейшем экспрессируется в клетках Сертоли. С одной стороны, ген *SOX9* является главной мишенью *SRY*, с другой, – может самостоятельно детерминировать развитие тестикул, что подтверждено случаями чрезмерной экспрессии *SOX9* из-за дублирования участка 17 хромосомы (17q24.3-q25.1) у людей с нормальным кариотипом 46, XX (с отсутствием гена *SRY*, без транслокации гена *SRY* на соматические хромосомы) с интерсексуальным строением половых органов или овотестикулярными НФП. В период экспрессии *SRY* и *SOX9* (и их ядерной локализации) развивающаяся тестикула и претерпевает серию различных клеточных и морфологических изменений, однако для полноценного развития мужского половой железы требуется ряд других факторов.

Развитие яичника в современном видении – это такой же активный процесс, как и развитие тестикул. Несколько генов (*DAZI*, *Vmp8b*, *Smad5*, *Gja4*, *Foxl2*, семейство *POF* генов) участвуют в овариальном и фолликулярном развитии.

Фенотипический пол

Развивающаяся гонада производит несколько стероидных и пептидных гормонов, реализующих половую дифференцировку и формирование фенотипического (анатомического) пола, определяемого при рождении.

Клетки Сертоли и регресс мюллеровых протоков

Клетки Сертоли играют ключевую роль в поддержании выживания герминативной клетки и синтезируют два важных пептида — антимюллеров гормон (АМГ) и ингибин В. АМГ вызывает регресс мюллеровых протоков (маточных труб, матки верхних $\frac{1}{2}$ влагалища) вследствие его паракринного воздействия на рецептор АМГ 2-го типа (АМHR2). Мюллеровы протоки максимально чувствительны к АМГ между 9 и 12 неделями гестации, в то время как развивающиеся тестикулы секретируют максимальные концентрации АМГ, но задолго до начала активного синтеза АМГ внутриутробным яичником. Следовательно, мальчики с мутациями в генах *АМН* и *АМHR2* могут иметь синдром персистирующих мюллеровых протоков (СПМП) и неопущенные яички, но нормальные наружные половые органы. А тяжелые формы дисгенезии гонад с кариотипом 46, XY также приводят к персистенции мюллеровых протоков, но из-за нарушения развития и дифференцировки клеток Сертоли и синтеза АМГ будет проявляться нарушением андрогенизации наружных половых органов и интерсексуальным строением гениталий при рождении. Дефекты, ограниченные нарушениями стероидогенеза клеток Лейдига при НФП при кариотипе 46, XY, не ассоциированы с персистирующими мюллеровыми протоками, так как образование АМГ клетками Сертоли не страдает.

Фетальные клетки Лейдига развиваются в интерстиции формирующихся тестикул и к 8–9 неделе с момента полодотворения начинают секретировать андрогены. Увеличение количества клеток Лейдига происходит между 14-й и 18-й неделями гестации, что приводит к заметному росту секреции тестостерона приблизительно на сроке 16 недель. Стероидогенез в эмбриональных клетках лейдига стимулируется плацентарным хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) в течение первых 2 триместров беременности, но развивающаяся гипоталамо-гонадотропная система синтезирует существенное количество ЛГ начиная с 20-й недели гестации. Локальный синтез тестостерона (паракринно) стабилизирует вольфовы структуры, такие как придатки тестикул, семявыносящие протоки и семенные пузырь-

ки. Мощный метаболит тестостерона – дигидротестостерон – вызывает андрогенизацию внешних половых органов и урогенитального синуса. У мужчин урогенитальный синус трансформируется в простату и предстательную часть мочеиспускательного канала, половой узелок развивается в головку полового члена, урогенитальные складки срастаются, формируя ствол пениса, а урогенитальные валики формируют мошонку. Различия между клитором и пенисом на этом этапе определяются прежде всего размером, а также сращением малых половых губ для дальнейшего формирования кавернозных тел. Тестостерон и дегидротестостерон (ДГТ) осуществляют свои эффекты через AR (AR; Xq11-q12), который служит транскрипционным фактором.

Опущение тестикул – двухэтапный процесс, который начинается на 8-й неделе гестации и завершается в середине III триместра. Начальная абдоминальная стадия опущения тестикул (8–15 недели) включает сокращение и утолщение направляющей связки и дегенерацию эмбриональной краниосуспензорной связки. Эта стадия регулируется самой тестикулой, благодаря факторам INSL3 и его G-протеинового рецептора (GREAT). Паховая (пахово-мошоночная) фаза опущения тестикулы (25-35 недели) регулируется, прежде всего, андрогенами.

В течение 2 и 3 триместров тестикулы претерпевают несколько морфологических изменений, включая уменьшение эмбриональной массы клеток Лейдига, удлинение и извитость семенных канальцев. На данном этапе на тестикулу могут воздействовать грубые повреждающие факторы, например, при синдроме исчезающей тестикулы — присутствует адекватная андрогенизация и нет мюллеровых структур, что подтверждает влияние повреждающего фактора именно на поздних стадиях внутриутробного развития.

Половая дифференцировка по женскому типу

Процессы половой дифференцировки у женщин менее значительны, нежели у мужчин, и не требуют существенных преобразований наружных половых органов. Мюллеровы структуры сохраняются, формируя маточные трубы, матку и верхнюю часть влагалища. Отсутствие локального синтеза тестостерона приводит к дегенерации вольфовых структур. Из урогенитального синуса развиваются уретра и нижняя часть влагалища, из полового бугорка — клитор, урогенитальные складки формируют малые половые губы, а урогенитальные валики — большие половые губы. В отличие от тестикулы, внутриутробно яичник не экспрессирует рецепторы к ФСГ и ЛГ/ХГЧ до за-

вершения 16-й недели гестации. На 20-й неделе концентрация ФСГ в плазме достигает пика, формируя первичные фолликулы. К 25-й неделе гестации яичник имеет четкие морфологические характеристики. Фолликулогенез может продолжаться, граафовы пузырьки развиваются к 3 триместру. Яичниковый синтез эстрогенов присутствует, но он ничтожен в сравнении с плацентарным синтезом эстрогена, и яичник остается пассивным до активации гипоталамо-гипофизарных отделов в период полового созревания.

Ряд состояний может влиять на внутриутробное женское половое развитие. Воздействие андрогенов на плод женского пола приведет к андрогенизации (вирилизации) наружных половых органов. Матка присутствует, но местная концентрация тестостерона недостаточна, чтобы стабилизировать вольфовы структуры, так как андрогены имеют надпочечниковое происхождение. Наиболее часто андрогенизация плода с кариотипом 46, XX происходит из-за нарушений надпочечникового стероидогенеза (при ВДКН), реже при дефиците ароматаз, резистентности к глюкокортикоидам, овотестикулярным НФП и материнских вирилизирующих опухолях (например, лютеома беременности), а также при воздействии определенных химических веществ.

Развитие гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у плода

Эмбриональное гипоталамо-гонадотропное развитие происходит с 6-й недели оплодотворения параллельно с процессами детерминации пола и дифференцировки.

Закладка основных ядер гипоталамуса (супраоптического и паравентрикулярного) происходит у 8-недельного эмбриона человека. К сроку 16 недель внутриутробного развития ядра начинают приобретать такие же форму и расположение, как и у взрослого человека, появляются признаки нейросекрета. По-видимому, уже в этом возрасте гонадолиберин поступает в гипофиз и участвует в контроле формирования функций гонадотрофов. К 28-й неделе внутриутробного развития топографическая дифференциация ядер гипоталамуса в основном заканчивается, однако высшие центры регуляции плода еще не оказывают заметного влияния на половую систему на ранних этапах ее развития, в то время как функциональная активность половых желез и надпочечников чрезвычайно важна для формирования гипоталамуса. Независимо от половой принадлежности плода гипоталамус способен стимулировать как тоническое, так и циклическое выделение гонадотропинов. Тем не менее, считается, что импульсная секре-

ция ЛГ и ФСГ отсутствует, и они не оказывают влияния на гонады плода приблизительно до 20-й недели с момента оплодотворения. Главные эффекты гонадотропинов заключаются в поддержании последних стадий тестикулярного стероидогенеза, обеспечивающего удлинение полового члена, а также паховую стадию опущения тестикул. Следовательно, мальчики с врожденной недостаточностью гонадотропинов имеют риск недоразвития полового члена (микропенис) и двустороннего крипторхизма. Однако у них нет гипоспадии, поскольку слияние уретральных складок происходит до 20-й недели гестации.

В эмбриональный период высшие центры репродуктивной системы интенсивно развиваются. Центральное место в эндокринной системе плода занимает гипофиз, который выделяется как анатомическое образование уже на 5-й неделе эмбрионального развития. На 8-й неделе в гипофизе плода определяются гонадотропины. В течение 19–24-й недель количество ФСГ и ЛГ в гипофизе прогрессивно увеличивается. Очевидно, на ранних этапах эмбрионального развития гипофиз так же, как и половые железы, надпочечники, щитовидная железа, находится под влиянием плацентарных гормонов. Существует высокая степень согласованности функционирования эндокринной системы плода с экзогенным гормональным (материнским) ритмом.

После 27-й недели внутриутробного развития, когда сформирована гипофизарная воротная система, начинают устанавливаться коррелятивные взаимоотношения в системе гипоталамус–гипофиз–надпочечники–яичники/яички. Однако до настоящего времени вопрос о существовании связи между развитием половых желез и функцией гипофиза в антенатальный период окончательно не решен. Не выяснено, какова роль в этом процессе влияния гонадотропинов плода и каково участие хорионического гонадотропина.

Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось в неонатальном периоде

При рождении младенец освобождается от влияния материнских и плацентарных гормонов и за этим следует ряд значительных эндокринных изменений.

У мальчиков

При рождении у мальчиков можно обнаружить низкую концентрацию тестостерона, но в дальнейшем она продолжает снижаться. В 6 недель происходит повторная активация гипоталамо-гипофизарно-

гонадной оси, что в возрасте 2–3 месяцев приводит к пикам тестостерона, соответствующих среднепубертаным значениям. К шестимесячному возрасту гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось перестает функционировать и остается пассивной до начала пубертатного периода в позднем детстве.

При рождении ингибин В находится на высоком уровне секреции, которая стремительно снижается в течение первых 2 лет жизни, а потом повышается в период полового созревания в 11–15 лет. Концентрация АМГ остаётся высокой с рождения на протяжении детства и уменьшается до низких значений с началом полового созревания, синхронно с увеличением продукции тестостерона. АМГ и ингибин В могут служить маркерами активной тестикулярной ткани у мальчиков с крипторхизмом, анорхизмом и НФП с кариотипом 46, XY. Также полезным маркером может стать исследование уровня экспрессии гена *INSL3*.

У девочек

Плацентарная секреция эстрогена может приводить к появлению телархе до рождения, и в связи с выбросом эстрогенов и прогестерона через несколько дней после рождения возможно появление менструальноподобной реакции. В грудном возрасте происходит дискретная активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. В первые месяцы жизни возможно определение эстрадиола (5–20 пг/мл = 20–80 пмоль/л) и ингибина В (50–200 пг/мл), а также достаточно высокие уровни ФСГ (3,8 мЕд/л, диапазон 1,2–18,8 мЕд/л). Ингибин А был предложен как маркер овариальной ткани в периоде новорожденности у детей с возможными овотестикулярными НФП (правда, иногда только после стимуляции ФСГ).

Исследование наружных половых органов

Осмотр и оценка наружных половых органов у новорожденного с подозрением на НФП является важным этапом в диагностике. В качестве методик возможно использование шкалы оценки степени вирилизации по Прадеру (1954) (рис.14), шкалы оценки степени недостаточной верилизации по Зиннекер (Sinnecker et al.(1996)) (рис.15), оценки внешней маскулинизации по шкале EMS (External Masculinization Score, 2000) у мальчиков (табл. 7.2), исследование размеров клитора и расчет клиторального индекса (Приложение 8), исследование размеров пениса, положения и размера яичек (Приложение 8),

выявление аномалий мошонки, наличия гипоспадии и ее варианта, расчет аногенитального расстояния.

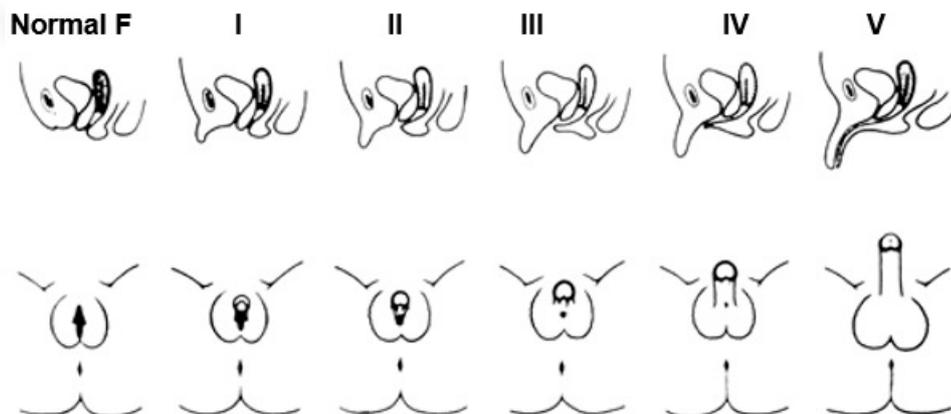


Рис. 14. Шкала оценки вирилизации по Прадеру

Примечание: 0 баллов – наружные половые органы по женскому типу; 1 балл – гипертрофия клитора; 2 балла – гипертрофия клитора, срастание половых губ, формирование урогенитального синуса; 3 балла – микропенис, мошонка, промежностная гипоспадия; 4 балла – микропенис, мошонка, стволовая или головчатая гипоспадия; 5 баллов – наружные половые органы по мужскому типу.

