

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Учебное пособие

Под редакцией проф. Н.П.Шабалова

4-е издание



Москва
«МЕДпресс-информ»
2018

УДК 616.43-053.2

ББК 57.33+54.15

Д44

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

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

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

Рецензент:

Л.В.Эрман – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

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

Д44 **Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков** : учебн. пособие / под ред. проф. Н.П.Шабалова. – 4-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2018. – 416 с. : ил.

ISBN 978-5-00030-528-7

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

УДК 616.43-053.2

ББК 57.33+54.15

ISBN 978-5-00030-528-7

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

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения	7
Введение	10
Глава 1. Нарушения роста у детей	12
1.1. Гормональная регуляция роста	13
1.2. Диагностика нарушений роста	17
1.3. Низкорослость	26
1.4. Высокорослость	45
Глава 2. Нарушения обмена кальция у детей	53
2.1. Гормональная регуляция обмена кальция	53
2.2. Диагностика нарушений обмена кальция	57
2.3. Гипокальциемия	64
2.4. Гиперкальциемия	73
2.5. Поражение костей, вызванное системными нарушениями обмена кальция и фосфора	74
Глава 3. Нарушения обмена глюкозы	87
3.1. Гормональная регуляция обмена глюкозы	87
3.2. Диагностика нарушения гомеостаза глюкозы	89
3.3. Гипергликемия	95
3.4. Гипогликемия	112
Глава 4. Нарушения функции надпочечников	130
4.1. Эндокринная функция коры надпочечников	130
4.2. Диагностика нарушений функции коры надпочечников	134
4.3. Гипофункция коры надпочечников (гипокортицизм)	141
4.4. Гиперфункция коры надпочечников	148
4.5. Дисфункция коры надпочечников	157
4.6. Эндокринная функция мозгового вещества надпочечников	162
4.7. Диагностика нарушений функции мозгового вещества надпочечников	164
4.8. Гиперфункция мозгового вещества надпочечников	167
Глава 5. Нарушения функции щитовидной железы	173
5.1. Физиология щитовидной железы	173
5.2. Диагностика заболеваний щитовидной железы	177
5.3. Заболевания со снижением функции щитовидной железы (гипотиреоз)	185

5.4. Заболевания с повышением функции щитовидной железы (гипертиреоз)	194
5.5. Заболевания щитовидной железы с зобом	200
5.6. Узлы щитовидной железы	205
5.7. Болезненность щитовидной железы	207
Глава 6. Нарушения водно-солевого обмена	212
6.1. Гормональная регуляция водно-солевого обмена	212
6.2. Диагностика нарушений водно-солевого обмена	215
6.3. Полиурия и полидипсия	219
Глава 7. Нарушения полового развития у мальчиков	228
7.1. Физиология мужской репродуктивной системы	228
7.2. Диагностика нарушений полового развития у мальчиков	234
7.3. Гипофункция половых желез	243
7.4. Заболевания с повышенной секрецией половых гормонов	258
7.5. Аномалии половых органов без нарушения секреции тестостерона	262
Глава 8. Нарушения полового развития у девочек	267
8.1. Физиология женской репродуктивной системы	267
8.2. Диагностика нарушений полового развития у девочек	276
8.3. Нарушения функции женской репродуктивной системы	285
8.4. Нарушения менструального цикла	296
8.5. Заболевания с повышенной продукцией половых гормонов у девочек	299
Глава 9. Нарушение секреции пролактина	311
9.1. Регуляция секреции пролактина	311
9.2. Диагностика нарушений секреции пролактина	312
9.3. Гиперпролактинемия	313
9.4. Гипопролактинемия	317
Глава 10. Нарушения формирования пола	318
10.1. Формирование пола	318
10.2. Дифференцировка гонад и половых органов	318
10.3. Диагностика нарушений половой дифференцировки	320
10.4. Нарушение формирования пола	323
Глава 11. Нарушение энергетического баланса	345
11.1. Регуляция энергетического обмена	345
11.2. Диагностика нарушений энергетического обмена	348
11.3. Ожирение	350
11.4. Низкая масса тела	355
Глава 12. Коматозные состояния при эндокринных заболеваниях	359
12.1. Диагностика коматозных состояний	359
12.2. Коматозные состояния при сахарном диабете	365
12.3. Острая недостаточность надпочечников (аддисонический криз)	374
Приложение	376
Оценка физического развития мальчиков	376
Центильные кривые роста и массы тела у мальчиков	380
Центильные кривые скорости роста мальчиков	381
Рост и скорость роста при низкорослости у мальчиков	382

