

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	35
Список сокращений.....	37
<b>ЧАСТЬ X</b>	
<b>ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЖИДКИХ СРЕД</b>	
<b>ОРГАНИЗМА И ИНФУЗИОННАЯ</b>	
<b>ТЕРАПИЯ.....</b>	<b>39</b>
<i>Ларри А. Гринбаум (Larry A. Greenbaum)</i>	
<b>Глава 110. Электролитные сдвиги</b>	
<b>и нарушения кислотно-</b>	
<b>основного состояния.....</b>	<b>39</b>
110.1. Состав жидких сред организма.....	39
110.2. Регуляция осмоляльности и объема.....	43
110.3. Натрий.....	48
110.4. Калий.....	59
110.5. Кальций.....	69
110.6. Магний.....	85
110.7. Фосфор.....	89
110.8. Кислотно-основное состояние.....	96
<b>Глава 111. Поддерживающая</b>	
<b>и заместительная инфузионная</b>	
<b>терапия.....</b>	<b>124</b>

<b>Глава 112. Восполняющая инфузионная</b>	
<b>терапия.....</b>	<b>129</b>
<b>Глава 113. Жидкостная и электролитная</b>	
<b>терапия некоторых</b>	
<b>клинических состояний.....</b>	<b>136</b>
113.1. Острая диарея и пероральная	
регидратация.....	136
113.2. Диарея на фоне хронического	
истощения.....	137
113.3. Стеноз привратника.....	138
113.4. Инфузионная терапия до, во время	
и после операции.....	138

<b>ЧАСТЬ XI</b>	
<b>НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ</b>	
<b>В ПЕДИАТРИИ.....</b>	<b>140</b>
<b>Глава 114. Обследование больного ребенка</b>	
<b>в амбулаторных и стационарных</b>	
<b>условиях.....</b>	<b>140</b>
<i>Пол Л. Маккарти (Paul L. McCarthy)</i>	
<b>Глава 115. Контролирование</b>	
<b>травматизма.....</b>	<b>145</b>
<i>Фредерик П. Ривара (Frederick P. Rivara),</i>	
<i>Дэвид Гроссман (David Grossman)</i>	

- Глава 116. Службы детской неотложной медицинской помощи ..... 157  
*М. Денис Дауд (M. Denise Dowd),  
 Фредерик П. Ривара (Frederick P. Rivara)*
- Глава 117. Детская интенсивная терапия: обзор ..... 166  
*Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)*
- Глава 118. Межбольничная транспортировка детей и младенцев в критическом состоянии ..... 168  
*Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)*
- Глава 119. Эффективная связь с семьей в отделении детской неотложной помощи ..... 171  
*Лоуренс Г. Матерс (Lawrence H. Mathers),  
 Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)*
- Глава 120. Техника мониторинга младенцев и детей в критическом состоянии ..... 174  
*Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)*
- Глава 121. Системы баллов и факторы предсказания смертности ..... 182  
*Джозеф В. Ди Карло (Joseph V. DiCarlo),  
 Лори Р. Френкель (Lorry R. Frankel)*
- Глава 122. Стабилизация детей в критическом состоянии ..... 183
- 122.1. Педиатрическая неотложная помощь и реанимация  
*Лоуренс Г. Матерс (Lawrence H. Mathers),  
 Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)*
- 122.2. Шок ..... 210  
*Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel),  
 Лоуренс Г. Матерс (Lawrence H. Mathers)*
- 122.3. Респираторный дистресс-синдром и нарушение дыхания ..... 217  
*Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)*
- 122.4. Искусственная вентиляция легких ..... 222  
*Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)*
- 122.5. Стабилизация функции почек ..... 228  
*Джозеф В. Ди Карло (Joseph V. DiCarlo)*
- 122.6. Алиментарная стабилизация ..... 229  
*Джозеф В. Ди Карло (Joseph V. DiCarlo)*
- 122.7. Неврологическая стабилизация ..... 231  
*Джозеф В. Ди Карло (Joseph V. DiCarlo),  
 Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)*
- 122.8. Неотложная помощь при множественной травме ..... 237  
*Питер С. Дайн (Peter S. Dayan),  
 Брюс Л. Клейн (Bruce L. Klein)*
- Глава 123. Острый (взрослый) респираторный дистресс-синдром ..... 245  
*Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel),  
 Джозеф В. Ди Карло (Joseph V. DiCarlo)*
- Глава 124. Непрерывная гемофильтрация ..... 247  
*Джозеф В. Ди Карло (Joseph V. DiCarlo)*
- Глава 125. Трансплантация в отделении детской неотложной помощи ..... 248  
*Лоуренс Г. Матерс (Lawrence H. Mathers),  
 Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel)*
- Глава 126. Утопление и спасенные из воды дети ..... 254  
*Гарри Дж. Каллас (Harry J. Kallas)*
- Глава 127. Ожоги ..... 271  
*Алиа Й. Антун (Alia Y. Antoon),  
 Мэри К. Донован (Mary K. Donovan)*
- Глава 128. Обморожение ..... 284  
*Алиа Й. Антун (Alia Y. Antoon),  
 Мэри К. Донован (Mary K. Donovan)*
- Глава 129. Прекращение реанимации или воздержание от нее, смерть мозга и изъятие органов ..... 288  
*Лорри Р. Френкель (Lorry R. Frankel),  
 Лоуренс Г. Матерс (Lawrence H. Mathers)*
- Глава 130. Анестезия и периоперационное лечение ..... 291  
*Рэндал С. Уетзел (Randall C. Wetzel)*



**Глава 131. Обезболивание у детей..... 318**

*Бренда Бурш (Brenda Bursh), Лонни К. Зельцер (Lonnie K. Zeltzer)*

**ЧАСТЬ XII****МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ..... 333****Глава 132. Подходы к изучению врожденных дефектов обмена веществ ..... 333**

*Ирей Резвани (Iraj Rezvani)*

**Глава 133. Нарушения обмена аминокислот..... 336****133.1. Фенилаланин..... 336**

*Ирей Резвани (Iraj Rezvani)*

**133.2. Тирозин ..... 341**

*Ирей Резвани (Iraj Rezvani)*

**133.3. Метионин..... 347**

*Ирей Резвани (Iraj Rezvani), Дэвид С. Розенблатт (David S. Rosenblatt)*

**133.4. Цистеин/цистин..... 351**

*Ирей Резвани (Iraj Rezvani)*

**133.5. Триптофан..... 352**

*Ирей Резвани (Iraj Rezvani)*

**133.6. Валин, лейцин, изолейцин и соответствующие органические ацидемии..... 353**

*Ирей Резвани (Iraj Rezvani), Дэвид С. Розенблатт (David C. Rosenblatt)*

**133.7. Глицин ..... 368**

*Ирей Резвани (Iraj Rezvani)*

**133.8. Серин..... 373**

*Ирей Резвани (Iraj Rezvani)*

**133.9. Пролин и гидроксипролин ..... 374**

*Ирей Резвани (Iraj Rezvani)*

**133.10. Глутаминовая кислота ..... 375**

*Ирей Резвани (Iraj Rezvani)*

**133.11. Цикл мочевины и гипераммониемия (аргинин, цитруллин, орнитин)..... 379**

*Ирей Резвани (Iraj Rezvani)*

**133.12. Гистидин ..... 387**

*Ирей Резвани (Iraj Rezvani)*

**133.13. Лизин ..... 387**

*Ирей Резвани (Iraj Rezvani)*

**133.14. Аспарагиновая кислота (болезнь Канавана)..... 389**

*Рубен К. Маталон (Reuben K. Matalon)*

**Глава 134. Нарушения липидного обмена..... 393****134.1. Нарушения митохондриального окисления жирных кислот..... 393**

*Чарльз П. Вендитти (Charles P. Venditti), Чарльз А. Стенли (Charles A. Stanley)*

**134.2. Нарушения обмена жирных кислот с очень длинной цепью..... 402**

*Хьюго У. Мозер (Hugo W. Moser)*

**134.3. Нарушения метаболизма и транспорта липопротеидов ..... 416**

*Эндрю М. Тершакович (Andrew M. Tershakovec), Дэниел Дж. Рейдер (Daniel J. Rader)*

**134.4. Липидозы..... 439**

*Маргарет М. Мак-Говерн (Margaret M. McGovern), Роберт Дж. Десник (Robert J. Desnick)*

**134.5. Муколипидозы ..... 452**

*Маргарет М. Мак-Говерн (Margaret M. McGovern), Роберт Дж. Десник (Robert J. Desnick)*