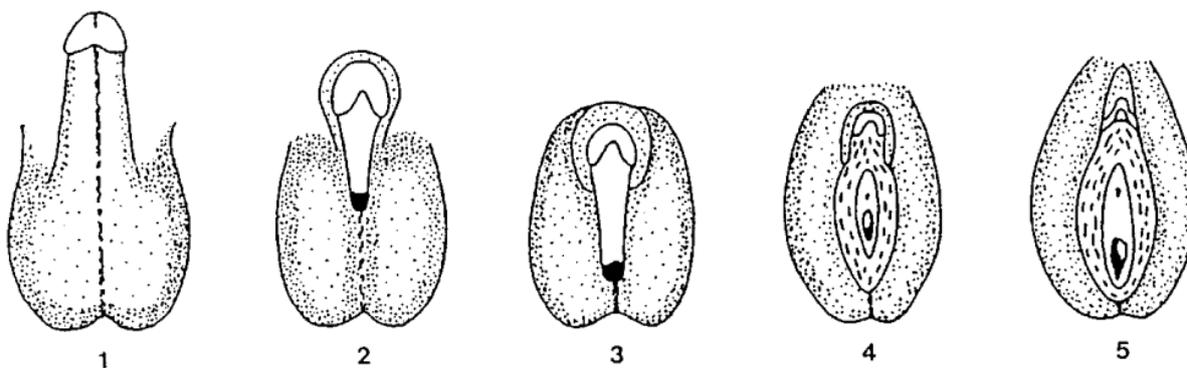


Рис.15. Шкала недостаточной вирилизации наружных половых органов (фенотипы наружных половых органов при мужском псевдогермафродитизме) по Sinneckeretal (1996)

Примечание: Тип 1 – мужской фенотип; Тип 2 – преимущественно мужской (с изолированной гипоспадией, либо с микропенисом, раздвоенной мошонкой); Тип 3 –интерсексуальный тип (микрофаллос, раздвоенная мошонка, наружное отверстие мочеиспускательного канала находится либо в промежности, либо заканчивается мочеполовым синусом с коротким слепым влагалищем; Тип 4 – преимущественно женский (с незначительными признаками избыточного воздействия андрогенов: клиторомегалия, частичное слияние половых губ или отчетливые отверстия мочеиспускательного канала и влагалища); Тип 5 – анатомически женский.

Таблица 7.2

Шкала оценки внешней маскулинизации EMS (2000)

Баллы:	Сращение мошонки	Микропенис	Локализация меатуса	Левое яичко	Правое яичко	Баллы:
3	да	нет	норма			
2			головчатая			
1			стволовая	В мошонке	В мошонке	1,5
				В паховом канале	В паховом канале	1
				В брюшной полости	В брюшной полости	0,5
0	нет	да	промежностная	отсутствует	отсутствует	0

Примечание. Общий балл является результатом суммы значений пяти признаков (в норме 12 баллов).

Совсем недавно (2020 г.) Европейским сотрудничеством в области науки и технологий (COST) была разработана шкала оценки наружных гениталий — EGS (external genitalia score). Данная шкала утверждена как надежный инструмент, позволяющий объективно описывать как типичные гениталии, так и интерсексуальный тип строения гениталий у новорожденных независимо от срока гестации при рождении (табл. 7.3).

Таблица 7.3

Шкала оценки наружных гениталий EGS (2020)

Баллы:	Лабioskротальное сращение	Генитальный бугорок, мм	Локализация меатуса	Локализация левой гонады	Локализация правой гонады
3	да	≥ 31	типично мужская		
2,5		26–30	головчатая, венечная		
2			стволовая		
1,5	Заднее сращение	21–25	пеноскротальная	лабиоскротальное	лабиоскротальное
1		10–20	мошоночная	пахово-мошоночная	пахово-мошоночная
0,5			промежностная	паховая	паховая
0	нет	≤ 10	Типично женская	непальпируемая	непальпируемая

Примечание. Общий балл является результатом суммы значений пяти признаков.

Размеры клитора у девочек измеряются с помощью линейки, при этом положение девочки на спине в позе «лягушки», большие половые губы разведены, крайняя плоть клитора отведена. Клиторальный индекс рассчитывается путем умножения значений (мм) поперечного размера (ширина) и саггитального размера (длина) клитора. О клиторомегалии можно говорить в случае длины клитора более 10 мм. Если клитор прикрыт большими половыми губами, высока вероятность, что клиторомегалии нет. О микроклиторе можно говорить в случае длины клитора менее 3 перцентиля.

Размеры пениса измеряют по дорсальной поверхности от симфиза до окончания головки полового члена без учета крайней плоти. Микропенисом следует считать длину пениса менее $-2,5 SD$. Так, пороговое значение для доношенных новорожденных мальчиков составляет 2,5 см, для новорожденных с гестационным возрастом 34 недели – 2,0 см, а для недоношенных в возрасте 30 недель – 1,5 см. Следует отметить, что и длина пениса, и длина клитора имеют особенности в зависимости от этнической принадлежности.

Аногенитальное расстояние обозначает расстояние между анусом и наружными половыми органами. У девочек измеряется расстояние калипером от ануса до клитора ($АГР_{ак}$) и от ануса до уздечки половых губ ($АГР_{ay}$). У мальчиков измеряется расстояние от ануса до мошонки ($АГР_{ам}$) и от ануса до полового члена ($АГР_{ап}$). Положение детей при оценке АГР может варьироваться в зависимости от методики:

1) Метод «TIDES» (The Infant Development and the Environment Study) – ребенок на спине в позе лягушки и с поднятыми ногами (под углом $60-90^\circ$ между туловищем и бедром), колени подтянуты к плечам.

2) Кембриджский метод – ребенок в положении лежа на спине, согнув ноги в тазобедренном и коленных суставах, поставив ступни на поверхность и слегка оказывая давление на бедра (табл. 7.4).

Таблица 7.4

***Аногенитальное расстояние ($Me(Q1-Q3)$) у детей до 1 года
(no Fischer M.B. et al., 2020)***

Метод измерения	Аногенитальное расстояние (АГР)	Значение АГР, мм		
		Новорожденные	6 месяцев	1 год
«TIDES»	$АГР_{ам}$ мальчики	25,5 (23,0–28,1)	35,9 (33,6–41,2)	35,8 (31,2–40,2)
	$АГР_{ay}$ девочки	15,0 (13,5–16,6)	18,3 (16,0–20,2)	18,8 (16,8–21,0)
	$АГР_{ап}$ мальчики	54,0 (50,9–57,3)	75,6 (70,6–79,2)	76,2 (70,9–79,5)
	$АГР_{ак}$ девочки	36,8 (35,0–39,6)	42,6 (39,7–47,4)	41,7 (37,5–44,8)

«CAMBRIDGE»	АГР _{ам} мальчики	22,7 (20,6–24,9)	30,8 (26,7–32,5)	31,5 (28,0–34,7)
	АГР _{ау} девочки	14,1 (12,7–15,7)	16,5 (15,4–18,2)	19,0 (15,4–19,8)
<i>Примечание.</i> АГР _{ам} – АГР анус-мошонка; АГР _{ау} – АГР анус-уздечка половых губ; АГР _{ап} – АГР анус-пенис; АГР _{ак} – АГР анус-клитор.				

При недостаточном внутриутробном воздействии андрогенов значения АГР у мальчиков уменьшаются. У девочек при избыточном воздействии андрогенов, напротив, значения АГР увеличиваются.

Номенклатура и классификация нарушений формирования пола

Наиболее частые причины НФП можно условно разделить на 3 группы: хромосомные НФП, НФП при кариотипе 46, XY и НФП при кариотипе 46, XX (табл. 7.5). Кариотипирование, выполненное в короткие сроки, становится стартовой площадкой для определения направления исследований.

Таблица 7.5

Пример классификации нарушений формирования пола (Hughes et al., 2006)

Хромосомные НФП	НФП при кариотипе 46, XY	НФП при кариотипе 46, XX
А. 47, XXY (синдром Клайнфельтера и варианты)	А. Нарушения развития гонад (тестикул) 1. Полная или частичная дисгенезия гонад (SRY, SOX9, SF1, WT1, DHH, дупликация WNT4, дупликация DAX1 и др.) 2. Овотестикулярные НФП 3. Регресс тестикул	А. нарушение развития гонад (яичников) 1. Дисгенезия гонад 2. Овотестикулярные НФП 3. Тестикулярные НФП (SRY+, дупликация SOX9, RSPO1, WNT4)
В. 45, X (Синдром Тернера и варианты)	В. Нарушения синтеза или действия андрогенов	В. Избыток андрогенов
С. 45, X / 46, XY (смешанная дисгенезия гонад)	1. Нарушения синтеза андрогенов: • мутации рецептора ЛГ; • синдром Смита – Лемли – Опитца; • Мутации StAR-протеина; • отщепление боковых цепей холестерина; • 3β-ГСД 2-го типа; • 17α-гидроксилаза/17.20-лиаза;	1. Фетальный: • 3β-ГСД 2-го типа; • 21-гидроксилаза; • P450оксидоредуктаза; • 11β-гидроксилаза; • мутации глюкокортикоидного рецептора. 2. Фетоплацентарный: • дефицит ароматаз; • дефицит оксидоредуктазы; 3. материнский; • вирулизирующие опухоли у матери
Д. 46, XX / 46, XY (химеризм)		

	<ul style="list-style-type: none"> • P450оксидоредуктаза; • Цитохром B5; • альдо-кеторедуктаза 1C2; • 17β-ГСД; • 5α-редуктаза 2. <p>2. Нарушения действия андрогенов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • синдром нечувствительности к андрогенам; • лекарственные препараты и факторы окружающей среды 	<p>(лютеома);</p> <ul style="list-style-type: none"> • препараты андрогенов
	<p>С. Другое</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Синдромальные ассоциации с развитием мужских половых органов (аномалии клоаки, синдромы Робинова, Аарскога, рука-нога-половые органы, подколенный птеригиум) 2. Синдром регрессии тестикулы 3. СПМП 4. Изолированная гипоспадия 5. Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм 6. Крипторхизм (<i>INSL3</i>, <i>GREAT</i>) 7. Воздействие факторов внешней среды 	<p>С. Другое</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Синдромальные ассоциации (аномалии клоаки) 2. Агенезия/гипоплазия мюллеровых протоков (синдром Рокитанского – Майера – Кюстера – Хаузера) 3. Аномалии матки (MODY5) 4. Атрезия влагалища (синдром МакКьюсика – Кауфмана) 5. Сращение половых губ

Выбор половой принадлежности

Рождение ребенка с интерсексуальным строением наружных гениталий является критической ситуацией, требующей достаточно

быстрой врачебной реакции в определении варианта НФП и установлении пола ребенка. Основными этапами в диагностике являются:

1) тщательный осмотр наружных гениталий, пальпация гонад для установления факта аномального строения наружных половых органов;

2) УЗИ органов малого таза и паховых каналов;

3) немедленное кариотипирование;

4) определение 17-ОНП;

5) исследование гормонального профиля;

6) консультация эндокринолога, генетика, уролога или обследование в специализированном отделении многопрофильной детской больницы.

Окончательная диагностика НФП возможна только после результатов лапароскопической диагностики и гистологического исследования гонад. В основе выбора пола ребенка лежит не только патогенетический характер заболевания, но и возможность проведения эффективной гормональной терапии, а также физиологической и психологической адаптации пациента в выбранном поле.

Лечение

Лечение пациентов заключается в разработке плана с определением времени и последовательности оперативных вмешательств для коррекции внутренних и наружных гениталий, времени инициации заместительной гормональной терапии, психологического консультирования семьи и наблюдения за ребенком, определение репродуктивного потенциала в дальнейшем.

За ребенком на всех этапах лечения наблюдает мультидисциплинарная команда специалистов, с включением генетика, эндокринолога, уролога, детского гинеколога, репродуктолога, психолога.

При необходимости включаются и специалисты иного профиля – при наличии ассоциированной патологии (нефролог, кардиолог и т. д.).

Контрольные вопросы и задания к главе 7

1. Назовите срок начала продуцирования гонадотропинов гипофизом в период внутриутробного развития.
2. Назовите гонадотропины, особенности секреции гонадотропинов у мальчиков и девочек внутриутробно.
3. Что такое гонадный пол?