Оценка физического развития девочек	384
Рост и скорость роста при низкорослости у девочек	387
Центильные кривые роста и массы тела у девочек	389
Центильные кривые скорости роста девочек	390
Масса и длина тела плода в зависимости от срока беременности	391
Среднемесячные прибавки массы тела недоношенных детей первого года жизни	391
Скорость роста и прирост окружности головы у недоношенных детей на первом году жизни	392
Окружность головы у детей от 0 до 17 лет	393
Окружность груди у детей от 0 до 17 лет	394
Средний возраст появления ядер окостенения и синостозов на рентгенограммах кистей и лучезапястных суставов	396
Развитие скелета кисти у детей	398
Время появления рентгенологических признаков ossiфикации костей кисти и дистального отдела предплечья у детей и подростков	399
Расчет среднего ожидаемого окончательного роста ребенка	400
Рост детей, соответствующий «костному» возрасту (в процентах по отношению к окончательному росту)	400
Расчет площади поверхности тела в зависимости от массы тела	401
Определение площади поверхности тела	402
Номограмма ИМТ для мальчиков	403
Номограмма ИМТ для девочек	404
Нормальные показатели липидного обмена у детей	405
Липопротеины в плазме	405
Типы первичных наследственных гиперлипопротеинемий	406
Возрастные показатели гемограммы у детей	408
Дифференцированный подсчет лейкоцитов: референтные пределы	409
Некоторые биохимические показатели крови здоровых детей	410
Уровни некоторых электролитов и микроэлементов в крови у здоровых детей	411
Классификация тимомегалии по величине кардиотимикоторакального индекса (КТТИ)	411
УЗ-визуализация тимуса	411
Коэффициенты пересчета уровней гормонов в единицы СИ	411
Литература	413

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

При подготовке 3-го издания книги весь материал переработан: устранены некоторые вкравшиеся во 2-е издание неточности, внесены уточнения, обусловленные накоплением знаний в детской эндокринологии. Это было очень трудно в связи с тем, что в момент выхода 1-го издания ушла из жизни наш лидер как в научном, так и в человеческом плане, наш общий друг – Вера Львовна Лисс. Именно она была нашим нравственным стержнем, образцом врачевания и основным автором книги. Мы очень старались не подвести наших друзей-учителей – Л.М.Скорodka и В.Л.Лисс.

Любые замечания примем с благодарностью.

Авторы

НАРУШЕНИЯ РОСТА У ДЕТЕЙ

Рост ребенка – генетически запрограммированный процесс увеличения линейных и объемных размеров тела при оптимальном поступлении ингредиентов питания и благоприятных условиях окружающей среды – составляет одну из основных характеристик детского возраста. Рост является интегральным показателем влияния генетических, гормональных, тканевых и внешних факторов на кость и другие ткани организма.

Согласно Ю.Е.Вельтищеву (2000), среди множества генов (более 100), регулирующих рост, наиболее изучены:

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

Достаточно широкие вариации параметров тела у взрослых, в частности, можно объяснить и исходя из развиваемых М.Д.Голубовским (2000) представлений о геноме как системе взаимодействующих информационных макромолекул и существовании разных форм наследственной изменчивости в ходе онтогенеза (большие биологические часы – по В.М.Дильману, 1981). Согласно М.Д.Голубовскому (2000), геном естественным образом подразделяется на две подсистемы – облигатных и факультативных компонентов, каждый из которых имеет свои особенности изменчивости. Помимо мутационной, следует выделить вариационную и эпигенетическую (эпигенную) форму наследственных изменений. Деление наследственной памяти на постоянную

и оперативную, воплощенное в виде генов и генных комплексов, с одной стороны, и множества факультативных элементов – с другой, а также динамический способ хранения и передачи наследственной информации – все это обеспечивает разнообразные неканонические формы и пути наследственной изменчивости, в том числе и фенотипической.

1.1. Гормональная регуляция роста

Генетическая программа роста реализуется через гуморальную эндокринную систему, включающую все известные гормоны (тиреоидные, инсулин, кальцийрегулирующие, надпочечниковые, половые), но особое значение имеет гипоталамо-гипофизарная регуляция роста, центральным звеном которой является гормон роста (ГР), или соматотропный гормон (соматотропин, СТГ).

Биосинтез и секреция ГР происходят в соматотрофах – наиболее многочисленных клетках, составляющих около 50% массы аденогипофиза. ГР представляет собой одноцепочечный пептид, содержащий 191 аминокислоту. Ген, контролирующий синтез ГР, локализован на длинном плече 17-й хромосомы (17q22–q24). От 5 до 15% от общего количества гормона представлено ГР, состоящим из 176 аминокислот и обладающим более низкой биологической активностью. ГР секретируется эпизодически в виде секреторных пиков. Продолжительность такого секреторного импульса варьирует от 2 до 6 ч. Нередко один пик включает несколько кратковременных секреторных импульсов продолжительностью 30–40 мин. Количество ГР, секретируемого у здоровых детей, зависит от пола, возраста и стадии полового развития и колеблется от 6,7 до 20 мкг/кг/сут. Синтез и секреция ГР контролируются двумя гипоталамическими нейропептидами – гормона роста рилизинг-гормоном (ГР-РГ, соматолиберин) и соматостатином (ССТ).