**Глава 135. Нарушения углеводного обмена..... 452****135.1. Гликогенозы..... 454**

*Юан-Цонг Чен (Yuan-Tsong Chen)*

**135.2. Нарушения метаболизма галактозы .... 465**

*Юан-Цонг Чен (Yuan-Tsong Chen)*

**135.3. Нарушения метаболизма фруктозы..... 467**

*Юан-Цонг Чен (Yuan-Tsong Chen)*

**135.4. Нарушения промежуточного обмена углеводов, сопровождающиеся лактатацидозом..... 468**

*Юан-Цонг Чен (Yuan-Tsong Chen)*

**135.5. Недостаточность ксилулозодегидрогеназы (врожденная доброкачественная пентозурия)..... 474**

*Юан-Цонг Чен (Yuan-Tsong Chen)*

135.6. Нарушения распада и структуры гликопротеидов .....	474
<i>Маргарет М. Мак-Говерн (Margaret M. McGovern), Роберт Дж. Десник (Robert J. Desnick)</i>	

Глава 136. Мукополисахаридозы .....	478
<i>Роберт М. Клизман (Robert M. Kliegman), Джозеф Л. Мюнцер (Joseph L. Muenzer)</i>	

Глава 137. Нарушения пуринового и пиримидинового обмена .....	484
<i>Джеймс К. Харрис (James C. Harris)</i>	

Глава 138. Прогерия .....	499
<i>У. Тед Браун (W. Ted Brown)</i>	

Глава 139. Порфирии .....	500
<i>Шигеру Сасса (Shigeru Sassa)</i>	

Глава 140. Гипогликемия .....	516
<i>Марк А. Сперлинг (Mark A. Sperling)</i>	

### **ЧАСТЬ XIII ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ .....**

Глава 141. Лабораторные исследования у детей .....	538
<i>Джон Ф. Николсон (John F. Nicholson), Майкл А. Пес (Michael A. Pesce)</i>	

Глава 142. Границы нормальных значений данных лабораторных исследований и процедур .....	544
<i>Джон Ф. Николсон (John F. Nicholson), Майкл А. Пес (Michael A. Pesce)</i>	

Глава 143. Принципы лекарственной терапии .....	604
<i>Майкл Д. Рид (Michael D. Reed), Питер Гал (Peter Gal)</i>	

Глава 144. Лекарственные препараты .....	614
<i>Питер Гал (Peter Gal), Майкл Д. Рид (Michael D. Reed)</i>	

Глава 145. Фитотерапия .....	711
<i>Кэти Дж. Кемпер (Kathi J. Kemper), Пола Гардинер (Paula Gardiner)</i>	

### **ЧАСТЬ XIV ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА .....**

#### **Раздел 1. Заболевания гипоталамуса и гипофиза .....**

Глава 146. Гормоны гипоталамуса и гипофиза .....	719
<i>Джон С. Паркс (John S. Parks)</i>	

Глава 147. Гипопитуитаризм .....	723
<i>Джон С. Паркс (John S. Parks)</i>	

Глава 148. Несахарный диабет .....	733
<i>Дэвид Т. Брео (David T. Breault), Джозеф А. Маджоб (Joseph A. Majzoub)</i>	

148.1. Причины гипернатриемии .....	735
-------------------------------------	-----

Глава 149. Другие нарушения метаболизма и действия антидиуретического гормона .....	738
<i>Дэвид Т. Брео (David T. Breault), Джозеф А. Маджоб (Joseph A. Majzoub)</i>	

Глава 150. Гиперпитуитаризм, высокорослость и синдромы ускоренного роста .....	741
<i>Пинкус Коэн (Pinchas Cohen)</i>	

Глава 151. Физиология полового развития .....	748
<i>Луиджи Гарибальди (Luigi Garibaldi)</i>	

Глава 152. Нарушения полового развития .....	750
<i>Луиджи Гарибальди (Luigi Garibaldi)</i>	

152.1. Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие .....	750
---	-----

152.2. Преждевременное половое развитие вследствие органической патологии головного мозга .....	754
---	-----

152.3. Преждевременное половое развитие вследствие облучения головного мозга .....	755
--	-----

152.4. Преждевременное половое развитие и гипотиреоз .....	756
--	-----



152.5. Гонадотропин-секретирующие опухоли.....	756
152.6. Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта (преждевременное половое развитие, фиброзная остеодисплазия и нарушение пигментации).....	757
152.7. Семейный тестостероновый токсикоз.....	758
152.8. Неполное (частичное) преждевременное половое развитие ....	759
152.9. Ятрогенное преждевременное половое развитие.....	760
<b>Раздел 2. Заболевания щитовидной железы</b> .....	762
<i>Стефен Ла Франчи (Stephen LaFranchi)</i>	
<b>Глава 153.</b> Развитие и физиология щитовидной железы.....	762
<b>Глава 154.</b> Нарушение уровня тироксинсвязывающего глобулина.....	765
<b>Глава 155.</b> Гипотиреоз.....	766
<b>Глава 156.</b> Тиреоидит.....	778
<b>Глава 157.</b> Зоб.....	781
157.1. Врожденный зоб.....	781
157.2. Эндемический зоб и кретинизм.....	782
157.3. Sporадический зоб.....	784
157.4. Внутритрахеальный зоб .....	785
<b>Глава 158.</b> Гипертиреоз.....	786
158.1. Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) .....	786
158.2. Врожденный гипертиреоз.....	790
<b>Глава 159.</b> Рак щитовидной железы .....	792
159.1. Одиночные узлы щитовидной железы.....	794
159.2. Медуллярный рак .....	795

### **Раздел 3. Заболевания паратитовидных желез**..... 797

*Дэниел А. Дойл (Daniel A. Doyle),  
Анжело М. Ди Джорджи (Angelo M. DiGeorge)*

<b>Глава 160.</b> Гормоны и пептиды, регулирующие обмен кальция и метаболизм костной ткани .....	797
<b>Глава 161.</b> Гипопаратиреоз .....	800
<b>Глава 162.</b> Псевдогипопаратиреоз (наследственная остеодистрофия Олбрайта) .....	804
<b>Глава 163.</b> Гиперпаратиреоз.....	806

### **Раздел 4. Заболевания надпочечников**..... 812

*Ленор С. Ливайн (Lenore S. Levine),  
Перрин К. Уайт (Perrin C. White)*

<b>Глава 164.</b> Физиология надпочечников.....	812
164.1. Гистология и эмбриология .....	812
164.2. Биосинтез надпочечниковых стероидов .....	813
164.3. Регуляция коры надпочечников.....	815
164.4. Действие стероидных гормонов надпочечников .....	816
164.5. Мозговое вещество надпочечников.....	821
<b>Глава 165.</b> Недостаточность коры надпочечников .....	822
165.1. Первичная надпочечниковая недостаточность.....	822
165.2. Вторичная надпочечниковая недостаточность.....	828
<b>Глава 166.</b> Врожденная гиперплазия коры надпочечников и родственные заболевания .....	830
166.1. Врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие недостаточности 21-гидроксилазы .....	830
166.2. Врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие недостаточности 11 $\beta$ -гидроксилазы.....	837

166.3. Врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие недостаточности 3 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы .....	838	173.1. Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм у мужчин.....	857
166.4. Врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие недостаточности 17-гидроксилазы .....	838	173.2. Гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм у мужчин.....	863
166.5. Липоидная гиперплазия надпочечников .....	839	Глава 174. Ложное преждевременное половое развитие вследствие опухолей яичек .....	867
166.6. Недостаточность альдостеронсинтазы.....	840	Глава 175. Гинекомастия .....	868
166.7. Глюкокортикоидчувствительный гиперальдостеронизм .....	840	Глава 176. Гипофункция яичников.....	870
Глава 167. Синдром Кушинга .....	842	176.1. Гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм у женщин .....	870
Глава 168. Первичный гиперальдостеронизм .....	846	176.2. Гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм у женщин .....	877
Глава 169. Опухоли коры надпочечников .....	846	Глава 177. Ложное преждевременное половое развитие вследствие патологии яичников.....	881
169.1. Вирилизирующие опухоли коры надпочечников .....	847	Глава 178. Гермафродитизм .....	884
169.2. Феминизирующие опухоли коры надпочечников .....	848	178.1. Гермафродитизм 46,XX (кариотип 46,XX с вирилизацией) .....	885
Глава 170. Феохромоцитома.....	848	178.2. Гермафродитизм 46,XY (кариотип 46,XY с недостаточной вирилизацией) .....	887
Глава 171. Объемные образования в надпочечниках.....	850	178.3. Истинный гермафродитизм.....	895
171.1. Случайно выявленные новообразования надпочечников .....	850	<b>Раздел 6. Сахарный диабет у детей.....</b>	<b>898</b>
171.2. Кальцификация надпочечников.....	850	<i>Рамин Алемзаде (Ramin Alemzadeh),</i> <i>Дэвид Уэйтм (David Wyatt)</i>	
<b>Раздел 5. Заболевания половых желез.....</b>	<b>852</b>	Глава 179. Сахарный диабет .....	898
<i>Роберт Рапанорт (Robert Rapaport)</i>		179.1. Введение и классификация .....	898
Глава 172. Развитие и функции половых желез.....	852	179.2. Сахарный диабет типа 1 (опосредованный иммунными механизмами).....	901
Глава 173. Гипофункция яичек .....	857	179.3. Сахарный диабет типа 2 .....	934
		179.4. Особые типы сахарного диабета.....	936
		<b>Предметный указатель.....</b>	<b>944</b>