4. Назовите основные стероидные и пептидные гормоны, секретируемые внутриутробно.
5. Поясните, чем детерминирован генетический пол.
6. Назовите этапы процесса дифференцировки пола в период эмбриогенеза.
7. Каков процесс внутриутробного формирования мужского пола – активный или пассивный?
8. Назовите особенности функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси в периоде новорожденности в зависимости от пола.
9. Каков уровень тестостерона у новорожденного мальчика — высокий или низкий?
10. Оцените активность яичников новорожденной девочки.
11. Приведите примеры хромосомных нарушений формирования пола.
12. Является ли кариотип новорожденного определяющим в выборе пола?
13. Назовите маркеры функционирующей ткани яичка при НФП.

ОТВЕТЫ НА КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ЗАДАНИЯ

Глава 1

1. Формирование плаценты как составляющей части системы мать – плацента – плод начинается с 3-й недели и заканчивается к 20-й неделе беременности.
2. Хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол.
3. При спонтанном аборте, недонашивании, гипотрофии плода.
4. Угрозой прерывания беременности, хронической плацентарной недостаточностью, гибелью плода.
5. Прегнандиол, аллопрегнандиол, прегнаноолон.
6. Способствуют стимуляции продукции простагландинов, участвуют в высвобождении ряда гормонов.
7. На 8-й неделе начинается дифференцировка хромоффинных клеток и синтез катехоламинов.
8. На 12-й неделе внутриутробной жизни.
9. ТТГ.
10. Оказывают влияние на формирование и созревание головного мозга будущего ребенка, на рост и дифференцировку костной ткани, на абстрактное мышление, способствуют синтезу белка, влияют на скорость метаболизма.
11. Одна неделя.
12. Физиологическая мастопатия, десквамативный вульвовагинит, метроррагии, милиа.

Глава 2

1. Инсулин, инсулиноподобные факторы роста, гормон роста, тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды.
2. Инсулин, способствует внутриутробному росту плода.
3. Генетические факторы, хромосомные болезни, врожденные пороки развития, врожденные пороки сердечно-сосудистой системы, внутриутробные инфекции, врожденные нарушения метаболизма, социальные факторы риска.
4. Симметричный, или гипотрофический тип.
5. Снижение массы тела менее чем на 2 и более стандартных отклонения (или ниже 10-го перцентиля) по сравнению с должествующей для гестационного возраста.
6. Синдромы Тернера, Секкеля, лепречаунизм, Сильвера – Рассела, Лоуренса – Барде – Бидля.

7. Трисомия хромосом 13, 18, 21.
8. По кривым Фентона (2013): вес — менее 10-го перцентиля, длина тела — норма, ОГ — норма, что соответствует гипотрофическому типу ЗВУР. По кривым Intergrowth 21st(2014): вес — менее 5-го перцентиля, длина тела — менее 5-го перцентиля, ОГ — менее 10-го перцентиля, что соответствует симметричному варианту ЗВУР.

Глава 3

1. Первый этап – первый триместр – закладка мозга плода (под влиянием тиреоидных гормонов матери); второй этап – второй триместр – активное формирование нейроцитов, основ интеллекта, двигательной функции мозга; третий этап – конец беременности – первая неделя жизни – активное созревание коры головного мозга, рост аксонов, формирование ассоциативного и абстрактного мышления.
2. В неонатальном периоде: эндемический кретинизм, включая умственную недостаточность с элементами мутизма, спастическая диплегия, косоглазие, гипотиреоз и низкий рост. Младенческая смертность.
3. 200 мкг йода в сутки.
4. Отставание в физическом развитии. Задержка нервно-психического развития. Низкий уровень когнитивных функций, повышенная заболеваемость. Задержка полового созревания.
5. Дети 0–5 лет – 90 мкг йода, 6–12 лет – 120 мкг йода, подростки старше 12 лет – 150 мкг йода, беременные и кормящие – 200 мкг йода.
6. Дисгенезия щитовидной железы (агенезия, гипогенезия, дистопия), дисгормоногенез.
7. Аномалии гипоталамо-гипофизарной области, пангипопитуитаризм, изолированный дефицит синтеза ТТГ.
8. Перенесенная беременность, низкая двигательная активность плода, крупная масса при рождении.
9. Плохая регенерация пупочной ранки, затянувшаяся (более 1 месяца) желтуха, длительное (более 24 часов) отхождение мекония, упорные запоры, вздутие живота, мышечная гипотония, вялое сосание, полуоткрытый рот, отечный, увеличенный язык.

10. Общий анализ крови, биохимический анализ крови (сахар, холестерин, Са, Р, щелочная фосфатаза), ТТГ, FT₄, ЭКГ, костный возраст, УЗИ щитовидной железы.
11. Транзиторное повышение ТТГ в ходе неонатального скрининга при нормальном T₄.
12. У доношенных детей на 24–48 ч жизни. У недоношенных новорожденных – на 7-й день жизни.
13. Капиллярная кровь, чаще из пятки, на фильтровальную бумагу.
14. Начальная доза L-тироксина составляет 8–12 мкг на 1 кг массы тела в сутки.
15. Потливость, беспокойство, учащение стула, отсутствие сна, тахикардия.
16. В течение всей жизни.
17. Трансплацентарным переносом антител, стимулирующих рецепторы ТТГ, от матери, больной диффузным токсическим зобом или аутоиммунным тиреоидитом.
18. Новорожденные возбудимые, беспокойные, усилены рефлекссы, возможен судорожный синдром, выражена потливость, возможна лихорадка. Могут наблюдаться глазные симптомы. Возможна гепатомегалия и/или спленомегалия, диарея, рвота, петехиальная сыпь, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, печеночный холестаз. Практически всегда выражены нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, тахиаритмии, расширение границ сердца, цианоз, одышка).
19. Тиамазол (метимазол) и пропилтиоурацил.
20. Подъем ТТГ и повышение уровней тиреоидных гормонов после перерезания пуповины имеют несколько отсроченный характер и меньшие значения пиковых концентраций.
21. Незрелость гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси с низкой выработкой тиреотропин-рилизинг-гормона; незрелый ответ щитовидной железы на стимуляцию ТТГ; недостаточная способность железы захватывать йод; недостаточная органификация йода (особенно до 34 недели); невысокий уровень циркулирующих в крови как ТТГ, так и T₄, T₃ и при этом более высокие концентрации неактивных T₂ и реверсивного T₃; сниженная конверсия T₄ в T₃ на периферии ввиду недостаточного количества дейодиназы I; недостаток по-

ступления йода или наоборот его избыток; повышенная потребность в гормонах щитовидной железы для термогенеза.

Глава 4

1. В физиологических условиях основная функция ПТГ заключается в поддержании нормального уровня ионизированного кальция в крови. Гипокальциемия активирует синтез ПТГ, который усиливает выделение Са из костной ткани в кровь. В почечных канальцах ПТГ усиливает реабсорбцию кальция в дистальных отделах и подавляет обратное всасывание фосфора.
2. Гомеостатическое действие витамина Д как регулятора Са осуществляется в результате сложных биохимических процессов в печени и почках, в ходе которых метаболиты витамина Д регулируют всасывание солей кальция и фосфора в тонком кишечнике, реабсорбцию Са в почках и отложение последних в костях.
3. Кальцитонин – гормон щитовидной железы – усиливает отложение кальция в костной ткани, снижая остеопороз.
4. В неонатальный период гипопаратиреоз имеет формы:
 - а) идиопатический;
 - б) обусловленный агенезом или дисгенезом околощитовидных желез;
 - в) аутоиммунный;
 - г) как составляющая редких наследственных синдромов;
 - д) транзиторный гипопаратиреоз.
5. Составляющие АПС типа 1: гипопаратиреоз, недостаточность коры надпочечников, кандидоз.
6. Врожденная дисгенезия паращитовидных желез (аплазия или дисплазия). Дисплазия тимуса, поэтому тетания часто сочетается с тяжелыми инфекционными заболеваниями. Часто имеют место врожденные уродства.
7. Симптом Труссо, Хвостека, Эрба, синдром Вейса, Маслова.
8. Определение общего Са, ионизированного Са, уровня Са в моче; фосфора в сыворотке крови, в моче, щелочной фосфатазы, ПТГ, глюкозы, магния, биохимический анализ крови с определением общего белка, К, Na; ЭКГ, рН крови.
9. Дефицит витамина Д, патологии ЖКТ и печени, синдром нарушенного всасывания, генетические факторы (тубулопа-

- тии, несовершенный остеогенез), другие эндокринопатии (гипотиреоз, сахарный диабет, патология надпочечников).
10. Уровень кальция в сыворотке крови менее 2,0 ммоль/л у доношенных и менее 1,75 ммоль/л у недоношенных; уровень ионизированного кальция в сыворотке крови менее 0,75–0,8 ммоль/л у доношенных и менее 0,62 ммоль/л у недоношенных.
 11. Гипокальциемия, гиперфосфатемия, гипокальциурия (проба Сулковича отрицательная).
 12. Недоношенные с постгипоксической энцефалопатией, дети от матерей с гиперпаратиреозом, с сахарным диабетом. Имеется связь с дефицитом витамина Д у матерей на последних сроках беременности, с использованием? неадаптированных смесей в питании.
 13. Внутривенно введение препаратов Са под контролем содержания Са в сыворотке крови. Одновременно назначают кальцитриол.
 14. Удлинение интервала QT более 0,3 секунд и фрагмента ST, зубец T в виде пика или инверсии.
 15. Паратиреоидный гормон паращитовидных желез; кальцитонин — гормон щитовидной железы; 1,25-диоксихолекальциферол, 25-оксихолекальциферол — метаболиты витамина Д.
 16. Тиреоидные гормоны, ИФР-1, ИФР-2, ПТГ-подобные пептиды, половые гормоны, интерлейкины, трансформирующие факторы роста.
 17. У доношенных новорожденных — больше 3,0 ммоль/л, у недоношенных — больше 2,5 ммоль/л.
 18. Первичный гиперпаратиреоз, синдром Вильямса, тяжелый гиперпаратиреоз новорожденных, семейная доброкачественная гиперкальциемия.
 19. Гиперкальциемия, высокий уровень ПТГ, повышен уровень 1,25(ОН)₂Д₃, гипофосфатемия.
 20. Задержка физического и умственного развития, аномалии скелета, симптомы поражения ЦНС (вялость, угнетение ЦНС), анорексия, рвота, полиурия, жажда, запоры, одышка.
 21. Увеличение всасывания кальция в кишечнике (гипервитаминоз Д), повышенная резорбция кальция из костей (первичный гиперпаратиреоз, гипервитаминоз Д, идиопатиче-

ская гиперкальциемия, патология почек (острая почечная недостаточность), другие причины (недостаточность надпочечников, тиреотоксикоз).

Глава 5

1. В основе ВДКН лежат ферментативные дефекты адреналового стероидогенеза наследственного характера.
2. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Чаще других встречается недостаточность 21-гидроксилазы.
3. Вирильная, сольтеряющая, неклассические варианты.
4. Исследование кариотипа, полового хроматина, электролиты крови, ЭКГ, УЗИ органов малого таза, костного возраста, экскреции 17-КС, базального 17-ОНП.
5. У девочек строение наружных гениталий интерсексуальное, у мальчиков — правильное изосексуальное ускоренное.
6. Срыгивания, рвота, не всегда связанная с приемом пищи, сухость кожных покровов, симптомы эксикоза, прогрессирующая потеря массы тела, диарея, падение АД, глухость сердечных тонов.
7. Да. Пренатальная диагностика может быть проведена в первом триместре с помощью анализа ДНК из клеток ворсинок хориона и определения 17-гидроксипрогестерона в околоплодных водах, молекулярно-генетический анализ ДНК.
8. Новорожденным с бисексуальным строением наружных гениталий, мальчикам с клиническими проявлениями сольтеряющего синдрома. В основе скрининга определение 17-ОНП в сухом пятне крови на фильтровальной бумаге.
9. Ведущей патогенетической терапией является заместительная гормональная терапия — использование глюкокортикоидов, при сольтеряющей форме ВДКН дополнительно назначаются минералокортикоиды.
10. Кровоизлияние в надпочечники вследствие затяжных родов, сепсиса, гипоксии и т. д.

Глава 6

1. У доношенных новорожденных уровень глюкозы в крови ниже 2,2 ммоль/л, у недоношенных — 1,9 ммоль/л.