ГР-РГ синтезируется преимущественно в нейронах аркуатных ядер, аксоны которых заканчиваются в области срединного возвышения гипоталамуса. Ген, контролирующий синтез ГР-РГ, локализован на 20-й хромосоме (20q11.2). ГР-РГ стимулирует синтез и секрецию ГР соматотрофами и определяет преимущественно амплитуду секреторного выброса.

ССТ (3q28) синтезируется в нейронах перивентрикулярного сплетения, паравентрикулярных, супраоптических, аркуатных и вентромедиальных ядер гипоталамуса. Окончания нейронов находятся в срединном возвышении гипоталамуса, откуда гормон попадает в портальную систему кровообращения гипофиза. ССТ представлен двумя биологически активными пептидами, состоящими из 14 и 28 аминокислот. Кроме того, ССТ обнаружен в эндокринных клетках различных органов (желудок, поджелудочная железа, тонкая кишка, щитовидная железа и др.) и в других отделах мозга и периферической нервной системы. ССТ в гипофизе ингибирует секрецию ГР и модулирует в гипоталамусе время возникновения секреторно-

и модулируют секрецию ГР, поэтому в пубертатном периоде среднесуточная концентрация гормона увеличивается примерно в 3 раза. Под влиянием андрогенов увеличивается амплитуда, но не частота секреторных выбросов. Под влиянием эстрогенов повышение ГР происходит за счет учащения секреторных выбросов без увеличения их амплитуды. Половые стероиды оказывают и прямое действие на процессы роста: под влиянием андрогенов ускоряется линейный рост скелета, а эстрогены и у женщин, и у мужчин способствуют закрытию зон роста.

На развитие костной системы и, следовательно, рост ребенка влияют инсулин, пролактин, кальцийрегулирующие гормоны, гормоны коры надпочечников.

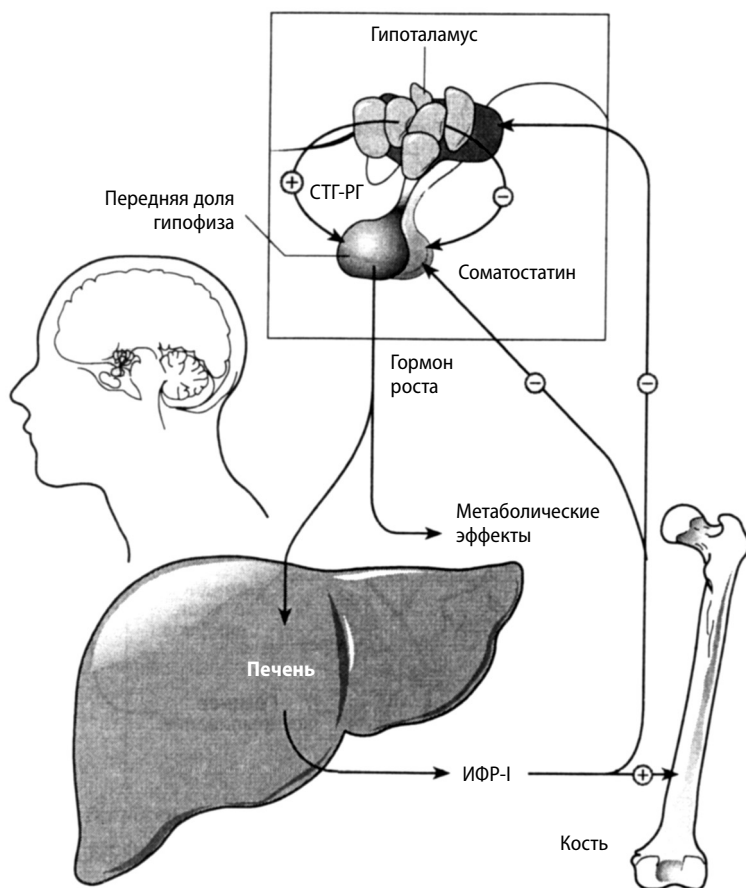


Рис. 1.1. Регуляция секреции гормона роста (Kettyl W.M., Arky R.A., 2001).