Наименование	Клиническая картина	Лабораторные данные	Диагностика	Лечение
Фенилкетонурия	Задержка развития, гипопигментация кожи, запах аммиака	Повышение фенилаланина в крови	Специфический запах, анализ крови	Диета с ограничением фенилаланина
Мукополисахаридозы	Остеоартроз, кардиомегалия, катаракта	Повышение мукополисахаридов в моче	Анализ мочи	Симптоматическое лечение
Синдром Гиршмана-Таннера	Задержка развития, гипопигментация кожи	Повышение галактозы в моче	Анализ мочи	Диета с ограничением галактозы
Мукополисахаридоз I типа	Остеоартроз, кардиомегалия, катаракта	Повышение мукополисахаридов в моче	Анализ мочи	Симптоматическое лечение
Мукополисахаридоз II типа	Остеоартроз, кардиомегалия, катаракта	Повышение мукополисахаридов в моче	Анализ мочи	Симптоматическое лечение
Мукополисахаридоз III типа	Остеоартроз, кардиомегалия, катаракта	Повышение мукополисахаридов в моче	Анализ мочи	Симптоматическое лечение
Мукополисахаридоз IV типа	Остеоартроз, кардиомегалия, катаракта	Повышение мукополисахаридов в моче	Анализ мочи	Симптоматическое лечение
Мукополисахаридоз V типа	Остеоартроз, кардиомегалия, катаракта	Повышение мукополисахаридов в моче	Анализ мочи	Симптоматическое лечение
Мукополисахаридоз VI типа	Остеоартроз, кардиомегалия, катаракта	Повышение мукополисахаридов в моче	Анализ мочи	Симптоматическое лечение
Мукополисахаридоз VII типа	Остеоартроз, кардиомегалия, катаракта	Повышение мукополисахаридов в моче	Анализ мочи	Симптоматическое лечение

№ 132

## ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

И. Резвани (Iraj Rezvani)

ления болезни. Раннее лечение таких нарушений нередко предотвращает их патологические последствия, особенно со стороны ЦНС. Широкое распространение получила пренатальная диагностика ряда генетических аномалий в группах риска (см. т. 1, гл. 36).

Врожденные дефекты обмена веществ проявляются различными симптомами, в том числе метаболическим ацидозом с высоким или нормальным анионным интервалом, хронической рвотой, нарушением сознания, судорогами, миопатией, задержкой развития, гипогликемией, повышенным содержанием отдельных метаболитов (аминокислот, органических кислот или аммиака) в крови или моче, специфическим запахом (табл. 132.1), или такими физическими признаками, как дизморфия, кардиомегалия, сыпь, катаракта, ретинит, атрофия зрительного нерва, помутнение роговицы, глухота, костные дисплазии, макроцефалия, гепатомегалия, желтуха или цирроз печени. Разделение всех этих признаков на те, которые характерны для неонатального периода, и те, которые возникают позднее, помогает установлению правильного диагноза.

**Неонатальный период.** Заболевания, проявляющиеся в неонатальном периоде, обычно протекают наиболее тяжело и в отсутствие своевременного лечения нередко приводят к смерти ребенка. Симптомы, как правило, неспецифичны и напоминают проявления сепсиса. При дифференциальной диагностике в этих случаях необходимо учитывать возможность врожденного нарушения обмена ве-

состояния у детей обусловлены мутациями генов, кодирующих отдельные участки структуры белка, либо количества синтезируемого белка. В результате нарушается функция соответствующего белка, будь то фермент, транспортный белок, компонент мембраны или структурный белок. Все перечисленные нарушения носят общее название **врожденных дефектов обмена веществ**.

Число мутаций не имеет клинических последствий и лишь определяют индивидуальные особенности человека (**генетический полиморфизм**). Некоторые из них могут приводить к различным, иногда даже смертельным, заболеваниям, проявляющимся обычно в неонатальном периоде несколько позднее.

Существующие в настоящее время методические ресурсы позволяют выявлять врожденные дефекты обмена веществ уже в жизни еще до клинического проя-

ществ, особенно в группах высокого риска, и проводить специальные исследования (рис. 132.1).

Таблица 132.1

### Врожденные нарушения обмена аминокислот, сопровождающиеся необычным запахом

Врожденный дефект метаболизма	Запах мочи
Глутаровая ацидемия (тип II)	Острый запах пота ног
Хокисинурия	Запах плавательного бассейна
Изовалериановая ацидемия	Острый запах пота ног
Болезнь кленового сиропа	Запах кленового сиропа
Гиперметионинемия	Запах вареной капусты
Множественный дефицит карбоксилаз	Запах кошачьей мочи
Синдром нарушения всасывания метионина	Хмельной запах
Фенилкетонурия	Запах мышей или плесени
Триметиламинурия	Запах тухлой рыбы
Тирозинемия	Запах вареной капусты, прогорклого масла

При рождении ребенок обычно выглядит нормальным, но уже через несколько часов проявляются заторможенность, вялое сосание, судороги и рвота. Такая динамика симптомов отличает врожденные дефекты метаболизма от многих других наследственных заболеваний или перинатальных инсультов, признаки которых видны уже в момент рождения. В некоторых случаях (при нарушении цикла мочевины, органической ацидурии, нарушении окисления жирных кислот) рвота настолько тяжела, что заставляет предположить стеноз привратника, который иногда действительно имеет место. Заторможенность, вялое сосание, судороги и кома наблюдаются и при гипогликемии (см. гл. 140 и 47) или гипокальциемии (см. п. 110.5). Эти состояния диагностируют обычно по уровню глюкозы или кальция в крови и по реакции на внутривенное введение глюкозы или кальция. Поскольку большинство врожденных дефектов обмена веществ наследуется по аутосомно-рецессивному пути, они особенно вероятны в случаях близкородственного брака родителей и/или гибели новорожденных при предшествующих родах. Некоторые врожденные дефекты обмена веществ более характерны для определенных групп населения. Например, тирозинемия типа I чаще встречается у канадцев французского происхождения (в Квебеке). Поэтому выяснение этнической при-

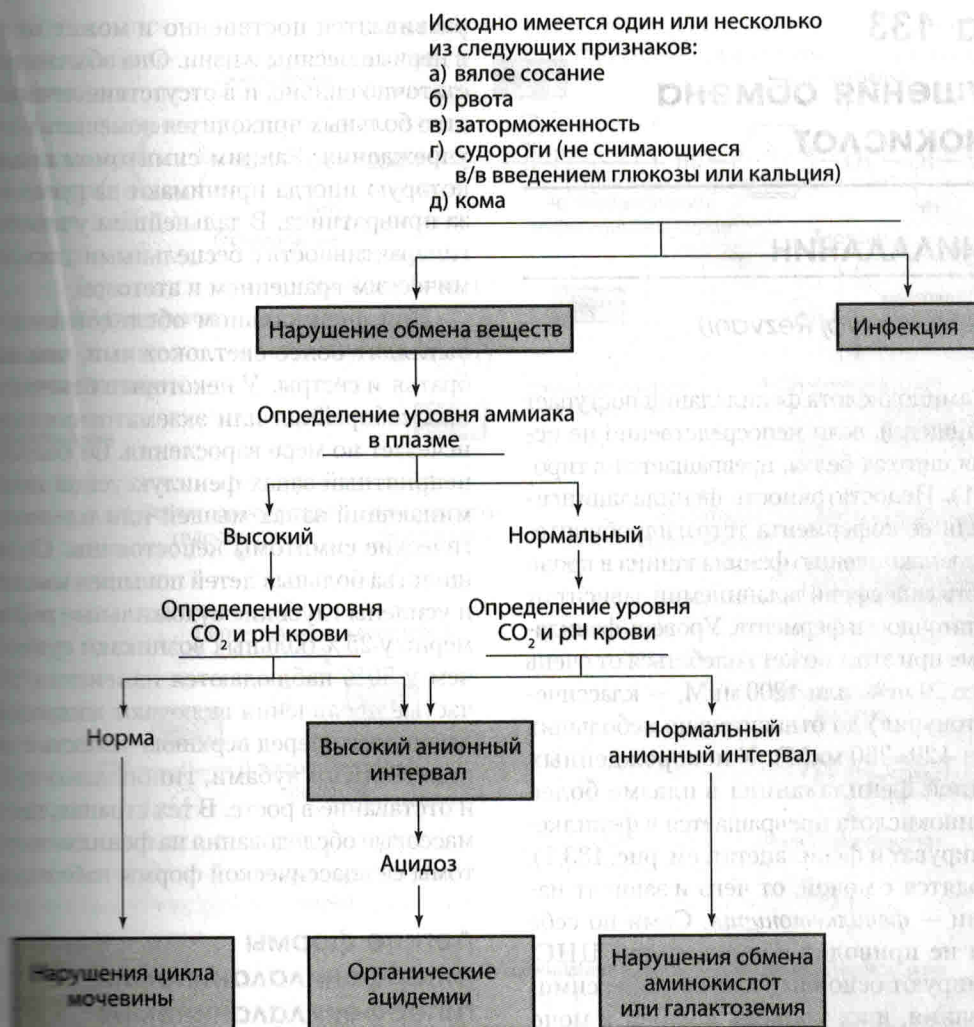
надлежности больных помогает установить диагноз. При физикальном обследовании обнаруживают неспецифические изменения иммуногенно ЦНС. Нередко выявляют гепатомегалия. Важнейшее диагностическое исследование — анализ мочи, который может иметь необычный запах ребенка (рис. 132.1). При болезни кленового сиропа, например, сам ребенок и его моча имеют совершенно особым запахом.