2. Незидиобластоз, инсулинома, непереносимость лейцина, гиперплазия β -клеток поджелудочной железы, синдром Беквита – Видемана.
3. Дефицит СТГ, АКТГ, кортизола.
4. Определение концентрации глюкозы натощак через 1, 2, 3 часа после еды, инсулин, С-пептид.
5. Незидиобластоз — это метаплазия клеток эпителия протоков поджелудочной железы и гиперсекреция инсулина.
6. Гиперинсулинемия, врожденный АГС, острая надпочечниковая недостаточность, гипопитуитаризм, первичный гипотиреоз.
7. Перинатальные поражения ЦНС, сепсис, гипоксия, ацидоз, гемолитическая болезнь новорожденных, ЗВУР, недоношенность, двойня.
8. Бледность кожных покровов, плавающий взгляд, нистагм, срыгивания, приступы цианоза, тахикардия, тремор, анорексия, мышечная гипотония, нерегулярное дыхание, апноэ, судороги.
9. Внутривенно введение 10 %-го раствора глюкозы 4 мг на 1 кг массы тела в минуту (2,4–2,8 мл на 1 кг массы тела в час) с контролем гликемии каждый час.
10. Важнейшими правилами лечения гипогликемий являются следующие:
 - ✓ Новорожденный ребенок должен получать питание. Бессимптомную гипогликемию лечат путем обычного приема пищи.
 - ✓ Инфузию глюкозы начинают при значениях гликемии менее 2,6 ммоль/л и клинических проявлениях гипогликемии, либо при отсутствии ответа после кормления даже при бессимптомной гипогликемии.
 - ✓ Основной раствор – 10 % глюкоза, введение в два этапа:
 - 1 этап (миниболюс) – объемом 4–8 мл/кг (0,4–0,8 г/кг) за 5–15 минут (максимальная скорость 1мл/мин);
 - 2 этап – постоянная инфузия со скоростью 2,4–4,8 мл/кг·час (4–8 мг/кг·мин).
 - ✓ Вводить в периферическую вену растворы глюкозы с концентрацией выше 12,5 % нежелательно из-за повышения риска возникновения склероза вены (необходима установка центрального венозного катетера).

- ✓ Кормление во время инфузии не прерывается.
 - ✓ При необходимости грудное молоко (смесь) вводится через зонд.
 - ✓ Резкое прекращение инфузии может вызвать гипогликемию, поэтому дозу глюкозы уменьшают постепенно. Особенно выражено у пациентов с гиперинсулинемией, так как резкое увеличение гликемии влечет за собой выброс инсулина.
 - ✓ Целевые показатели гликемии выше 2,6 ммоль/л (при персистирующей гипогликемии выше 3,3–4,0 ммоль/л) до 5,0–5,5 ммоль/л.
11. При отсутствии стабильного положительного эффекта от введения растворов глюкозы в первые сутки добавляют глюкокортикоиды (гидрокортизон, преднизолон).
 12. При тяжелых гипогликемиях, обусловленных гиперинсулинемией.
 13. Заместительная и симптоматическая терапия.
 14. Если гипогликемия обусловлена незидиобластозом, аденоматозом, инсулиномой.
 15. Факторами для плода являются высокая перинатальная смертность, врожденные аномалии, неонатальные осложнения, преждевременное рождение.
 16. Эхографические критерии диабетической фетопатии: а) макросомия; б) диспропорция тела; в) двойной контур плода; г) двойной контур головки; д) наличие эконегативной зоны между костями черепа и кожей плода; е) многоводие и др.
 17. Отечность новорожденного, круглое, лунообразное лицо с большим количеством петехий и кровоизлияний, выраженный гипертрихоз, окружность головы значительно меньше плечевого пояса. Макроглоссия. Врожденные пороки развития (костно-мышечной, мочевой систем, ЦНС).

Глава 7

1. На 8-й неделе.
2. ФСГ, ЛГ, ХГЧ.
3. Гонадный пол отражает развитие гонады либо в направлении тестикул, либо в сторону яичника.
4. Андрогены, эстрогены.
5. Кариотипом 46 XX или 46 XY.

6. Три этапа: 1–7-я неделя эмбриогенеза – формирование недифференцированных первичных гонад; 7–10-я неделя – формирование из первичной гонады тестикула или яичника; 9–14-я неделя – формирование внутренних и наружных гениталий.
7. Активный.
8. У мальчиков при рождении можно обнаружить низкую концентрацию тестостерона, но в дальнейшем она продолжает снижаться. Концентрация АМГ остаётся высокой с рождения. У девочек плацентарная секреция эстрогена может приводить к появлению телархе до рождения, и в связи с выбросом эстрогенов и прогестерона через несколько дней после рождения возможно появление менструальноподобной реакции.
9. Достаточно высокий, нижняя граница нормы взрослого мужчины.
10. Незначительная активность.
11. Синдром Тернера (зигота с единственной половой X-хромосомой (45, X), синдром Клайнфельтера с дополнительной X-хромосомой (47, XXУ) и т. д.
12. Нет.
13. Тестостерон, дигидротестостерон, антимюллеров гормон.

Рекомендуемая литература

1. Андроник, Д.И., Башнина, Е.Б., Бурцев, Е.А. и др. Принцип Лилит. К вопросу формирования пола у человека: практическое руководство для врачей / Д.И. Андроник, Е.Б. Башнина, Е.А. Бурцев. – Под ред. Н.В. Иванова, Е.Б. Башниной. – СПб.: ПОЛИТЕХ-ПРЕСС, 2021. – 382 с.
2. Белоусова, Т. В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья детей в последующие периоды жизни. Возможности нутритивной коррекции / Т. В. Белоусова, И. В. Андрушина // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14. – № 1. – С. 23–30.
3. Бушуева, Т. В. Галактоземия: питание детей на первом году жизни / Т. В. Бушуева, Т. Э. Боровик, А. П. Фисенко // Медицинский оппонент. – 2020. – № 4(12). – С. 46–53. – EDN FMUOBD.
4. Выраженность нарушений углеводного обмена у новорожденных с различной массой тела при рождении / Ю. Г. Самойлова, Т. В. Сиволобова, В. А. Желев [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 4(187). – С. 136–139. – doi 10.25694/URMJ.2020.04.22.
5. Гипераммониемия в практике неонатолога / А. В. Дегтярева, Е. В. Соколова, Е. Ю. Захарова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 6. – С. 98–107. – DOI 10.21508/1027-4065-2020-65-6-98-107.
6. Григорян, О.Р., Михеев, Р.К., Куринова, А.Н. и др. Сравнительный анализ влияния факторов риска на течение и исходы беременности при гестационном сахарном диабете / О.Р. Григорян, Р.К. Михеев, А.Н. Куринова // *Проблемы Эндокринологии*. – 2021. – Т. 67. – №3. – С. 78–86.
<https://doi.org/10.14341/probl12756>.
7. Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей России: Д39 Национальный доклад. – М.: Издательство, 2006. – 124 с.
8. Железова, М. Е. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности / М. Е. Железова, Т. П. Зефирова, С. С. Канюков // *Практическая медицина*. – 2019. – Т. 17. – № 4. – С. 8–14.

9. Клинические рекомендации: Диагностика и лечение врожденного гипотиреоза / Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», М.; 2020. – 51 с.
10. Маркова, О.Ю., Ионов, О.В., Болмасова, А.В., Байбарина, Е.Н. Оптимизация лечения гипергликемии у недоношенных детей / О.Ю. Маркова, О.В. Ионов, А.В. Болмасова, Е.Н. Байбарина // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – №1 (23). – С. 7–11.
11. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Т. Э. Боровик [и др.]. – М.: «Педиатръ», 2017. – 152 с.
12. Опыт использования системы непрерывного мониторинга содержания глюкозы у детей с гликогеновой болезнью / И. И. Кондрахина, А. Н. Сурков, Л. С. Намазова-Баранова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 4–11.
13. Петеркова, В. А. Опыт применения гормона роста при различных вариантах низкорослости у детей / В. А. Петеркова, Е. В. Нагаева // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 86–93.
14. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.04.2022 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» (Зарегистрирован 13.07.2022 № 69251). – М., 2022.
15. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"». М.; 2012.
16. Солнцева, А. В. Диагностика и лечение неонатального сахарного диабета / А. В. Солнцева, А. К. Ткаченко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 639–648.
17. Стрижаков А.Н. Физиология и патология эндокринной системы плода / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2013. – 144 с.

18. Тактика амбулаторного наблюдения за пациентом с синдромом Беквита – Видеманна (случай из практики) / Э. А. Каширина, А. А. Рубцова, Н. М. Югай [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – № 19. – С. 188–190.
19. Тиреотоксический криз. Редкие проявления и трудности своевременной диагностики / Д. О. Газизова, С. В. Васичкин, П. О. Харкенин [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 59–67.
20. Тихонович, Ю. В. Персонализированный подход к терапии неонатального сахарного диабета в зависимости от генетического дефекта / Ю. В. Тихонович, Н. А. Зубкова, А. Н. Тюльпаков // World Journal of Personalized Medicine. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 36–39. – DOI 10.14341/WJPM9304.
21. Трошина, Е. А. Прямые и опосредованные эффекты трийодтиронина / Е. А. Трошина, Е. С. Сеньюшкина // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10. – № 4(54). – С. 262–271.
22. Чугунов, И. С. Развитие эктопической надпочечниковой ткани в яичках (TART) у детей и подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников / И.С. Чугунов, Т.В. Солдатова, А.В. Воронцов, В.П. Владимирова, С.В. Боголюбов, Е.М. Орлова, М.А. Карева // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 3 – С. 9–15.
23. Antenatal Corticosteroids and Clinical Outcomes of Preterm Singleton Neonates with Intrauterine Growth Restriction [Electronic resource] / Y.J. Kim, S.H. Choi, S. Oh et al. // Neonatal Medicine. – 2018. – Vol.25, N.4. – P. 161–169. – URL:<https://www.neomed.org/journal/view.php?doi=10.5385/nm.2018.25.4.161>.
24. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 3rd edition / WHO, UNICEF, ICCIDD [Electronic resource]. World Health Organization: Geneva. – 2007. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf.
25. Chatuphonprasert, W. Physiology and pathophysiology of steroid biosynthesis, transport and metabolism in the human placenta / W. Chatuphonprasert, K. Jarukamjorn, I. Ellinger // Front Pharmacol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1027.
26. Costa M.A. The endocrine function of human placenta: an overview/ M.A. Costa // ReprodBiomedOnline. – 2016 – Vol. 32, № 1. –P.14–43.

27. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement / E.L. Wakeling, F. Brioude, O. Lokulo-Sodipe // *Nat Rev Endocrinol.* – 2017. – Vol.13, № 2. – P.105–124.
28. Endocrinology of pregnancy [Electronic resource] / Tal R., Taylor H.S. // *Endotext.* – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278962>.
29. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition/ C. Agostoni, G. Buonocore, V.P. Carnielli et al., ESPGHAN Committee on Nutrition. // *J Pediatr-Gastroenterol Nutr.* – 2010. – Vol. 50, № 1. – P. 85–91. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.
30. Fischer, M.B. Anogenital Distance in Healthy Infants: Method-, Age- and Sex-related Reference Ranges / M.B. Fischer, M.L. Ljubcic, C.P. Hagen, A. Thankamony, K. Ong, I. Hughes, T.K.Jensen, K.M. Main, J.H. Petersen, A.S. Busch, E.N. Upners, S. Sathyanarayana, S.H. Swan, A. Juul // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2020. – Vol.105, N 9. – P. 2996–3004. – doi: 10.1210/clinem/dgaa393.
31. Wall, M.E. Antimutagenic agents from natural products / M.E. Wall // *Nat. Prod.* – 1992. – Vol. 55, N 11. – P. 1561 – 1568.
32. Iijima, S. Sonographic evaluation of adrenal size in neonates (23 to 41 weeks of gestation) / S. Iijima // *BMC Pediatr.* – 2018. – Vol.18, №1. – P. 60. – doi:10.1186/s12887-018-1056-4.
33. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts / Villar J, Giuliani F, Fenton TR et al. // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387, № 10021. – P. 844–845.
34. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age / P.A. Lee, S.D. Chernausek, A.C.Hokken-Koelega, P.Czernichow International Small for Gestational Age Advisory Board // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 111, № 6. – P. 1253–61. doi: 10.1542/peds.111.6.1253.
35. International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age / H.A. Lee, S.D. Chernausek, A.C. Hokken-Koelega, P. Czernichow // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 111, № 6. – P. 1253–1261.