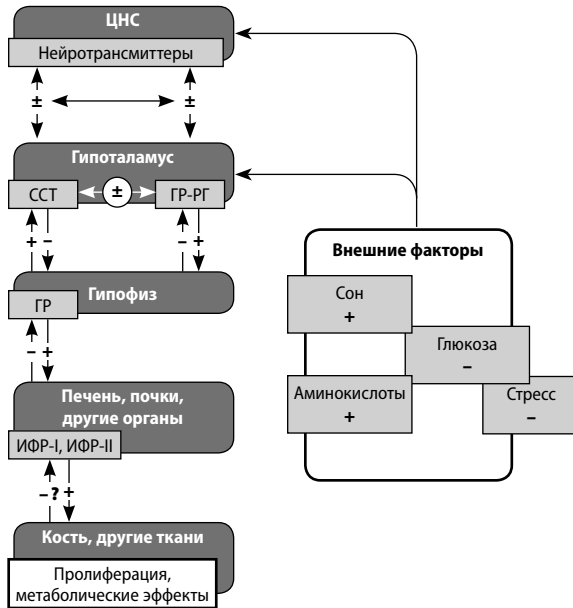


Схема 1.1. Регуляция секреции гормона роста.

На рисунке 1.1 и схеме 1.1 показаны взаимосвязи в системе «гипоталамус – ГР – ИФР – периферическая ткань», а на схеме 1.2 – влияние стимулирующих и ингибирующих факторов на систему регуляции роста.

1.2. Диагностика нарушений роста

Методика обследования больных с нарушением роста включает:

1. Оценку роста и скорости роста, пропорций тела.
2. Определение биологического («костного») возраста.
3. Подробный анамнез, включая семейный, с расчетом среднего ожидаемого конечного роста.
4. Стандартное обследование для выявления наиболее распространенных соматических заболеваний (клинический анализ крови, анализ мочи, копрограмма, исследование биохимических показателей крови, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, измерение АД и т.д.) и гипотиреоза (ТТГ, FT_4).
5. Медико-генетическое консультирование. Исследование базальных уровней ИФР-I, ИФРСБ-3.
6. Проведение медикаментозных стандартных тестов.
7. При подозрении на опухоль в гипоталамо-гипофизарных отделах мозга – КТ или МРТ.

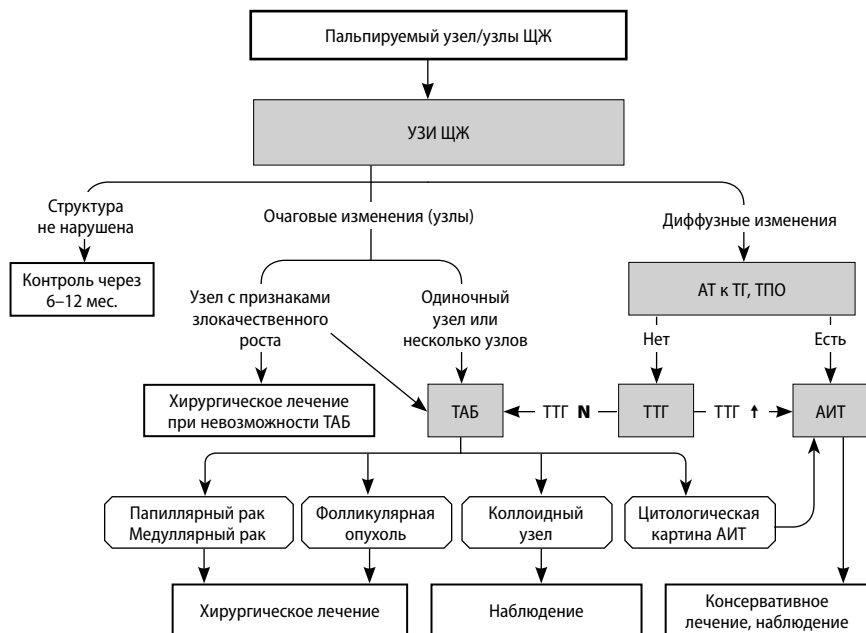


Схема 5.5. Лечебно-диагностическая тактика при пальпируемых узлах/узле в ЩЖ.

Таблица 5.25

Сравнительная характеристика различных видов узлового зоба

Характеристика	Тип рака			Доброкачественные узлы	
	папиллярный/ фолликулярный	медулярный	недифференцированный	узловой коллоидный зоб	аденома/ киста
Частота	20% узлов (более 90% рака – папиллярный и фолликулярный)			80% узлов	
Особенности клинической картины	Характерны метастазы в регионарные лимфатические узлы (к моменту операции почти у 75% детей имеются метастазы в шейных лимфатических узлах)	В 20% случаях наследуется как аутосомно-доминантный признак: просто семейный рак или в составе синдромов МЭН IIa типа (в сочетании с гиперпаратиреозом и феохромоцитомой) или IIb типа (в сочетании с феохромоцитомой, марфановидным типом, невромами слезистых, ганглионевромами ЖКТ)	Возникает главным образом у пожилых (в возрасте 60–70 лет), является агрессивной солидной опухолью человека	Проявляются наличием одного или нескольких узловых образований ЩЖ	
Метод дооперационной диагностики	ТАБ	ТАБ	ТАБ	ТАБ	
Объем операции	Тиреоидэктомия. При микрокарциноме без признаков инфильтративного роста и метастазирования возможна гемитиреоидэктомия	Тиреоидэктомия	Определяют с целью получения достаточного для диагноза количества ткани с освобожждением дыхательных путей	Варирует от лобэктомии до тиреоидэктомии в зависимости от распространенности процесса	Лобэктомия
Маркеры послеоперационных (при тиреоидэктомии) метастазов и рецидивов	Повышенный уровень тиреоглобулина	Повышенный уровень кальцитонина	–	–	–

Таблица 5.25 (окончание)

Характеристика	Тип рака			Доброкачественные узлы	
	папиллярный/фолликулярный	медулярный	недифференцированный	узловой коллоидный зоб	аденома/киста
Послеоперационное лечение	Супрессивные дозы левотироксина. При необходимости – лечение радиоактивным йодом	Заместительные дозы левотироксина. При необходимости – химиотерапия	Не эффективно	Заместительные дозы левотироксина при гипотиреозе	–
Прогноз	Зависит от размеров первичной опухоли, наиболее благоприятный – при микрокарциномах (<1,5 см). В целом 10-летняя выживаемость при папиллярном раке составляет 80–95%, при фолликулярном – 80–85%	Менее благоприятный, чем при папиллярном или фолликулярном раке. Прогноз хуже для рака, входящего в МЭН IIb. 5-летняя выживаемость составляет 70%	Неблагоприятный. Срок жизни после диагноза редко превышает 1 год	Благоприятный. Возможны рецидивы	Благоприятный

Таблица 5.26

Сравнительная характеристика острого и подострого тиреоидита

Характеристика	Острый тиреоидит	Подострый тиреоидит
Этиология	Бактериальная (чаще <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>)	Вирусная
Анамнез, жалобы	- Связь с бактериальной инфекцией, например, лимфогенный путь распространения инфекции при гнойном очаге в носоглотке - Травма - Порок развития щитовидно-язычного протока (щитовидно-язычный свищ, щитовидно-язычная киста)	Связь с предшествующей вирусной инфекцией
Температура тела	Высокая	Обычно умеренно повышена
ЩЖ	Типично очень быстрое увеличение ЩЖ (чаще асимметричное). Характерны уплотнение и болезненность в проекции ЩЖ, особенно при пальпации, иррадиация боли в ухо, затылок, нижнюю челюсть. Кожа над ней красная и горячая; может определяться флюктуация	Увеличена (чаще асимметрично), болезненная, плотная

Характеристика	Острый тиреоидит	Подострый тиреоидит
Функция ЩЖ	Обычно не нарушена	Характерна стадийность течения: первые 1–4 недели нередко легкой тиреотоксикоз, затем 2–9 мес. может быть легкой гипотиреоз, затем эутиреоз
Клинический анализ крови	Лейкоцитоз со сдвигом влево. СОЭ слегка повышена	Число лейкоцитов нормальное. Может быть лимфоцитоз. СОЭ значительно повышена
УЗИ	Участки формирования абсцесса	Облаковидный участок со сниженной эхогенностью без четкой капсулы, занимающий обычно не менее 1/3 доли ЩЖ, меняющий размеры и локализацию в ходе наблюдения
Антитиреоидные аутоантитела	Отсутствуют	Могут появиться на 3-й неделе заболевания и сохраняться в течение 6–12 мес.
ТАБ*	Картина острого тиреоидита	Картина подострого тиреоидита
Лечение	- Парентеральное введение антибиотиков - Вскрытие абсцесса и дренирование - При выявлении пороков развития щитовидно-язычного протока – их устранение	- Нестероидные противовоспалительные средства, например, аспирин 65 мг/кг/сут. в 6–8 приемов - Глюкокортикоиды только при неэффективности аспирина - При тиреотоксикозе – β-адреноблокаторы
Исход	Возможны осложнения: самопроизвольное вскрытие абсцесса, шейный тромбофлебит; рецидивирующее течение при неустраненных анатомических дефектах	Как правило, полное выздоровление

* При подозрении на острый тиреоидит считают обязательным получение аспирата и определение чувствительности флоры к антимикробным препаратам.

6.1. Гормональная регуляция водно-солевого обмена

Количество и распределение воды в организме зависят от возраста, пола, соотношения мышечного, жирового и костного компонентов массы тела. Общее содержание воды в организме включает внеклеточную и внутриклеточную жидкость. В свою очередь, внеклеточная жидкость состоит из интерстициальной (около 3/4) и внутрисосудистой (1/4) воды.

Регуляция общего баланса воды необходима для поддержания нормальных значений осмоляльности плазмы крови, составляющей от 280 до 295 мОсм/кг. В этих пределах баланс воды устанавливается в основном за счет изменения уровня почечной экскреции воды и почечного концентрационного механизма. Экскрецию или задержку соли и воды почками контролируют несколько гормональных и негормональных факторов – *антидиуретический гормон* (АДГ, вазопрессин, аргинин-вазопрессин), *предсердный натрийуретический пептид* (ПНУП), *альдостерон*, *простагландины*, *ангиотензин II*, *ПНУП-подобный гормон* в почках (уродилатин) и др. Главным регулятором задержки и выделения воды является АДГ.

6.1.1. Регуляция почечной экскреции воды

АДГ представляет собой нонапептид, состоящий из 6 аминокислот, замкнутых в кольцо, с боковой цепью из 3 аминокислот. Основное количество АДГ синтезируется в нейронах супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса в виде предшественника, который в составе нейросекреторных гранул транспортируется по аксонам нейронов в нейрогипофиз. В процессе транспорта проАДГ расщепляется на зрелый АДГ и белок нейрофизин II, которые накапливаются в терминальных расширениях аксонов в нейрогипофизе. Секреция АДГ и нейрофизина II в системный кровоток и в гипоталамо-гипофизарную портальную систему происходит путем экзоцитоза. АДГ синтезируется и в других тканях – надпочечниках, гонадах, симпатических ганглиях. В крови основное количество АДГ содержится в тромбоцитах. Период полураспада гормона короткий –

15–20 мин, деградация происходит в печени, почках, ткани мозга, частично АДГ выводится с мочой.

Важнейшая функция АДГ – поддержание осмотического гомеостаза и объема циркулирующей жидкости путем регуляции диуреза. На мембране клеток дистальных отделов почечных канальцев и собирательных трубочек почек расположены рецепторы к АДГ типа V_2 , сопряженные с аденилатциклазой. Проницаемость клеток этих отделов почечных канальцев для воды определяется числом водных каналов, образуемых молекулами аквапорина-2, встроенными в апикальную мембрану. В отсутствие АДГ число водных каналов невелико и эпителий становится почти непроницаемым для воды, реабсорбция ее резко снижена, поэтому почки выделяют большое количество мочи с низкой удельной плотностью. Гормон-рецепторный комплекс ($\text{АДГ} + V_2$) активирует аденилатциклазу; образующийся цАМФ стимулирует встраивание молекул аквапорина-2 в апикальную мембрану, и эпителий становится проницаемым для воды, что обеспечивает ее пассивную реабсорбцию в гипертоническое мозговое вещество почек. Около 20% рецепторов АДГ в почках представлены V_1 -рецепторами, которые активируются только при очень высоких концентрациях АДГ, в результате чего блокируется реабсорбция воды и кратковременная петля отрицательной обратной связи предупреждает избыточный эффект АДГ. Именно благодаря этому механизму поддерживается постоянство осмоляльности и объема жидких сред организма. V_1 -рецепторы имеются также в сосудах. Сосудосуживающий эффект АДГ проявляется только при высокой концентрации гормона на фоне резкого падения АД.

Регуляция секреции АДГ осуществляется в первую очередь посредством осморецепторов гипоталамуса: сдвиг осмоляльности всего на 1% приводит к существенным изменениям секреции АДГ. Когда осмоляльность плазмы опускается ниже порогового уровня (около 280 мОсм/кг), секреция АДГ тормозится, что приводит к выделению большого объема максимально разведенной мочи. При повышении осмоляльности плазмы выше порога секреция АДГ усиливается и приблизительно при 295 мОсм/кг становится достаточной для обеспечения максимального антидиуретического эффекта. При этом уровне осмоляльности активируется центр жажды, что приводит к увеличению потребления воды.

Второй механизм регуляции секреции АДГ – изменение объема циркулирующей крови (ОЦК) – осуществляется барорецепторами легочных артерий (барорецепторами системы низкого давления). Гиперволемиа стимулирует эти рецепторы и вызывает снижение секреции АДГ. Барорецепторная система регуляции менее чувствительна, чем осморецепторная: для стимуляции секреции АДГ необходимо снижение ОЦК в сосудах малого круга на 5–10%, и тот же эффект возникает при изменении осмоляльности на 1%.

Существенное влияние на секрецию АДГ оказывают сигналы, поступающие с барорецепторов, расположенных в каротидном синусе и дуге аорты

анамнеза и простейших лабораторных исследованиях: подтверждении полиурии и полидипсии (проба по Зимницкому), выявлении гиперосмоляльности плазмы, гипернатриемии, гипоосмоляльности мочи с низкой относительной плотностью (табл. 6.7).

Для выяснения природы заболевания и, по возможности, его причины, а также, если после первоначального обследования диагноз остается неясным, проводят пробу с лишением воды (рис. 6.1, табл. 6.8). У больных с центральным и нефрогенным несахарным диабетом симптомы тяжелой дегидратации могут появиться при потере 3–5% жидкости. В этих случаях пробу прерывают и начинают регидратацию.

При первичной полидипсии, как и у здоровых, на фоне дегидратации снижается скорость выделения мочи, относительная плотность мочи повышается; осмоляльность мочи превышает осмоляльность плазмы ($ОМ/ОП > 1$). У этих больных реакция на лишение воды может быть замедленной и появиться через 9–12 ч. Уровень АДГ в крови на фоне лишения воды нормализуется, но также с запозданием. Введение препаратов АДГ при первичной полидипсии противопоказано из-за высокого риска развития водной интоксикации.

При центральном и нефрогенном несахарном диабете на фоне лишения воды скорость диуреза и относительная плотность мочи не изменяются, осмоляльность мочи всегда ниже осмоляльности плазмы ($ОМ/ОП < 1$).

При центральном несахарном диабете после введения АДГ диурез снижается, а относительная плотность и осмоляльность мочи возрастают более чем на 50%. Уровень АДГ в крови снижен даже после лишения воды.

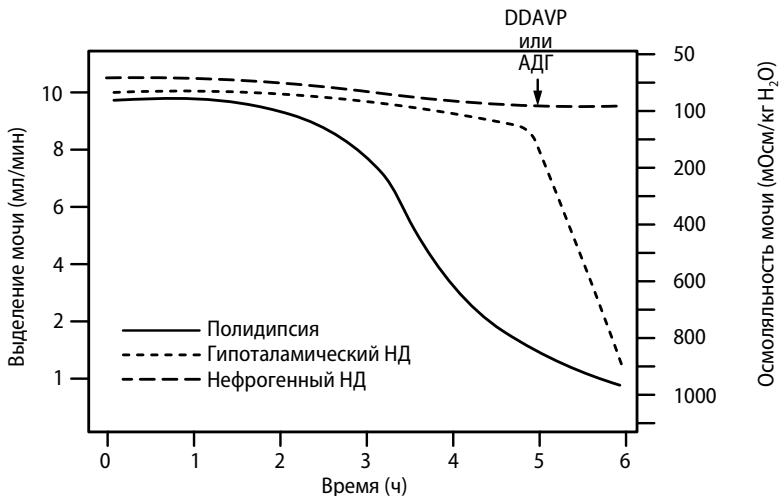


Рис. 6.1. Проба с ограничением приема жидкости у больных с различными формами гипотонической полиурии.

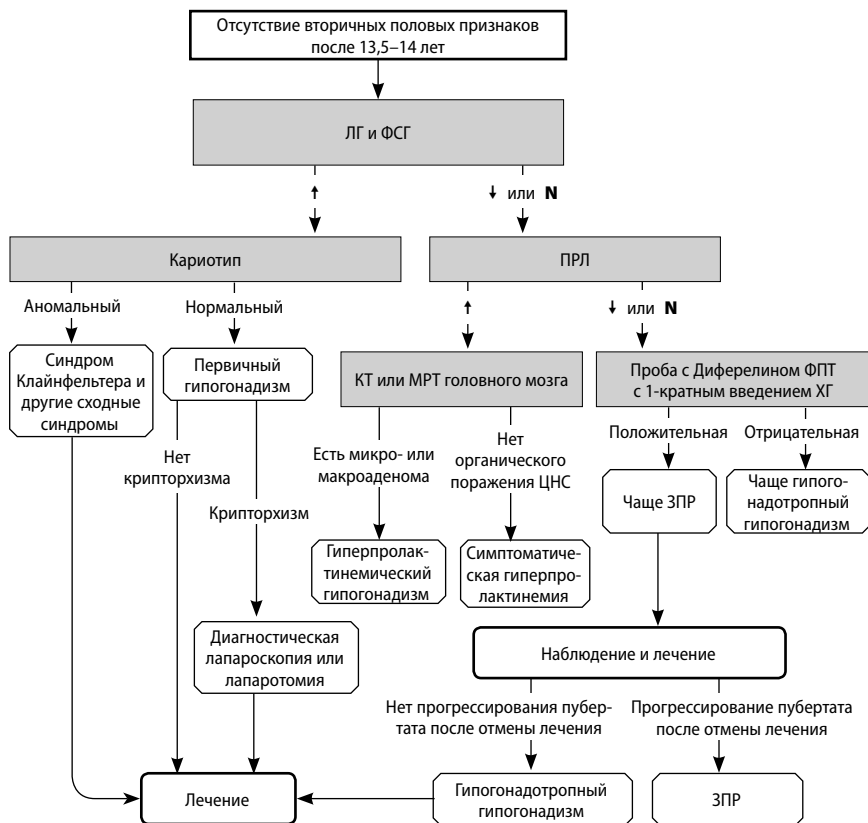


Схема 7.3. Алгоритм дифференциальной диагностики гипогонадизма и ЗПР.

половых признаков. Основные симптомы и лабораторные данные при различных формах ЗПР у мальчиков приведены в таблице 7.16.

ЗПР чаще бывает самостоятельным синдромом, но может быть одним из симптомов (иногда единственным) гипогонадизма. Поскольку при гипогонадизме требуется длительная, часто пожизненная заместительная терапия, дифференциальный диагноз с ЗПР пубертатном возрасте приобретает важное значение (схема 7.3, см. также табл. 7.17). Однако клинические и лабораторные данные не всегда позволяют надежно дифференцировать некоторые формы заболевания, например изолированный гипогонадотропный гипогонадизм и ложную адипозогенитальную дистрофию. Поэтому важное значение приобретает наблюдение за эффективностью лечения в динамике и повторное обследование.

Лечение. Мальчикам с *гипергонадотропным гипогонадизмом* в допубертатном возрасте, если необходима коррекция размеров полового члена,

Таблица 7.18

Фармакокинетика препаратов тестостерона

Препарат	Форма выпуска	Эффективная доза (для взрослых)	Среднее время циркуляции в крови	Примечание
Препараты для приема внутрь				
Местеролон (Proviron-25) – метаболит 5 α -ДГТ	Таблетки 25 мг	75–150 мг/сут. в 3 приема	2–6 ч	Не подвергается первичному печеночному метаболизму при приеме внутрь, замещает только ДГТ-зависимые функции, т.е. нет полного спектра эффектов Т, необходимых для длительной заместительной терапии
Тестостерона ундеканат (Andriol) – эфир естественного тестостерона	Капсулы 40 мг	80–120 мг/сут. в 3 приема	3,7 ч	Не подвергается первичному печеночному метаболизму, однако обладает коротким периодом полувыведения, что требует частого приема препарата в заведомо высоких дозах
Т-циклодекстрин – эфир естественного тестостерона	Капсулы 40 мг	80–120 мг/сут. в 3 приема сублингвально	6 ч	Из-за наличия циклодекстриновой оболочки медленнее, чем андриол, метаболизируется в организме. В остальном не отличается от андриола
Препараты для внутримышечного введения				
Тетрастерон (Sustanon-250, Omnadren-250) – комбинация из 4 эфиров тестостерона	Ампулы 250 мг в 1 мл масляного раствора	250 мг в/м 1 раз в 3–4 нед.	21 день	Через 24–48 ч после введения концентрация тестостерона в крови резко увеличивается, постепенно снижается к 10–14 дням и достигает исходной к 21-му дню. Наиболее частое побочное действие – гинекомастия
Тестэнат 10% (Testoviron-Dero-100) (тестостерона энанат 0,11 и Тестостерона пропионат 0,024)	Ампулы 100 мг в 1 мл масляного раствора	100 мг в/м 1 раз в 10–14 дней	8,5 сут.	Затрудняет использование препарата необходимой сравнительно частых инъекций

Таблица 7.18 (окончание)

Препарат	Форма выпуска	Эффективная доза (для взрослых)	Среднее время циркуляции в крови	Примечание
Тестостерона ундеканат (Nebido)	Ампулы 1000 мг в 4 мл масляного раствора	1000 мг в/м 1 раз в 12 (10–14) нед. Первые 2 инъекции с сохраненным интервалом (не более 6 нед.)	Период полувыведения – от 53 до 90 сут.	Имеет длительный период полужизни (до 90 дней), а начальный пик концентрации невысокий, что позволяет избежать осложнений. Наиболее приемлемые препараты для постоянной заместительной терапии
Тестостерона буциклат	Ампулы 500 и 1000 мг в 1 мл водной суспензии	500–1000 мг в/м 1 раз в 3 мес.	60 сут.	
Препараты для трансдермального применения				
Андродерм, андропач – пластырь для аппликации на любой участок кожи, кроме мошонки	Содержит 10 или 15 мг естественного тестостерона, поддерживающего физиологическую концентрацию гормона в течение суток. Смена пластыря производится ежедневно утром			
Тестодерм (TTS) – пластырь для аппликации на мошонку	Наносят на грудную клетку или живот 1 раз в день			
Андрактим (2% ДГТ в водно-спиртовом геле)	Гель не обеспечивает полного спектра эффектов тестостерона			