Диагностика обычно требует специальных лабораторных исследований. Для выяснения причины нарушений обмена веществ определяют концентрацию глюкозы, аммиака в крови и pH сыворотки (см. рис. 132.1). Повышения уровня аммиака в крови свидетельствует о недостаточности ферментов цикла мочевины. Содержание бикарбоната в сыворотке и ее pH при этом обычно нормальны. Определение уровня аммиака в крови с помощью газовой жидкостной хроматографии позволяет предотвратить последствия заболевания. Уровень аммиака в крови повышается с возрастом и при некоторых нарушениях обмена органических кислот, но для таких случаев характерен тяжелый ацидоз.

Клиническая симптоматика на фоне нормального уровня аммиака, бикарбоната и pH сыворотки может проявляться нарушением обмена веществ участвующих в цикле мочевины (например, глицинемии), или галактозы (галактоземии у новорожденных возмозможности погликемия, катаракта, гепатомегалия, рвота и тухлая моча).

Если срочно не начать лечение, большинство врожденных дефектов обмена веществ приводит к гибели ребенка. Установление конкретного диагноза в случаях неизбежной гибели новорожденного крайне важно для генетического консультирования родителей (см. т. 1, гл. 32). Необходимо стремиться к установлению диагноза при жизни ребенка, так как посмертные исследования далеко не всегда дают надежные результаты. Диагностике способствуют определение метаболитов или продуктов биохимических реакций, прямые исследования активности ферментов, анализ геномной ДНК, молекулярно-генетические методы исследования ЦНС, а также изучение биоптатов или тканей другого материала. Применение масс-спектрометрии позволяет диагностировать многие метаболические нарушения еще до их клинического проявления.





Исследование новорожденных при подозрении на нарушение обмена веществ. Данный протокол применим для большинства нарушений обмена веществ у новорожденных

**Скрытый период.** Врожденные дефекты обмена веществ, при которых клинические симптомы развиваются медленнее, обычно характеризуются благоприятным течением. Диагностика нарушений иногда запаздывает на месяцы. Начальные симптомы, как правило, неспецифичны, и их иногда ошибочно приписывают в результате недиагностированного перинатального инсульта.

Симптомами проявляющихся врожденных нарушений обмена веществ характерны задержка физического развития, нарушение функций, судороги, миопатия, припадки с комой и нарушением функции печени и кардиомиопатия. В промежутках между

острыми клиническими проявлениями ребенок выглядит здоровым. Приступы обычно провоцируются стрессом или инфекциями, и каждый из них может оказаться смертельным. Врожденные дефекты метаболизма следует предполагать во всех случаях:

- 1) необъяснимой задержки психического и физического развития, нарушения двигательных функций или судорог;
- 2) появления необычного запаха, особенно в период обострения заболевания;
- 3) приступов необъяснимой рвоты, ацидоза, помутнения сознания или комы;
- 4) гепатомегалии;
- 5) мочекаменной болезни;
- 6) мышечной слабости или кардиомиопатии.

## Глава 133

Нарушения обмена  
аминокислот

## 133.1. ФЕНИЛАЛАНИН

Ирей Резвани (*Iraj Rezvani*)

Незаменимая аминокислота фенилаланин поступает в организм с пищей и, если непосредственно не используется для синтеза белка, превращается в тирозин (рис. 133.1). Недостаточность фенилаланингидроксилазы или ее кофермента тетрагидробиоптерина приводит к накоплению фенилаланина в крови и ЦНС. Тяжесть гиперфенилаланинемии зависит от степени недостаточности фермента. Уровень фенилаланина в плазме при этом может колебаться от очень высоких (более 20 мг%, или 1200 мкМ, — классическая фенилкетонурия) до относительно небольших (2–6 мг%, или 120–360 мкМ). У новорожденных с концентрацией фенилаланина в плазме более 20 мг% эта аминокислота превращается в фенилкетоны (фенилпируват и фенилацетат, см. рис. 133.1), которые выводятся с мочой, от чего и зависит название болезни — *фенилкетонурия*. Сами по себе фенилкетоны не приводят к нарушениям ЦНС, которые формируют основные клинические симптомы заболевания, и их уровень в крови и моче просто отражает его тяжесть. Причиной же таких нарушений служит повышенная концентрация фенилаланина в мозговой ткани, препятствующая поступлению в нее других крупных аминокислот (тирозина и триптофана). Описаны случаи полного сохранения интеллекта у больных с классической фенилкетонурией, несмотря на отсутствие лечения. Содержание фенилаланина в головном мозге у таких больных по данным магнитно-резонансной спектроскопии и МРТ практически не отличается от нормы.

**Классическая фенилкетонурия**

При уровне фенилаланина в плазме выше 20 мг%, как правило, возникают признаки и симптомы классической фенилкетонурии.

**Клинические проявления.** При рождении дети выглядят нормальными. Умственная отсталость

развивается постепенно и может не проявляться в первые месяцы жизни. Она обычно развивается достаточно сильно, и в отсутствие лечения состояние больных приходится помещать в специализированные учреждения. Ранним симптомом является задержка роста, которую иногда принимают за проявление гипотиреоза или за привратника. В дальнейшем у детей развивается гиперактивность с бесцельными двигательными движениями, мимическим вращением и атетозом.