36. Intrauterine growth retardation and the developing brain / A. Phan Duy, F. El Khabbaz, C. Renolleau et al. // Arch. Pediatr. – 2013. – Vol. 20, № 9. – P.1034–8.
37. Kovacs, C.S. Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 1st Edition / C. S. Kovacs, C. L. Deal. – Academic Press, 2019. – 1038 p.
38. Lee J.H. Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants / J.H. Lee, S.W. Kim, G.W. Jeon, J.B. Sin // Korean J Pediatr. – 2015. – Vol. 58, № 6. – P. 224–229.
39. Leprechaunism [Electronic resource] / National Organization for Rare Disorders. – URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/leprechaunism>.
40. Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society / P. E. Clayton, S. Cianfarani, P. Czernichow et al. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2007. – Vol. 92, № 3. – P.804–810.
41. Melmed, S. Williams textbook of endocrinology (13th ed.) [Electronic resource] /S.Melmed, R. H. Williams. – Philadelphia: Elsevier/Saunders. Elsevier – 2016. – 1936p.
42. Mori, A., Plasma cortisol and ACTH levels in 416 VLBW preterm infants during the first month of life: distribution in the AGA/SGA population / A. Mori, G.Tuli, R. Magaldi, P. Ghirri, D. Tessaris, M. Rinaldi, F. Bagnoli, L. de Sanctis //J Perinatol. – 2019. – Vol.39, N7. – P. 934–940. – doi: 10.1038/s41372-019-0381-2.
43. Wight, N.E, ABM Clinical Protocol #1: Guidelines for Glucose Monitoring and Treatment of Hypoglycemia in Term and Late Preterm Neonates, Revised 2021 / N.E. Wight, Academy of Breastfeeding Medicine // Breastfeeding Medicine. – 2021. – Vol.16, N5. – P.353-365,
44. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants / J.L. Ballard, J.C. Khoury, K.Wedig // J Pediatr. – 1991. – Vol. 119, № 3. – P.417–23.
45. Nomogram-based evaluation of thyroid function in appropriate-for-gestational-age neonates in intensive care unit. / E.Y. Imamoglu, T. Gursoy, M. Hayran et al. //J Perinatol. – 2015. – Vol. 35, № 3. – P. 204–207.

46. Osborn, D.A. Postnatal thyroid hormones for preterm infants with transient hypothyroxinaemia [Electronic resource] / D.A. Osborn, R.W. Hunt //Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7388860>.
47. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians / M. Abbassi-Ghanavati, L.G. Greer, F.G. Cunningham // Obstet Gynecol. – 2009. – Vol.114, № 6. – P.1326–1331.
48. Reaching optimal iodine nutrition in Pregnant and Lactating Women and Young Children World Health Organization [Electronic resource]. – 2007. – URL: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-statement-IDD-pregnantwomen-children>.
49. Reference Percentiles and Changes over Time for Total Thyroxine in Preterm Infants: A Retrospective Cohort Study/ C.M. Flores-Robles, E. Roldan-Valadez, N. Martínez-Cruz et al. // Diagnostics. – 2020. – Vol. 10. – P.475.
50. Seckel Syndrome [Electronic resource] / National Organization for Rare Disorders. – URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/seckel-syndrome>.
51. Sharma, D. Intrauterine growth restriction – part 1. / D. Sharma, S. Shastri, N. Farahbakhsh, P. Sharma //The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2016. – Vol. 29, № 24. – P. 3977–3987.
52. Sharma, D. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects / D. Sharma, S. Shastri, P. Sharma // Clin Med Insights Pediatr. – 2016. –Vol.14, № 10. – P.67–83.
53. Sharma, D. Intrauterine growth restriction – part 2 / D. Sharma, N. Farahbakhsh, S. Shastri, P. Sharma //The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2016. – Vol. 29, № 24. – P. 4037–4048.
54. Thornton, P.S. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children / P.S.Thornton, C.A. Stanley, D.D. De Leon, D. Harris, M.W. Haymond, K. Hussain, L.L. Levitsky, M.H. Murad, P.J. Rozance, R.A. Simmons, M.A. Sperling, D.A. Weinstein, N.H. White, J.I. Wolfsdorf, Pediatric Endocrine Society // J Pediatr. – 2015. – Vol.167, № 2. – P.238–245. – doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.057.

55. Ultrasound Measurements of Fetal Thyroid: Reference Ranges from a Cohort of Low-Risk Pregnant Women [Electronic resource] / R.M. Barbosa, K.C. Andrade, C. Silveira et al. // Biomed Res Int. – 2019. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/9524378>.
56. Ultrasound of the thyroid gland in the newborn: normative data / R.J. Perry, A.S. Hollman, A.M. Wood et al. // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2002. – Vol. 87. – P. 209–211. – URL: <https://fn.bmj.com/content/87/3/F209>.
57. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant / T.R. Fenton, R. Nasser, M. Eliasziw et al. // BMC Pediatr. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 92.
58. van der Straaten, S. The External Genitalia Score (EGS): A European Multicenter Validation Study / S. van der Straaten, A. Springer, A. Zecic, et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2020. – Vol. 105, № 13. – P. 222 – 230.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Содержание йода в детских смесях

Название смеси	Содержание йода (мкг) на 100 мл смеси
Адаптированные смеси 1 степени	
NAN [®] 1 OPTIPRO [®]	12
NAN [®] 1 Гипоаллергенный	9,2
NESTOGEN [®] 1	14
NESTOGEN [®] Гипоаллергенный 1	12
Малютка 1	12
Nutrilon [®] 1 Premium	12
Similac 1 classic	7
Nutrilak 1	12
НЭННИ [®] 1 с пребиотиками	8,9
Kabrita 1 GOLD	9,2
МАМАКО [®] 1 Premium	14,2
Semper Baby Nutraderense 1	10
Фрисолак 1	10
Смеси для недоношенных детей	
PreNAN [®] (70ккал/100мл)	23,6
Nutrilon пре 0	25
Nutrilon пре 1	20
Similac НеоШур	11,2
Friso Фрисопре	26
Humana 0	26
Nutrilak Premium пре	20
Infantrini	18
Обогатители грудного молока	
PreNAN [®] FM85	7,73*
Nutrilon	5,5**
<p><i>Примечание.</i> *в 1 г фортификатора на 25 мл грудного молока; **в 2,2 г фортификатора на 50 мл грудного молока.</p>	

**Ультразвуковые нормативы объема щитовидной железы(-2SD+2SD)
у новорожденных в зависимости от массы тела
(Давыдова Т.В., Кравец Е.Б., 2008)**

Масса тела, г	Тиреоидный объем, мл	
	Группа 1, n = 204	Группа 2, n = 132
1600–1699	0,11–0,87	0,13–0,78
1700–1799	0,16–0,61	0,17–0,56
1800–1899	0,18–0,66	0,19–0,43
1900–1999	0,19–0,72	0,19–0,76
2000–2099	0,22–0,74	0,26–0,76
2100–2199	0,25–0,65	0,28–0,58
2200–2299	0,28–0,81	0,32–0,75
2300–2399	0,30–0,95	0,34–1,02
2400–2499	0,32–0,96	0,35–0,93
2500–2599	0,34–0,87	0,37–0,81
2600–2699	0,36–1,03	0,40–1,13
2700–2799	0,40–1,08	0,42–0,96
2800–2899	0,44–1,21	0,46–1,02
2900–2999	0,46–1,08	0,48–1,01
3000–3099	0,48–1,21	0,50–1,22
3100–3199	0,50–1,08	0,52–1,08
3200–3299	0,52–1,22	0,54–1,24
3300–3399	0,54–1,19	0,54–1,23
3400–3499	0,54–1,24	0,56–1,24
3500–3599	0,56–1,27	0,58–1,29
3600–3699	0,58–1,26	0,58–1,29
3700–3799	0,66–1,22	0,67–1,22
3800–4000	0,71–1,26	0,75–1,28

Примечание: группа 1 – дети, матери которых получали йодную профилактику, группа 2 – дети, матери которых не получали йодную профилактику. Регион исследования – Томская область

Ультразвуковые параметры (M ± SD) щитовидной железы здоровых доношенных новорожденных (Perry R.Y.et al.,2002)

		Мальчики, n = 49	Девочки, n = 51	Общие данные
Длина, см	Правая	1,99 (0,22)	1,88 (0,26)	1,94 (0,24)
	Левая	1,96 (0,21)	1,92 (0,27)	1,94 (0,24)
Ширина, см	Правая	0,87 (0,17)	0,86 (0,13)	0,87 (0,15)
	Левая	0,89 (0,14)	0,88 (0,17)	0,89 (0,16)
Глубина, см	Правая	0,96 (0,12)	0,97 (0,20)	0,97 (0,16)
	Левая	0,91 (0,13)	0,99 (0,20)	0,95 (0,17)
Объем долей, мл	Правая	0,84 (0,24)	0,78 (0,22)	0,81 (0,23)
	Левая	0,79 (0,19)	0,84 (0,29)	0,82 (0,24)
Общий объем, мл		1,63 (0,37)	1,61 (0,44)	1,62 (0,41)
<i>Примечание: регион исследования – Шотландия (г. Глазго)</i>				

Нормативы объема щитовидной железы (-2SD-+2SD) у новорожденных (n=384) в зависимости от массы тела (Логачева Т.С., 2004)

Масса тела (г)	Тиреоид- ный объ- ем(мл)	Масса тела (г)	Тиреоид- ный объ- ем(мл)	Масса тела (г)	Тиреоид- ный объ- ем(мл)
2000	0,36-0,78	3000	0,45-0,87	4000	0,53-0,95
2100	0,37-0,79	3100	0,46-0,88	4100	0,54-0,96
2200	0,38-0,80	3200	0,46-0,88	4200	0,55-0,97
2300	0,38-0,80	3300	0,47-0,89	4300	0,56-0,98
2400	0,39-0,81	3400	0,48-0,90	4400	0,57-0,99
2500	0,40-0,82	3500	0,49-0,91	4500	0,58-1,00
2600	0,41-0,83	3600	0,50-0,92	4600	0,59-1,01
2700	0,42-0,84	3700	0,51-0,93	4700	0,60-1,02
2800	0,43-0,85	3800	0,52-0,94	4800	0,60-1,02
2900	0,44-0,86	3900	0,53-0,95	4900	0,61-1,03
<i>Примечание. Регион исследования – г. Москва.</i>					

Концентрации свободного Т₄, общего Т₄ и Т₃, ТТГ у детей при рождении (пуповинная кровь), на 7, 14 и 28 сутки жизни (M ± SD) (Williams F.L. et al., 2004)

Гестационный возраст, недели	Возраст	Т ₄ свободный (пмоль/л)	Т ₄ общий (нмоль/л)	Т ₃ общий (нмоль/л)	ТТГ (МЕ/л)
23–27	Пуповинная кровь	16,5±5,3	70±26	0,30±0,23	6,8±2,9
	7 день	18,9±7,2	52±23	0,50±0,31	3,5±2,6
	14 день	18,6±6,5	61±33	0,63±0,38	3,9±2,7
	28 день	19,3±5,5	79±30	0,97±0,42	3,8±4,7
28–30	Пуповинная кровь	18,6±5,5	81±26	0,44±0,32	7,0±3,7
	7 день	23,4±8,5	81±27	0,86±0,37	3,6±2,5
	14 день	21,2±5,6	85±29	1,11±0,43	4,9±11,2
	28 день	22,0±5,5	96±30	1,34±0,48	3,6±2,5
31–34	Пуповинная кровь	19,2±4,3	98±29	0,54±0,36	7,9±5,2
	7 день	27,6 ±7,4	121±44	1,41±0,55	3,6±4,8
	14 день	25,2±5,5	117±46	1,68±0,63	3,8±9,3
	28 день	24,2±5,9	115±38	1,84±0,62	3,5±3,4
≥ 37	Пуповинная кровь	18,1±5,0	118±25	0,92±0,53	6,7±4,8
	7 день	34,7±7,3	163±37	2,27±0,77	2,6±1,8
	14 день	26,1±3,6	138±18	2,57±0,48	2,5±2,0
	28 день	21,2±4,4	125±28	2,70±0,49	1,8±0,9

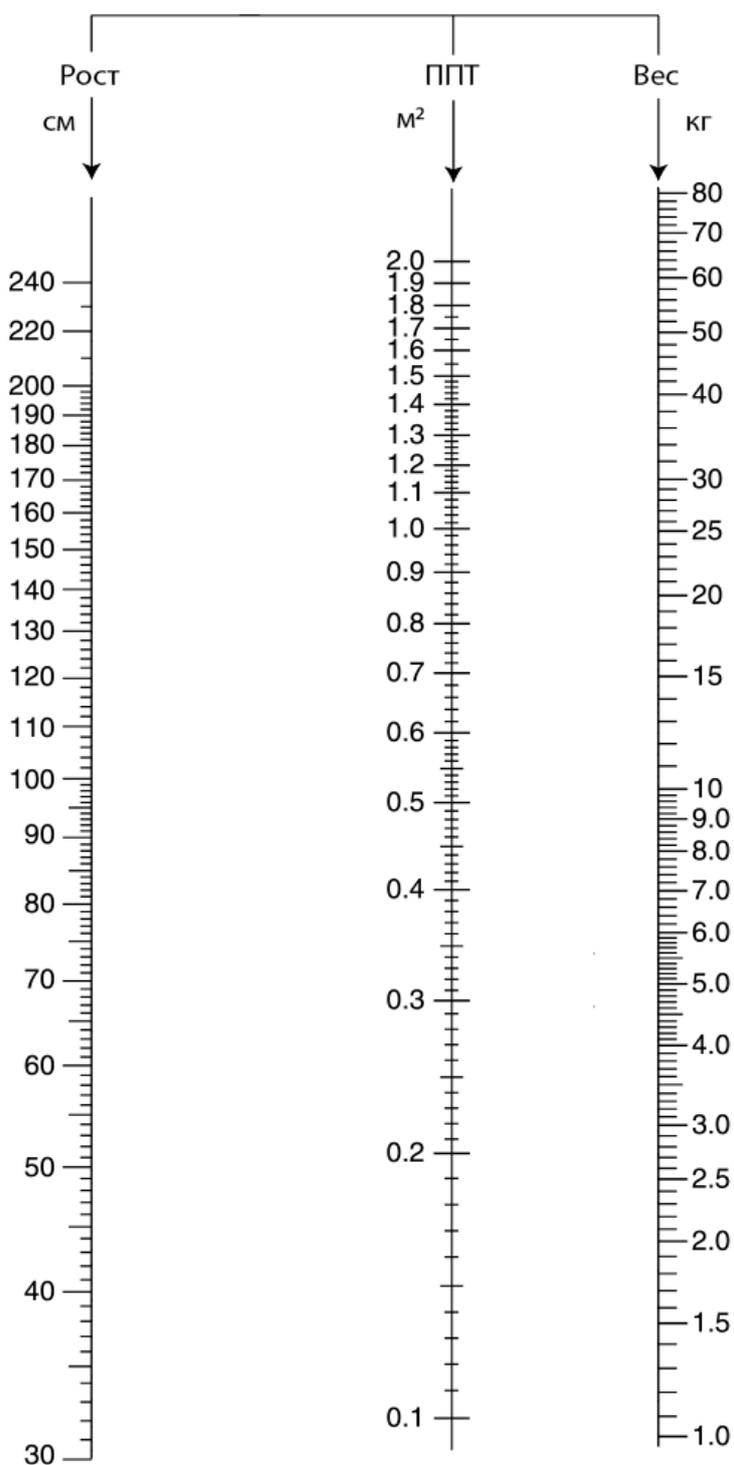
Значения свободного Т₄(нг/дл) у новорожденных, соответствующих сроку гестации в первую неделю жизни (E.Y. Imamoguli et al., 2014)

Неделя гестации	Перцентиль				
	2,5-й	10-й	50-й	90-й	97,5-й
24	0,12	0,43	1,01	1,59	1,90
25	0,22	0,52	1,08	1,64	1,94
26	0,30	0,59	1,14	1,69	1,98
27	0,39	0,67	1,20	1,73	2,01
28	0,47	0,74	1,25	1,77	2,04
29	0,55	0,81	1,30	1,80	2,06
30	0,62	0,87	1,35	1,83	2,08
31	0,69	0,93	1,39	1,86	2,10
32	0,75	0,99	1,43	1,88	2,12
33	0,81	1,04	1,47	1,90	2,13
34	0,87	1,09	1,50	1,91	2,13
35	0,92	1,13	1,53	1,92	2,13

36	0,97	1,17	1,55	1,93	2,13
37	1,02	1,21	1,57	1,94	2,13
38	1,06	1,25	1,59	1,94	2,12
39	1,10	1,27	1,60	1,93	2,11
40	1,13	1,30	1,61	1,92	2,09
41	1,17	1,32	1,62	1,91	2,07
42	1,19	1,34	1,62	1,90	2,04

*Примечание: перерасчет нг/дл в п.моль/л: нг/дл * 12,87*

Номограмма площади поверхности тела (ППТ) (E. Boyd, C.D. West. Nelson textbook of pediatrics (16th ed.). Philadelphia: W.B. Saunders, 2000)



Определение площади поверхности тела: проведите прямую линию от роста (в левом столбце) до веса (в правом столбце). Точка, в которой линия пересекает столбец площади поверхности (ППТ), является площадью поверхности тела (м²).

**Ультразвуковая оценка надпочечников у здоровых новорожденных детей
(М.И. Пыков, В.Г. Макушева и соавт., 2010)**

Сроки исследования	Недоношенные (33–37 недель) (n = 19)		Доношенные (n = 60)	
Толщина, мм				
	Правая сторона на	Левая сторона	Правая сторона на	Левая сторона
1 неделя	3,9 (3,3–4,1)	3,4 (2,7–3,9)	4,2 (3,4–5,4)	3,6 (2,9–4,6)
2 неделя	2,9 (2,7–3,4)	3,0 (2,7–3,4)	3,2 (2,8–3,6)	3,1 (2,6–3,7)
3 неделя	3,4 (3,1–3,6)	3,2 (2,9–3,5)	2,9 (2,5–3,5)	2,9 (2,6–3,3)
1 месяц	3,5 (3,0–4,0)	3,3 (3,0–3,9)	3,2 (2,9–3,4)	3,2 (2,9–3,5)
Высота, мм				
1 неделя	12,2 (8,6–13,4)	11,9 (10,3–13,4)	12,9 (9,8–17,0)	14,2 (10,3–17,9)
2 неделя	13,0 (10,2–14,8)	11,0 (10,2–13,6)	11,5 (10,2–13,4)	11,9 (10,3–14,8)
3 неделя	10,6 (9,3–11,4)	11,4 (11,0–11,9)	10,7 (9,9–15,5)	13,2 (10,1–14,4)
1 месяц	12,0 (11,0–14,8)	11,7 (9,2–13,3)	13,5 (10,2–15,1)	12,9 (8,6–15,2)
Ширина, мм				
1 неделя	9,1 (7,2–10,2)	10,8 (9,5–12,8)	10,7 (7,3–13,9)	8,8 (7,1–15,0)
2 неделя	8,4 (8,1–10,7)	10,6 (7,3–11,2)	8,4 (7,1–10,6)	10,1 (7,3–11,0)
3 неделя	8,8 (7,8–9,6)	9,0 (7,2–10,6)	9,6 (6,4–12,5)	10,0 (7,6–13,3)
1 месяц	9,5 (9,2–11,0)	10,8 (6,8–11,8)	10,0 (9,0–13,2)	9,4 (7,8–12,1)
<i>Примечание: параметры представлены в виде медианы (50-й процентиль) и процентильного размаха (5–95-й процентиля)</i>				

Ультразвуковая оценка надпочечников у новорожденных детей

(М.И. Пыков, В.Г. Макушева и соавт., 2010)

Сроки исследования	Недоношенные (25–28 недель) (n = 9)	Недоношенные (29–32 недель) (n = 17)		
Толщина, мм				
	Правая сторона	Левая сторона	Правая сторона	Левая сторона
	на		на	
1 неделя	-	-	3,0 (2,8–3,5)	3,0 (2,6–3,5)
2 неделя	-	-	2,5 (2,2–3,1)	2,9 (2,4–3,0)
3 неделя	3,5 (2,4–3,8)	3,4 (2,8–3,9)	3,1 (2,6–3,6)	3,1 (2,5–3,3)
1 месяц	2,8 (2,3–3,4)	3,2 (2,6–3,8)	2,7 (2,2–3,4)	2,8 (2,3–3,4)
Высота, мм				
1 неделя	-	-	13,6 (10,9–15,5)	12,1 (10,0–14,9)
2 неделя	-	-	9,0 (7,6–9,9)	8,7 (6,2–10,0)
3 неделя	7,3 (5,8–9,0)	8,8 (7,0–12,1)	11,6 (9,8–12,9)	11,9 (9,2–13,7)
1 месяц	8,7 (7,4–9,7)	7,3 (5,8–9,0)	12,5 (9,1–12,9)	10,2 (9,1–13,0)
Ширина, мм				
1 неделя	-	-	10,2 (9,1–13,2)	10,7 (9,4–12,6)
2 неделя	-	-	8,7 (7,2–9,2)	8,2 (6,7–8,9)
3 неделя	8,8 (6,9–12,1)	8,4 (5,9–11,1)	11,8 (9,1–12,5)	10,0 (8,9–12,0)
1 месяц	9,6 (9,2–11,0)	7,7 (7,4–9,7)	10,7 (8,3–12,3)	10,2 (8,8–12,4)
<i>Примечание: параметры представлены в виде медианы (50-й процентиль) и процентильного размаха (5–95-й процентили)</i>				

**Ультразвуковые размеры надпочечников (мм) у доношенных
новорожденных в первые сутки жизни (Пыков М.И. и соавт., 2007)**

	Правый надпочечник		
	высота	ширина	толщина
Первая группа, n = 42	16,00±0,02	14,77±0,08	5,00±0,01
Вторая группа, n = 23	15,89±0,01	13,90±0,09	5,38±0,01
	Левый надпочечник		
	высота	ширина	толщина
Первая группа, n = 42	14,69±0,06	15,58±0,04	5,04±0,03
Вторая группа, n = 23	14,37±0,02	15,26±0,01	4,80±0,03

Примечание: первая группа – дети без патологических состояний в раннем неонатальном периоде, вторая группа – дети с респираторными расстройствами в раннем неонатальном периоде

Уровень кортизола в сыворотке крови (нмоль/л) у недоношенных детей со сроком гестации менее 32 недель (по P.C.Ng, C.H.Lee, et al., 2004)

	1 группа		2 группа	
	7сутки (n = 54)	14сутки (n = 51)	7 сутки (n = 71)	14 сутки (n = 50)
3-й перцентиль	99	77	43	88
10-й перцентиль	142	102	70	120
25-й перцентиль	206	146	115	178
50-й перцентиль	311	219	198	279
75-й перцентиль	470	329	343	435
90-й перцентиль	680	473	560	649
97-й перцентиль	979	677	909	964

Примечание: группа 1 – дети с нормальным артериальным давлением, группа 2 – дети с гипотензией, требующие инотропную поддержку. Медиана срока гестации при рождении в группе 1 – 29,4 недель, в группе 2 – 27,9 недель. Медиана веса при рождении в группе 1 – 1235 г, в группе 2 – 1035 г.

**Уровень кортизола и АКТГ в сыворотке крови
у недоношенных новорожденных в 1 и 7 сутки жизни
(A. Mori, G. Tuli, R. Magaldi et al., 2019)**

гормон	сут	24–27 неде- ль	28–32 недел ь	33–37 недель	Очень низ- кая масса тела	Экстре- мально низкая масса те- ла	Соответ вет- ствующий сроку геста- ции	Малый к сроку геста- ции
Корти- зол, мкг/дл	1	8,9± 19,17	6,3± 16,73	5,58± 12,23	6,20± 5,37	6,18± 5,58	6,61± 17,53	6,18± 15,37
	7	11,39 ± 17,81	4,95± 8,28	4,19± 11,81	7,19± 5,16	8,88± 6,03	7,06± 13,7	6,2± 13,8
АКТГ, пг/мл	1	43,91 ± 51,43	36,82 ± 50,75	38,13± 39,92	36,36 ± 44,86	44,29± 55,72	37,45± 46,43	45,71± 57,77
	7	25,48 ± 21,66	22,64 ± 34,13	25,38± 22,85	23,99 ± 34,32	24,07± 17,31	22,53± 28,58	29,02± 29,87

*Примечание: данные представлены в виде среднего значения $m \pm SD$.
Коэффициент перерасчета кортизола из мкг/дл в нмоль/л равен 27,59.*

Критерии установления сахарного диабета (ISPAD, 2018)

<p>I. Классические симптомы СД или гипергликемического кетоацидотического состояния в сочетании с концентрацией глюкозы в плазме крови $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) или</p> <p>II. Уровень глюкозы в плазме крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг/дл). (Состояние натощак определяется как отсутствие потребления калорий в течение, по крайней мере, 8 часов)^a или</p> <p>III. Уровень глюкозы через 2 часа после нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ОГТТ)^a</p> <p>Тест следует проводить с использованием нагрузки декстрозой, содержащей эквивалент 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде, или в дозе 1,75 г/кг массы тела до максимальной дозы 75 г или</p> <p>IV. Уровень гликированного гемоглобина $> 6,5\%$^b.</p>
<p>a – при отсутствии явной гипергликемии диагноз СД, поставленный на основании этих критериев, необходимо подтверждать повторными тестами.</p> <p>b – уровень менее 6,5 % не исключает возможности диагностики СД по уровню глюкозы. Роль самого по себе HbA1c в диагностике СД у детей до конца неясна</p>

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (Всемирная Организация Здравоохранения, 1999–2013)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Норма		
Натощак	$< 5,6$	$< 6,1$
Через 2 часа после ПГТТ	$< 7,8$	$< 7,8$
Сахарный диабет		
Натощак	$6,1$	$7,0$
Через 2 часа после ПГТТ	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Случайное определение	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется)	$< 6,1$	$< 7,0$
Через 2 часа после ПГТТ	$\geq 7,8$, но $< 11,1$	$\geq 7,8$, но $< 11,1$
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак	$\geq 5,6$ но $< 6,1$	$\geq 6,1$, но $< 7,0$
Через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	$< 7,8$	$< 7,8$