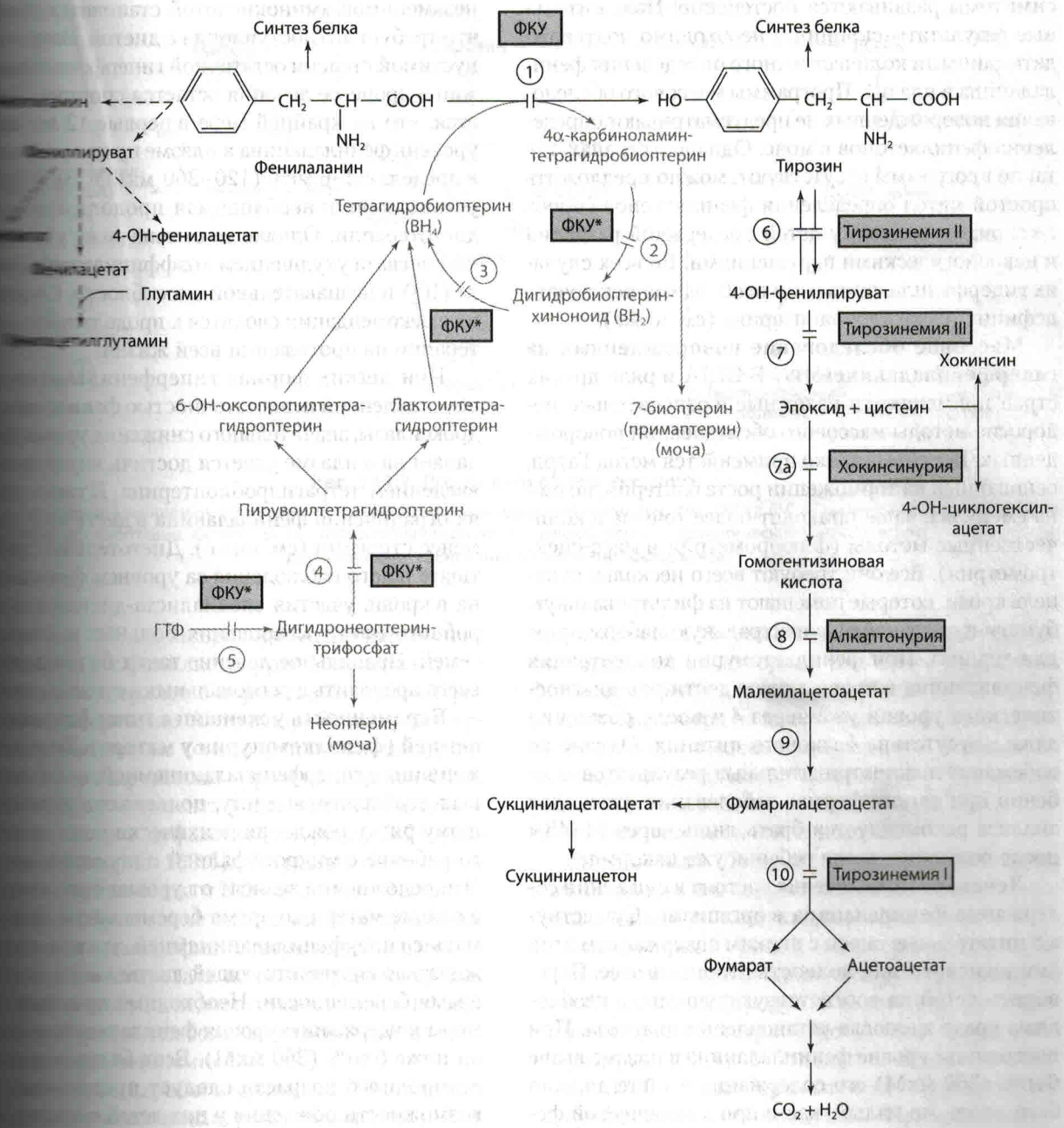
При физикальном обследовании больные выглядят более светлокочими, чем их братья и сестры. У некоторых отмечается сыпь в виде себорейной или экзематозная сыпь, которая исчезает по мере взросления. От больных исходит неприятный запах фенилуксусной кислоты, напоминающий запах мышей или плесени. Поведенческие симптомы непостоянны. Одной из особенностей большинства больных детей повышен мышечный тонус и усилены глубокие сухожильные рефлексы. У 25% больных возникают судороги, причем у 50% наблюдаются изменения ЭЭГ. Типичные частые проявления включают микроцефалию, выступающую вперед верхнюю челюсть с перекрещивающимися зубами, гипоплазию зубов и отставание в росте. В тех странах, где проводятся массовые обследования на фенилкетонурию, симптомы ее классической формы наблюдаются

**Легкие формы гиперфенилаланинемии, гиперфенилаланинемия без фенилкетонурии**

При массовых обследованиях новорожденных фенилкетонурию выявляются случаи, в которых концентрация фенилаланина в плазме превышает норму (2 мг%, 120 мкМ), но не достигает 20 мг% (1200 мкМ). Фенилкетоны в моче при этом отсутствуют. Однако с возрастом нарушения ЦНС все же проявляются и постепенно прогрессируют. У таких больных недостаточность фенилаланингидроксилазы или ее кофермента (тетрагидробиоптерина) выражена слабее, чем при классической фенилкетонурии. Классификация легкой гиперфенилаланинемии в зависимости от ее тяжести, по-видимому, не имеет клинического значения. Любая форма этого заболевания требует лечения для профилактики дефицита тетрагидробиоптерина (см. рис. 133.1).

**Диагностика.** Ранняя диагностика гиперфенилаланинемии основана на массовом скрининге





Пути метаболизма фенилаланина и тирозина. Врожденные дефекты указаны линиями, пересекающими соответствующие реакции (стрелки). Серым выделены реакции синтеза кофермента тетрагидробиоптерина (BH<sub>4</sub>). ФКУ со звездочкой (ФКУ\*) означает нарушения метаболизма BH<sub>4</sub>, влияющие на активность гидроксилаз фенилаланина, тирозина и триптофана. См. рис. 133.2 и 133.4.

1 — фенилаланингидроксилаза; 2 — карбиноламиндегидратаза; 3 — дигидроптеридинредуктаза; 4 — 6-пирувоилтетрагидроптерин-трифосфат-циклогидролаза; 5 — ГТФ-циклогидролаза; 6 — тирозинаминотрансфераза; 7a — внутримолекулярная перестройка; 7+7a — 4-гидроксифенилпируватаминотрансфераза; 8 — диоксигеназа гомогентизиновой кислоты; 9 — малеилацетоацетатизомераза; 10 — фумарилацетоацетат-гидроксилаза

ворожденных (см. ниже), поскольку клинические симптомы развиваются постепенно. Положительные результаты скрининга необходимо подтвердить данными количественного определения фенилаланина в плазме. Программы массового обследования новорожденных не предусматривают определения фенилкетонов в моче. Однако в странах, где такие программы отсутствуют, можно предложить простой метод определения фенилкетонов (проба с хлоридом железа) у детей с задержкой развития и неврологическими нарушениями. Во всех случаях гиперфенилаланинемии необходимо исключать дефицит тетрагидробиоптерина (см. ниже).

**Массовое обследование новорожденных на гиперфенилаланинемию.** В США и ряде других стран применяются надежные и относительно недорогие методы массового обследования новорожденных. Все еще широко применяется метод Гатри, основанный на торможении роста бактерий, но ему на смену все чаще приходят более точные и количественные методы (флюорометрия и масс-спектрометрия). Все они требуют всего нескольких капель крови, которые помещают на фильтровальную бумагу и отправляют в центральную лабораторию для анализа. При фенилкетонурии концентрация фенилаланина в крови может достигать диагностического уровня уже через 4 ч после рождения даже в отсутствие белкового питания. Однако во избежание ложноотрицательных результатов, особенно при легких формах заболевания, кровь для анализа рекомендуется брать лишь через 24–48 ч после рождения, когда ребенок уже накормлен.

**Лечение.** Цель лечения состоит в снижении содержания фенилаланина в организме. Существуют питательные смеси с низким содержанием этой аминокислоты или полностью лишенные ее. Переводить детей на соответствующую диету необходимо сразу же после установления диагноза. При постоянном уровне фенилаланина в плазме выше 6 мг% (360 мкМ) его содержание в диете должно быть столь же малым, как и при классической фенилкетонурии. При уровне фенилаланина 2–6 мг% диетические ограничения не рекомендуются. Концентрацию фенилаланина в плазме следует поддерживать максимально близкой к норме. Поскольку фенилаланин в организме не синтезируется, чрезмерное ограничение его поступления с пищей может обусловить дефицит этой аминокислоты, проявляющийся заторможенностью, отставанием в развитии, анорексией, анемией, сыпью и поно-

сом. Возможна гибель ребенка. В таких случаях незаменимой аминокислотой становится метионин, что требует его поступления с диетой. Степень остаточной гиперфенилаланинемии в процессе лечения остается спорной. Известно, что по крайней мере в первые 12 месяцев жизни уровень фенилаланина в плазме должен находиться в пределах 2–6 мг% (120–360 мкМ). Эта концентрация установлена и необходимая продолжительность диетотерапии. Однако ее отмена даже у новорожденных лиц чревата ухудшением коэффициента интеллекта (IQ) и познавательной способности. Следовательно, рекомендации сводятся к продолжению диетотерапии на протяжении всей жизни.

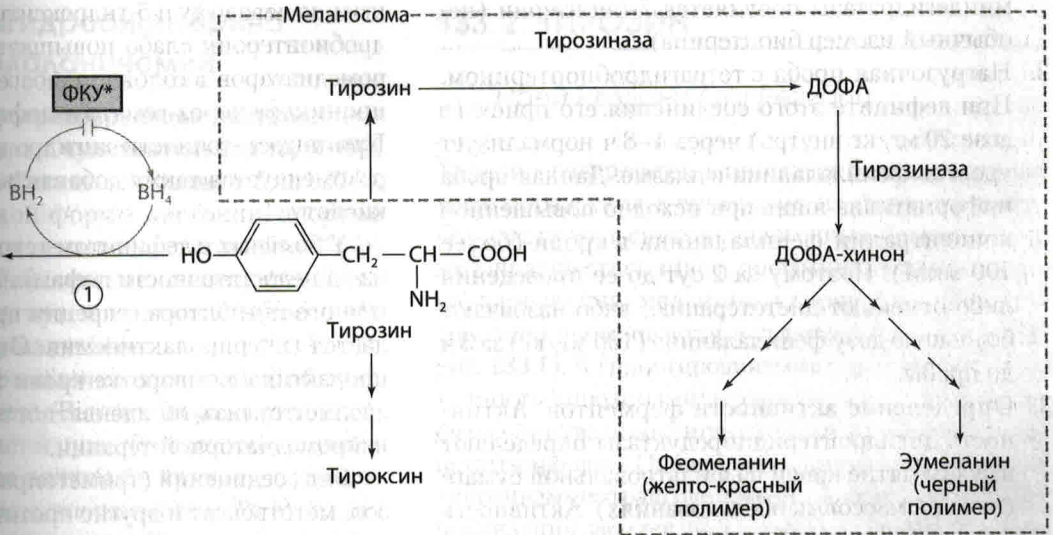
При легких формах гиперфенилаланинемии, обусловленной недостаточностью фенилаланин-гидроксилазы, значительного снижения уровня фенилаланина в плазме удается достичь введением тетрагидробиоптерина. В тяжелых формах ограничения фенилаланина в диете должны быть менее строгими (см. ниже). Диетотерапия требует тщательного наблюдения за уровнем фенилаланина в крови, участия специалиста-диетолога и тщательного инструктирования больных и их семей. Правильное лечение таких больных должно проводиться в региональных лечебных центрах.

**Беременность у женщин с гиперфенилаланинемией (фенилкетонурия у матери).** Беременная женщина с гиперфенилаланинемией, не соблюдающая необходимую диету, подвержена высокому риску рождения психически нездорового ребенка с микроцефалией и пороками развития. Эти осложнения зависят от уровня фенилаланина в плазме матери во время беременности. Беременная мать с гиперфенилаланинемией должна соблюдать соответствующую диету как во время беременности. Необходимо принимать меры к удержанию уровня фенилаланина в плазме ниже 6 мг% (360 мкМ). Всех беременных детородного возраста следует предупредить о возможности рождения у них детей с различными врожденными аномалиями.

### Гиперфенилаланинемия, обусловленная дефицитом тетрагидробиоптерина

У 1–2% новорожденных с гиперфенилаланинемией имеет место недостаточность одного из ферментов, участвующих в образовании тетрагидробиоптерина.





**Рис. 133.2.** Другие пути обмена тирозина:

гиперфенилаланинемия, обусловленная дефицитом тетрагидриоптерина (см. рис. 133.1);  $BH_2$  — дигидриоптеринхиноноид; биоптерин. Ферменты: 1 — тирозингидроксилаза; 2 — декарбоксилаза ароматических L-аминокислот; 3 — дофамингидроксилаза; 4 — фенилэтиламин-N-метилтрансфераза

рис. 133.2). Неврологические нарушения при гиперфенилаланинемии нарастают, несмотря на поддержание нормального уровня фенилаланина в плазме. Тетрагидриоптерин служит кофактором не только фенилаланингидроксилазы, но и тирозингидроксилазы тирозина и триптофана. Ферменты 1 и 2 участвуют в биосинтезе дофамина (см. рис. 133.2) и серотонина (см. рис. 133.5). Тетрагидриоптерин синтезируется ферментом и NO-синтазы, которая катализирует образование оксида азота из аргинина. При длительном времени дефицит тетрагидриоптерина приводит к окислению на самых ранних сроках жизни ребенка на недостаточность этого кофактора. У большинства больных с гиперфенилаланинемией

дефицит тетрагидриоптерина из ГТФ протекает по типу ферментативных реакций (см. рис. 133.1). У большинства приводит недостаточность четырех ферментов. Более чем в 50% случаев выявляется дефицит 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы.

**Клинические проявления.** Гиперфенилаланинемия при обследовании новорожденного ребенка с гиперфенилаланинурией, может указывать на дефицит тетрагидриоптерина. Уровень фенилаланина при этом может достигать такого

при классической фенилкетонурии или находиться в пределах, характерных для более умеренных форм гиперфенилаланинемии. После 3-месячного возраста, несмотря на диетотерапию, наблюдаются такие неврологические симптомы, как недержание головы, гипотония мышц туловища («обвисающий ребенок»), недержание слюны, затрудненное глотание и миоклонические судороги.

**Диагностика.** Дефицит тетрагидриоптерина и возможность его коррекции устанавливают с помощью одного из следующих исследований.

1. Определение уровня неоптерина (продукта окисления дигидронеоптеринтрифосфата) и биоптерина (продукта окисления дигидриоптерина и тетрагидриоптерина) в моче (см. рис. 133.1). У больных с недостаточностью ГТФ-циклогидролазы с мочой выделяется крайне мало этих продуктов. При недостаточности 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы экскреция неоптерина значительно возрастает, а экскреция биоптерина снижается. При недостаточности дигидроптеридинредуктазы уровень неоптерина в моче нормален, но содержание биоптерина резко повышено, поскольку при недостаточности этого фермента дигидриоптерин не превращается в тетрагидриоптерин. В моче больных с недостаточностью карбинола-

## Раздел 2

# Заболевания щитовидной железы

Стефен Ла Франчи (Stephen LaFranchi)

### Глава 153

## Развитие и физиология щитовидной железы

### Эмбриональное развитие

Двудольная щитовидная железа впервые обнаруживается у плода на 7-й неделе внутриутробного развития, а типичные фолликулярные клетки и коллоид появляются на 10-й неделе. Синтез тиреоглобулина начинается на 4-й неделе, поглощение йода — на 8–10-й, а синтез и секреция  $T_4$  и (в меньшей степени)  $T_3$  — на 12-й неделе. В морфогенезе щитовидной железы и дифференцировке ее клеток принимают участие три фактора транскрипции: TTF-1, TTF-2 и PAX8. Они взаимодействуют с промоторами генов тиреоглобулина и йодидпероксидазы и тем самым влияют на образование тиреоидных гормонов. Гипоталамические нейроны плода начинают синтезировать тиролиберин на 6–8-й неделе, система портальных сосудов гипофиза формируется к 8–10-й неделе, а секреция тиролиберина впервые обнаруживается на 12-й неделе. В течение второй половины беременности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система плода продолжает созревать, но обратные связи в ней формируются не ранее 3-го месяца постнатальной жизни. В дифференцировке и пролиферации тиреотропных клеток гипофиза (как и соматотропных и лактотропных) важную роль играет фактор транскрипции Pit-1.

### Физиология щитовидной железы

Основная функция щитовидной железы — синтез содержащих йод  $T_4$  и  $T_3$ . Участие в синтезе тирео-

идных гормонов — это единственная биологическая роль йода. Дети грудного возраста должны получать не менее 30 мкг/сут, дошкольники, старшие дети — 70–120 мкг/сут, а подростки и взрослые — 150 мкг/сут. В Северной Америке среднее суточное потребление йода колеблется в пределах от 100 до более 700 мкг. Между 1970-ми и 1990-ми годами среднее потребление йода в США снизилось примерно в 2 раза. В какой бы химической форме ни поступал в организм, йод поглощается только в форме йодида. Йодид должен поступать в щитовидную железу из крови, пока градиент его концентрации между цитоплазмой и плазмой не превысит 100:1. Только тогда йод направляется в просвет фолликулы, где образуются тиреоидные гормоны. Транспорт йода через клеточную мембрану тироцитов осуществляется особым белком-переносчиком (симпортером) с натрием (Na/I-симпортер); ген этого белка экспрессирован.

В реакцию с тирозином вступает йодид. Эта реакция катализируется тиреопероксидазой. Основной синтезируемый тиреоидный белок тиреоглобулин содержит примерно 10% остатков тирозина. При их йодировании образуются моно- и диiodтирозины. Конденсация молекул диiodтирозина приводит к образованию  $T_4$ , а при конденсации одной молекулы диiodтирозина с одной монойодтирозином образуется  $T_3$ . Тиреоидные гормоны остаются в составе тиреоглобулина, который пасаются в просвете фолликулы (коллоид). Тиреоглобулин не поступает в клетку. Тиреоглобулин представляет собой крупный глобулярный гликопротеин с молекулярной массой около 660 кДа. У большинства здоровых людей он обнаруживается в количестве нескольких микрограммовых количеств. При активации тиреоидной железы и пептидаз из тиреоглобулина высвобождаются  $T_4$  и  $T_3$ .



биологическая активность  $T_3$  в 3–4 раза выше  $T_4$ . Щитовидная железа вырабатывает примерно 100 мкг  $T_4$  и 20 мкг  $T_3$ . Из присутствующего в крови  $T_3$  на долю непосредственно циркулируемого щитовидной железой гормона приходится лишь 20%, остальное его количество находится в печени, почках и других периферических тканях при дейодировании  $T_4$  под действием ферментов типа I. Активным центром дейодирования является селеницистеин. Таким образом, селен принимает косвенное участие в регуляции роста и развития организма. Около 80%  $T_3$  образуется для гипофиза и головного мозга  $T_3$  образуется местно из  $T_4$  под действием 5'-дейодиназы II. У плодов крыс, несмотря на очень низкую концентрацию  $T_3$  в плазме, его уровень в головном мозге почти не отличается от такового у взрослых особей. Содержание  $T_3$  в крови в 50 раз ниже, чем  $T_4$ , но именно  $T_3$  принадлежит основную биологическую роль.

Свободные гормоны повышают потребление кислорода, стимулируют синтез белка, влияют на дифференцировку тканей, а также на обмен липидов и витаминов. Свободные гормоны проникают в клетки, где  $T_4$  дейодируется, образуя  $T_3$ . Внутриклеточный  $T_3$  поступает в ядро, связывается с рецепторами тиреоидных гормонов. Эти рецепторы принадлежат к суперсемейству рецепторов стероидных гормонов, куда относятся рецепторы глюкокортикоидов, эстрогенов, тестостерона, витамина D и ретиноидов. В разных тканях синтезируются четыре разные изоформы рецепторов тиреоидных гормонов —  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  и  $\beta_2$ . В гипоталамусе  $\alpha_2$ -рецептором является продукт гена *THRA2* (который раньше считался протоонкогеном *c-erb A*). Рецепторы тиреоидных гормонов состоят из домена, связывающего гормон ( $T_3$ ), шарнирного участка и ДНК-связывающего домена (цинкового пальца). Связывание  $T_3$  рецептором приводит к активации транскрипционного регуляторного элемента. В результате происходит синтез специфических мРНК и белков. Таким образом, один гормон действует в различных тканях через тканеспецифические изоформы рецепторов тиреоидных гормонов, специфичные для разных генов гормон-зависимые регуляторные элементы, вызывает различные эффекты.

Около 70% присутствующего в крови  $T_4$  находится в прочном комплексе с тироксинсвязыва-

ющим глобулином. К менее важным транспортным белкам относится тироксинсвязывающий преальбумин, называемый *транстиретином*, и альбумин. На долю свободного  $T_4$  в сыворотке крови приходится всего 0,03% гормона. В комплексе с тироксинсвязывающим глобулином находится и около 50% присутствующего в крови  $T_3$ ; почти все остальное его количество связано с альбумином, и на долю свободного  $T_3$  приходится 0,3%. Поскольку при многих клинических состояниях концентрация тироксинсвязывающего глобулина меняется, трактовка сдвигов в содержании  $T_4$  или  $T_3$  требует учета уровня этого белка.

### Регуляция щитовидной железы

Функция щитовидной железы регулируется гликопротеидом ТТГ, который вырабатывается и секретируется передней долей гипофиза. ТТГ стимулирует секрецию тиреоидных гормонов, активируя аденилатциклазу в тироцитах. Он состоит из двух нековалентно связанных субъединиц  $\alpha$  и  $\beta$ ;  $\alpha$ -субъединица та же самая, что входит в состав ЛГ, ФСГ и ХГ. Специфичность каждому из этих гормонов придает  $\beta$ -субъединица. Синтез и секреция ТТГ стимулируются трипептидом тиролиберин, который синтезируется в гипоталамусе и поступает в гипофиз. Тиролиберин имеется и в других отделах головного мозга, а также в ряде внутренних органов. Помимо своей эндокринной функции он играет роль и нейтротрансмиттера. При сниженной секреции тиреоидных гормонов секреция тиролиберина и ТТГ возрастает. Введение тиреоидных гормонов или усиление их синтеза ингибирует продукцию тиролиберина и ТТГ. Уровень тиролиберина в сыворотке крови крайне низок; измеримые его количества имеются только у новорожденных.

Дальнейшая регуляция содержания тиреоидных гормонов в крови осуществляется на периферии. При многих внутренних болезнях на периферии уменьшается образование  $T_3$  из  $T_4$ . К факторам, ингибирующим 5'-дейодиназу  $T_4$ , относятся голодание, хроническое истощение, острые заболевания, а также некоторые лекарственные вещества. Уровень  $T_3$  может значительно снижаться, тогда как содержание  $T_4$  и ТТГ остается нормальным. Снижение уровня  $T_3$  приводит, вероятно, к уменьшению потребления кислорода, утилизации субстратов окисления и общей скорости катаболизма.



## Исследование функции щитовидной железы

**Тиреоидные гормоны в сыворотке крови.** Существуют методы определения всех форм тиреоидных гормонов в сыворотке:  $T_4$ , свободного  $T_4$ ,  $T_3$ , свободного  $T_3$  и дийодтиронинов. В крови присутствует также метаболически инертная форма  $T_3$  (3,5',3'-трийодтиронин) — так называемый реверсивный  $T_3$ . При трактовке результатов определения всех этих соединений необходимо учитывать возраст больного, особенно если речь идет о новорожденном.

Гликопротеидовый димер *тиреоглобулин* синтезируется в тироцитах и через их апикальную мембрану секретируется в коллоид. Небольшое, но измеримое его количество попадает и в кровь. При стимуляции щитовидной железы ТТГ уровень тиреоглобулина в сыворотке крови возрастает, а при снижении секреции ТТГ — падает. Содержание тиреоглобулина повышено у новорожденных, у больных диффузным токсическим зобом и другими аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, а также у лиц с эндемическим зобом. Наиболее резкое возрастание уровня тиреоглобулина наблюдается при дифференцированном раке щитовидной железы. В отсутствие этой железы уровень тиреоглобулина не поддается определению.

Повышенная концентрация ТТГ в сыворотке крови — очень чувствительный показатель первичного гипотиреоза. В настоящее время используют методы определения ТТГ III поколения (хемотропные), которые позволяют определять его уровень даже в условиях полного подавления секреции этого гормона. По завершении неонатального периода содержание ТТГ в норме не достигает и 6 мЕД/мл. Высокая чувствительность новых методов определения ТТГ делает ненужной пробу с тиролиберином при диагностике многих заболеваний щитовидной железы.

**Щитовидная железа во внутриутробном и неонатальном периодах.** Начиная с середины беременности уровень  $T_4$  в сыворотке крови плода нарастает и к моменту рождения достигает примерно 11,5 мкг%. Содержание  $T_3$  также начинает увеличиваться с 20-й недели беременности и к концу ее составляет около 45 нг/мл. Однако уровень реверсивного  $T_3$  у плода очень высок (250 нг/мл на 30-й неделе) и к моменту рождения снижается до 150 нг%. Концентрация ТТГ в сыворотке кро-

ви прогрессивно нарастает, составляя к моменту рождения 10 мЕД/л. Плацента производит примерно  $1/3$  материнского  $T_4$ , а плод способен поддерживать развитие своего мозга) до начала синтеза тиреоидных гормонов собственной щитовидной железой. Дефицит  $T_4$  матери повышает риск неврологических нарушений у плода, а гипотиреоз у плода может компенсироваться материнским  $T_4$ .

В момент рождения происходит острый выброс ТТГ и через 30 мин у доношенного ребенка концентрация ТТГ в сыворотке крови достигает 60 мЕД/л. В течение 24 ч концентрация ТТГ быстро снижается, а в последующие 5 сут снижается более постепенно до уровня ниже 10 мЕД/л. Острый выброс ТТГ приводит к резкому падению уровня  $T_4$  (примерно до 16 мкг/мл) и  $T_3$  (до 300 нг/мл) приблизительно через 24 ч после рождения. Возрастание уровня  $T_3$  в сыворотке обусловлено, в основном, усиленной конверсией  $T_4$  в  $T_3$ . За первые 2 нед. содержание  $T_4$  постепенно снижается до 10 мкг/мл, а содержание  $T_3$  за 1-ю неделю падает ниже 100 нг/мл. Уровень свободного  $T_3$  в сыворотке крови новорожденных составляет примерно 540 нг/мл, а в детском возрасте — 210–440 нг/мл. Содержание реверсивного  $T_3$  в первые 2 нед. жизни составляет 50 нг/мл, а к 4-й неделе жизни снижается до 50 нг/мл. Поступление материнского  $T_4$  в плаценту к плоду не препятствует развитию первичного гипотиреоза у новорожденных.

**Тироксинсвязывающий глобулин в сыворотке крови.** В плазме тиреоидные гормоны образуют комплекс с тироксинсвязывающим глобулином. Этот гликопротеид синтезируется в печени. При нарушении функций печени его уровень в сыворотке крови изменяется, что сказывается на содержании в крови  $T_4$ . Этот глобулин связывает примерно 70% присутствующего в плазме  $T_4$  и 50%  $T_3$ . Его содержание возрастает при беременности, в неонатальном периоде, а также при приеме оральных контрацептивов (эстрогенов), перфеназина и других психотропных препаратов, андрогены, анаболические стероиды, кортикостероиды и L-аспарагиназа связывают тироксинсвязывающего глобулина, уменьшая тем самым его синтез в печени. Фенилтоин (антиконвульсант) изменяет показатели функции щитовидной железы иным механизмом. Он стимулирует синтез печеночных ферментов, разрушающих тироксинсвязывающий глобулин, и ускоряет его поглощение тканями.



действуют фенобарбитал и карбамазепин. Лекарственные средства, особенно фенобарбитал, усиливают взаимодействие  $T_4$  и  $T_3$  с тироксинсвязывающим глобулином. Увеличение или уменьшение уровня этого белка бывает и следствием генетических дефектов (см. гл. 154). Его уровень резко снижается либо из-за нарушения синтеза, либо из-за повышенных потерь белка при врожденном нефротическом синдроме.

**Радионуклидные исследования *in vivo*.** Совершенствование методов определения гормонов щитовидной железы и ТТГ уменьшило необходимость проведения поглощения ею радиоактивных изотопов. Методы захвата и концентрирования радиоактивных изотопов можно оценить, измеряя поглощение  $^{131}\text{I}$  (период полувыведения — 13 ч). Исследования при этом дозы радиоактивного йода (обычно  $^{131}\text{I}$ ) гораздо меньше, чем применявшиеся ранее. При исследовании детей предпочитают использовать  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , поскольку в отличие йода накапливается щитовидной железой, не входя в состав органических соединений, а его период полувыведения составляет всего 6 ч. Присутствие радиоактивной щитовидной железы (при подозрении на ее агенезию или гипоплазию) можно оценить, измеряя поглощение  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (период полувыведения — 6 ч). Лучевая нагрузка при этом меньше, а качество изображения лучше. У детей  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  применяют только в случаях подозрения на гипоплазию щитовидной железы.

**УЗИ щитовидной железы.** УЗИ щитовидной железы позволяет определить ее локализацию, размер и форму, а также оценить характер структуры — диффузный или солидный. При подозрении на гипоплазию и, особенно, эктопию тиреоидной железы УЗИ менее надежно, чем радионуклидные исследования. УЗИ дает возможность определить точное положение щитовидной железы у детей с подозрением на щитовидно-язычные кисты. При диффузном тиреоидите оно обнаруживает множественные очаги гипоехогенности. УЗИ позволяет, в отличие от пальпации, определить размер зоба и наличие узлов в нем.

## Литература

Fisher D. A., Larsen P. R. Maternal and fetal thyroid function. N Engl J Med 1994; 331: 1072.  
Hollowell J. G. Iodine metabolism and thyroid physiology: concepts. [Review.] Thyroid 1997; 7: 177.

Fisher D. A. Physiological variations in thyroid hormones: Physiological and pathophysiological considerations. Clin Chem 1996; 42: 135.

Fisher D. A., Brown R. S. Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood. In: Werner & Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 8th ed. / L. E. Braverman, R. D. Utiger (eds.). — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. — P. 959.

Haddow J. E., Palomaki G. E., Allan W. C. et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuro-psychological development of the child. N Engl J Med 1999; 341: 549.

Hollowell J. G., Staehling N. W., Hannon W. H. et al. Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: Iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971–1974 and 1988–1994). J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3398.

O'Reilly D. S. Thyroid function tests — Time for a reassessment. Br Med J 2000; 320: 1332–4.

Pop V. J., Kuijpers J. L., van Baar A. L. et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. Clin Endocrinol 1999; 50: 149.

## Глава 154

### Нарушение уровня тироксинсвязывающего глобулина

Сами по себе изменения уровня тироксинсвязывающего глобулина не вызывают клинических симптомов и не требуют лечения. Они обычно обнаруживаются случайно при выявлении чрезмерно низкой или высокой концентрации  $T_4$  и могут быть причиной ошибочного диагноза гипо- или гипертиреоза.

**Дефицит тироксинсвязывающего глобулина** — сцепленный с X-хромосомой доминантный признак. Врожденный дефицит этого белка чаще всего обнаруживается в ходе массовых обследований новорожденных на гипотиреоз, когда в качестве первичного показателя используют уровень  $T_4$ . У носителей этого дефекта снижено содержание  $T_4$  в крови и повышено поглощение  $T_3$  смолой, но концентрация свободного  $T_4$  и ТТГ в норме. Отсутствие или низкий уровень тироксинсвязывающего глобулина в сыворотке крови подтверждают диаг-



ноз. Этот признак чаще встречается у мальчиков, поскольку он связан с дефектом гена, расположенного на коротком плече X-хромосомы. Его частота составляет 1:2400 новорожденных мальчиков, причем в 36% случаев уровень тироксинсвязывающего глобулина оказывается ниже 1 мг%. Среди гетерозиготных новорожденных девочек менее тяжелые формы дефицита этого белка выявляются с частотой 1:42 000. Полный его дефицит (уровень ниже 5 мкг%) встречается гораздо реже. В 3 из 8 семей с полной потерей тироксинсвязывающей способности глобулина обнаружена мутация, приводящая к замене лейцина на пролин в структуре белка; в других случаях причиной снижения способности этого белка связывать  $T_4$  служили другие точечные мутации, изменяющие четвертичную структуру белка. Приобретенный дефицит тироксинсвязывающего глобулина наблюдается при лечении андрогенами и глюкокортикоидами, печеночной недостаточности (но не гепатите) и болезнях почек с протеинурией.

*Избыток тироксинсвязывающего глобулина* — тоже безвредный сцепленный с X-хромосомой доминантный признак, который встречается с частотой 1:25 000. Он обнаруживается главным образом в зрелом возрасте, но массовые обследования могут выявить его и у новорожденных. Уровень  $T_4$ , а иногда и  $T_3$  в таких случаях повышен, содержание свободного  $T_4$  и ТТГ нормальное, а поглощение  $T_3$  смолой снижено. Диагноз подтверждает высокий уровень тироксинсвязывающего глобулина в сыворотке крови. Содержание  $T_4$  у новорожденных достигает 95 мкг%, а через 2–3 нед. снижается до 20–30 мкг%. Полагают, что столь высокий уровень гормона отчасти обусловлен физиологическим повышением концентрации тироксинсвязывающего глобулина под действием материнских эстрогенов. При избытке этого белка сохраняется эутиреоз. Аналогичный дефект можно выявить и у других членов семьи. Приобретенный избыток тироксинсвязывающего глобулина наблюдается при беременности, приеме эстрогенов и гепатите.

За гипертиреоз можно принять *семейную дисальбуминемическую гипертироксинемию*, наследуемую как аутосомно-доминантный признак. Резкое повышение связывания  $T_4$  аномальным альбумином приводит к повышению концентрации гормона в сыворотке крови. Однако уровень свободного  $T_4$ , свободного  $T_3$  и ТТГ остается нормальным. Содержание общего  $T_3$ , если и повыше-

но, то очень слабо. При этом сохраняется эутиреоз.

## ЛИТЕРАТУРА

Mandel S. H., Hanna C. E., Boston E. et al. Thyroxine binding globulin deficiency detected by newborn screening. J Pediatr 1993; 122: 227–30.

Refetoff S. Inherited thyroxine-binding globulin abnormalities in man. Endocr Rev 1980; 1: 1–10.

## Глава 155

### Гипотиреоз

Причиной гипотиреоза может быть недостаточная секреция тиреоидных гормонов или дефекты их рецепторов (табл. 155.1). Гипотиреоз может проявляться сразу после рождения, а также его признаки появляются позднее, когда действительно приобретенное, либо врожденное заболевание таковым, а на самом деле является следствием какого-либо врожденного нарушения функции тиреоидной железы. Врожденный гипотиреоз клиническим проявлением. Термин «врожденный гипотиреоз», который часто используют как синоним термина «врожденный гипотиреоз», применяться не должно.

### Врожденный гипотиреоз

Встречаются как спорадические, так и семейные случаи врожденного гипотиреоза (с эутиреозом или гипотиреозом). Дефицит тиреоидных гормонов тяжелым, и его симптомы очевидны в первые недели жизни. При менее выраженном гипотиреозе проявления дефицита могут проявиться лишь через много месяцев.

**Эпидемиология.** По данным массовых программ массового обследования новорожденных, распространенность врожденного гипотиреоза составляет 1:4000. Среди афроамериканцев встречается реже (1:32 000), чем среди белых детей Америки (1:2000), и у девочек в 2 раза чаще, чем у мальчиков.

#### Этиология

**Дисгенезия щитовидной железы.** Аплазия, гипоплазия щитовидной железы (аплазия, гипоплазия щитовидной железы) лежит в основе 85% случаев врожденного гипотиреоза; 10% приходится на врожденный гипотиреоз; 10% приходится на врожденный гипотиреоз.