**Размеры наружных половых органов у мальчиков
(европейской популяции) (M ±SD)**

Возраст, годы	Длина пениса, см	Окружность пениса, см	Объем правого яичка, мл	Объем левого яичка, мл
Новорожденные:				
30 недель	2,5	-	-	-
37–42 недели	3,5±0,4	4,4±0,5	1,0±0,2	1,0±0,1
1	3,8±0,5	4,5±0,5	1,0±0,2	1,0±0,2
2	3,9±0,6	4,5±0,5	1,1±0,3	1,1±0,3
3	4,0±0,6	4,6±0,6	1,1±0,3	1,1±0,3
4	4,3±0,7	4,8±0,6	1,1±0,8	1,1±0,4
5	4,4±0,6	4,9±0,6	1,2±0,8	1,1±0,4
6	4,5±0,6	5,0±0,6	1,2±0,4	1,2±0,4
7	4,7±0,7	5,2±0,6	1,2±0,5	1,2±0,4
8	4,7±0,7	5,3±0,6	1,3±0,5	1,3±0,5
9	4,7±0,7	5,3±0,7	1,4±0,6	1,4±0,6
10	4,9±0,8	5,5±0,7	1,8±1,4	1,8±1,3
11	5,1±0,9	5,8±0,8	3,2±2,1	3,1±2,1
12	5,8±1,4	6,6±1,3	5,3±3,5	5,1±3,4
13	7,1±1,7	7,7±1,5	8,4±4,4	8,0±4,2
14	8,0±1,9	8,7±1,2	11,0±3,9	10,4±3,9
15	8,7±1,7	9,1±1,1	13,0±4,1	12,4±3,9
16	9,0±1,9	9,3±1,0	14,1±4,0	13,3±3,6
17	9,2±1,1	9,5±1,0	14,6±4,2	14,0±4,2
18	9,2±1,1	9,5±1,0	15,3±4,4	14,5±4,0
19	9,5±1,1	9,7±1,0	16,5±4,4	16,0±4,5
> 19	13,3±1,6	-	16,5-18,2	16,5-18,2

**Клиторальный индекс в зависимости от возраста
(европейская популяция) (M±SD) (по Sane K., Pescovitz O.H., 1992)**

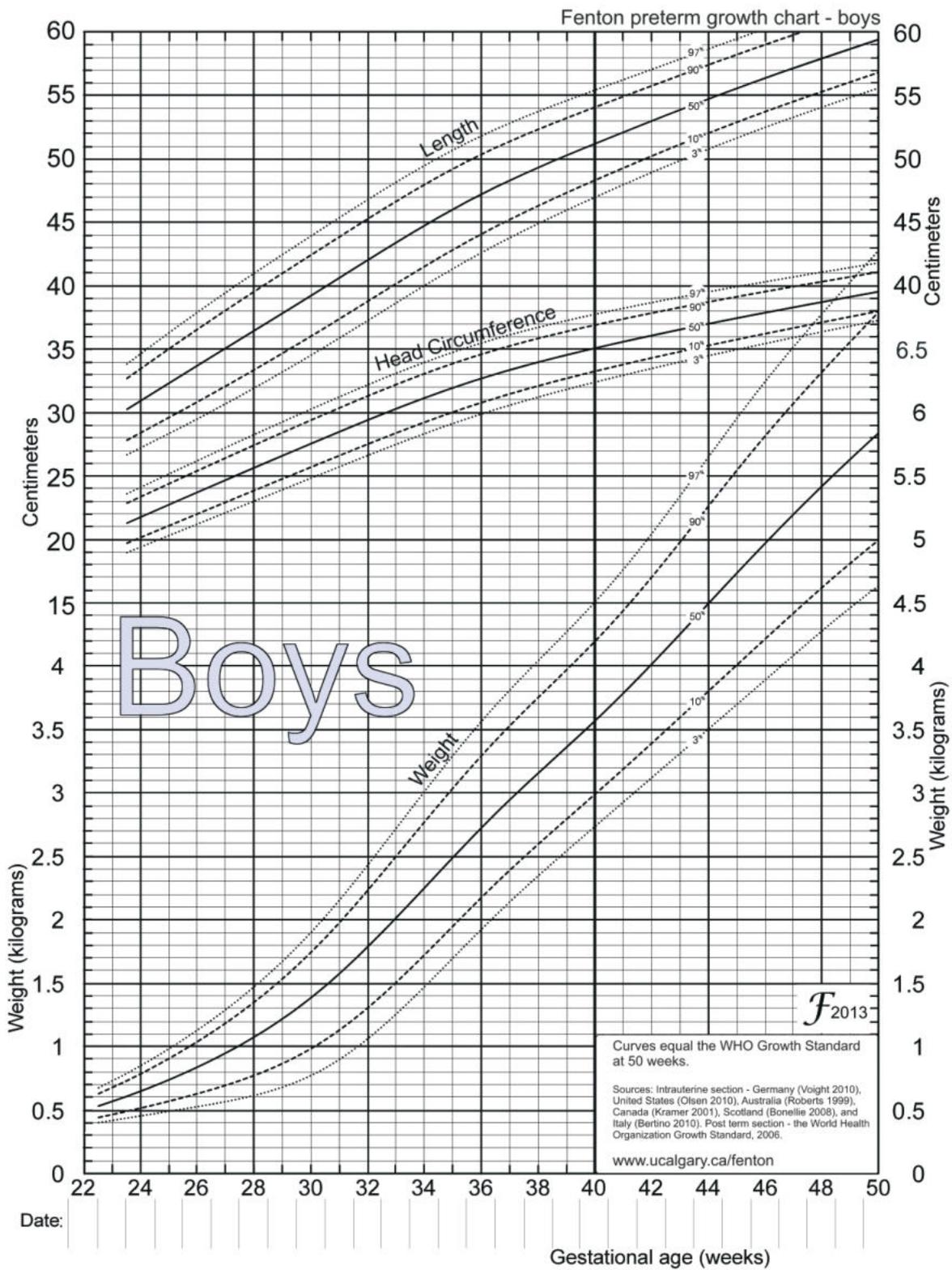
Возраст, годы	Значение клиторального индекса, мм ²
0–1	15,1±1,4
1–8	15,1±0,9
8–13	16,7±0,9
13–18	20,7±1,6

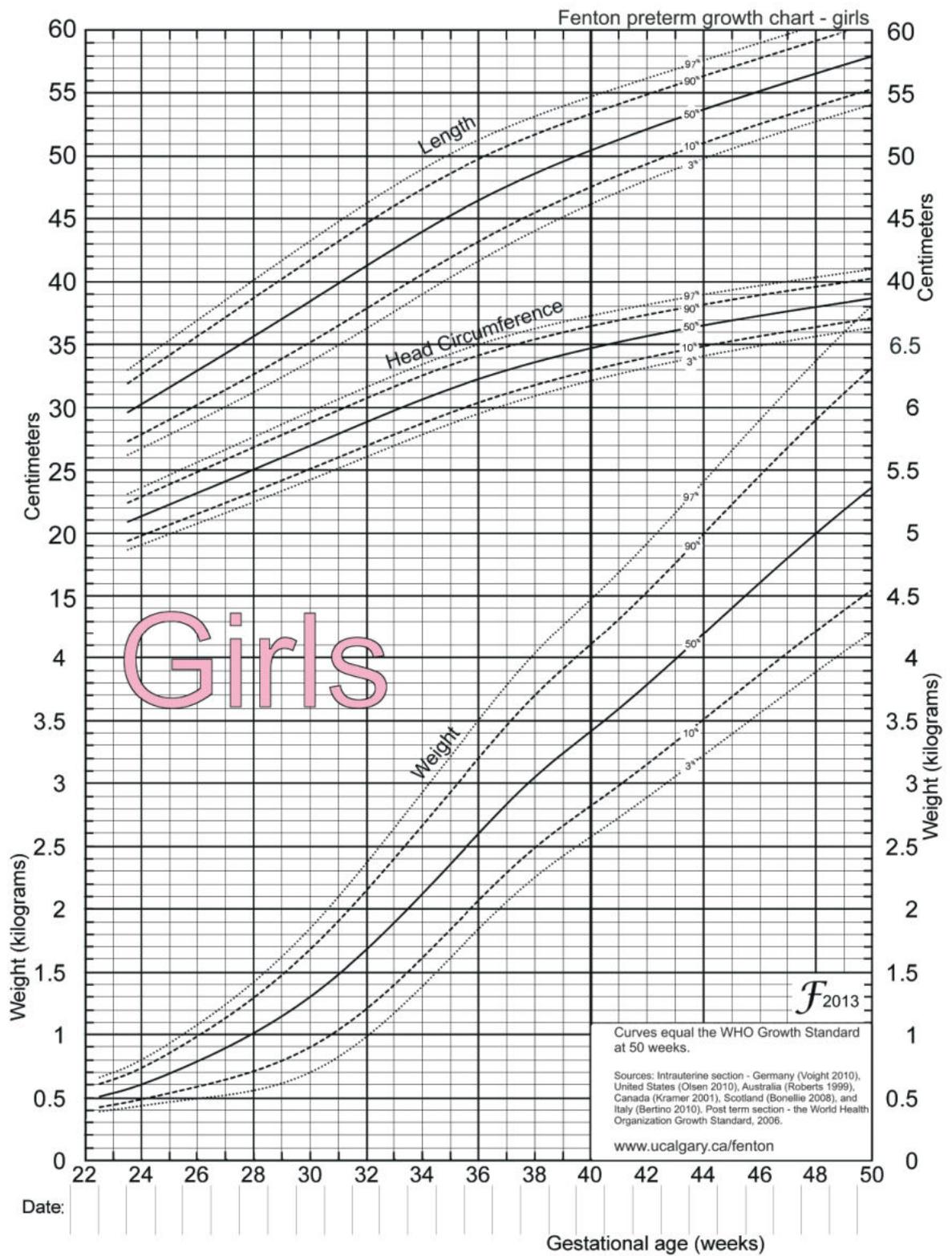
Размеры клитора в зависимости от возраста (европейская популяция)

(M±SD)

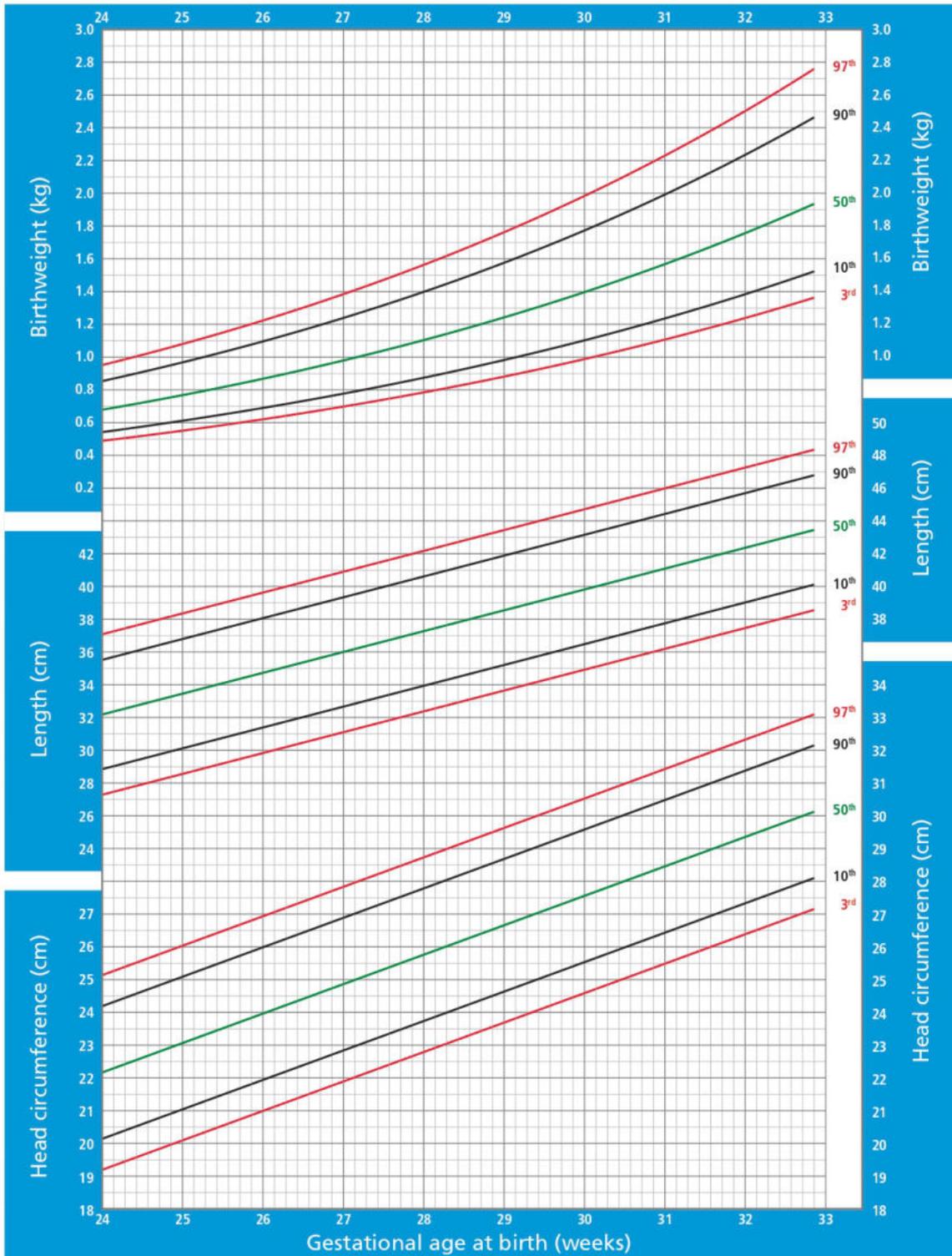
(по Sane K., Pescovitz O.H., 1992)

Возраст	Длина клитора, мм	Ширина клитора, мм
38–42 недели	4,0±1,2	3,3±0,1
0–3 года	< 12,6	< 5,0
4–8 лет	< 18,8	< 6,0
9–12 лет	< 24,2	< 5,0
13–16 лет	< 27,4	< 8,0
Старше 18 лет	19,1±8,7	5,5±1,7
Min–max	5,0–35,0	3,0–10,0

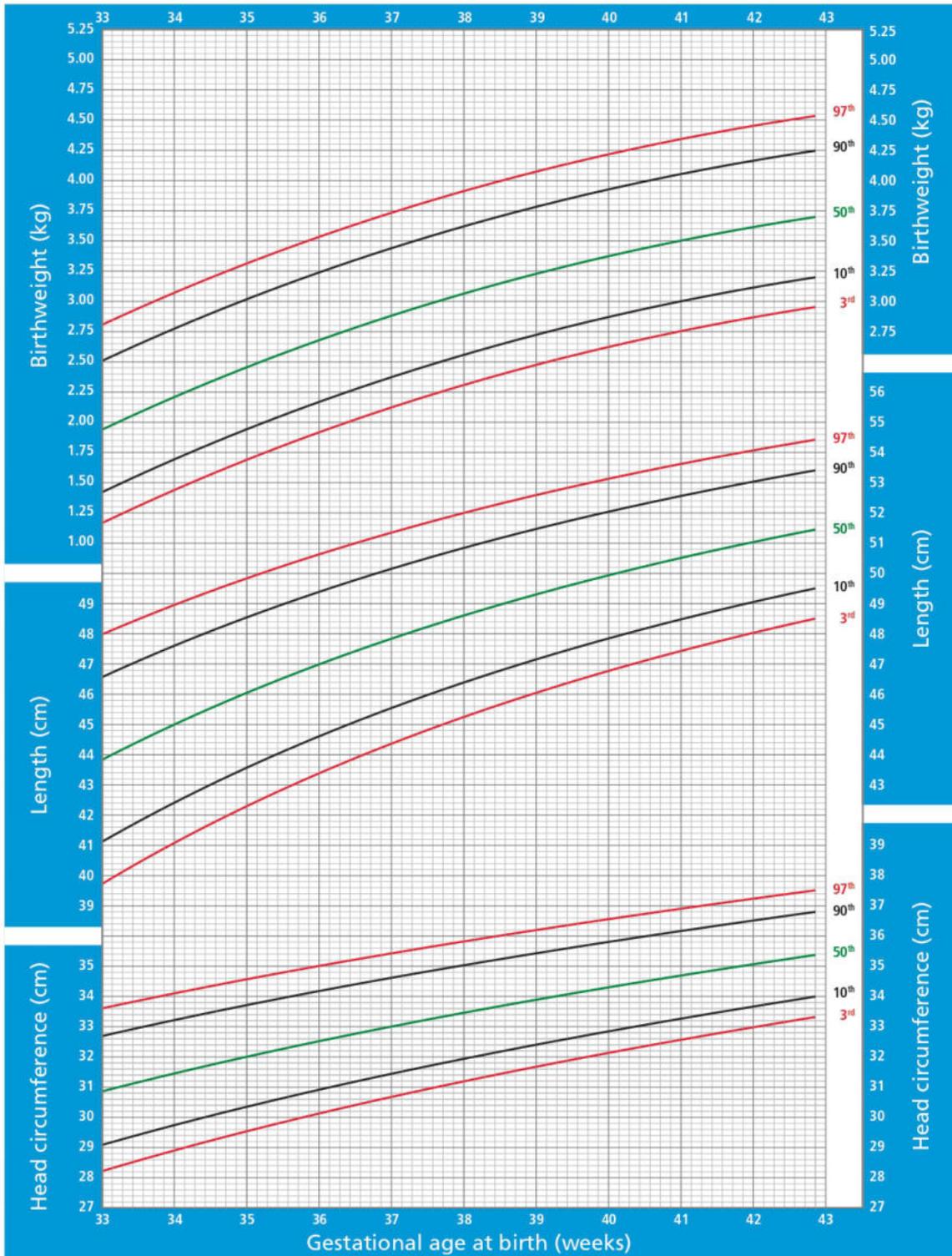




International Newborn Size Reference Charts for Very Preterm Infants (Boys)

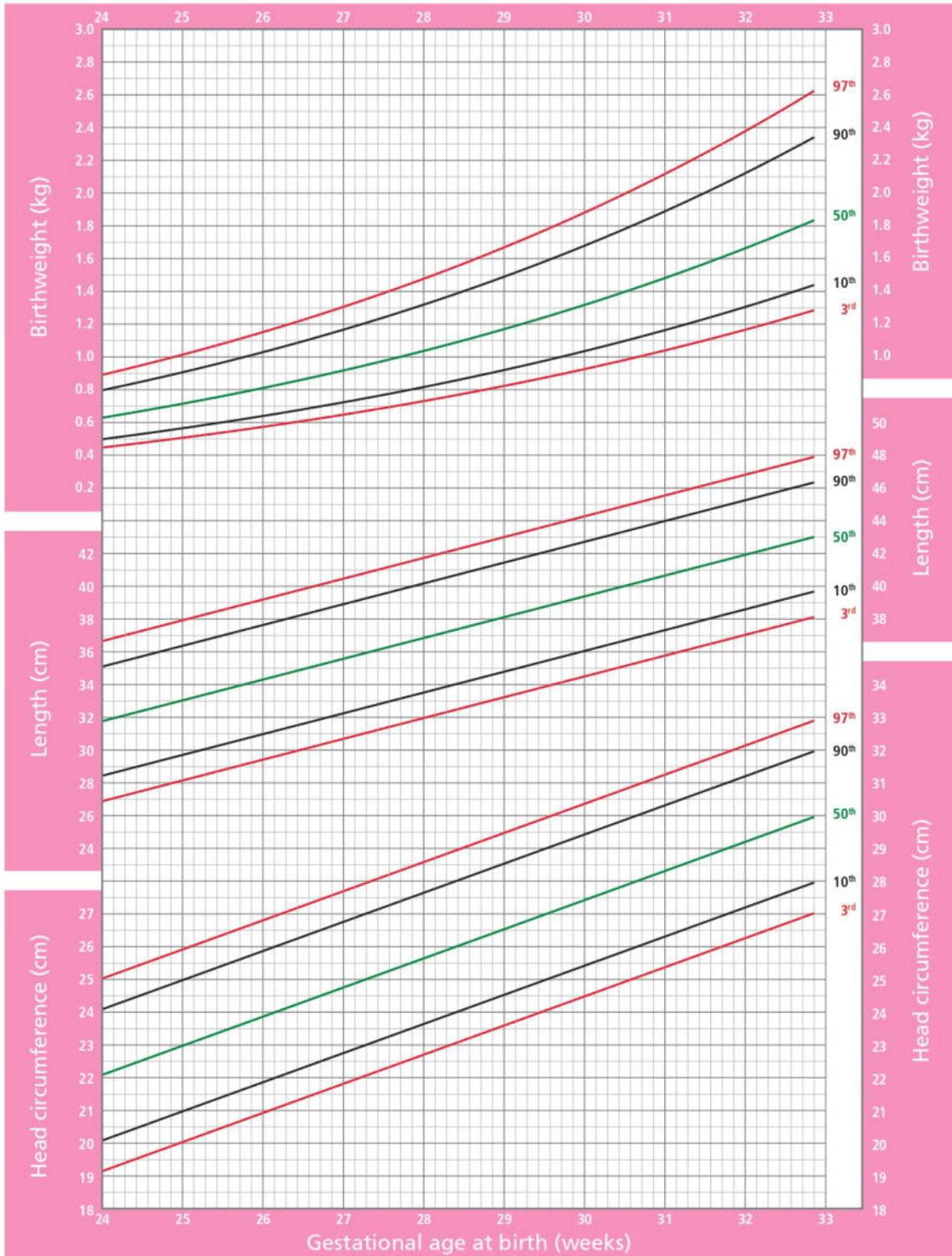


International Newborn Size Standards (Boys)

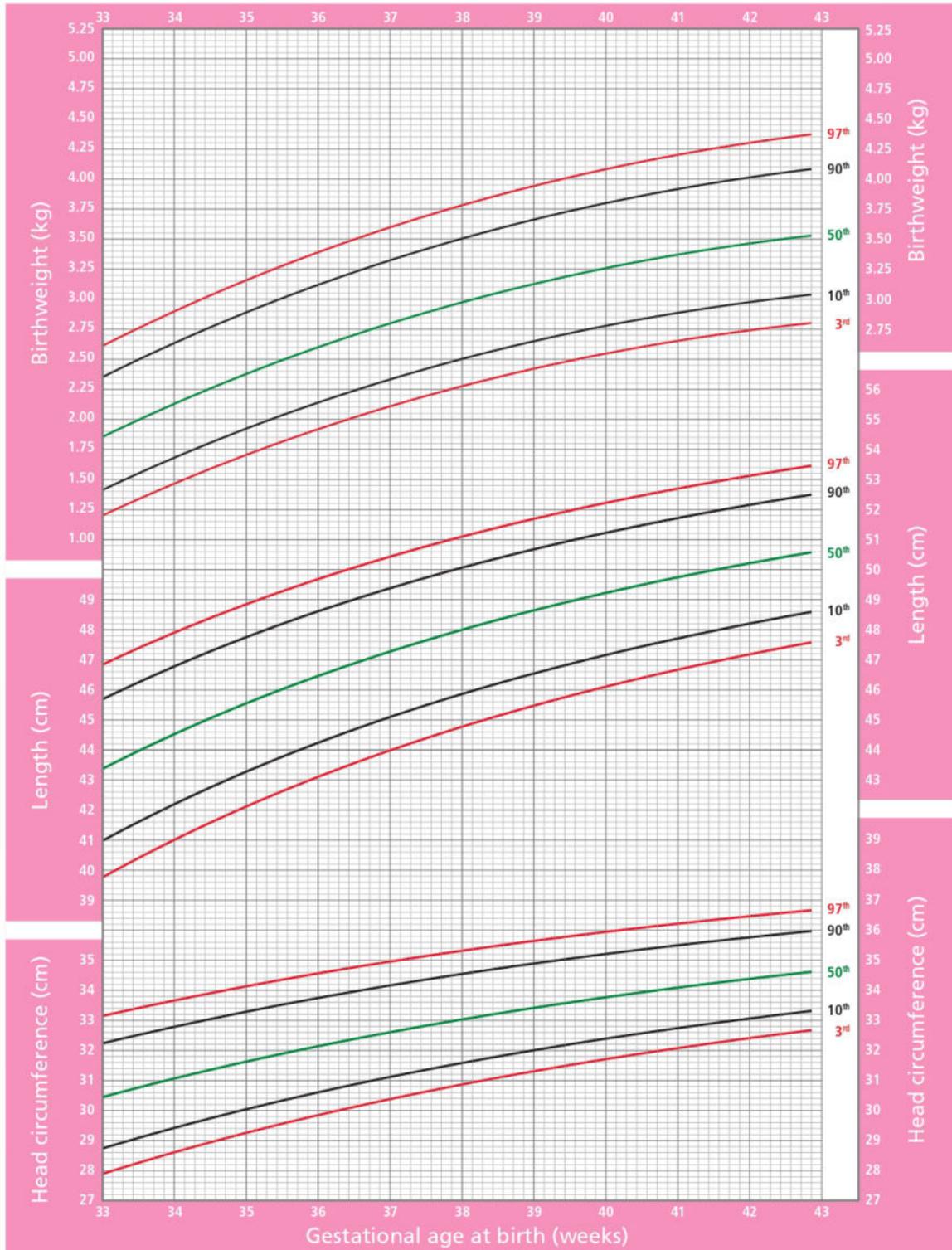


International Newborn Size Reference Charts for Very Preterm Infants (Girls)

INTERGROWTH-21st



International Newborn Size Standards (Girls)



Учебное издание

Татьяна Владимировна Саприна
Мария Андреевна Подпорина
Юлия Сергеевна Рафикова
Елена Викентьевна Горбатенко

НЕОНАТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
АСПЕКТЫ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ,
ЛЕЧЕНИЯ

учебное пособие
2-е издание, переработанное и дополненное

Под редакцией Т.В. Саприной

Редактор Е.В. Антошина
Технический редактор И.Г. Забоенкова
Обложка И.Г. Забоенкова

Издательство СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. +7 (3822) 901–101, доб. 1760
E-mail: izdatelstvo@ssmu.ru

Подписано в печать 25.04.2024 г.
Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Гарнитура «Times». Печ. л. 14,75. Авт. л. 10,77
Тираж 50 экз. Заказ № 20
Отпечатано в Издательстве СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru