

А.С. Аметов

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ПО ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Учебное пособие

ТРЕТЬЕ ИЗДАНИЕ, ДОПОЛНЕННОЕ И ПЕРЕРАБОТАННОЕ

*Рекомендовано ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
последипломного образования» Минздрава России
в качестве учебного пособия, используемого в рамках
отраслевой научной программы «Последипломное образование
медицинских кадров»*



МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО
МОСКВА
2016

УДК 616.43
ББК 54.15
А61

Аметов А.С.

А61 Избранные лекции по эндокринологии: Учебное пособие / А.С. Аметов. — 3-е изд., доп. и перераб. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. — 720 с.: ил.

ISBN 978-5-9986-0257-3

В третьем издании книги представлены дополненные и переработанные лекции по наиболее актуальным вопросам общей и частной эндокринологии. Изложены современные представления об этиологии, патогенезе и диагностике различных эндокринных нарушений. Освещены новые возможности в лечении таких заболеваний, как ожирение, метаболический синдром, диабет, акромегалия, болезни Иценко—Кушинга и Грейвса—Базедова, гипотиреоз, остеопороз и др.

Рекомендовано ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России в качестве учебного пособия для использования в программе последипломного образования медицинских кадров.

Для эндокринологов, врачей широкого профиля, студентов медицинских вузов.

УДК 616.43
ББК 54.15

ISBN 978-5-9986-0257-3

© Аметов А.С., 2016
© Оформление. ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Оглавление

Сокращения	8
Лекция 1. Эндокринология: вчера, сегодня, завтра (А.С. Аметов)	11
Литература	38
Лекция 2. Перспективы лечения сахарного диабета (А.С. Аметов)	40
Литература	72
Лекция 3. Диабетическая периферическая полинейропатия: патофизиология, клинические проявления, принципы лечения (М.Б. Анциферов, Е.Ю. Комелягина)	73
Литература	102
Лекция 4. Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса—Базедова) (Н.А. Петунина)	108
Литература	137
Лекция 5. Гипотиреоз (Л.В. Кондратьева)	138
5.1. Эпидемиология и патогенез гипотиреоза	138
5.2. Классификация гипотиреоза	140
5.3. Клиническая картина гипотиреоза	147
5.4. Диагностика гипотиреоза	160
5.5. Лечение гипотиреоза	163
5.5.1. Особенности гипотиреоза во время беременности	170
5.5.2. Лечение гипотиреоидной комы	173
Литература	175

Лекция 6. Тиреоидиты: от теории к практике (Ю.Ш. Халимов, В.В. Салухов)	177
6.1. Общее понятие о тиреоидитах. Классификация	177
6.2. Острый гнойный тиреоидит	180
6.3. Подострый тиреоидит	181
6.4. Хронический аутоиммунный тиреоидит	187
6.5. Послеродовый тиреоидит и безболевого («молчащий») тиреоидит. . .	193
6.6. Медикаментозно-индуцированный тиреоидит	198
6.6.1. Цитокин-индуцированный тиреоидит	198
6.6.2. Амиодарон-индуцированный тиреоидит	201
6.7. Хронический фиброзный тиреоидит	208
Литература	211
Лекция 7. Эндемический зоб — простое следствие сложных причин (взгляд эндокринолога, эколога и маркетолога) (М.В. Велданова)	213
Литература	232
Лекция 8. Эндокринная офтальмопатия (В.Н. Закутняя, А.С. Аметов) . . .	233
8.1. Определение, этиология, эпидемиология и факторы риска развития эндокринной офтальмопатии	233
8.2. Патогенез эндокринной офтальмопатии с позиций современной науки	235
8.2.1. Биохимические, иммунологические и морфологические характеристики повреждения орбиты при эндокринной офтальмопатии	235
8.2.2. Роль тиреоидной дисфункции в развитии эндокринной офтальмопатии	241
8.3. Классификация эндокринной офтальмопатии	244
8.4. Диагностика эндокринной офтальмопатии	246
8.5. Клинические проявления эндокринной офтальмопатии	251
8.5.1. Общая характеристика патофизиологического процесса в орбите	251
8.5.2. Соотношение активности и степени тяжести эндокринной офтальмопатии, их значимость для проведения терапии. . . .	255
8.5.3. Осложненные формы эндокринной офтальмопатии	256
8.6. Лечение эндокринной офтальмопатии	262
8.6.1. Медикаментозная терапия эндокринной офтальмопатии . . .	263
8.6.2. Лучевая терапия орбит	275
8.6.3. Хирургическое лечение эндокринной офтальмопатии	277
8.6.4. Лечение осложненных форм эндокринной офтальмопатии	278
8.6.5. Обучение пациентов с эндокринной офтальмопатией	281
Литература	283

Лекция 9. Ожирение — эпидемия XXI в. (А.С. Аметов)	292
9.1. Ожирение как социально значимая проблема	292
9.2. Причины ожирения	298
9.3. Классификация ожирения	307
9.4. Диагностика ожирения	308
9.5. Лечение ожирения	338
Литература	347
Лекция 10. Метаболический синдром (Т.Ю. Демидова)	354
10.1. Современное представление о метаболическом синдроме	354
10.2. Инсулинорезистентность	361
10.3. Гиперинсулинемия в развитии патологических состояний	369
10.4. Диагностика, терапевтическое изменение образа жизни	378
Литература	385
Лекция 11. Рациональное питание при сахарном диабете типа 2 (А.С. Аметов, Х.Х. Шарифетдинов, О.А. Плотникова, Н.А. Черникова) ...	387
11.1. Современные представления о лечебном питании при сахарном диабете	387
11.2. Общие принципы диетотерапии при СД 2	393
11.2.1. Энергетическая ценность диеты. Углеводы	395
11.2.2. Гликемический индекс продукта и блюда. Жиры. Белки	405
11.2.3. Особенности технологии приготовления блюд. Режим питания	416
11.3. Нормативно-методическая база по организации лечебного питания при СД 2	420
Литература	427
Лекция 12. Акромегалия (А.С. Аметов, Е.В. Доскина)	428
12.1. История, определение, этиология и патогенез акромегалии	428
12.2. Акромегалия: клинические проявления и осложнения	436
12.3. Диагностика акромегалии	447
12.4. Основные принципы лечения больных с акромегалией	453
12.4.1. Хирургическое лечение	455
12.4.2. Лучевая терапия	457
12.4.3. Медикаментозное лечение	458
Литература	469
Лекция 13. Несахарный диабет (И.И. Кочергина)	472
13.1. Общее понятие о несахарном диабете. Антидиуретический гормон	472
13.2. Классификация несахарного диабета	480
13.3. Этиология, патогенез несахарного диабета. Патоморфология	483

13.4. Клиническая картина несахарного диабета.	488
13.5. Диагностика и дифференциальная диагностика	496
13.6. Основные принципы терапии несахарного диабета.	507
Литература	515

Лекция 14. Остеопороз (Л.Я. Рожинская)	517
14.1. Современное представление об остеопорозе. Классификация	517
14.2. Патогенез и факторы риска остеопороза	519
14.3. Остеопороз: клинические проявления	521
14.4. Диагностика остеопороза	522
14.5. Основные принципы лечения остеопороза.	527
14.5.1. Немедикаментозное лечение	527
14.5.2. Медикаментозное лечение.	528
Литература	543

Лекция 15. Современные аспекты диагностики и лечения эндогенного гиперкортицизма (А.С. Аметов, Н.А. Черникова, А.В. Зыкова, И.О. Курочкина)	546
15.1. Этиология и патогенез гиперкортицизма. Классификация	546
15.2. Клиническая картина эндогенного гиперкортицизма.	552
15.2.1. Синдром и болезнь Иценко—Кушинга	552
15.3. Диагностика гиперкортицизма	560
15.4. Лечение болезни Иценко—Кушинга	572
Литература	575

Лекция 16. Эндокринная артериальная гипертензия (О.П. Пьяных)	577
16.1. Артериальная гипертензия и эндокринные заболевания	577
16.1.1. Артериальная гипертензия на фоне феохромоцитомы. Катехоламинсекретирующая опухоль.	582
16.1.2. Артериальная гипертензия на фоне синдрома первичного гиперальдостеронизма	596
Литература	605

Лекция 17. Дефицит андрогенов у мужчин (А.С. Аметов, Л.Ю. Моргунов, Е.Ю. Паикова, О.А. Рождественская)	609
17.1. История развития андрологии	609
17.2. Синтез и механизм действия тестостерона	616
17.3. Этиология мужского гипогонадизма.	623
17.4. Диагностика гипогонадизма.	642
17.5. Лечение гипогонадизма	648
Литература	653

Лекция 18. Феохромоцитома (параганглиома):	
возможности современной диагностики и особенности	
хирургического лечения (В.О. Бондаренко)	658
18.1. Современное представление о феохромоцитоме.....	658
18.2. Общие клинические проявления феохромоцитомы.	
Особенности их диагностики и лечения.....	663
18.2.1. Надпочечниковая и внемочечниковая параганглиомы. ...	663
18.2.2. Гигантская феохромоцитома.....	669
18.2.3. Конкурентная опухоль надпочечников	
с феохромоцитомой.....	674
18.2.4. Обследование больных с феохромоцитомой.....	680
18.2.5. Лечение феохромоцитомы.....	686
Литература.....	690
Лекция 19. Миелолипома надпочечников (В.О. Бондаренко)	691
Литература.....	711

Сокращения

АТА	— Американская тиреоидная ассоциация
АД	— артериальное давление
АДГ	— антидиуретический гормон
АИТ	— аутоиммунный тиреоидит
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АТФ	— аденозинтрифосфат
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГДМ	— глазодвигательные мышцы
ГнРг	— гонадотропин-рилизинг-гормон
ГПП 1	— глюкагоноподобный пептид 1
ГСПГ	— глобулин, связывающий половые гормоны
ГССИ	— глюкозостимулированная секреция инулина
ДГТ	— 5 α -дигидротестостерон
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПН	— диабетическая периферическая нейропатия
ДТЗ	— диффузный токсический зоб
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИЛ	— интерлейкин
ИМТ	— индекс массы тела
ИНВ	— интраэпидермальные нервные волокна
КТ	— компьютерная томография
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности

ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности
МЛ	— миелолипомы
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МСКТ	— мультиспиральная компьютерная томография
МСЭК	— медико-социальная экспертиза
НДС/NDS	— шкала нейропатических нарушений/Neuropathy Disability Score
нм	— нанометр (нм = 10^{-9})
НСД	— несахарный диабет
оТ ₃	— общий трийодтиропин
оТ ₄	— общий тироксин
ОТ	— окружность талии
ОТ/ОБ	— отношение окружности талии и окружности бедер
ОТ/Рост	— отношение окружности талии и роста
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
ПЭТ-КТ	— позитронно-эмиссионная компьютерная томография
РБК	— ретробульбарная клетчатка
св. Т ₃	— свободный трийодтиронин
св. Т ₄	— свободный тироксин
СД 1	— сахарный диабет 1-го типа
СД 2	— сахарный диабет 2-го типа
СЖК	— свободные жирные кислоты
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СТГ	— соматотропный гормон
ТТГ	— тиреотропный гормон
УДП	— улучшенный динамический поток
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФНО-α	— фактор некроза опухолей альфа
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ЦДК	— цветное доплеровское картирование

ЦИТ	— цитокин-индуцированный тиреоидит
ЦНС	— центральная нервная система
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКГ	— электрокардиограмма
ЭО	— эндокринная офтальмопатия
ААСЕ	— Американская ассоциация клинических эндокринологов
АСЕ	— American College of Endocrinologists/Американский колледж эндокринологов
АДА	— American Diabetes Association/Американская диабетическая ассоциация
CRH	— кортиколиберин
DCCT-исследование	— The Diabetes Control and Complications Trial/исследование «Контроль за диабетом и его осложнениями»
DIDMOAD-синдром	— Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness/диабет несахарный, диабет сахарный, атрофия зрительных нервов, нейросенсорная глухота
DPP	— Diabetes Prevention Program/программа профилактики диабета
HU	— единица плотности Хаунсфилда
IDF	— International Diabetes Federation/Международная диабетическая федерация
PPAR	— рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом
PPAR- γ	— активируемый пероксисомными пролифераторами рецептор γ
PRDM16	— белок 16 с доменом типа «цинковый палец» UFC концентрации кортизола в плазме крови
UKPDS	— United Kingdom Prospective Diabetes Study/Британское проспективное исследование по изучению сахарного диабета
TSAb	— тиреостимулирующие антитела b

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

А.С. Аметов

Эндокринология как область науки с каждым годом привлекает к себе все большее внимание исследователей. Развитию эндокринологии главным образом способствуют накопление знаний в области действия гормонов, разработка новых и усовершенствование уже существующих методов диагностики, включая методы получения прижизненного изображения эндокринных органов и систем.

Эндокринология, как и многие другие медицинские дисциплины, в течение последнего столетия пережила много самых различных событий и изменений, что послужило мощным стимулом к разработке новых профилактических, диагностических и терапевтических подходов.

Рассуждая о перспективах, вне всякого сомнения, в первую очередь мы должны хорошо знать свое прошлое.

Более 100 лет тому назад Starling, описывая секретин — субстанцию, секреторирующуюся в кровоток из тонкого кишечника для стимуляции поджелудочной железы, впервые использовал термин «гормон». В своих лекциях E. Starling (1905) предположил, что эндокринная и нервная системы имеют два различных механизма координации и контроля за функциями органов. Таким образом, эндокринология нашла свое первое признание в дисциплине, которая называлась «физиология млекопитающих».

Тесной взаимосвязи неврологии и эндокринологии способствовала информация о том, что нейропептиды могут быть также синтезированы за пределами нервной системы. В свою очередь

классические гормоны оказывают на ЦНС и поведенческий, и функциональный эффекты. Несомненный вклад в развитие эндокринологии внесли знания о том, что катехоламины секретируются как надпочечниками, так и нейронами, а вазопрессин и окситоцин секретируются как нейронами, так и эпителиальными клетками.

Объединение эндокринологии с иммунологией подтверждается результатами уникальных исследований, убедительно демонстрирующих, что классические гормоны участвуют в регуляции иммунного ответа, тогда как цитокины, производимые иммунными клетками, влияют в свою очередь и на эндокринную систему. Причем обнаружено, что эндокринные органы секретируют в том числе и цитокины. Огромную роль сыграло также признание, что эндокринная, иммунная и нервная системы на самом деле представляют собой единую интегрированную систему контроля за функционированием большинства органов и систем.

Особо большое значение для развития эндокринологии имели исследования в области молекулярной биологии. В частности, были продемонстрированы возможность производства гормонов с помощью ДНК-рекомбинантной технологии и идентификация новых гормонов путем позиционного и/или функционального клонирования.

Успехи в клеточной биологии, молекулярной биологии и генетике особенно в последние годы позволили объяснить многие механизмы секреции гормонов и их действие, а также развития эндокринных заболеваний.

На основании того, каким образом гормоны взаимодействуют с клетками-мишенями, они могут быть разделены на две группы. Первая группа включает гормоны, которые не проникают внутрь клетки, и их сигналы через вторичные мессенджеры генерируются, взаимодействуя с рецепторами, расположенными на поверхности клетки. Например, все полипептидные гормоны, так же как моноамины и простагландины, используют рецепторы на поверхности клетки.

Вторая группа включает в себя гормоны, проникающие внутрь клетки. Эти гормоны связываются с внутриклеточными рецепторами, которые функционируют на уровне ядра клеток-мишеней и регулируют экспрессию генов. Классическими гормонами, которые используют внутриклеточные рецепторы, считаются тиреоидные и стероидные гормоны.

Парадигмы в эндокринологии XX в. (по R. Bouillon, 2003)

1 ген →	1 гормон
1 клетка →	1 гормон
1 гормон →	1 рецептор
1 гормон →	1 согласованная функция
Концентрация гормона =	Гормональный ответ
1 гормональная терапия →	Унифицированный предсказуемый ответ у всех пациентов

Гормоны в свою очередь обеспечивают обмен информацией между различными органами и тканями, чтобы дать возможность специализированным клеткам в организме в целом реагировать на изменения во внутренней и внешней среде.

Интересно отметить, что ранние концепции в эндокринологии базировались на существовавших тогда фактах, которые казались очень логичными и покоряли нас своей простотой (табл. 1.1).

Однако ни одна из этих концепций не устояла до настоящего времени. В частности, ни один ген не кодирует только один гормон. Напротив, различные гормоны могут генерироваться из «материнского гена» или во время процессинга матричной рибонуклеиновой кислоты, или на белковом уровне, или путем простого отщепления, или путем альтернативной сцепки, в результате которой могут производиться различные гормоны. Например, из проопиомеланокортина образуются адренкортикотропный гормон (АКТГ), α/β -меланоцитстимулирующие гормоны, липокортин и эндорфины.

Идея, что одна клетка генерирует только один гормон, также была опровергнута. Так, β -клетки поджелудочной железы производят не только инсулин, но и амилин, хромографин, а многие гипофизарные клетки также синтезируют несколько гормонов.

Интересно отметить, что мнение о том, что один гормон активирует только ему предназначенный рецептор, а затем стимулирует функционально согласованную активность клетки-мишени, было также пересмотрено, так как один гормон может связываться с несколькими рецепторами и, наоборот, многие рецепторы могут стать разнородными и связываться с различными гормонами.

Наконец, многие клетки-мишени экспрессируют огромное количество ядерных и мембранных рецепторов, большинство из которых стимулируют или модулируют большой круг вторичных сигнальных путей.

В настоящее время установлен целый ряд различных сигнальных молекул, которые делят с тиреоидными и стероидными гормонами способность функционирования на уровне ядра, отвечая на внутриклеточные сигналы и сигналы окружающей среды. Причем не все они относятся к продуктам эндокринных органов. Более того, некоторые из сигнальных молекул поступают в клетки-мишени из кровотока как классические эндокринные гормоны, в то время как другие молекулы имеют паракринные и/или аутокринные функции.

При этом из такого кажущегося хаотичным разнообразия информации клетки должны выбрать программы действия от диапазона дифференциация до дедифференциации или от пролиферации до апоптоза (запрограммированной и контролируемой клеточной гибели).

Невероятно важно с практической точки зрения, что огромное количество причин, до сих пор плохо охарактеризованных, приводят к тому, что не все пациенты одинаково реагируют на один и тот же гормон. В свою очередь их ответная реакция может зависеть и от так называемой генетической гетерогенности, и от воздействия различных факторов окружающей среды.

Следует подчеркнуть, что изменилось и само определение, *что такое «гормон»*. Так, классическое определение гормона гласит: «гормон — химическое вещество, производимое специализированной железой, секретируемое в кровоток и транспортируемое в ткани, находящиеся на расстоянии, с целью вызывания физиологического ответа».

Несмотря на то что классическое определение гормона справедливо, в настоящее время к нему следует добавить некоторые современные и очень важные факты.

1. Многие гормоны не являются продуктом специализированной железы, а производятся специализированными клетками, разбросанными в других тканях, например эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), или производятся «нормальными — обычными» клетками, например жировыми

Таблица 1.2

Происхождение гормонов (по R. Bouillon, 2003)

Классическая эндокринология	Современная эндокринология
<ol style="list-style-type: none"> 1. Гипофиз, гипоталамус 2. Щитовидная железа, С-клетки 3. Надпочечники 4. Яички, яичники 5. Поджелудочная железа (эндокринная) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Печень и др. клетки → инсулиноподобный фактор роста 2. ЖКТ → гормоны ЖКТ, грелин 3. Почки → эритропоэтин, 1, 25 (ОН)₂D 4. Эндотелий → эндотелин, аденомодулин 5. Кожа/молочные железы → PTH_{rP} 6. Жировые клетки → лептин, резистин, адипонектин 7. Головной мозг → нейропептиды 8. Кости → фосфатонины

клетками (адипоциты), секретирующими лептин, адипонектин, резистин и т.д.

2. Наряду с паракринными и аутокринными сигналами, могут быть использованы так называемые простые нутриентные сигналы, например, ионы кальция, аминокислоты.
3. Многие рецепторы гормонов присутствуют в клетках, которые вообще не считаются эндокринными клетками-мишенями.

Например, на сегодняшний день хорошо известны липофильные сигнальные молекулы, которые используют ядерные рецепторы. Они представлены дериватами витаминов А и Д, эндогенными метаболитами, такими как оксистеролы и желчные кислоты, а также ненатуральными химическими соединениями, находящимися в окружающей среде — ксенобиотики. Все эти молекулы обозначены как лиганды ядерных рецепторов. В свою очередь ядерные рецепторы для всех этих сигнальных молекул структурально взаимосвязаны и имеют общее название — суперсемейство ядерных рецепторов.

Обсуждая место производства гормонов, следует обратить внимание на различия в представлениях по этому вопросу между классической и современной эндокринологией (табл. 1.2).

Спустя столетие активных исследований в эндокринологии можем ли мы прогнозировать открытие новых гормонов и, таким образом, прогнозировать будущее фундаментальной эндокринологии?

Анализируя геном человека и используя для этих целей целый ряд современных компьютерных технологий, способных сравнить последовательность ДНК/рибонуклеиновая кислота/аминокисло-

ты, можно идентифицировать новые члены «старых» гормонов», а также новые гормональные рецепторные семьи. Известно, что многие гормоны происходят путем модификаций из других структур, таких как холестерин, аминокислоты, что требует многоэтапных ферментных реакций с последующим образованием гормона. В этих случаях нет необходимости в геномном анализе. Известно также, что многие гены человека до сих пор идентифицированы как производные ДНК, а серии гормонов и гуморальных факторов были определены недавно с помощью так называемой функциональной геномики.

Хорошим примером недавних открытий может быть определение новых членов α - и β -субъединиц гипофизарных гликопротеинов, одна из которых, как было установлено, имеет тиреоидстимулирующую активность. Интересно подчеркнуть также, что число известных рецепторов существенно превышает количество известных гормонов. Несмотря на наличие огромного количества G-белковсвязанных рецепторов, только 50 генов, кодирующих ядерные рецепторы, были идентифицированы в геноме человека.

Большое количество рецепторов с неизвестными лигандами получили название «орфановые рецепторы». Однако они потеряют статус орфана в случае, когда их лиганд будет определен.

Вне всякого сомнения, исследования в области рецепторов чрезвычайно перспективны для фармацевтических и биотехнологических компаний с целью создания новых лекарственных препаратов и новых подходов для лечения эндокринных заболеваний.

Несомненно, что быстрая эволюция фундаментальной эндокринологии отразилась на прогрессе и клинической эндокринологии. Следующие поколения эндокринологов, конечно, смогут прогнозировать и, возможно, предотвращать развитие многих заболеваний щитовидной железы. Более того, наличие расхождений между уровнем свободных тиреоидных гормонов и симптомами на уровне тканей-мишеней, очевидно, может быть преодолено путем определения концентрации гормонов или их активности на уровне специфических тканей (табл. 1.3).

Говоря об успехах в области эндокринологии, нельзя не сказать и о прогрессе, достигнутом в изучении метаболизма жировой ткани.

Таблица 1.3

Прошлое и будущее эндокринологии (по R. Bouillon, 2003)

Годы	Исследования щитовидной железы	Исследования надпочечников	Терапия сахарного диабета
1968	1. Белковосвязанный йод/бутанол-экстрагируемый йод	1. Томография X-ray 2. Пневморетроперитонеум	1. Длительнодействующий инсулин. Классические шприцы 2. Первые официальные руководства
2001	1. Свободный T ₃ , св. T ₄ 2. Суперчувствительный ТТГ III поколения	1. Динамическая КТ 2. МРТ 3. Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином 4. ПЭТ	1. Базисно-болюсная терапия 2. Инсулиновые насосы 3. Инсулиновые аналоги 4. Доказательная медицина (исследования DCCT, UKPDS)
2030–2040	1. Предсказание/профилактика заболеваний щитовидной железы 2. Селективный ответ тканей-мишеней (сердце, мышцы, мозг) 3. Селективные гормональные миметики агонисты/антагонисты	1. Функциональное изображение 2. Стероидный биосинтез 3. Экспрессия клеточно-специализированных генов 4. Визуализация соотношения деление клеток/гибель клеток	1. Инсулиномиметики 2. Раннее выявление предиабета 3. β-клеточная инженерия

Примечание: DCCT-исследование — *The Diabetes Control and Complications Trial*/исследование «Контроль за диабетом и его осложнениями»; UKPDS — *United Kingdom Prospective Diabetes Study*/Британское проспективное исследование по изучению сахарного диабета; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

Так, в своей великолепной лекции имени Фредерика Бантинга в 2012 г. «Транскрипционный контроль адипогенеза. На пути к новой генерации терапии заболеваний обмена веществ» доктор Брюс Шпигельман представил данные, касающиеся нескольких транскрипционных компонентов, контролирующих развитие жировых клеток: активируемый пероксисомными пролифераторами рецептор γ (PPAR- γ), простагландин C1 (PGC-1), PRDm16. Он также описал клонирование и дал подробную характеристику бежевых жировых клеток, так называемых «коричнево-подобных» термо-

генных клеток, которые могут развиваться в специализированных депо белой жировой ткани.

Следует особо отметить, что в настоящее время активно обсуждается недавно открытый регуляторный гормон, который способствует превращению белого жира в более термогенный бежевый жир, а затем в бурый (коричневый).

Иризин был назван в честь греческой богини Ирис, передававшей сообщения с Олимпа людям. Исследователи хотели подчеркнуть роль иризина в качестве «посланника» сигналов, которые исходят от скелетных мышц в другие части тела. Иризин представляет собой выделенный фрагмент (30-143) открытого недавно внутриклеточного белка FNDC5. Известно, что FNDC5 является поверхностным мышечным белком и протеолизуется с образованием нового миокина — иризина. Этот 112-аминокислотный полипептидный гормон секретируется в кровь и действует на подкожные жировые клетки, вызывая реакцию «коричневения» и тем самым защищая организм человека от развития метаболических заболеваний.

Таким образом, впервые была показана возможность трансформации одного типа жировой ткани в другой. Эти данные приводят нас непосредственно к решению проблемы разработки практических методов увеличения объема коричневой или бежевой жировой ткани в организме человека. В настоящее время исследователи обнаружили удивительный факт, что физическая активность может стимулировать процесс «коричневения» белой жировой ткани. Следовательно, в перспективе появляется реальная возможность управления метаболизмом жира.

Важно отметить также, что существует два вида коричневой жировой ткани: классический коричневый жир и коричневые жировые клетки (бежевая жировая ткань), которые появляются в белой жировой ткани. Показано, что эти коричневые жировые клетки имеют различное происхождение. И, наконец, были разработаны две модели, в которых представлена возможная роль иризина в процессе «коричневения» белого жира. Первая модель предполагает, что иризин направляет преадипоциты по так называемому бежевому пути. Вторая модель обсуждает вариант, в котором иризин нужен для того, чтобы активизировать термогенную генетическую программу в жировых клетках, предетерминированных к бежево-

му фенотипу. Эти предположения подтверждают идею, что иризин работает на уровне бежевых клеток-предшественников, активируя программу термогенеза.

Вышесказанное свидетельствует, что даже относительно короткий период физического бездействия ассоциирован с метаболическими изменениями, включающими снижение чувствительности к инсулину, развитие постпрандиальной гипергликемии, уменьшение мышечной массы и накопление висцерального жира. Данные метаболические нарушения, несомненно, подтверждают возможную связь между снижением физической активности и повышением риска прогрессирования хронических заболеваний и преждевременной смерти.

Таким образом, было высказано предположение, что скелетные мышцы продуцируют гуморальные факторы, которые могут противодействовать опасному влиянию провоспалительных адипокинов.

Идея о том, что мышечные клетки могут продуцировать гуморальные факторы, возникла за много лет до открытия эндокринной функции жировой ткани. Около 50 лет назад ученые предположили, что клетки скелетных мышц производят «гуморальные» факторы, которые высвобождаются в ответ на увеличение захвата глюкозы в момент их сокращения. Эти биологически активные субстраты были названы «фактор работы» и «фактор упражнений». Сокращенная скелетная мышца должна быть связана с другими органами через гуморальные факторы, которые секретируются в кровоток при физической нагрузке и могут непосредственно или опосредованно влиять на функцию других органов — жировую ткань, печень, сердечно-сосудистую систему, головной мозг и т.д.

В настоящее время установлено, что мышечные клетки обладают высокой секреторной способностью, дополняя концепцию эндокринной функции миоцитов. Считается, что мышечные клетки способны продуцировать *несколько сотен секреторных факторов*. В 2003 г. Pedersen и соавт. предложили назвать цитокины, которые продуцируются и секретируются мышечными волокнами, обладая эндокринными эффектами — *миокинами*.

Таким образом, открытие секреторной функции у скелетных мышц создало новую парадигму — мышцы продуцируют и высвобождают миокины, обладающие гормоноподобными свойствами

и специфическими эндокринными эффектами на органы и ткани. В то же время другие белки, вырабатываемые скелетными мышцами и не поступающие в кровоток, обладают ауто- и паракринными функциями и способствуют передаче сигналов в самих мышцах. Так, с одной стороны, учитывая, что мышцы являются самым большим органом, в котором обнаружена способность к продукции и секреции биологически активных веществ, в настоящее время изучается очень тщательно, в том числе и каким образом осуществляется коммуникация мышц с другими органами и тканями. С другой стороны, принципиально важно понять роль мышечной ткани в возникновении целого ряда хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания.

В связи с вышеизложенным следует отметить, что концепция влияния органов на регуляцию различных видов обмена путем высвобождения в циркуляцию различных веществ, достигающих печень, жировую ткань и эндокринные железы, существенно усилила интерес к изучению роли скелетных мышц в регуляции метаболизма. В частности, наибольший интерес проявляется к исследованию взаимоотношений между скелетными мышцами и печенью, а также мышцами и жировой тканью.

Так, известно, что *миостатин* является новым мышечным фактором, который подходит под критерий миокина. Миостатин вовлечен в поддержание метаболического гомеостаза, а также в модуляцию функций и массы жировой ткани. В литературе появились данные, касающиеся увеличения экспрессии миостатина и повышения его уровня как в мышцах, так и в циркуляции крови у лиц с ожирением.

Напротив, *фоллистатин*, с одной стороны, является ингибитором миостатина. С другой — значительное увеличение системных уровней фоллистатина может участвовать в регуляции экспрессии миостатина в мышцах. Следует также подчеркнуть, что фоллистатин активно изучается и как гепатокин, осуществляющий связь между мышцами и печенью при различных видах физической нагрузки.

Также особый интерес вызывает к себе первый выделенный миокин, который секретируется в кровоток в ответ на сокращение мышц — это *интерлейкин 6* (ИЛ-6). Этот цитокин был открыт как миокин случайно — его уровень увеличивался пропорционально

длительности упражнений и объема мышечной массы. Сегодня мышечные клетки известны как основной источник ИЛ-6 во время физической нагрузки. Известно, что в эксперименте у мышей в отсутствие ИЛ-6 развивается ожирение и нарушается толерантность к глюкозе.

Интересно отметить, что ИЛ-6 — это миокин с важными биологическими функциями, способствующий продукции глюкозы печенью во время физической нагрузки. Хотя до сих пор механизмы, управляющие продукцией и клиренсом глюкозы печенью во время физической нагрузки, окончательно не выяснены. Таким образом, так или иначе, продемонстрировано прямое взаимодействие мышц и печени.

Наряду с вышеперечисленными миокинами в настоящее время активно изучаются и другие продукты секреции мышечной ткани.

Так, F. Naugен и соавт. (2010) идентифицировали *интерлейкин 7*, который участвует в развитии T- и β -клеток. Авторы показали, что экспрессия этого миокина существенно возрастает в ответ на интенсивную программу тренировки.

Определенный интерес также представляют данные, касающиеся *интерлейкина 8*. Этот миокин в основном продуцируется макрофагами и эндотелиальными клетками, являясь одновременно и ангиогенным фактором.

Также активно в последние годы изучается *интерлейкин 15*, который принадлежит к суперсемейству ИЛ-2 и экспрессируется в скелетных мышцах. Помимо его анаболического эффекта на скелетную мускулатуру, он снижает уровень липидов в преадипоцитах и уменьшает массу белой жировой ткани. В результате была обнаружена отрицательная взаимосвязь между уровнем ИЛ-15 в плазме и общей массой жировой ткани, тощей массы и их процентными соотношениями.

Важно отметить, что физическое бездействие приводит к потере мышечной массы и аккумуляции висцерального жира. Кроме того, существуют доказательства, касающиеся участия ИЛ-15 в развитии абдоминального ожирения.

В целом следует особо подчеркнуть, что достижения современной эндокринологии были бы немислимы без информации в отношении *органокинов* (адипокины, миокины, липокины и гепатокины).

Органокины — это протеины, которые преимущественно продуцируются и секретируются определенной тканью или органом, являясь не только маркером функциональной активности клетки-источника, но и обладая паракринной или эндокринной функциями.

В великолепном обзоре N. Stefan, H. Häring (2013) убедительно раскрыта роль гепатокинов в регуляции обмена веществ. касаясь продукции гепатокинов, авторы указывают, что в 2006 г. Notamisliligil элегантно резюмировал доступные данные об основных механизмах, вовлеченных в патогенез метаболических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД 2), атеросклероз, инсульт, неалкогольную жировую болезнь печени, инсулинорезистентность, рак, а также нейродегенеративные и другие заболевания. Он предположил, что существует единый центральный гомеостатический механизм, включающий в себя иммунный ответ и метаболическую регуляцию, и что эти процессы сильно взаимосвязаны друг с другом. В подтверждении этой теории Notamisliligil предоставил эволюционные доказательства наличия общих структурных аналогов в печени, жировой ткани и гемопоэтической системе, где пищевой сигнал передается через сходные пути. Нарушение регуляции данных путей может приводить к развитию целого ряда метаболических заболеваний.

В жировой ткани и печени увеличение доступности энергии приводит к накоплению жира и активации иммунных клеток. В жировой ткани взаимодействие между метаболическими и иммунными клетками способствует повреждению депо липидов, высвобождению адипокинов, цитокинов и липокинов, которые активно влияют на функцию других органов и тканей, таких как печень, скелетные мышцы и эндотелий, индуцируя инсулинорезистентность и субклиническое воспаление. Также под воздействием большого количества поступающей пищи печень высвобождает в кровоток воспалительные маркеры, такие как С-реактивный белок и цитокины. Стеатозная воспаленная печень участвует в повышении протромботической активности путем высвобождения большого количества ингибитора активатора плазминогена 1. Более того, увеличение продукции глюкозы и нарушение регуляции пула циркулирующих липидов сопровождаются развитием глюкозотоксичности и липотоксичности.

В настоящее время неясно, каким образом печень через высвобождение гепатокинов воздействует на гомеостаз энергии, метаболизм глюкозы и жиров и процессы воспаления под воздействием экстремальных ситуаций — таких как длительное голодание и особенно хроническое переедание. Согласно одной из ранних гипотез, развитие СД 2 зависит от наличия печеночной инсулинчувствительной субстанции, которая секретируется печенью под воздействием инсулина и в соответствии с активностью парасимпатической нервной системы в печени. Считается, что данная субстанция стимулирует поглощение глюкозы скелетными мышцами.

Подводя итоги, N. Stefan и H. Häring подчеркивают, что в состоянии положительного энергетического баланса экспансия висцерального жировой ткани ассоциирована с увеличением риска метаболических заболеваний. Факторы, определяющие индивидуальную аккумуляцию висцерального или подкожного жира, в настоящее время неизвестны; однако считается, что важную роль может играть генетическая предрасположенность.

Увеличенная висцеральная жировая ткань с наличием вялотекущего воспаления вносит свой вклад в патогенез метаболических заболеваний, влияя на другие ткани через усиление липолиза, что приводит к высвобождению свободных жирных кислот (СЖК) и нарушению регуляции продукции цитокинов и адипокинов. Аккумуляция липидов в печени в свою очередь также приводит к развитию различных метаболических заболеваний. Преимущественно данное участие включает в себя повышение продукции глюкозы печенью и развитие дислипидемии. Печень может также участвовать и в развитии воспалительного статуса, который сопутствует ожирению, СД 2 и сердечно-сосудистым заболеваниям, через усиление продукции провоспалительных цитокинов. Новые данные, полученные за последние 5 лет, являются серьезным доказательством того, что стеатоз и хроническое воспаление печени сопровождаются высвобождением измененных гепатокинов, непосредственно влияющих на состояние метаболизма.

Новая концепция гепатокин-опосредованных механизмов, участвующих в патогенезе метаболических заболеваний, приведет в будущем к двум достижениям в данной области. Во-первых, идентификация пациентов, имеющих очень высокий или очень

низкий риск развития данных заболеваний, в ситуации, когда измерение объема и локализации жировой ткани не позволяет определить группу риска. Во-вторых, внимание должно быть обращено на новые цели, которые могут быть важными для предотвращения и лечения основных метаболических заболеваний, таких как СД 2 и сердечно-сосудистые заболевания.

Следует особо подчеркнуть, что наиболее ярким примером становления и развития эндокринологии, несомненно, считается диабетология.

На развитие диабетологии в настоящее время большое влияние имеют достижения в *метаболомике*.

Метаболомика — это подход, используемый для определения и оценки метаболических характеристик, изменений и фенотипов в ответ на влияющие факторы, такие как экология, питание, образ жизни и патофизиологические состояния.

Применяя метаболомикку, специфичность и чувствительность для определения биомаркеров болезни становятся все более осуществимыми из-за успехов в аналитических и информационных технологиях. Кроме того, появление генотипирования с высокой пропускной способностью и широкомасштабной геномной ассоциации исследований привело к поиску генетических маркеров предрасположенности или восприимчивости к сахарному диабету. Такие заболевания, как диабет с целым комплексом взаимодействия между генетическими факторами и факторами окружающей среды, вызывают изменения в биохимическом профиле организма, тем самым обеспечивая разработку потенциальных маркеров для диагноза и начала лечения.

Совершенно очевидно, что необходимо найти новые пути для диагностики заболевания и оценки гликемического статуса с целью уменьшения осложнений диабета и улучшения качества жизни. Многие факторы, в том числе пептиды, белки, метаболиты, нуклеиновые кислоты и полиморфизм генов, были предложены в качестве потенциальных биомаркеров для диагностики и лечения диабета.

Сахарный диабет 2-го типа — гетерогенное заболевание со сложным патогенезом, при котором как генетические дефекты, так и приобретенные метаболические нарушения играют важную роль в развитии поражения многих органов и систем. Ключевую роль в этих процессах, несомненно, играет нарушение регулирования гомеостаза глюкозы. Причем для организма человека в одинаковой

степени опасны и высокие, и низкие сахара, так называемая выраженная вариабельность глюкозы в течение суток, недель, лет и т.д.

Известно, что к нарушению гомеостаза глюкозы приводят следующие ключевые дефекты: снижение секреции инсулина, изменение действия инсулина на уровне мышечной, жировой и печеночной тканей, наряду с избыточной секрецией глюкагона. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международной ассоциации диабета, глобальная, тотальная распространенность СД 2 к 2030 г. достигнет более 550 млн пациентов.

В этой связи нельзя не упомянуть, что это может быть связано также и с распространенностью ожирения вследствие неправильного пищевого поведения, малоподвижного образа жизни, наряду с увеличением продолжительности жизни, что связано со старением организма и прогрессированием проблем, связанных с β -клеткой поджелудочной железы и прогрессированием инсулинорезистентности.

Несмотря на то что инсулинорезистентность считается ведущим фактором в патогенезе СД 2, на сегодняшний день важность и ключевая роль массы функционирующих β -клеток не вызывают никаких сомнений.

Следует подчеркнуть, что подавляющее количество генетических факторов, ассоциированных с СД 2, тесно связаны именно с β -клетками поджелудочной железы. Причем необходимо отметить, что прогрессирующее снижение массы β -клеток при СД 2 отмечается в большинстве исследований.

По мнению J. Meier, R. Bonadonna (2013), длительное время существовала неверная концепция, которая не позволяла реально оценить роль дефекта β -клеток поджелудочной железы в патогенезе СД 2 — наличие гиперинсулинемии у этих пациентов. Данная концепция основывалась на наблюдениях, которые демонстрировали высокие уровни инсулина натощак у пациентов с СД 2. Однако если проанализировать результаты этих измерений уровней инсулина в соответствии с постоянно повышенным уровнем глюкозы крови, то следует обратить серьезное внимание даже на относительную недостаточность инсулина, а не гиперинсулинемию вовсе! Тем более что в настоящее время существуют результаты исследований, которые обращают наше внимание на нарушение *качества* инсулина за счет преобладания гиперпроинсулинемии.

Кроме того, даже при повышенных базальных уровнях инсулина регистрируется выпадение первой, ранней фазы в секреции инсулина в ответ на глюкозу, что является практически специфической характеристикой СД 2.

Особое внимание в настоящее время уделяется ожирению: предполагается, что это заболевание может быть причиной развития СД 2 путем подавления активности инсулина, являясь одной из причин развития инсулинорезистентности.

Вне всякого сомнения, риск развития СД 2 значительно увеличивается по мере повышения индекса массы тела (ИМТ). Однако если бы ожирение действительно было бы причиной развития СД 2, то можно было предположить, что подавляющее большинство пациентов с ожирением имели бы гипергликемию. Однако реальность такова, что около 80% пациентов с ожирением не имеют сахарного диабета [Meigs J.V. et al., 2006].

И, напротив, в 20% случаев СД 2 развивается у худых людей, которых мы не можем отнести к категории лиц, ведущих малоподвижный образ жизни или избыточно питающихся.

По мнению R.P. Robertson (2009), *основу патогенеза СД 2 составляет персональный геном человека, который, как заряженное ружье, может содержать гены, готовые под воздействием факторов окружающей среды «выстрелить» и вызвать развитие заболевания с известными клиническими последствиями гипергликемии.*

Естественно возникает вопрос: что это за гены, экспрессия которых вызывает развитие СД 2?

Отметим, что было найдено множество генов-кандидатов, предположительно участвующих в патогенезе данного заболевания. Но до сих пор невозможно утверждать, что развитие СД 2 является только следствием комплекса единичных генетических дефектов. Так как причиной заболевания может быть сложная комбинация генов, вызывающих, или, наоборот, предотвращающих развитие СД 2. Пока эти интригующие вопросы остаются без ответа, но исследовательские работы в этом направлении активно продолжаются.

Риск развития СД 2 увеличивается с возрастом, ожирением и недостаточной физической активностью. Он возникает чаще у женщин с предшествовавшим гестационным сахарным диабетом и у пациентов с гипертонией и дислипидемией, и его частота варьирует в разных расовых и этнических подгруппах.

Необходимо помнить, что генетика этого заболевания достаточно сложна, и за исключением диабета взрослого типа у молодых лиц/*maturity onset diabetes of the young (MODY)*, редких генетических дефектов рецепторов инсулина и сахарного диабета 1-го типа (СД 1) с поздним началом (латентный аутоиммунный диабет у взрослых/*latent autoimmune diabetes of adults — LADA*), составляющих только около 15% фенотипов СД 2, очевидно, речь идет о комбинированном полигенном расстройстве.

Необходимо отметить, что в последнее время обсуждаются не только факторы окружающей среды, но и их концентрация, возможно, способствующая реализации генетических факторов и развитию клиники сахарного диабета.

Длительное время применительно к сахарному диабету существовало ошибочное мнение. Так, считалось, что это более легкая форма диабета, при которой осложнения могут и не возникать, что цели терапии могут быть не столь жесткими, а ожирение лучше всего игнорировать по причине того, что мы не очень умеем лечить это заболевание. В настоящее время ученые твердо убеждены, что *речь идет о тяжелом, хроническом, постоянно прогрессирующем заболевании, при котором в момент установления диагноза более 50% больных уже имеют поздние осложнения диабета.*

В связи с вышеизложенным мы считаем необходимым обратить Ваше внимание, что причиной постоянной прогрессии СД 2 является *гипергликемия.*

Генетическая предрасположенность, проявляющаяся под воздействием факторов окружающей среды, индуцирует развитие СД 2, а *последующая гипергликемия является причиной второй волны ухудшения функции β -клеток и, возможно, инсулинорезистентности.*

Постоянная гипергликемия, особенно постпрандиальная, приводит к развитию оксидативного стресса во многих тканях, и, как следствие этого, к развитию осложнений. Следует особо отметить, что β -клетки не являются исключением и находятся под большим риском, чем другие ткани, поскольку содержат крайне низкий уровень антиоксидантной защиты.

Исследовательская группа профессора Э. Церази отметила, что важнейшую роль в процессе адаптации к инсулинорезистент-

ности играет белковый комплекс, получивший название «мишень рапамицина у млекопитающих» (mammalian target of Rapamycin — mTOR). В норме β -клетки способны усиливать секреторную активность с целью адаптации к возросшим потребностям организма в инсулине, в том числе и на фоне инсулинорезистентности.

Комплекс mTOR — это серин/треониновая протеинкиназа, которая функционирует как сенсор уровня питательных веществ и энергетических субстратов в клетке. Активация mTOR — это необходимая реакция в процессе адаптации к глюкозо- и липотоксичности путем увеличения массы функционирующих β -клеток. При определенных метаболических состояниях комплекс mTOR может оказывать как защитное, так и повреждающее действие на β -клетки и, таким образом, влиять на их адаптацию/дисфункцию с последующим развитием СД 2. Комплекс mTOR оказывает дифференцированное действие на β -клетки поджелудочной железы в зависимости от наличия метаболического стресса.

В современной литературе широко представлены исследования касательно роли оксидативного стресса при СД 2. Авторы в своих публикациях убедительно показали повышенное содержание маркеров оксидативного стресса у пациентов с СД 2. Особое внимание было обращено на глутатион — первый внутриклеточный антиоксидант. Причем отношение восстановленный/окисленный глутатион внутри клетки считается одним из важнейших параметров, показывающих уровень внутриклеточной токсичности (уровень оксидативного стресса).

Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с СД 2, наряду с увеличением уровня маркеров оксидативного стресса, были обнаружены низкий уровень mРНК гена инсулина и снижение глюкозо-индуцированной секреции инсулина.

Таким образом, фундаментальной задачей современной диабетологии считается понимание, почему островковые клетки поджелудочной железы имеют низкий уровень антиоксидантов. Напрашивается вывод, что в островковых клетках поджелудочной железы специально создаются благоприятные условия для поддержания высокого уровня свободных кислородных радикалов (ROS), в отличие от других тканей.

Существует точка зрения, что высокий уровень глюкозы может увеличить уровень ROS внутри клетки, что относится к одному

из проявлений глюкозотоксичности. Анализируя результаты множества исследований, описывающих молекулярную природу глюкозотоксичности, можно сделать заключение, что молекулярный механизм глюкозотоксичности осуществляется через белки PDX-1 (главный транскрипционный фактор дифференцировки β -клеток).

Важно, что мутации в местах связывания у факторов транскрипции приводят к снижению секреции инсулина. Так, установили, что снижение секреции инсулина было обратимым в ответ на снижение уровня глюкозы.

Следует отметить, что пагубное действие глюкозотоксичности распространяется только на β -клетки и не оказывает влияния на α -клетки поджелудочной железы.

Таким образом, можно сделать заключение, что поражение β -клеток под воздействием высокого уровня гликемии является таким же осложнением сахарного диабета, как и ретинопатия, нефропатия, нейропатия и т.д.

Основной функцией β -клетки поджелудочной железы в качестве энергетического сенсора считается способность отвечать (реагировать) на изменения уровней основных энергетических субстратов в плазме.

β -Клетка выделяет инсулин в ответ на интегральные сигналы, поступающие от нутриентов (глюкоза и аминокислоты), гормонов (инсулин, глюкагоноподобный пептид 1, соматостатин и эпинефрин) и нейротрансмиттеров (норэпинефрин и ацетилхолин).

В связи с тем что β -клетка содержит рецепторы к инсулину, последний может также регулировать собственную секрецию посредством аутокринных регуляторных механизмов.

В дополнение, будучи главным стимулятором секреции инсулина из β -клеток, глюкоза обладает разрешительным эффектом для других модуляторов секреции инсулина.

Несомненно, определенный интерес представляют также результаты исследований, посвященные синтезу и первым минутам жизни инсулина в организме человека. Так, на сегодняшний день изучена общая последовательность событий, происходящих от этапа транскрипции гена инсулина до этапа секреции.

Новые экспериментальные модели, созданные на основе фармакокинетической инактивации калиевых каналов, позволили обнаружить механизм усиления секреции, также активируемый

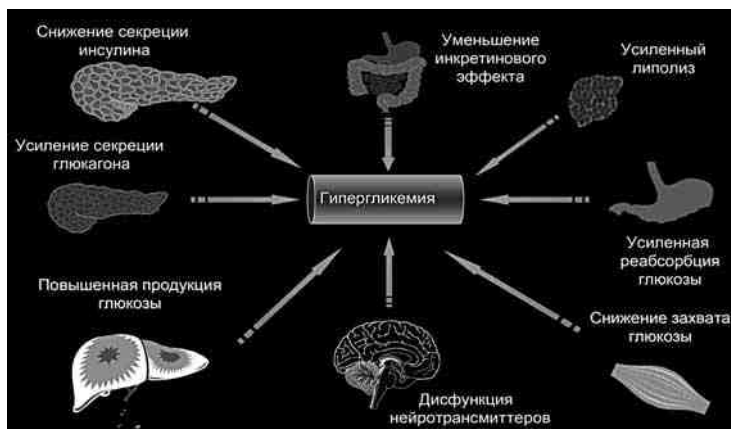


Рис. 1.1. «Угрожающий октет» (по R. DeFronzo, 2009)

глюкозой. Было показано, что нормальной глюкозостимулированная секреция инсулина (ГССИ) остается до тех пор, пока уровень гликемии сохраняется до 5,6 ммоль/л. При более высоких концентрациях глюкозы, например, выше 6,4 ммоль/л, β -клетки перестают улавливать глюкозу и происходит выпадение ГССИ. Другими словами, к одной из характеристик глюкозотоксичности относится потеря чувствительности β -клеток к глюкозе.

На сегодняшний день известно, что СД 2 может развиваться в результате самых разнообразных нарушений. Так, относительно недавно профессор R. DeFronzo (2009) предложил новую модель мультигормонального и многоуровневого расстройства гомеостаза глюкозы при СД 2. Модель получила название «угрожающий октет» (рис. 1.1).

Таким образом, развитию гипергликемии может способствовать любой из участников октета, не говоря уже о том, что большинство указанных дефектов тесно взаимосвязаны друг с другом. Результатом такого взаимодействия считаются хроническая гипергликемия и нарушение практически всех видов обмена.

В качестве примера можно упомянуть данные, свидетельствующие о том, что снижение сигналов со стороны глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП 1) оказывает немедленные воздействия, в первую очередь на β -клетки поджелудочной железы, вызывая структуральные и функциональные нарушения. Нарушения струк-

туры связаны с подавлением процессов неогенеза, пролиферации, репликации, уменьшением массы функционирующих β -клеток, наряду с усилением апоптоза. Нарушения функции характеризуются уменьшением содержания инсулина в β -клетках, параллельно со снижением его активной секреции.

В результате инсулин уже не контролирует секрецию глюкагона, в связи с чем развивается гиперглюкагононемия, приводящая к усилению продукции глюкозы печенью. Дефицит секреции инсулина также вызывает, с одной стороны, нарушения прандиальной регуляции, с другой — снижается утилизация глюкозы на уровне клеток-мишеней (мышцы, жир, печень).

В финале все перечисленные события приводят к развитию хронической гипергликемии, а, следовательно, глюкозотоксичности параллельно с развитием клинической симптоматики СД 2.

Следует отметить, что только сейчас мы начинаем понимать, что биология никогда не бывает примитивной, и что оба феномена — и инсулинодефицит, и инсулинорезистентность, имеют место под солнцем, и что с небольшими оговорками не существует СД 2 только с дефицитом секреции инсулина, или только с чистым периферическим дефектом.

В то же время одна из центральных ролей в патогенезе СД 2 может принадлежать β -клеткам поджелудочной железы.

В настоящее время рассматриваются две возможности:

- 1) первичный дефект функционирования β -клеток;
- 2) уменьшение массы β -клеток поджелудочной железы.

Так или иначе мы имеем дело с нарушенной секрецией инсулина. Следует отметить, что, хотя секреция инсулина на некоторых этапах развития СД 2 и является слишком высокой, она все же остается недостаточной для преодоления инсулинорезистентности и обеспечения гликемического контроля.

В настоящее время установлены многие клеточные биологические механизмы, которые могут играть центральную или поддерживающую роль в развитии дисфункции β -клеток поджелудочной железы. На самом деле любой из этих механизмов может быть специфичным для различных этапов развития заболевания. Вполне вероятно, что обратное развитие функционального дефицита секреции инсулина может оказать положительное влияние на клиническое течение заболевания.

На сегодняшний день у нас попросту нет технических возможностей, чтобы отличить β -клетку, находящуюся на грани апоптоза, от β -клеток, которые утратили срок годности (службы). В литературе существует достаточно доказательств, свидетельствующих о том, что диабетические островки усеяны empty- β -клетками (пустыми), которые визуально не отличаются от β -клеток, функционирующих нормально.

Являются ли пустые β -клетки следствием происходящих при СД 2 дегенеративных процессов?

Апоптоз, аутофагия, неправильное свертывание белков и митохондриальное разобщение, вероятно, были нужны с эволюционной точки зрения, как механизмы защиты. Известно, что к моменту, когда они «нацеливаются» на β -клетки, их функциональные возможности могут быть уже настолько серьезно и необратимо нарушены, что это делает их бесполезными и даже потенциально вредными в качестве источника клеточных повреждений, воспаления, сосудистого стресса или атипичной реакции тканей.

Есть ли клиническая польза от увеличения продолжительности жизни этой подгруппы β -клеток? Как определить, можно ли спасти еще функционирующие β -клетки, как их отличить от безнадежно разрушенных?

По мере нашего продвижения в новое десятилетие исследований островковых клеток мы должны помнить о некоторых полученных уроках: 1) потеря β -клеток считается медленным процессом, и этот процесс чрезвычайно трудно поддается количественной оценке, поэтому методы лечения, которые нацелены на сохранность β -клеток и возможность увеличения массы островков потребуют долгосрочных исследований для получения результата и будут таить в себе трудности, описанные выше; 2) β -клетки эволюционировали и теперь имеют необыкновенно чувствительные датчики питательных веществ; лечение клеточно-автономных нарушений функции β -клеток не может быть отделено от лечения аномального метаболического профиля; 3) остаются значительные пробелы в нашем понимании специфики процесса дисфункции β -клеток, т.е. каковы соответствующие роли клеток-автономных против клеток-неавтономных; почему функциональное (секреторное) нарушение порождает количественный дефицит; 4) количество ли β -клеток становится ограничивающим фактором в управлении диабетом?

В этой связи следует особо отметить существование особой, специальной системы получения и отправки сигналов β -клеткой поджелудочной железы. Важную роль в этом процессе играет поверхностный протеом панкреатической β -клетки.

β -Клетки поджелудочной железы поддерживают состояние нормогликемии за счет секреции определенного количества инсулина в соответствии с уровнем глюкозы в крови. Точность восприятия β -клеткой параметров внеклеточной среды крайне важна для осуществления этой эндокринной функции, при этом передача сигнала реализуется через протеом поверхности клетки.

В настоящее время идентифицированы различные поверхностные белки, влияющие на эндокринную функцию β -клетки, в том числе факторы роста и цитокиновые рецепторы, транспортеры, ионные каналы и протеазы, которым приписывается важная роль в реализации адаптивного поведения β -клеток в ответ на острые и хронические изменения в окружающей среде.

Необходимо отметить публикацию I. Stützer, D. Esterhazy, M. Stoffel (2012) о функциональной сложности поверхностного протеома β -клеток и отдельных поверхностных белках, а также о механизмах, с помощью которых их деятельность может модулироваться. Тем не менее остается много пробелов в знаниях о составе поверхностного протеома β -клеток, причем еще больше информации об этих ключевых механизмах, очевидно, скрыто, что затрудняет выявление новых точек для терапевтического воздействия и разработку диагностических средств.

В то же время в контексте сахарного диабета следует выделить две категории поверхностных белков β -клетки поджелудочной железы. Первую группу составляют поверхностные белки, непосредственно относящиеся к причине развития заболевания, а вторую — белки, использующиеся с диагностической и лечебной целью. Следует подчеркнуть, что некоторые поверхностные белки могут быть включены и в первую, и во вторую группы.

У здоровых лиц β -клетки распознают состояние окружающей среды, регулируя свою функцию и клеточную массу для удовлетворения метаболических потребностей, гарантируя, что концентрация глюкозы в плазме останется в относительно узком физиологическом диапазоне. Так, высвобождение инсулина β -клетками может возрасти в случае необходимости приблизитель-

но в 4–5 раз, а масса β -клеток может быть увеличена в случае инсулинорезистентности примерно на 50%.

Следует особо подчеркнуть, что поверхностные белки β -клеток, которые способствуют развитию СД 1, вероятно, будут сильно отличаться от тех, которые участвуют в развитии СД 2.

Основа патогенетического процесса при СД 1 — аутоиммунноопосредованное разрушение β -клеток. Так, на аутопсии у лиц с большой длительностью СД 1 обнаруживалось менее 1% массы β -клеток.

Кроме того, серьезные повреждения β -клеток и их гибель могут быть вызваны вирусами, которые используют белки поверхности β -клетки в качестве рецепторов, например белки клеточной адгезии вируса Коксаки и рецептор аденовируса (CXADR) или Toll-подобные рецепторы. Этот факт наводит на мысль, что воздействие вирусной инфекции на поверхностные белки β -клеток может послужить триггером для развития заболевания. Вирусная инфекция сама по себе может оказывать цитотоксическое действие и/или приводить к увеличению экспрессии главного комплекса гистосовместимости на поверхности β -клеток, который представляет белки β -клеток Т-клеткам и стимулирует секретом β -клеток к выделению воспалительных цитокинов.

В противоположность этому СД 2 характеризуется дисфункцией β -клеток, развивающейся, как полагают, на очень ранней стадии заболевания, может быть, даже на стадии, предшествующей развитию инсулинорезистентности.

Воспаление, индуцированное высвобождением β -клетками цитокинов, также способствует развитию СД 2, но в этом случае возрастает роль стресса эндоплазматического ретикулума, вызванного чрезмерным поступлением питательных веществ.

Еще одним примером роли поверхностных белков β -клетки считается рецептор GPR 40 жирных кислот. Было установлено, что генетический дефект в его структуре ассоциирован с развитием СД 2.

Предполагается, что порочный круг нарушенной чувствительности как к глюкозе, так и к инсулину, наряду с различными дефектами в секреции инсулина развивается при СД 2 в течение длительного времени.

Таким образом, функциональная активность β -клеток поджелудочной железы имеет решающее значение для поддержания гомеостаза глюкозы.

Исторически сложилось так, что среди многих белков, играющих важную роль в секреции инсулина и ее адаптации к изменяющимся условиям, большое внимание привлекают к себе поверхностные белки β -клетки поджелудочной железы. В связи с чем плазматическая мембрана β -клетки считается крайне привлекательной областью для дальнейшего изучения и понимания того, как β -клетка распознает различные сигналы и реагирует на изменения окружающей среды, что важно для создания лекарственных препаратов или β -клеточных маркеров. Кроме того, ранняя пертурбация на поверхности клетки предположительно может быть вовлечена в развитие дисфункции β -клеток. Таким образом, качественные и количественные характеристики поверхностного протеома β -клетки могут помочь нам понять эти процессы, что позволит расширить терапевтический потенциал.

Очевидно, что систематический анализ изменений поверхностного протеома β -клеток, шеддома и секретома у человека с сахарным диабетом является сложной задачей, но это необходимо выполнить в срочном порядке для более полного понимания молекулярных основ развития болезни и разработки новых методов лечения.

В связи с фантастическим интересом и перспективой самого широкого применения практически во всех сферах медицины и эндокринологии в частности необходимо представить Вам современное состояние науки — **наномедицину**.

Нанотехнология, наномедицина и нанороботы — термины, которые для многих из нас звучат как научная фантастика. Хотя нанотехнология уже присутствует в нашей жизни — компьютеры, мобильные телефоны, пластмассовая промышленность использует нанотехнологически выполненные детали. Необходимо отметить, что вклад нанотехнологии в медицину растет с каждым днем.

Приставка *нано*- происходит от греческого слова *nanos*, что означает одну миллиардную часть чего-нибудь. Таким образом, нанотехнология может быть описана как создание и производство чего-нибудь на основании наношкалы или нанометра ($\text{нм} = 10^{-9} \text{ м}$). Для того чтобы почувствовать, как малы многие «вещи», мы приводим средние размеры некоторых из них: диаметр атома — 0,15 нм, диаметр двойной спирали ДНК — 2 нм, а диаметр клетки — 1000 нм.

На самом деле основная цель ученых, занимающихся нанотехнологиями: попытаться виртуально имитировать природу. Они

пытаются конструировать объекты атом за атомом таким же путем, как это происходит в природе. Это дает возможность контролировать получение готового продукта с беспрецедентной точностью.

Применение нанотехнологий в медицине получило название **наномедицина**. Важно подчеркнуть, что одним из первых перспективных направлений наномедицины стало использование наноскал, например, в фармацевтической промышленности.

Сегодня фармацевтические компании пытаются разработать **целенаправленную доставку лекарств** с помощью нанотехнологий. Дело в том, что многие из лекарственных препаратов, существующих в настоящее время, имеют низкую биодоступность. Проблема фактически состоит в том, как обеспечить доставку лекарства именно в то место, где оно больше всего необходимо. Оказывается, возможности нанотехнологий здесь не имеют границ. Например, ученые разрабатывают возможность получения магнитных наночастиц, содержащих лекарственный препарат с дальнейшим управлением процессом доставки в орган или ткань-мишень с помощью магнитного поля. Лекарство сможет доставляться в ткани-мишени с помощью нанолигандов, с одной стороны, обеспечивая точность доставки, а с другой — значительное уменьшение побочных эффектов.

Существуют и другие проблемы, в частности, связанные с тем, что некоторые лекарства имеют плохую растворимость в воде. Был разработан процесс под названием «нанонизация» для того, чтобы разрешить эту проблему. Первоначально кристаллы лекарств уменьшают в размерах до тех пор, пока они не превратятся в частицы, меньше чем 400 нм в диаметре. Затем, чтобы стабилизировать частицы и предотвратить их агрегацию, тонкий слой полимерной поверхности адсорбируют на кристаллические поверхности и в дальнейшем используют их как пилюли, спреи или кремы.

Медицинские наноматериалы могут включать и создание «умных» лекарств, которые становятся активными при определенных обстоятельствах. Так, например, Y. Suzuki (1998) из Университета Киото разработал новую лекарственную молекулу, которая выделяла антибиотик только при наличии инфекции.

Вторым крупным направлением нанотехнологий в медицине можно считать искусственно разрабатываемые микробы с целью производства гормонов человека. Например, ДНК человека инкорпорируют в геном бактерии, которая затем начинает производить

человеческие гормоны, последние в свою очередь могут использоваться для лечения эндокринных заболеваний. Великолепным примером в этом случае может стать инсулин.

Третье направление, которое разрабатывается в рамках наномедицины — медицинские нанороботы.

Так, Роберт А. Фрейтас (1998) разработал искусственную красную кровяную клетку, получившую название *респироцит*, представляющую собой сферический наноробот размером с бактерию. Такой респироцит мог бы делать до 18 млрд атомов, точно упакованных в кристаллическую структуру в виде миниатюрной емкости. В такой емкости могли бы содержаться до 9 млрд кислородных и углеводороддиоксидных молекул. Если такие респироциты ввести человеку в циркуляцию крови, специальные сенсоры на их поверхности определили бы количество кислорода и углерода в крови. Затем сенсоры давали бы сигнал загрузить кровь кислородом и перекрыть углерод и, наоборот, если это необходимо.

Респироциты могут хранить и осуществлять транспортировку в 200 раз большего количества газа, чем эритроциты. Остается надеяться, что эта теоретическая разработка станет реальностью завтра.

Нанотехнологии и диабет. Мауро Феррари из Университета штата Огайо и Т.А. Desai (2000) из Университета Бостона сконструировали устройство, которое можно считать одним из первых терапевтических приборов в наномедицине. Они создали тонкую силиконовую коробочку, в которой содержались β -клетки, полученные от животных. Коробочка была покрыта специальным пористым материалом (размер нанопоры — 20 нм в диаметре). Такие поры были достаточно большими, чтобы позволить глюкозе и инсулину проходить через них, и достаточно маленькими, чтобы пропускать большие системные иммунные молекулы. Существует возможность имплантации таких коробочек под кожу больного сахарным диабетом, что позволит в течение какого-то времени осуществлять контроль за гликемией в системе обратной связи, без необходимости использовать сильнодействующие иммуносупрессоры.

Другой возможностью могло бы быть создание искусственной поджелудочной железы. Известно, что такие приборы изобрели в 1974 г., однако из-за внушительных размеров применение их в широкой клинической практике было затруднительным. Сегодня можно предположить, что нанотехнологии позволят решить и эту

проблему. В качестве примера можно указать на уже разработанную длительнодействующую сенсорную систему (LTSS).

Несомненный интерес представляет работа Т. Zion (2003), который разработал технологию лечения сахарного диабета под названием «Умная клетка» (Smart Cell). Система устроена таким образом, что, когда уровень глюкозы в кровотоке повышается, она поглощает «Умную клетку». В результате этого разрушается протеиновая оболочка (*matrix*) «Умной клетки» и начинает выделяться инсулин. Чем больше глюкозы в кровотоке, тем быстрее разрушается матрикс «Умной клетки», тем больше инсулина выделяется. Наличие нанотехнологии «Умная клетка» подразумевает отсутствие многократных проверок уровня сахара и инъекций короткого и ультракороткого инсулина, так как система сама определит количество инсулина, необходимое в данное время. И все, что потребуется — это однократная инъекция базального инсулина 1 р/сут. В настоящее время уже ведутся испытания данной системы в экспериментальных исследованиях, и их результаты признаны многообещающими.

Также следует отметить разработку М.А. Radwant (2002), посвященную использованию наносфер полиэтилцианоакрилата в качестве биоразрушаемого полимерного носителя для пероральной доставки инсулина. Введение такой наносистемы крысам со стрептозотоциновым диабетом приводило к хорошему сахароснижающему эффекту. Получатся ли такие же хорошие результаты в клинической практике — покажут дальнейшие исследования.

И, наконец, необходимо указать, что делается много попыток по созданию искусственных β -клеток. И одна из многообещающих возможностей состоит в изменении расположения некоторых молекул на поверхности β -клеток с сохранением их функции, с одной стороны, и с другой — возможность обеспечения нормальной целенаправленной реакции на иммунную систему.

Литература

Aaron K. Outsmarting diabetes // Cornell Engineering Mag. [electronic resource]. — 2003. FALL [accessed 2005 Apr 20]. URL: http://eng-2k-web.engineering.cornell.edu/engrMagazine/magazine.cfm?issue=FALL2003&page_number=1§ion=feature4.

Bouillon R. The future of endocrinology and the endocrinologist of the future // *Horm. Res.* — 2001. — V. 56 (Suppl. 1). — P. 98–105. DOI: 10.1159/000048144.

DeFronzo R.A. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes.* — 2009. — V. 58 (4). — P. 773–795. DOI: 10.2337/db099028.

Desai T.A., Hansford D.J., Ferrari M. Micromachined interfaces: new approaches in cell immunoisolation and biomolecular separation // *Biomol. Eng.* — 2000. — V. 17 (1). — P. 23–36.

Freitas Jr. R.A. Exploratory Design in Medical Nanotechnology: A Mechanical Artificial Red Cell // *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Immobil. Biotech.* — 1998. — № 26. — P. 411–430.

Haugen F., Norheim F., Lian H. et al. IL-7 is expressed and secreted by human skeletal muscle cells // *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2010. — V. 298 (4). — P. C807–C816. Epub 2010 Jan. 20. DOI: 10.1152/ajpcell.00094.2009.

Meier J.J., Bonadonna R. Role of Reduced β -Cell Mass Versus Impaired β -Cell Function in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes // *Diabet. Care.* — 2013. — V. 36 (Suppl. 2). — P. S113–S119. Published online 2013 Jul 17. DOI: 10.2337/dcS13-2008 PMID: PMC3920783.

Meigs J.B., Wilson P.W., Fox C.S. et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — V. 91 (8). — P. 2906–2912. Epub 2006 May 30.

Radwant M.A., Aboul-Enein H.Y. The effect of oral absorption enhancers on the in vivo performance of insulin-loaded polyethylcyanoacrylate nanospheres in diabetic rats // *J. Microencapsul.* — 2002. — V. 19 (2). — P. 225–235. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11837977&query_hl=3&itool=pubmed_docsum.

Pedersen B.K. Muscles and their myokines // *J. Exp. Biol.* — 2011. — V. 214. — P. 337–346. DOI: 10.1242/jeb.048074.

Robertson R.P. Beta-cell deterioration during diabetes: what's in the gun? // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2009. — V. 20 (8). — P. 388–389. Epub 2009 Sep 11. DOI: 10.1016/j.tem.2009.05.004.

Starling E. Croonian Lecture: On the chemical correlation of the functions of the body // *Lancet.* — 1905 — V. 2. — P. 339–341.

Stefan N., Haring H.U. The role of hepatokines in metabolism // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2013. — V. 9 (3). — P. 144–152. Epub 2013 Jan 22. DOI: 10.1038/nrendo.2012.258.

Stutzer I., Esterhazy D., Stoffel M. The pancreatic beta cell surface proteome // *Diabetologia.* — 2012. — V. 55 (7). — P. 1877–1889. Published online 2012 Mar 31. DOI: 10.1007/s00125-012-2531-3 PMID: PMC3369137.

Suzuki Y., Tanihara M., Nishimura Y. et al. A new drug delivery system with controlled release of antibiotic only in the presence of infection // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1998. — V. 42. — P. 112–116.

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

А.С. Аметов

Важные исследования и их результаты, полученные за последние три десятилетия, значительно улучшили качество жизни многих больных сахарным диабетом, а также существенным образом повлияли на классификацию, критерии диагностики, современные методы терапии и профилактики данного заболевания.

Однако до сих пор актуальным остается не только улучшение гликемического контроля, но и постижение фундаментальных основ данного заболевания, определение генетического риска и серьезное изучение причин развития осложнений с целью скорейшего внедрения полученных результатов в практику здравоохранения.

Открытие инсулина в 1921 г. Бантингом и Бестом в Университете Торонто, вне сомнения, одно из наиболее значимых достижений в области современной медицины. В дальнейшем Коллип произвел очистку субстанции, полученной из поджелудочной железы собаки, до такого уровня, что ее возможно было вводить человеку. Первого пациента, которому 11 января 1922 г. в госпитале городе Торонто сделали инъекцию инсулина, звали Леонард Томсон. В последующие месяцы разработали стандартные методы очистки субстанции, и вскоре инсулин стал коммерчески доступен, а открытие инсулина признали революционным достижением в области не только диабетологии, но и медицины в целом.

Инсулин, производимый в те годы, был животного происхождения, имел короткую продолжительность действия, и для обеспечения хорошего контроля требовались 3–4 инъекции в сутки.

Следующий важный шаг в усовершенствовании возможностей инсулинотерапии был сделан в 1980 г., когда использование ДНК-технологий позволило создать коммерческое производство человеческого инсулина. Это позволило ликвидировать зависимость пациентов от возможной нехватки животного сырья.

Однако несмотря на успехи генно-инженерной технологии в плане получения инсулина, имеющего 100% соответствие набору и последовательности аминокислот инсулина человека, фармакокинетические характеристики его были далеки от реальных физиологических параметров. В этой связи сделали вывод о необходимости разработки инсулина, фармакокинетические параметры которого были бы максимально приближены к физиологическим характеристикам, что послужило основой для разработки и создания промышленного производства аналогов человеческого инсулина. Причем в данном случае речь шла об изготовлении аналогов инсулина как прандиального, так и базального действия.

Известно, что больные сахарным диабетом страдают от сосудистых, неврологических и органоспецифических нарушений, зависящих от основного заболевания. Частота, тяжесть и прогрессирование многих осложнений связаны не только с длительностью заболевания, но и со степенью гипергликемии и обусловленных ею метаболических нарушений. Есть и другие факторы, влияющие на тяжесть и остроту осложнений, а также на заболеваемость и смертность.

Следует подчеркнуть, что стратегии, которые были разработаны, действительно, позволили улучшить гликемический контроль у больных сахарным диабетом. Так, результаты, полученные в рамках исследования «Контроль за диабетом и его осложнениями» (DCCT), продемонстрировали возможность снижения риска развития ретинопатии, нефропатии и нейропатии в среднем на 50%. Таким образом, были закончены споры о необходимости обеспечения хорошего гликемического контроля в плане предотвращения долгосрочных осложнений.

В развитие исследования DCCT в 1994 г. был инициирован клинический протокол EDIC (The Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications), в котором приняли участие 1375 пациентов с СД 1 из 1425 пациентов, участвовавших в исследовании DCCT. Необходимо особо отметить, что, несмотря на некоторое ухудшение показателей гликемического контроля, у этих пациентов *было*

четко зафиксировано сохранение достигнутых в рамках DCCT клинических эффектов, что позволило сделать заключение о наличии у больных сахарным диабетом *сосудистой или метаболической памяти*. Кроме того, было выдвинуто предположение, что, чем быстрее будут достигнуты цели лечения и чем дольше они будут зафиксированы, тем более значимы могут быть проявления метаболической и сосудистой памяти. Несомненно, что механизмы формирования метаболической или сосудистой памяти нуждаются в детальном изучении.

Как известно, с целью практического подтверждения этой гипотезы почти одновременно были инициированы несколько масштабных проспективных исследований со схожим дизайном, направленным на доказательство протективной роли эффективного контроля гликемии в отношении развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 с высоким кардиоваскулярным риском: ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) [Bloomgarden Z.T., 2008].

Многоцентровое проспективное исследования ADVANCE и его продленная фаза ADVANCE-ON продемонстрировали, что длительный интенсивный гликемический контроль с использованием препарата сульфонилмочевины гликлазида МВ привело к достоверному и значимому снижению риска развития и прогрессирования диабетической нефропатии у больных СД 2. При этом положительный эффект сохранялся многие годы после перехода на стандартное лечение с менее жестким контролем гликемии.

Важно отметить, что достижение целевого уровня HbA1c при применении максимальных доз гликлазида МВ сопровождалось низким риском развития гипогликемий и не приводило к увеличению массы тела [Zoungas S. et al., 2009].

Результаты, полученные в рамках исследований DCCT и EDIC, стали хорошим стимулом применения аналогичного подхода по отношению и к больным СД 2.

Одной из составляющих успеха исследований DCCT была программа интенсивной инсулинотерапии, позволившая с учетом возможностей того времени (1982–1993) приблизиться к физиологической динамике инсулина у больных СД 1.

В этой связи следует упомянуть, что, по мнению проф. R. Bergenstal (2004), нормогликемический контроль может быть потенциально достигнут путем внедрения динамически меняющегося режима заместительной инсулинотерапии.

С целью максимального приближения к физиологическим условиям динамики инсулина у больных СД 1 в настоящее время и на перспективу *исследования ведутся по следующим направлениям.*

1. Разработка оптимальных, гибких схем инсулинотерапии.
2. Разработка новых видов инсулина.
3. Разработка новых способов доставки инсулина.
4. Разработка новых методов контроля и самоконтроля.
5. Усовершенствование методов трансплантации как культуры β-клеток, так и поджелудочной железы в целом.

Обсуждая современные схемы инсулинотерапии, нужно отметить, что в настоящее время меняется и терминология. Так, при описании современных режимов инсулинотерапии применяются следующие названия: «интенсивный, многоуровневый, постоянно меняющийся, функциональный, физиологический или базально-болюсный».

Что же передает термин «интенсивная инсулинотерапия» и до какой степени подобная терапия может быть и должна быть индивидуализирована?

Так, в исследовании DCCT наряду с инсулинотерапией были применены различные подходы, помогающие больным достичь целевых показателей гликемии, включая интенсивное обучение рациональному питанию, частые визиты пациентов в клинику, частый самоконтроль гликемии, определение специфических целевых показателей гликемии, телефонные контакты, выработка мотивации и поддержка со стороны всей команды, участвующей в управлении сахарным диабетом. Все это находится в прямом противоречии с данными Британского проспективного исследования по изучению сахарного диабета (UKPDS), где единственным отличием «интенсивной» от традиционной инсулинотерапии было лишь назначение любого фармакологического препарата.

Кроме того, и другие исследования по интенсифицированной терапии, такие как Steno-2, также указывали на наличие дополнительных контрольных факторов, играющих важную роль при са-

харном диабете, кроме гипергликемии. Так, исследование Steno-2 изучало эффективность «интенсифицированного многофакторного управления» СД 2 по сравнению со стандартной терапией. Одинаковыми для обоих подходов в лечении целями были артериальное давление (АД), гликозилированный гемоглобин, уровни триглицеридов и холестерина. По сравнению со стандартной терапией, многофакторное управление замедляло прогрессирование ретинопатии и автономной нейропатии, наряду со снижением частоты развития нефропатии. Также фраза «интенсивная инсулинотерапия», как оказалось, подразумевает слишком большой акцент на фармакологическом лечении, в то время как игнорируются другие аспекты терапии, требующие также интенсивных усилий или самого пристального внимания. Кроме того, будучи названной «интенсивной», эта терапия призвана поддерживаться только в течение короткого периода времени и не отражает необходимость контроля за другими факторами риска.

Таким образом, настало время расширения или переопределения концепции интенсивной терапии. Целью интенсивной терапии при сахарном диабете должно быть снижение риска развития и прогрессирования осложнений диабета посредством реализации программы мероприятий по уменьшению сосудистого риска, на регулярной, долгосрочной основе.

В связи с вышеизложенным в последнее время вместо термина «интенсивная инсулинотерапия» предлагается использовать термин «гибкая инсулинотерапия». Основой *гибкой* инсулинотерапии считается многокомпонентная программа, разработанная с целью обеспечения *эффективной* инсулинотерапии, сочетающей прандиальные инсулины перед основными приемами пищи с постоянной базальной секрецией инсулина в течение 24 ч.

Говоря об усовершенствовании препаратов инсулина, целесообразно напомнить, что в идеале короткодействующий инсулин должен давать «живой» пик активности, сочетающийся с изменением уровня глюкозы в связи с приемом пищи и затем быстро исчезающий. И, напротив, длительнодействующий инсулин должен обеспечивать постоянную базальную инсулинемию. Профили существовавших ранее препаратов инсулина не отвечали этим требованиям. С помощью генно-инженерной технологии были разработаны аналоги, моделируемые таким образом,

чтобы максимально соответствовать физиологическому профилю действия инсулина.

Так, мономерные аналоги инсулина характеризуются более быстрым началом и меньшей продолжительностью действия, чем короткодействующие инсулины, существующие как гексамерные формы. Они были получены путем замещения последовательности аминокислот на местах, критических для формирования димера или гексамера.

Медицинская рациональность применения аналогов инсулина заключается в том, что они более близки к физиологическим параметрам динамики инсулина, что позволяет делать инъекции непосредственно во время приема пищи, а не за 20–40 мин до еды, наряду с улучшением постпрандиального гликемического контроля и в сочетании с низким риском развития поздней гипогликемии.

Три таких аналога были разработаны, и они существуют или в виде мономеров в растворе, или быстро диссоциируют в мономеры, таким образом ускоряя абсорбцию инсулина после инъекции, подкожно: *инсулин Лизпро — Хумалог, инсулин Аспарт — Новорапид, инсулин Глюлизин — Анидра.*

В свою очередь длительнодействующие аналоги инсулина были разработаны путем изменения изоэлектрической точки молекулы, что позволило замедлить подкожную абсорбцию и обеспечить ее равномерность в течение суток. Будучи доступными в форме растворов, аналоги длительнодействующих инсулинов имеют более воспроизводимые равномерные абсорбционные профили.

Основные фармакокинетические характеристики человеческих инсулинов и аналогов инсулина представлены в табл. 2.1.

Необходимо особо подчеркнуть, что в дополнение к известному делению инсулинов в зависимости от начала и продолжительности действия — быстродействующий, короткодействующий, промежуточно-действующий, длительнодействующий — предлагается распределять препараты инсулина в зависимости от физиологических принципов заместительной терапии:

- прандиальный инсулин;
- пост-абсорбционный инсулин.

С позиции современных возможностей и перспективы на ближайшее время в качестве базальных, пост-абсорбционных инсулинов рекомендованы:

Фармакокинетика человеческих инсулинов и аналогов инсулина
(по J. Rosenstock et al, 2006)

Инсулин и его аналог	Начало действия, ч	Пик, ч	Продолжительность, ч
<i>Человеческие инсулины</i>			
НPH	2–4	4–6	12–16
Ленте	2–4	4–12	12–18
Ультраленте	6–10	10–16	18–20
Простой	30–60 мин	2–4	6–8
<i>Аналоги</i>			
Гларгин (Лантус)	2	Плоский	До 24
Детемир (Левемир)	2	Плоский	До 24
Лизпро (Хумалог)	5–15 мин	60 мин	4–5
Аспарт (Новорапид)	5–15 мин	60 мин	4–5
Глюлизин (Апидра)	5–15 мин	60 мин	4–5

- инсулин Гларгин — Лантус;
- инсулин Левемир — Детемир;
- постоянные подкожные инфузии инсулина с помощью инсулиновых насосов.

В этой связи схема заместительной инсулинотерапии, разработанной для имитации физиологической секреции инсулина с позиции современных препаратов — аналогов инсулина, может быть представлена следующим образом (рис. 2.1).

Следует упомянуть, что в зависимости от способов доставки инсулина в настоящее время активно разрабатываются следующие подходы:

- 1) ингаляционный инсулин;
- 2) спрей-инсулин;
- 3) оральный инсулин;
- 4) кожный инсулин;
- 5) назальный инсулин;
- 6) инъекционный инсулин.

Длительное время определенные надежды были связаны с **назальным инсулином**, первые попытки создания которого были

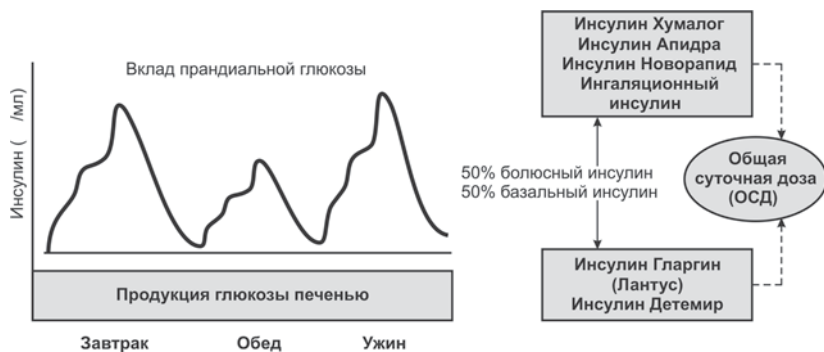


Рис. 2.1. Схема заместительной инсулинотерапии для имитации физиологической секреции инсулина (по J. Rosenstock и соавт., 2006)

предприняты еще в 1935 г. Начиная с 1980 г. была реализована идея создания назального инсулина. Причем скорость абсорбции инсулина при введении его в виде назальной формы была выше, чем при подкожных инъекциях. В то же время абсорбированная фракция составила лишь 10–20% от введенной дозы. Несомненно, к преимуществам назального инсулина следует отнести возможность доставки инсулина без инъекций, быстрое достижение пика абсорбции, отсутствие серьезных побочных реакций при использовании его в течение нескольких месяцев.

В настоящее время фармацевтические компании продолжают интересоваться данным подходом, работая над улучшением абсорбции и длительной толерантности назального инсулина. Остается неясным, каким образом показатели назальной абсорбции будут сохраняться с течением времени и при различных условиях (заболевания верхних дыхательных путей, низкая и высокая влажность, жаркая и холодная погода). Тем не менее в будущем назальный инсулин может использоваться и для того, чтобы дать пациентам возможность временно отдохнуть от инъекций.

Одним из наиболее перспективных в настоящее время считается введение **ингаляционного инсулина** через легкие с помощью специальных ингаляторов. Хотя еще в 1925 г. Gansselen показал, что инсулин, введенный 5 пациентам в виде аэрозоля, способен сни-

жать уровень глюкозы, а в 1971 г. Wiggleу подтвердил такую возможность, получив аналогичные результаты. К преимуществам такого подхода относят значительно большую поверхность для абсорбции (40–140 м²), наличие тонкого эпителия (0,1–0,3 мкм), наличие около 500 млн альвеол, отсутствие немедленной деградации в печени, при скорости кровотока около 5 л/мин, наряду со значительно меньшей восприимчивостью к изменениям слизистой.

Ингаляционный инсулин чаще всего представляет из себя сухой порошок, расфасованный в специальные пакеты, стабилен при комнатной температуре, имеет низкую возможность к росту микробов, при использовании современных специальных ингаляторов существует возможность введения как очень низких, так и очень высоких доз.

Исследования, выполненные с использованием аэрозольной формы инсулина, показали, что он хорошо переносится пациентами, при том что около 10–40% от ингалированной дозы абсорбируется в циркуляции, хотя эта величина может зависеть от используемой ингаляционной системы. Исследования 2-й и 3-й фазы убедительно продемонстрировали, что ингаляционный инсулин может использоваться в качестве прандиального инсулина для достижения хорошего гликемического контроля. Также было показано, что оптимальным сочетанием для пациентов с СД 1 является ингаляционный инсулин в комбинации с подкожным введением базального инсулина, а для пациентов с СД 2 возможно использовать ингаляционный инсулин с пероральными сахароснижающими препаратами.

В настоящее время несколько фармацевтических компаний разрабатывают системы доставки легочного инсулина. Важно подчеркнуть, что ингаляционный инсулин также сделан с использованием рекомбинантной ДНК-технологии. Быстрая скорость абсорбции ингаляционного инсулина через легочный путь сопоставима с результатами подкожных инъекций быстродействующих инсулинов, направленных на прандиальную регуляцию.

Необходимо особо отметить, что разработчики ингаляционных систем для доставки инсулина включили курение сигарет, воспалительные процессы верхнего дыхательного тракта и гиперреактивность дыхательных путей в противопоказания для использование этого способа доставки инсулина. Существуют серьезные доказательства, что у курильщиков, болеющих сахарным диабе-

том, применение ингаляционного инсулина вызывает тяжелые гипогликемии.

В ряде исследований, проведенных у пациентов с СД 1 и СД 2 после вдыхания инсулина Exhbera, было показано следующее.

- Уровень инсулина достигал пика концентрации более быстро (49 мин, при диапазоне 30–90 мин), чем после подкожных инъекций простого человеческого инсулина (105 мин, при диапазоне 60–240 мин).
- Скорость абсорбции ингаляционного инсулина не зависит от ИМТ, что является преимуществом перед подкожным способом введения простого человеческого инсулина, через призму предсказуемости результатов в плане ежедневной инсулинотерапии.
- Системное воздействие инсулином после вдыхания у курильщиков в 2–5 раз выше, чем у некурящих. В связи с чем ингаляционный инсулин *не разрешен* к применению у курильщиков или тех, кто недавно (до 6 мес.) бросил курить (тяжелые гипогликемии!).

Ингаляционный инсулин назначался перед едой, 3 р/день, 2500 пациентам с СД 1 и СД 2. Первичной задачей было оценить эффективность терапии путем измерения уровня гликированного гемоглобина). Вторичная — определить количество пациентов, достигших целей терапии.

В частности, были сделаны выводы применительно к перспективам использования ингаляционного инсулина у больных сахарным СД 2 в качестве:

- монотерапии вместо тиазолидиндионов у пациентов, которые не могут добиться оптимального контроля на диете и физических упражнениях;
- монотерапии или в дополнение к терапии пероральными сахароснижающими препаратами в случае плохого гликемического контроля;
- комбинации с однократной инъекцией базального инсулина у пациентов, получавших до этого смешанные инсулины, подкожно.

Также существует мнение, что поступление инсулина через легкие может *улучшить приверженность пациентов к инсулинотерапии* в целом и способствовать более раннему инициированию инсулинотерапии у больных СД 2.

Обсуждая потенциальные возможности и перспективы инсулинотерапии, нельзя не сказать о преимуществах терапии с помощью **инсулиновых насосов**. Одним из наиболее важных преимуществ использования инсулиновых насосов по сравнению с многократными ежедневными инъекциями инсулина является практически отсутствие нежелательных «пиков и долин» — колебаний гипер- и гипогликемий в течение суток. Кроме того, использование инсулиновых насосов зачастую приводит к уменьшению потребностей организма в инсулине и достижению гликемического контроля, при этом добываясь снижения количества эпизодов умеренной и тяжелой гипогликемии.

На первый взгляд, казалось, что качество жизни пациентов на инсулиновых насосах будет хуже. Однако было убедительно показано, что шкалы, определяющие качество жизни, улучшались при переходе пациентов на инсулиновые насосы. Пациенты отмечали, что инсулинотерапия с помощью насосов позволяет им вести более свободный образ жизни в сочетании с улучшением гликемического контроля.

Для пациентов, которые не нуждаются или не готовы к использованию столь интенсивных режимов инсулинотерапии, реальной альтернативой является самостоятельное смешивание инсулин-нейтрального протамина Хагедорна и прандиальных инсулинов **или использование готовых смесей, которые обеспечивают удобный, эффективный и безопасный режим инсулинотерапии**. Так как смешивание не изменяет свойств индивидуальных компонентов, оба (базальный и прандиальный инсулины) могут применяться в одной инъекции и обеспечивают одновременно как базальную, так и прандиальную потребность, отсюда пациент освобождается от необходимости самостоятельно смешивать инсулины. Этот метод может быть наиболее оптимальным и обоснованным для пациентов уже на начальных этапах при переводе с пероральной сахароснижающей терапии. Ультракороткие аналоги, входящие в состав *современных* инсулиновых смесей, имеют фармакокинетические и фармакодинамические свойства, близко повторяющие профиль действия эндогенной прандиальной секреции инсулина, что обеспечивает адекватное снижение сахара крови *после приема* пищи.

Таким образом, основными причинами разработки готовых смесей на основе аналогов человеческого инсулина были следующие:

- наличие одновременного эффективного и простого в применении комбинированного препарата;
- использование физиологических преимуществ аналога инсулина ультракороткого действия.

Одним из удачных примеров реализации такого подхода считается инсулин Хумалог® Микс™ 25 («Eli Lilly», США), представляющий собой готовую смесь из 75% протаминизированной суспензии инсулина лизпро и 25% инсулина лизпро (Хумалог®). Протаминизированный компонент обеспечивает потребность в базальном инсулине, так как является аналогом инсулина средней продолжительности действия, а компонент с ультракоротким действием контролирует колебания постпрандиальной гликемии.

Аналогичный подход также реализован компанией «Ново Нордиск» (Дания), разработавшей инсулин Новомикс, также применяющийся в клинической практике.

Анализ практического опыта использования готовых смесей инсулиновых аналогов показал, что указанные препараты могут быть рекомендованы при СД 2 у пациентов:

- нуждающихся в простом и удобном режиме терапии;
- имеющих гликированный гемоглобин более 8,5% на фоне применения максимальных доз пероральных сахароснижающих препаратов;
- в тех случаях, когда характерна постоянная постпрандиальная гипергликемия, несмотря на применение базальной инсулинотерапии;
- не желающих более часто измерять сахар крови и подсчитывать количество углеводов, что необходимо при проведении базис-болюсной терапии;
- ведущих устоявшийся образ жизни;
- в тех случаях, когда самостоятельное аккуратное смешивание разных инсулинов в одном шприце невозможно по психическим или психологическим причинам;
- пожилых, нуждающихся в инсулинотерапии.

Раздел, касающийся современного состояния и перспектив применения инсулинотерапии, был бы не полон без упоминания возможностей использования орального инсулина. Со времени открытия инсулина исследователи активно пытаются разрабатывать препараты для перорального применения.

Фактически два препятствия должны быть преодолены для того, чтобы инсулин, поступивший в организм человека перорально, мог бы проникнуть через стенку кишечника и достичь кровотока: барьер слизистой и протеолитические ферменты желудка и кишечника, разрушающие макромолекулы. В норме эпителиальные клетки кишечника, носящие название *энтероциты*, создают интактные клеточные слои, которые препятствуют транспорту макромолекул в интерстициальное пространство кишечной стенки. Для того чтобы преодолеть барьерный эффект, создаваемый стенкой кишечника, разрабатываются специальные поверхностно-активные агенты доставки. В общих чертах эти агенты доставки должны изменить мембрану энтероцита, что позволит интактной пептидной молекуле (например, инсулину) быть интегрированной в мембрану клетки и поглощенной внутриклеточными пузырьками (везикулами).

Эта процедура транспорта неоднократно демонстрировалась на различных моделях и с помощью различных методов. Использование методов изотопной метки инсулина и электронной микроскопии высокого разрешения показало, что лишь незначительное количество инсулина проникает между клеток, поэтому задачей агентов доставки считается обеспечить связь даже незначительных количеств пептида с раствором. Одна из первых попыток на эту тему заключалась во внедрении молекулы инсулина в липосомы, которые использовались как носители-транспортировщики. С целью защиты липосомы покрывались полиэтиленгликолем или муцином, что усиливало возможности липосомы в плане доставки инсулина в кровоток. Затем от этой методики отказались в силу плохой ее воспроизводимости и высокой стоимости.

В дальнейшем использовались и другие возможности для транспортировки инсулина через кишечную систему, включая применение для этой цели жирных кислот, а для защиты применялись микросферы или наносферы.

В этой связи огромный интерес представляют исследования академика Н.А. Платэ, Л.И. Валуева и соавт. (2009), сформулировавших концепцию создания полимерных производных инсулина для перорального применения. Инсулин иммобилизируют в полимерном гидрогеле с помощью модифицированного специфического ингибитора протеиназ. Ингибитор предотвращает протеолиз

инсулина и обеспечивает повышение скорости проникновения гормона в кровотоки. В эксперименте авторы показали, что пероральное применение препаратов инсулина, предварительно обработанных гидрогелем, приводит к снижению уровня глюкозы в крови. В то же время дозы, необходимые для такого снижения, в случаях перорального применения были выше в 1,5–2 раза по сравнению с традиционными инъекционными способами введения инсулина.

Также в литературе есть данные, свидетельствующие, что пероральный инсулин может активно модифицировать иммунную реакцию, ответственную за поражение β -клеток на стадии преддиабета 1-го типа. В случае подтверждения этого предположения перспективы применения перорального инсулина могут быть, действительно, многообещающими. Исследования в этом направлении продолжаются.

Важное место в клинических исследованиях на современном этапе и на перспективу занимают **трансплантации поджелудочной железы и островковых клеток**.

Успешная клиническая трансплантация поджелудочной железы пациенту с СД 1 была впервые выполнена в 1966 г. в США, в Университете штата Миннесота. С тех пор оперативная техника и препараты, применяющиеся для иммуносупрессивной терапии, существенно улучшились. В настоящее время используют три основных трансплантационных подхода: одновременная трансплантация поджелудочной железы и почки, трансплантация поджелудочной железы после почки и, наконец, трансплантация только поджелудочной железы.

Известно, что через 1 год после трансплантации показатели выживаемости поджелудочной железы были соответственно 79%, 69% и 69%, а через 5 лет показатели выживаемости органа составили 70%, 45% и 45% соответственно. В то же время показатели выживаемости пациента через 1 год после трансплантации панкреас составили 95%, 96% и 91%, а через 5 лет эти показатели были 90%, 89% и 91%. Таким образом, смерть пациентов была не связана с хирургическим вмешательством — трансплантацией.

Результаты успешной трансплантации культуры β -клеток поджелудочной железы были впервые опубликованы в 1980 г. Хотя целый ряд сообщений о единичных успехах появлялись в течение

последних лет, послетрансплантационный успех спустя 1 год после операции был менее 10%. Причем в большинстве случаев успех начал в первую очередь свободу от инъекций, без обращения должного внимания на степень гликемического контроля.

Таким образом, если рассматривать послетрансплантационный успех через призму современных стандартов, то от величины до 10% успех уменьшился бы до менее 1%. Фактически до 2005 г. не было опубликовано ни одной одинаково успешной серии, когда Эдмонтонская группа сделала отчет о 100% успехе 48 случаев трансплантации культуры островковых клеток, независимых от инъекций инсулина в течение 1 года после трансплантации, с нормальными показателями гликированного гемоглобина и гликемией натощак.

В соответствии с Эдмонтонским протоколом использовалась поджелудочная железа человека, погибшего от мозговой комы. Пациенты на 1–3 дня поступали в радиологическое отделение клиники. Канюля вводилась в портальную вену, и островковые клетки, полученные на основании протокола RICORDI, вводились медленно, используя подачу самотеком. В среднем масса островковых клеток составляла $378\ 032 \pm 130\ 000$ ME [Shapiro et al, 2003]. Пациента выписывали после однократного ультразвукового исследования (УЗИ), подтверждающего отсутствие тромбоза в портальной вене. После трансплантации островковых клеток пациенты получали «нестероидную» иммуносупрессивную терапию с использованием препаратов — Daclizimab, Sirolimus и Tacrolimus.

В данной программе участвовало 48 пациентов, страдающих СД 1. Средний возраст пациентов данной группы составил 41,5 года (от 24 до 64 лет). Все пациенты получали различные режимы инсулинотерапии, и уровень гликированного гемоглобина у них был в среднем около 8%, что свидетельствовало об отсутствии компенсации как углеводного обмена, так и сахарного диабета в целом.

Это было началом Эдмонтонской эры. Отличительной чертой Эдмонтонского подхода стал пересмотр иммуносупрессивной терапии, избегая глюкокортикоидов и инфузии островков внутрипеченочно. Наряду с нормальными показателями гликемического контроля в течение 1 года у пациентов имели место осложнения, такие как повышенные функциональные печеночные пробы и повышение креатинина сыворотки, а печеночное кровотечение после

пункции печени потребовало выполнение инфузии островковых клеток в печеночную портальную вену.

Однако после первых отчетов об успешной трансплантации Эдмонтонская группа сообщила о снижении эффективности через 2 года до 65%, а через 5 лет — до 8%.

Интересно отметить, что была сделана попытка воспроизведения результатов, полученных Эдмонтонской группой, в рамках проекта Immune Tolerance Network (ITN). С одной стороны, это многоцентровое исследование подтвердило успех Эдмонтонской группы, полученный в течение 1 года после трансплантации. С другой стороны, был убедительно продемонстрирован так называемый «центр»-зависимый эффект. Так, из 9 центров, принимавших участие в этом проекте, в 3 получены великолепные данные в плане поддержания нормогликемии без инъекций инсулина. Результаты в трех других центрах были умеренно успешными, а в оставшихся 3 — с самого начала отрицательными.

Таким образом, многоцентровое исследование продемонстрировало четкую зависимость эффективности данной методики от опыта работы в данном конкретном центре. Кроме того, было показано, что существующие в настоящее время методики изолирования островковых клеток и их внутripеченочной трансфузии дают различные результаты и, несомненно, требуют дальнейшей стандартизации для получения более воспроизводимых итогов.

Говоря о перспективах трансплантации островковых клеток в будущем, необходимо сделать определенные усилия, чтобы понять ошибки или причины ухудшения результатов после первоначально положительного клинического опыта. В этом плане обсуждаются новые возможности иммуносупрессивной терапии, направленной против отторжения островков, таким образом возвращаясь к аутоиммунной основе деструкции β -клеток.

Существуют и другие перспективы, в частности использование процедуры выделения островковых клеток, менее повреждающее их структуру, а также применение островково-токсичных иммуносупрессивных препаратов, имеющих высокую концентрацию в печеночной портальной вене и также повреждающих ткань печени.

Вышеизложенное означает также и поиск других не печеночных мест для трансплантации островковых клеток, что позволит избежать использования сложных методов очистки с последую-

щим повреждением островков, а также применения токсичных концентраций иммуносупрессивных препаратов. И наконец, использование не печеночных мест позволяет обойти проблему кровотечения печени, связанную с ее пункцией. Обсуждаются возможности антиоксидантной обработки культуры островковых клеток до трансплантации, применение других мер, направленных на предотвращение развития и прогрессирования апоптоза, включая применение ростовых факторов, способствующих усилению васкуляризации трансплантированных островковых клеток.

Очевидно, к перспективному направлению относится **использование псевдо- β -клеток**, полученных с помощью генно-инженерной технологии и повторяющих глюкозо-опосредованную секрецию инсулина. Известно, что посредством переноса гена клетки могут быть запрограммированы на синтез и секрецию инсулина. Серьезным достижением в этой области может быть разработка клеточной линии, которая при физиологических условиях реагировала бы на глюкозу и секретировала инсулин. Идеально, чтобы эта клеточная линия была неиммуногенной и, следовательно, не подвергалась опасности отторжения. Исследования в этом направлении также продолжаются.

Заканчивая раздел СД 1, считаю необходимым обратить внимание и на перспективу программ профилактики.

В настоящее время хорошо известно, что СД 1 развивается вследствие иммуно-опосредованной деструкции островковых β -клеток. Было сделано определенное число попыток с использованием различных терапевтических подходов, направленных на прекращение процесса иммунного разрушения β -клеток и восстановления их функции. Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что когда вмешательство начинается не на уровне иммунологических нарушений, а с момента установления клинического диагноза, то уже поздно пытаться сохранить функцию разрушенных β -клеток, из чего следует, что проводить новые исследования необходимо на этапе «преддиабет».

Не вызывает сомнения и то, что такие программы должны быть реализованы на государственном уровне и состоять из следующих этапов:

- выявление иммунологической активации путем определения антител к островковым клеткам, инсулину и глютамат-декарбоксилазе;

- раннее выявление нарушений функции β -клеток поджелудочной железы, например снижение или выпадение 1-й фазы в секреции инсулина в ответ на внутривенное введение глюкозы;
- целенаправленное вмешательство на уровне иммунологических нарушений с обязательным мониторингом эффективности.

Современные исследования, посвященные патофизиологии СД 2 и его многочисленных осложнений, дали возможность разработать международные и национальные программы по управлению гипергликемией и другими метаболическими нарушениями при данном заболевании.

Сахарный диабет 2-го типа является гетерогенным заболеванием, развивающимся в результате взаимодействия генетической предрасположенности и факторов внешней среды. Однако до сих пор первичный генетический дефект, ответственный за развитие СД 2, до конца не установлен.

В настоящее время хорошо известно, что СД 2 представляет собой тяжелое, прогрессирующее заболевание, составляющее 85–90% от общего количества больных сахарным диабетом, и связанное с развитием как микро-, так и макрососудистых осложнений. По мнению профессора Ральфа ДеФронзо, патогенез СД 2 представляет собой кульминацию двух одномоментно протекающих процессов. С одной стороны, сниженная чувствительность к инсулину на уровне периферических тканей, с другой — недостаточная секреция инсулина для того, чтобы преодолеть, компенсировать инсулинорезистентность.

В течение последних 15 лет активно обсуждается вопрос о первичности дисфункции β -клеток поджелудочной железы или снижения чувствительности к инсулину (инсулинорезистентности) периферических тканей в патогенезе СД 2. В подавляющем большинстве случаев заболевание развивается при сочетании этих основных патофизиологических дефектов, каждый из которых играет важную роль.

Хорошо известно, что в физиологических условиях инсулин является главным гормональным регулятором распределения глюкозы. Доклинические и клинические исследования свидетельствуют, что амилин и инкретины дополняют эффекты инсулина путем регулирования скорости поступления глюкозы в кровоток (рис. 2.2).

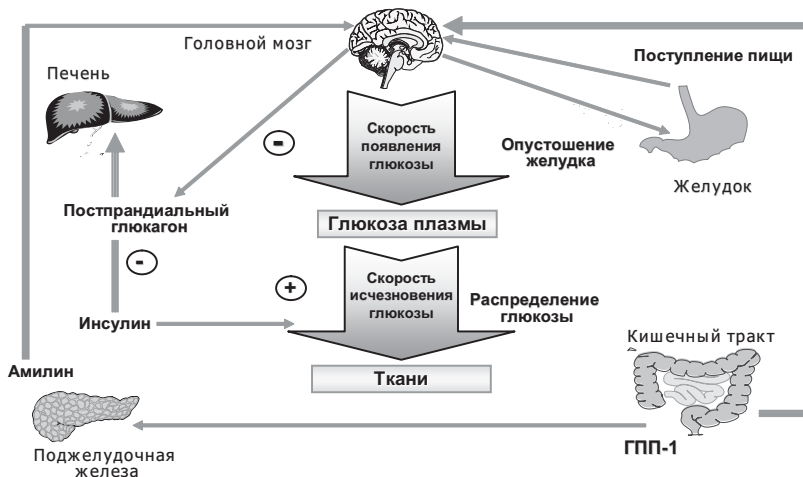


Рис. 2.2. Схематическая модель мультигормонального контроля гомеостаза глюкозы (no S.V. Edelman, R.R. Henry, 2007)

Необходимо отметить, что у большинства пациентов СД 2 с наличием гипергликемии отмечаются:

- инсулинорезистентность;
- нарушенная секреция инсулина;
- повышение продукции глюкозы печенью.

Так, на стадии перехода от компенсированного состояния до развернутой клиники СД 2 как минимум три патофизиологических нарушения уже имеют место:

- 1) базальная скорость продукции глюкозы печенью повышена, что практически считается обязательной характеристикой всех типов СД 2 у пациентов с гипергликемией натощак;
- 2) как правило, инсулинорезистентность прогрессирует, что может зависеть от степени генетического вклада и/или приобретенных состояний, таких как ожирение, малоподвижный образ жизни и старение;
- 3) наиболее значительные изменения отмечаются в плане снижения функции β -клеток и нарушения секреторной способности инсулина. Также β -клетки поджелудочной железы играют основную роль в поддержании уровня гликемии в достаточно узком диапазоне.

Базальная секреция инсулина осуществляется постоянно и обеспечивает снижение продукции глюкозы печенью и уровня СЖК наряду с повышением синтеза гликогена. Прием пищи стимулирует двухфазное выделение инсулина с наличием двух пиков секреции. Первая фаза длится около 10 мин, за которой следует вторая фаза. В целом у больных СД 2 повышение секреции инсулина в ответ на пищевую нагрузку замедлено и ослаблено, у некоторых из них инсулиновый ответ вообще отсутствует, что связано с прогрессирующим снижением функционального резерва β -клеток поджелудочной железы.

Таким образом, при разработке современных схем управления СД 2 мы должны учитывать и различные источники поступления глюкозы в кровь, и различные механизмы, с помощью которых инсулин регулирует уровень глюкозы, а также наличие, хотя и потенциально обратимых, глюкозотоксичности, липотоксичности и депонирования амилоида, вызывающих как структурные повреждения, так и функциональные нарушения на уровне β -клеток поджелудочной железы, и способствующие развитию и прогрессированию заболевания.

В этой связи, говоря о перспективах, несомненно, речь должна идти о многофакторной программе управления СД 2 с учетом всех возможных механизмов развития гипергликемии при этом заболевании.

Очевидно, что терапевтические воздействия, включающие снижение массы тела путем ограничения калорий, физические упражнения, изменение поведения, применение препаратов сульфонилмочевины, бигуанидов, а также инсулинотерапия даже в течение относительно короткого времени способны нормализовать многие дефекты, ответственные за метаболические изменения при СД 2.

Нужно особо отметить, что препараты сульфонилмочевины и бигуаниды используются для лечения больных СД 2 более 60 лет. Другими словами, уже накоплен значительный опыт их клинического применения, известны как положительные, так и отрицательные эффекты, анализ которых позволяет сделать заключение, что перспективы их дальнейшего применения выглядят достаточно убедительно.

Было продемонстрировано, что достижение и поддержание уровня гликемии максимально близко к нормальным значениям

имеют важное положительное влияние на снижение риска и развитие ретинопатии, нефропатии и нейропатии. Наряду с управлением гипергликемией необходимо обращать внимание и на лечение сопутствующих данному заболеванию метаболических расстройств, таких как дислипидемия, гипертензия, повышенная свертываемость крови, ожирение и инсулинорезистентность.

Следует отметить, что разработка новых классов препаратов, снижающих уровень глюкозы в дополнение к существующим средствам, могут реально расширить наши терапевтические возможности у пациентов с СД 2.

Несмотря на обилие клинических исследований и обзорных публикаций в последние годы, врачи-клиницисты зачастую не имеют четких и ясных клинических рекомендаций, касающихся терапии данного заболевания.

В этой связи необходимо особо отметить факт появления в международной печати наряду с рекомендациями Международной диабетической ассоциации/*International Diabetes Federation* (IDF) — согласованного постановления Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета, касающееся управления гипергликемией при СД 2. Было подчеркнуто, что в «общем» гликированный гемоглобин, равный 7%, является той точкой отсчета, на основании которой принимаются те или иные решения. Однако когда мы говорим не об общих, а об индивидуальных целях, то в этом случае гликированный гемоглобин должен быть максимально близким к 6%. Таким образом, в согласованном постановлении отмечено, что гликированный гемоглобин, равный 7% и более, должен рассматриваться как указание к действиям, направленным на изменение терапии.

Говоря о принципах выбора антигипергликемических мероприятий, группа экспертов подчеркнула, что необходимо обращать внимание не только на эффективность применительно к снижению уровня глюкозы, но и оценивать возможные дополнительные эффекты, которые могут сократить развитие долгосрочных осложнений, а также обращать внимание на профили безопасности, переносимость препарата и его стоимость.

Было отмечено, что программы изменения образа жизни, в первую очередь направленные на снижение массы тела и физической

активности должны быть включены в программы лечения как важная часть управления диабетом.

Положительный эффект таких программ может наблюдаться достаточно быстро, еще до того, как будет зафиксировано существенное снижение массы тела. Однако ограниченный долгосрочный эффект применительно к снижению уровня гликемии на длительной основе, диктует необходимость назначения медикаментозной терапии у большинства пациентов.

Было также подчеркнуто, что выбор целей лечения и медикаментов, которые необходимо использовать для их достижения, должны быть индивидуальны для каждого пациента, балансируя между потенциальным снижением гликированного гемоглобина и долгосрочным положительным влиянием на риск развития осложнений с побочными эффектами, переносимостью препарата и стоимостью лечения.

В этой связи следует с особой гордостью отметить отечественные алгоритмы, которые реально позволяют нам индивидуализировать программы управления СД 2. В основу принятия решения были заложены следующие параметры: возраст пациента, длительность сахарного диабета, наличие или отсутствие осложнений, склонность к гипогликемиям. Учет и анализ этих характеристик позволяют дифференцированно подходить к определению целевых уровней гликированного гемоглобина и, соответственно, определять тактику лечения.

Интересно отметить, что согласованное постановление ориентировано на хорошо известные лекарственные препараты и призвано мотивировать нас в первую очередь на интенсификацию действий в плане достижения оптимального гликемического контроля.

Следует подчеркнуть, что в настоящее время накоплен огромный опыт в отношении эффективности и безопасности различных классов лекарственных сахароснижающих препаратов. В этой связи мы посчитали возможным представить вашему вниманию самые современные данные и рекомендации Европейской ассоциации изучения диабета и ADA (EASD-ADA) 2015 г. (табл. 2.2). В частности, в этом документе содержатся аналитические данные в отношении доступных сахароснижающих препаратов.

Таблица 2.2

Свойства сахароснижающих препаратов, доступных в США и Европе, которые могут помочь в выборе индивидуального варианта терапии больных СД 2

Класс	Соединение(я)	Клеточный механизм(ы)	Первичное физиологическое действие(я)	Преимущества	Недостатки	Стоимость
Бигуаниды	Метформин	Активация АМФ-киназы (? другие)	↓ Продукции глюкозы печенью	Обширный опыт Отсутствие гипогликемии ↓ СС событий (UKPDS)	Желудочно-кишечные побочные эффекты (диарея, спастические боли в животе) Риск лактоацидоза (редко) Дефицит витамина В ₁₂ Несколько противопоказаний: ХБП, ацидоз, гипоксия, обезвоживание и др.	Низкая
Препараты сульфонил-мочевины	2-е поколение Глибурид/ Глибенкламид Глипизид Гликлазид МВ Глимепирид	Закрытие К _{ATP} -каналов на плазматических мембранах β-клеток	↑ Секреции инсулина	Обширный опыт ↓ Риска микрососудистых осложнений (UKPDS) Быстрое достижение эффекта Опосредованное снижение риска микрососудистых осложнений Нефро- и кардиопротекция (Гликлазид МВ) Низкая цена	Гипогликемии ↑ Массы тела ? Притупляет ишемическое прекардионирование миокарда Низкая стойкость	Низкая

Класс	Соединение(я)	Клеточный механизм(ы)	Первичное физиологическое действие(я)	Преимущества	Недостатки	Стоимость
Мегли- тиниды (глиниды)	Репаглинид Нагелглинид	Закрытие K _{ATP} - каналов на плазматиче- ских мембранах β-клеток	↑ Секрции инсулина	↓ Посттран- диальной гипергликемии Гибкое дозирование	Гипогликемии ↑ Массы тела ? Притупляет ишемическое прекondиционирование миокарда Частый режим приема	Умеренная
Тиазоли- диндоны	Пиоглитазон Розиглитазон	Активация ядерного фактора транс- крипции PPAR-γ	↑ Чувствительность к инсулину	Отсутствие гипогликемии Стойкость ↑ ХС ЛПВП ↓ Триглицеридов (пиоглитазон) ? ↓ СС-событий (PROactive, пиоглитазон)	↑ Массы тела Отек/сердечная недостаточность Переломы костей ↑ ХС ЛПНП (роzigлитазон) ? ↑ ИМТ (метаанализы, роzigлитазон)	Низкая
Ингибиторы α-глюко- зидаз	Акарбоза Миглитол	Ингиби- рование кишечных α-глюкозидаз	Замедляет кишечное расщепление/ всасывание углеводов	Отсутствие гипогликемии ↓ Посттран- диальной гипергликемии ? ↓ СС-событий (STOP-NIDDM) Несистемность	Скромная гликированного гемоглобина эффективность Желудочно-кишечные побочные эффекты (метеоризм, диарея) Частый режим приема	Умеренная



Окончание табл. 2.2

Класс	Соединение(я)	Клеточный механизм(ы)	Первичное физиологическое действие(я)	Преимущества	Недостатки	Стоимость
Ингибиторы ДПП-4	Ситаглиптин Видаглиптин Саксаглиптин Линаглиптин Алоглиптин	Ингибирование активности ДПП-4, увеличение посттрансдильной концентрации активных инкретинов (ГПП 1, ГИП)	↑ Секрции инсулина (глюкозозависимое) ↓ Секрции глюкагона (глюкозозависимое)	Отсутствие гипогликемии Хорошая переносимость	Отек Квинке/крапивница и другие иммунно опосредованные дерматологические эффекты ? Острый панкреатит ? ↑ Госпитализации с сердечной недостаточностью	Высокая
Ингибиторы SGLT2	Дапаглифлозин Эмпаглифлозин Канаглифлозин	Ингибирование SGLT2 в проксимальном отделе нефрона	Блокирует реабсорбцию глюкозы в почках, увеличивает глюкозурию	Отсутствие гипогликемии ↓ Массы тела ↓ АД Эффективен на всех стадиях СД2	Мочеполовые инфекции Полиурия Гиповолемия/ гипотензия/ головокружение ↑ ХС ЛПНП ↑ Креатинина (преходящее)	Высокая
Агонисты рецептора ГПП 1	Экзенатид Экзенатид пролонгированного высвобождения Лираглутид Албиглутид Ликсисенатид Дулаглутид	Активация рецепторов ГПП 1	↑ Секрции инсулина (глюкозозависимое) ↓ Секрции глюкагона (глюкозозависимое) Замедляет опорожнение желудка ↑ Чувство насыщения	Отсутствие гипогликемии ↓ Массы тела ↓ Посттрансдильной гипергликемии ↓ Некоторых сердечно-сосудистых факторов риска	Желудочно-кишечные побочные эффекты (тошнота/рвота/диарея) ↑ Сердечного ритма ? Острый панкреатит С-клеточная гиперплазия/ медуллярная опухоль щитовидной железы у животных Инъекции Требования к обучению	Высокая

Класс	Соединение(я)	Клеточный механизм(ы)	Первичное физиологическое действие(я)	Преимущества	Недостатки	Стоимость
Инсулины	Аналоги ультракороткого действия - Лизпро - Аспарт - Глудизин Короткого действия - Человеческий простой Средней продолжительности действия - Человеческий НПХ Базальные аналоги инсулина - Гларгин - Детемир - Деглудек Готовые смеси (несколько типов)	Активация рецепторов инсулина	↑ Утилизации глюкозы ↓ Продукции глюкозы в печени Другое	Почти универсальный ответ Теоретически неограниченная эффективность ↓ Риска микрососудистых осложнений (UKPDS)	Гипогликемии Прибавка массы тела ? Митогенные эффекты Инъекции Нежелание пациента Требования к обучению	Варьирует

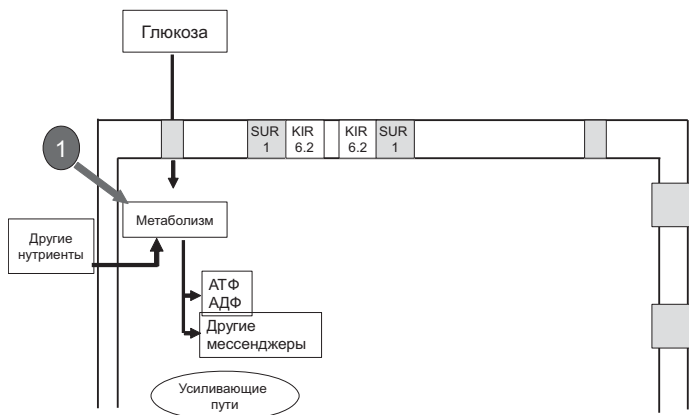
Примечание: «↓» — снижение; «↑» — повышение АМФ-киназа — аденозинмонофосфаткиназа; ГИП — глюкозависимый инсулиотропный полипептид; ДПП-4 — дипептидилпептидаза 4; ингибиторы SGLT2 — ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2-го типа; K_{ATP} - каналы — аденозинтрифосфатазависимые калиевые каналы; СС-события — сердечно-сосудистые события; НПХ — нейтральный протагин; Хагедорна; ХБП — хроническая болезнь почек; ХС ЛПВП и ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов высокой и низкой плотности соответственно; PPAR-γ — активируемый пероксисомными пролифераторами рецептор γ; STOP-NIDDM — исследование по предотвращению не-инсулинзависимого сахарного диабета; UKPDS — Британское проспективное исследование по изучению сахарного диабета.

В то же время новейшие стратегии основываются на разработке следующих направлений:

- стимуляция пролиферации β -клеток;
- предотвращение апоптоза или некроза;
- вмешательство на уровне генетических и гуморальных факторов;
- запуск механизмов, регулирующих процессы экзоцитоза инсулина.

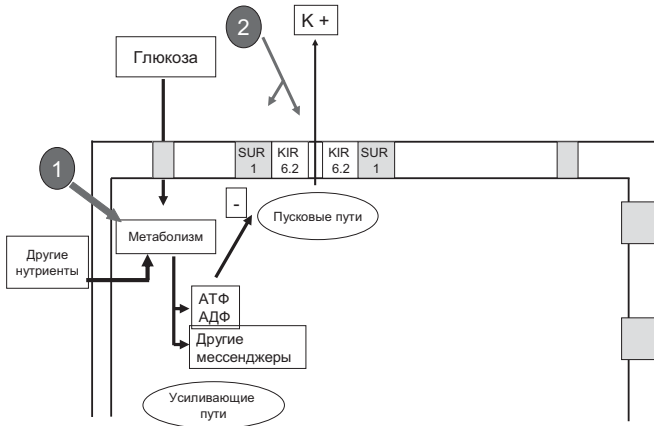
В этой связи считаю необходимым обратить внимание на уникальные исследования, посвященные возможностям улучшения (восстановления) секреции инсулина при СД 2. Интересно отметить, что было изучено 6 точек воздействия на уровне β -клетки поджелудочной железы (схема 2.1).

Схема 2.1. Потенциальные места действия лекарственных препаратов, способствующих секреции инсулина



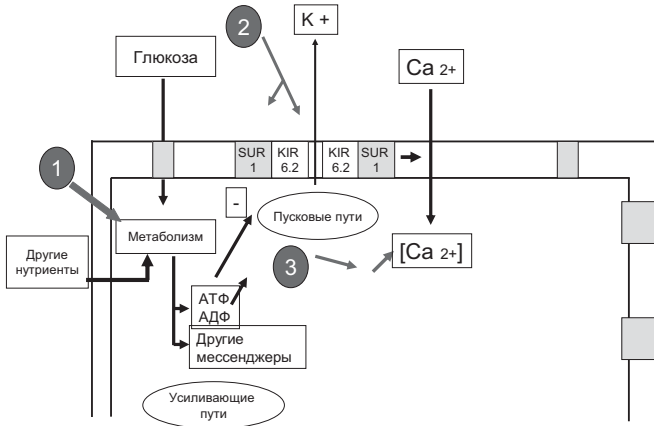
Место 1. Стимуляция метаболизма β -клеток поджелудочной железы

- активация глюкокиназы
- ингибирование глюкозо-6-фосфата
- альтернативное топливо
- ингибирование митохондриальных обменников $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$



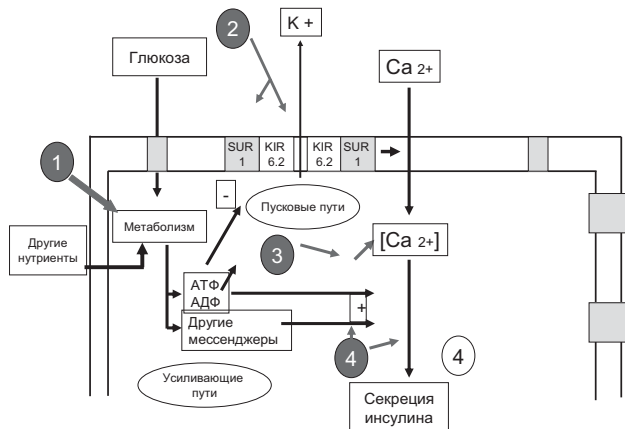
Место 2. Увеличение β -клеточного Ca^{2+} путем блокады аденозинтрифосфатзависимых калиевых (K_{ATP} -зависимых) каналов

- взаимодействие с SUR1
- взаимодействие с K^+ IR 62



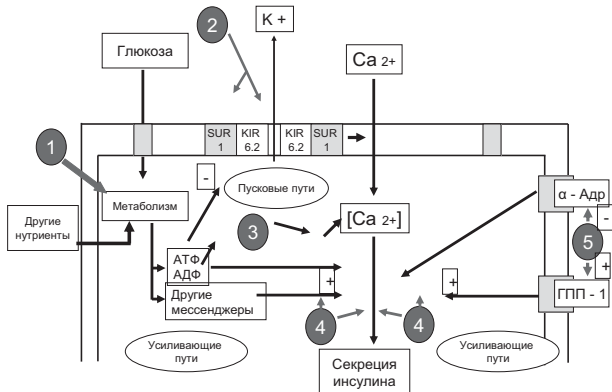
Место 3. Увеличение Ca^{2+} путем действия на места другие, чем K_{ATP} -зависимые каналы

- блокада других K^+ -каналов
- активация Ca^{2+} -каналов
- действие на другие ионные каналы
- ингибирование процессов, снижающих уровень Ca^{2+}



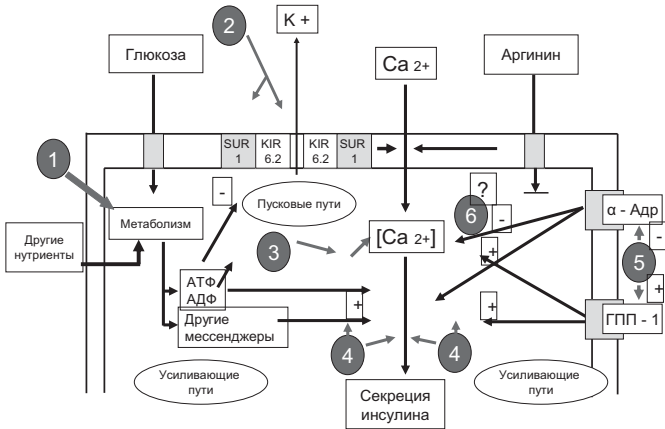
Место 4. Стимулирование усиливающих (амплифицирующих) путей в β -клетках поджелудочной железы

- активирование нутриент-опосредованного усиления
- ингибирование аденозинмонофосфаткиназы (АМФ-киназы)
- ингибирование 11β -гидроксистероид-дегидрогеназы типа 1
- повышение чувствительности к Ca^{2+}
- ингибирование деградации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ)
- активация путей протеинкиназы С



Место 5. Действие на рецепторы β -клеточных мембран

- применение антагонистов ингибирующих рецепторов
- применение агонистов стимулирующих рецепторы



Место 6. Действие на ядерные β -клеточные рецепторы

Кроме того, существует значительный перечень *других возможностей, которые разрабатываются и являются новой перспективой для больных СД 2*. В частности, к ним относятся:

- заместительная терапия амилином и его аналогами;
- лептин и лептиноподобные вещества;
- заместительная терапия адипонектином и его аналогами;
- антагонисты резистина;
- антагонисты фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α);
- антагонисты глюкагона;
- супрессоры СЖК;
- антагонисты нейропептида γ ;
- ингибиторы гликирования.

Обсуждая стратегии на будущее, необходимо разрабатывать *программы профилактики*.

- Первичная — профилактика клинической манифестации СД 2.
- Вторичная — профилактика ухудшения (прогрессирования) течения заболевания).
- Третичная — профилактика развития и прогрессирования поздних осложнений.

Анализируя возможные перспективы, необходимо обратить внимание на исследовательские работы, посвященные идентификации генов, подозрительных на участие в развитии СД 2. Кроме того, важную роль могут играть результаты **фармакогенетических** ис-

следований, касающиеся идентификации генетических вариантов, определяющих разницу ответа на противодиабетические препараты, наряду с разработкой индивидуальных противодиабетических препаратов с большей эффективностью действия и минимальными побочными эффектами.

Также широко изучаются новые классы фармакологических препаратов для контроля за гипергликемией:

- ингибиторы натриевых котранспортеров глюкозы 2-го типа;
- активаторы глюкокиназы;
- антагонисты рецепторов глюкагона.

Определенный интерес представляют и перспективы использования сиртуинов — биологически активных субстанций, вовлеченных в регуляцию гомеостаза энергии в организме человека.

Мы рассмотрели только некоторые перспективные направления и препараты, проходящие клинические испытания у нас в стране. В то же время существует значительный перечень других возможностей, которые разрабатываются и в скором времени у нас также будет возможность с ними ознакомиться. В частности, заместительная терапия амилином и его аналогами, лептин и лептиноподобные вещества, заместительная терапия адипонектином и его аналогами, антагонисты резистина, антагонисты ФНО- α , антагонисты глюкагона, супрессоры СЖК, антагонисты нейропептида γ , ингибиторы гликирования становятся новой перспективой для больных СД 2.

С учетом крайне тесной взаимосвязи ожирения и СД 2 определенная перспектива также существует у препаратов, позволяющих контролировать массу тела путем подавления всасывания жира, стимуляции процессов, связанных с расходом энергии (β_3 -агонисты), а также регуляции деятельности центров аппетита и насыщения, причем и на уровне ЦНС, и на уровне ЖКТ.

Хорошо известно, что вылечить СД 2 невозможно, но болезнью можно управлять и жить полноценной жизнью, многие годы сохраняя трудоспособность и хорошее самочувствие. Главными целями лечения данного заболевания считаются достижение хорошего метаболического контроля, в частности, устранение симптомов гипергликемии и дислипидемии, обеспечение целевых значений АД, предупреждения развития острых и поздних сосудистых осложнений.

Особо следует подчеркнуть значение самоконтроля. Развитие системы самоконтроля на сегодняшний день — один из важных элементов в лечении сахарного диабета и профилактики его осложнений. Колебания уровня гликемии зависят от многих причин. Эмоции, незапланированные физические нагрузки, погрешности в диете, инфекции, стресс — те факторы, которые заранее предвидеть и учесть невозможно. При этих обстоятельствах без самоконтроля сохранить состояние компенсации практически невозможно. Самоконтроль больных сахарным диабетом предусматривает высокий уровень образованности в вопросах причин и следствий проявления диабета, а также терапевтических мероприятий. Это возможно только при условии налаженной и четко отработанной системы обучения больных в амбулаторных и стационарных учреждениях диабетологической помощи. Организация школ для больных сахарным диабетом и учебных центров — необходимое звено в системе управления этим хроническим заболеванием.

В заключение необходимо указать на некоторые аспекты **организации помощи больным сахарным диабетом**, так как для достижения существенных успехов в лечении необходимо сокращение пропасти между работами научных коллективов и реальным положением дел в практическом здравоохранении. В этой связи наряду с перспективными научно-клиническими стратегиями следует разрабатывать и внедрять абсолютно необходимые для наших пациентов программы:

- своевременное установление диагноза;
- профессиональное обучение медицинских работников и создания у них должной мотивации;
- стартовое обучение больных;
- обучение в течение жизни;
- интенсивное, пожизненное консультирование по вопросам диетотерапии;
- фармацевтические препараты и приборы для самоконтроля;
- клинические службы;
- помощь и поддержка членов семьи;
- участие общества;
- активное участие страховых компаний.

Таким образом, повышение уровня оказания помощи больным сахарным диабетом и качества их жизни возможны только при ус-

ловии реального объединения всех усилий. Многое уже сделано, но еще больше предстоит сделать.

Литература

Алгоритмы специализированное медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й вып. / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. — 2015. — № 18 (1S). — С. 1–112. DOI: 10.14341/DM20151S1-112.

Валуев Л.И., Сытов Г.А., Старосельцева Л.К. и др. Платэ. Пероральный препарат инсулина для регулирования уровня глюкозы в крови // Биомед. хим. — 2009. — Т. 55. — Вып. 2. — С. 195–200.

Bergenstal R. Achieving target HbA_{1c} in studies with inhaled insulin in type 2 diabetes // Diabetologia. — 2004. — V. 47 (1). — P. 312.

Bloomgarden Z.T. Glycemic control in diabetes: A tale of three studies // Diabet. Care. — 2008. — Vol. 31 (9). — P. 1913–1919.

Kruger D.F., Aronoff S.L., Edelman S.V. Through the looking glass: current and future perspectives on the role of hormonal interplay in glucose homeostasis // Diab. Educ. — 2007. — V. 33 (2). — P. 32–46; 47–48.

Rosenstock J. Insulin therapy: optimizing control in type 1 and type 2 diabetes // Clin. Cornerstone. — 2001. — V. 4 (2). — P. 50–64.

Shapiro A.M., Ricordi C., Hering B. Edmonton's islet success has indeed been replicated elsewhere // Lancet. — 2003. — V. 362 (9391). — P. 1242.

Zoungas S., de Galan B.E., Ninomiya T. et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: new results from the ADVANCE trial // Diabet. Care. — 2009. — V. 32. — P. 2068–2074.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

М.Б. Анциферов, Е.Ю. Комелягина

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) характеризуется наличием симптомов и/или признаков нарушения функции периферических нервов у больных сахарным диабетом после исключения других причин. Поражения нервной системы при сахарном диабете наблюдаются достаточно часто, при этом их проявления довольно разнообразны. Помимо ДПН при сахарном диабете встречаются фокальные и мультифокальные нейропатии, хронические воспалительные демиелинизирующие поражения, а также нейропатии на фоне гипер- и гипогликемии.

Классификация диабетической нейропатии

1. Генерализованные нейропатии:
 - сенсомоторная периферическая полинейропатия;
 - острая болевая сенсорная нейропатия;
 - автономная нейропатия;
 - острая моторная нейропатия.
2. Фокальные и мультифокальные нейропатии:
 - краниальная нейропатия;
 - тораколумбальная радикулопатия;
 - проксимальная диабетическая нейропатия.
3. Фокальные нейропатии конечностей (включая компрессионные нейропатии).
4. Хронические воспалительные демиелинизирующие нейропатии.

5. Нейропатия на фоне гипергликемии.
6. Нейропатии на фоне гипогликемии.

В клинической практике чаще всего приходится сталкиваться с сенсомоторной периферической полинейропатией, относящейся к генерализованным нейропатиям. В настоящее время однозначных данных о распространенности ДПН нет. Задачами клинической эпидемиологии считаются выявление частоты, с которой встречается заболевание, и его осложнения в той или иной популяции, а также анализ факторов риска, ассоциированных с ним.

Наиболее точные эпидемиологические показатели можно получить при соблюдении двух условий: во-первых, для диагностики патологии использовать стандартные тесты скрининга; во-вторых, исследуемая выборка должна быть репрезентативной и максимально приближенной к реальной популяции.

Применительно к ДПН эпидемиологические исследования сталкиваются с определенными сложностями, касающимися как выбора диагностических тестов скрининга, так и исследуемой выборки. Вышеуказанные факты определяют разнообразие цифр распространенности осложнения, которое встречается в литературе (от 8 до 90%). Так, при выборе диагностического теста необходимо учитывать возможное повреждение разных видов волокон (толстые, тонкие, миелинизированные, немиелинизированные) как в изолированном, так и в сочетанном варианте, что предполагает применение нескольких тестов. Поэтому оценивать распространенность только по одному тесту считается нецелесообразным, а сравнивать эпидемиологические показатели, основанные на применении разных тестов, — невозможно. Кроме того, известно, что с возрастом отмечается снижение различных видов чувствительности, в частности вибрационной. Эти факты, как правило, не учитываются в большинстве исследований, что влияет на истинные показатели распространенности осложнения.

Как рассматривалось выше, вариабельность эпидемиологических показателей зависит от исследуемой выборки. В частности, распространенность ДПН заведомо выше в популяции больных, проходящих курс стационарного лечения, по сравнению с амбулаторным звеном, а тем более со всей популяцией больных сахарным диабетом. Распространенность ДПН, по данным различных работ, отражена в табл. 3.1.

Таблица 3.1

Распространенность дистальной полинейропатии у больных СД 1 или СД 2 (%) (по J.E. Shaw et al., 2002)

Страна, год	Метод диагностики нейропатии	Распространенность ДПН в выборке, %			
		больные, находящиеся в стационаре		больные, обратившиеся за амбулаторной помощью/популяционный скрининг	
		сахарный диабет			
		тип 1	тип 2	тип 1	тип 2
США, 1997	Определение тактильной чувствительности монофиламентом		50		
Танзания, 1997	Симптомы и признаки		28		
Египт, 1998	Вибрационная чувствительность*				22
Маврикия, 1998	Вибрационная чувствительность**				13
Саудовская Аравия, 1998	Отсутствие болевой или вибрационной чувствительности	20			
Италия, 1997	Признаки	32			
Италия, 1997	Симптомы и признаки				19
Испания, 1998	Симптомы и признаки	13	24		
Франция, 1998	Вибрационная чувствительность***		20		
Швеция, 1998	Отсутствие болевой или вибрационной чувствительности		19		
Великобритания, 1994	Признаки				42
Великобритания, 1993	Симптомы и признаки	23	32		
Германия, 1993	Вибрационная чувствительность			25	27

Примечание: * — по сравнению с вибрационной чувствительностью у молодых здоровых людей; ** — по сравнению с нормальными показателями с учетом возрастных изменений; *** — в соответствии с возрастом, полом и ростом.

Как видно из табл. 3.1, большинство эпидемиологических исследований последних лет по распространенности ДПН проводилось с участием больных СД 2, находящихся в стационаре. В среднем частота ДПН составляет 30% или 2% новых случаев в год. Есть сведения о том, что при проведении электромиографии ДПН обнаруживается у 100% больных диабетом. Эти данные подчеркивают, что, без сомнений, ДПН относится к одному из самых распространенных осложнений сахарного диабета.

Общепризнанная тенденция к увеличению количества больных СД 2 приводит к неизбежному росту больных с ДПН. Помимо того, что клинические признаки ДПН существенно снижают качество жизни пациентов, данное осложнение становится прогностически значимым фактором риска развития язвенных дефектов стоп (нейропатическая форма синдрома диабетической стопы) и нейроостеоартропатии (стопа Шарко). Это одна из основных причин, по которой своевременное и как можно более раннее лечение ДПН считается актуальной задачей современной диабетологии.

Факторы риска. В настоящее время факторы риска и маркеры ДПН выглядят следующим образом (табл. 3.2).

Многочисленными исследованиями доказан «вклад» гипергликемии и длительности заболевания в развитии ДПН. Риск развития ДПН повышается на 10–15% на каждый ммоль подъема уровня гликемии натощак или 1% уровня гликированного гемоглобина. Распространенность ДПН возрастает с 14% при длительности сахарного диабета менее 5 лет до 44% при длительности заболевания более 30 лет.

В ряде работ продемонстрировано, что распространенность ДПН в возрастной категории от 20 до 44 лет составляет 5–8%, тогда как у больных сахарным диабетом старше 45 лет этот показатель возрастает до 23–44%. Однако значение возраста в развитии ДПН, возможно, переоценивается, так как ряд показателей, в частности, вибрационная чувствительность, с возрастом снижаются, что не всегда учитывается при проведении исследований.

Следует отметить, что в клинической практике встречаются пациенты без каких-либо признаков ДПН на фоне длительно существующей гипергликемии. В связи с этим возникло предположение о возможной роли генетической предрасположенности к осложне-

Факторы риска и маркеры диабетической полинейропатии
(по J.E. Shaw et al., 2002)

Фактор	СД 1	СД 2
Возраст	+	+
Пол	-	-
Рост	+	(+)
Масса тела	-	(+)
Гипергликемия	++	++
Длительность сахарного диабета	++	++
Курение	+	(+)
Алкоголь	(+)	(+)
Гиперлипидемия	(+)	(+)
Гипертония	++	(+)
Нефропатия	++	+
Ретинопатия	++	+
Кардиальная автономная нейропатия	++	++
Макроангиопатия	(+)	(+)

Примечание: «++» — влияние значительно; «+» — влияние средней степени выраженности; «(+)» — влияние обсуждается; «-» — влияние не доказано.

нию. Выявление «ответственных» генов за развитие того или иного осложнения проводилось у больных СД 1.

Было высказано предположение, что в развитии ДПН играют роль снижение активности Na^+/K^+ -АТФ-азы и повышение активности альдозоредуктазы. Активность Na^+/K^+ -АТФ-азы кодируется различными генами, из которых АТР1 А1 ген экспрессирован в основном в периферических нервах и эритроцитах. Было обнаружено, что у больных с изменениями структуры указанного гена риск развития ДПН возрастает в 6,5 раз. Также повышен риск развития ДПН у больных СД 1 с изменениями в структуре гена, отвечающего за активность альдозоредуктазы (ALR2-ген). Однако полученные данные требуют уточнения и проведения проспективных контролируемых исследований.

Взаимосвязь между артериальной гипертонией и ДПН была прослежена в ряде работ. В одной из них с участием когорты паци-

ентов СД 1 гипертония стала единственным достоверным предиктором ДПН, ассоциированным с 4-кратным риском развития ДПН при длительности заболевания свыше 6 лет. Результаты исследований с участием пациентов СД 2 противоречивы, в большинстве из них взаимосвязь между гипертонией и ДПН не подтверждена.

В случае наличия дислипидемии также отмечено ее влияние на риск развития ДПН у пациентов с СД 1 и не найдено у больных СД 2.

Роль курения как независимого фактора риска развития ДПН была подтверждена у пациентов СД 1, при этом риск развития ДПН в случае курения удваивался. У больных СД 2 подобная взаимосвязь не доказана.

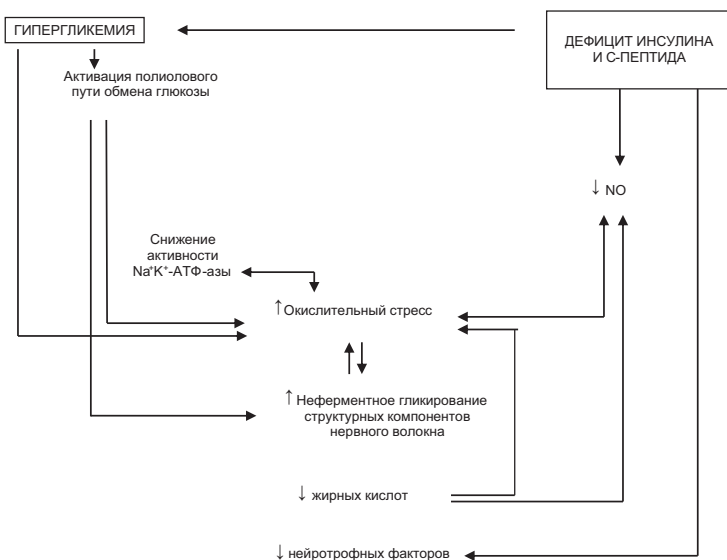
Обсуждается роль злоупотребления алкоголем на развитие ДПН, однако доказать подобное влияние в эпидемиологических исследованиях крайне затруднительно, так как провести дифференциальный диагноз между наличием ДПН и приемом алкоголя в качестве фактора риска и алкогольной нейропатией у больного сахарным диабетом практически невозможно.

Прогноз. В настоящее время нет достаточного количества работ, оценивающих влияние ДПН на показатели смертности у больных сахарным диабетом. Однако имеющиеся данные позволяют сделать предварительное заключение, что снижение скорости проведения импульса по нервному волокну и вибрационной чувствительности могут быть предикторами смертности у больных сахарным диабетом. В случае наличия нейропатических язвенных дефектов риск смерти возрастает значительно. В частности, если у больных сахарным диабетом без язвенных дефектов смертность составляет 5 человек на 100 больных в год, то в случае наличия язвенного дефекта этот показатель возрастает до 12 человек на 100 больных в год.

Патофизиология и патогенез. Ключевая роль в патогенезе нейропатии принадлежит хронической гипергликемии, которая является пусковым механизмом каскада биохимических реакций, приводящих к дегенерации и демиелинизации нервного волокна.

Все существующие теории патогенеза ДПН подразделяются на две основные: метаболическую и сосудистую. Метаболическая теория включает активацию полиолового пути обмена глюкозы, оксидативный стресс, неферментативное гликирование компонентов клеточных мембран, дефицит миоинозитола, нарушение образо-

Схема 3.1. Патогенез ДПН (по А.А. Сима et al., 2002)

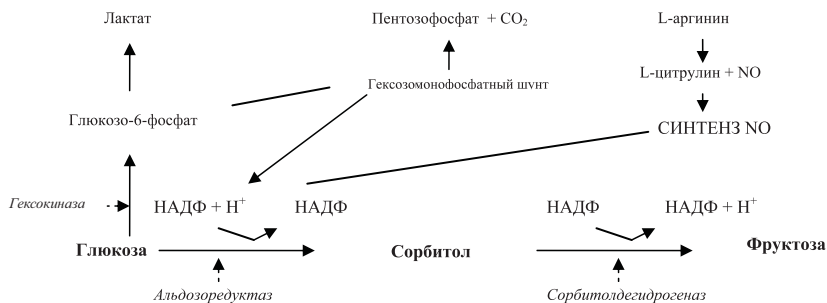


вания факторов роста нерва. Сосудистая теория предусматривает снижение образования оксида азота, который обладает вазодилатационными свойствами и вызывает эндоневральную гипоксию, развивающуюся вследствие снижения гибкости эритроцитов, увеличения вязкости крови, повышения эндоневрального давления и образования микротромбов, с развитием эндоневрального отека. Однако в настоящее время совершенно очевидно, что нарушение метаболизма и кровотока в нервном волокне тесно взаимосвязаны на разных этапах патогенеза. Патогенез ДПН можно проследить на схеме 3.1.

На экспериментальных моделях СД 1 показано, что ключевая роль в ранних патофизиологических изменениях при ДПН принадлежит активации полиолового пути обмена глюкозы. Результатом данной активации являются избыточная продукция свободных радикалов, неферментативное гликирование структурных компонентов базальной мембраны, нарушенный синтез NO и кровотока в нервном волокне.

Полиоловый путь обмена выглядит следующим образом (схема 3.2): глюкоза превращается в сорбитол (полиол) при помощи

Схема 3.2. Полиоловый путь обмена глюкозы (по S. Yagihashi, 1995)



альдозоредуктазы, используя в качестве коэнзима никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ).

Аккумуляция сорбитола, который является осмотически активным органическим веществом, приводит к компенсаторному истощению других осмотически активных веществ, таких как миоинозитол и таурин. Потеря миоинозитола приводит в конечном счете к снижению активности Na^+K^+ -АТФ-азы, что ведет к внутринейрональной аккумуляции Na^+ , снижению равновесного потенциала Na^+ и отеку в перехватах Ранвье. Вышеуказанные механизмы являются причиной раннего обратимого снижения скорости проведения импульса по нервному волокну. Подобные изменения могут быть ликвидированы компенсацией углеводного обмена, в частности за счет назначения инсулинотерапии.

Следующим важным звеном патогенеза ДПН считается неферментативное гликирование структурных компонентов нервного волокна. Неферментативное гликирование — результат соединения моносахаридов и свободных аминогрупп белков структурных компонентов. Подобная комбинация образует обратимые соединения, известные как основания Шиффа (Schiff bases). Конечные продукты гликирования аккумулируются в особых местах периферического нервного волокна, включая компоненты миелина. Результатом данного процесса является сегментарная демиелинизация нервного волокна.

В последнее время особая роль в развитии осложнений сахарного диабета, в частности ДПН, отводится окислительному стрессу. Как известно, сахарный диабет характеризуется как повышенной продукцией свободных радикалов, так и снижением антиоксидантной защиты. Супероксид, перекись водорода и гидроксиль-

ные радикалы относятся к токсическим продуктам, приводящим к аутоокислению различных молекулярных соединений. Особенно чувствительны к окислению свободными радикалами полиненасыщенные жирные кислоты, а также белки и ДНК.

Окислительный стресс лежит в основе развития микрососудистых осложнений и атеросклероза. Термин «микрососудистые осложнения» включает в себя нарушения функциональной активности эндотелиальных клеток и способности сосудов реагировать на воздействие медиаторов. Это приводит к снижению эндоневрального кровотока и оксигенации и вносит свой существенный «вклад» в развитие ДПН.

Помимо хронической гипергликемии возникновению ДПН определено способствует гипогликемия. Есть данные о том, что частые эпизоды тяжелой гипогликемии могут быть ассоциированы с демиелинизацией нервного волокна и патологией переднего рога серого вещества спинного мозга.

Важную роль в патогенезе ДПН играют основные жирные кислоты. При сахарном диабете снижается уровень основных жирных кислот: γ -линоленовой и арахидоновой, которые участвуют в синтезе простаноидов. Дефицит эндогенных простаноидов, обладающих сосудорасширяющей и антитромбоцитарной активностью, приводит к повышению сосудистого тонуса и снижению кровотока в нервном волокне.

Кроме того, при ДПН нарушаются синтез и функция нейротрофных факторов, регулирующих экспрессию различных протеинов. Семейство нейротрофов включает в себя следующие факторы: фактор роста нерва (*nerve growth factor* — NGF), нейротрофин 3 (NT-3), нейротрофин 4/5 (NT-4/5) и т.д. К основной функции нейротрофов относятся участие в синтезе и регенерации различных компонентов нервного волокна. Соответственно, их дефицит ведет к недостаточной и неадекватной регенерации нерва и его различным структурным изменениям, в частности, аксональной атрофии.

Циркулирующие пептиды, такие как инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), инсулин и С-пептид (роль С-пептида доказана как в эксперименте, так и у больных СД 1), оказывают нейропротективный эффект на периферическое нервное волокно и обладают нейротрофным воздействием на сенсорные, моторные и автономные нейроны.

Как известно, при СД 1 снижается содержание как инсулина, так и С-пептида, тогда как при СД 2 уровни этих гормонов остаются нормальными или даже повышенными. Этот факт может быть одним из возможных объяснений более агрессивного течения ДПН при СД 1, чем при СД 2. В табл. 3.3 приведена сравнительная характеристика метаболических, функциональных и структурных изменений в экспериментальных моделях ДПН при СД 1 и СД 2.

Суммируя приведенные в табл. 3.3 данные, можно сделать заключение, что ДПН при СД 1 характеризуется тяжелой аксональной атрофией, диффузной потерей волокон, изменениями в перехватах Ранвье. Для ДПН при СД 2 характерны аксональная атрофия легкой степени выраженности, фокальная потеря волокон, сегментарная демиелинизация даже при большой длительности сахарного диабета.

В целом ранее изложенные факты подтверждают сложный, мультифакториальный генез ДПН. Перспективными направлениями считаются исследования митохондриальных дисфункций, окислительного стресса и нейронального апоптоза. Как известно, выявлены и хорошо изучены маркеры развития диабетической нефропатии, поэтому необходимо дальнейшее изучение генетической предрасположенности к ДПН и особенностей ее патогенеза при СД 1 и СД 2.

Клинические проявления. Клинические проявления ДПН во многом зависят от стадии развития процесса (табл. 3.4).

На ранних стадиях (острая болевая нейропатия) преобладает достаточно яркая клиническая симптоматика. Больных беспокоят жалобы на жжение, боли стреляющего характера, покалывания, парестезии и т.д. Характерны гиперестезия, аллодиния — ощущение боли от прикосновения предметов, которые в норме не вызывают боль (например, одежда, постельное белье и т.д.).

В физиологических условиях боль является защитной реакцией организма на наличие повреждения тканей. При нарушении целостности тканей высвобождаются биологически активные вещества, такие как гистамин и простагландины, которые активизируют болевые рецепторы (ноцицепторы). При ДПН механизм возникновения боли другой. В генезе болевых ощущений принимают участие прямая активация ноцицептивных рецепторов, активная аксональная дегенерация, атрофия аксона и т.д.

Кроме того, болевые ощущения могут возникать вследствие эктопической генерации импульсов при регенерации аксона в волок-

Таблица 3.3

Сравнительная характеристика метаболических, функциональных и структурных изменений в экспериментальных моделях ДПН при СД 1 и СД 2 (по А.А. Сима, С.Р. Pierson, 2002)

Критерий	СД 1	СД 2
<i>Метаболические нарушения</i>		
Гипергликемия	+	+
Дефицит инсулина/С-пептида	+	-
↓ NO	+	?
Активация полиолового пути обмена глюкозы	+	+
↓ Активности Na ⁺ K ⁺ -АТФ-азы	+	+
↑ Окислительный стресс	+	?
↑ Неферментное гликирование	+	+
Дефицит нейротрофных факторов	+	?
<i>Функциональные нарушения</i>		
↓ скорости проведения импульса по нерву	+	+
↓ кровотока в нерве	+	?
<i>Структурные изменения</i>		
Аксональная атрофия	+	+
	(тяжелая)	(легкой степени)
Изменения в перехватах Ранвье	+	-
Сегментарная демиелинизация	+	+
	(легкой степени)	(средней степени)
Нарушенная регенерация нервного волокна	+	?
Усиленный нейрональный апоптоз	+/-	?

нах мелкого сечения. С подобным феноменом можно столкнуться при улучшении показателей гликемии после назначения инсулинотерапии. Как правило, на этой стадии объективные признаки нарушения чувствительности минимальны. Если за 3 мес. не удастся справиться с болевыми ощущениями, острая болевая стадия переходит в хроническую. На этой стадии имеющиеся жалобы могут усиливаться ночью. Клиническая симптоматика может сопровождаться потерей чувствительности по типу «носков и перчаток».

Стадии диабетической периферической нейропатии
(по A.J. Boulton, F.A. Gries, 1998)

Стадия	Характеристика
Нейропатия отсутствует	<ul style="list-style-type: none"> Нет симптомов и объективных признаков снижения чувствительности
<i>Клиническая нейропатия</i>	
Острая болевая	<ul style="list-style-type: none"> Гиперестезия, жжение, стреляющая боль, покалывания Болевые ощущения могут носить диффузный характер (туловище) Может возникнуть после назначения инсулинотерапии при неудовлетворительной компенсации углеводного обмена Объективные признаки снижения чувствительности отсутствуют или выражены незначительно
Хроническая болевая	<ul style="list-style-type: none"> Жжение, стреляющая боль, покалывания Симптомы усиливаются ночью Могут отсутствовать некоторые виды чувствительности Отсутствие/снижение рефлексов
Безболевая с полной или частичной потерей чувствительности	<ul style="list-style-type: none"> Онемение либо отсутствие симптомов Выраженное снижение либо полное отсутствие различных видов чувствительности, отсутствие рефлексов
Поздние осложнения	<ul style="list-style-type: none"> Язвы стоп Нейроостеоартропатия Нетравматические ампутации

При этом объективные признаки нарушения чувствительности также минимальны или отсутствуют.

На более поздних стадиях, напротив, симптомы проявляются менее ярко. Как правило, пациентов беспокоят онемение, ощущение «отсутствия ног». Нередко жалоб вообще нет. Однако при объективном осмотре выявляются выраженные признаки снижения чувствительности. В подобной ситуации может развиваться нейропатическая форма синдрома диабетической стопы, в более редких случаях нейроостеоартропатия (стопа Шарко).

Причину нейропатической формы синдрома диабетической стопы можно представить следующим образом (схема 3.3). Так, у больного сахарным диабетом длительно существующая гипергликемия

Схема 3.3. Патогенез нейропатической формы синдрома диабетической стопы



приводит к демиелинизации нервных волокон, которая, с одной стороны, вызывает деформации стоп (следствие поражения моторных волокон), с другой — снижение либо полную потерю защитной чувствительности (следствие поражения сенсорных волокон). Деформации меняют физиологическую архитектуру стопы. При этом плантарное давление в определенных точках многократно повышается, оказывая постоянное травмирующее воздействие на мягкие ткани. При воздействии внешнего травмирующего фактора (например, потертость обувью) на деформированную стопу с ослабленной либо отсутствующей чувствительностью возникает язвенный дефект, остающийся, как правило, незамеченным больным. Это самый неблагоприятный исход течения ДПН. Синдром диабетической стопы считается основной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей у больных сахарным диабетом.

**Дифференциальный диагноз болевого синдрома при ДПН
и нарушении магистрального кровотока нижних конечностей**

Признак	Нейропатия	Нарушение магистрального кровотока в нижних конечностях
Возникновение боли	В состоянии покоя Возможно усиление в ночное время	При физической нагрузке (ходьба)
Локализация	Стопы	Голень
Опущенное положение стопы	Боль не изменяется	Боль уменьшается

Диагностика. Диагноз ДПН необходимо установить как можно раньше с целью назначения необходимых лечебно-профилактических мероприятий. В клинической практике диагностика ДПН состоит из двух частей:

- 1) оценки симптомов;
- 2) клинического неврологического обследования с применением количественных тестов для оценки степени выраженности неврологических расстройств.

К симптомам ДПН относятся жалобы на жжение, острую, стреляющую боли в стопах, ощущение «ползания мурашек», покалывание и онемение в стопах и/или кистях рук, судороги. При наличии болевого синдрома необходимо провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями. В клинической практике чаще всего дифференциальный диагноз проводится между ДПН и нарушением магистрального кровотока нижних конечностей (табл. 3.5).

Для ДПН характерна дистальная симметричная локализация болей — это чаще всего пальцы стоп, подошвенная и/или тыльная поверхность стоп, тогда как при нарушениях магистрального кровотока болевой синдром проявляется в икроножных мышцах. Нейропатические боли возникают преимущественно в состоянии покоя, а при нарушениях магистрального кровотока прослеживается четкая связь с дистанцией ходьбы (больной может пройти в среднем от 50 до 200 м — синдром перемежающейся хромоты). Положение ног (опущенное, приподнятое, горизонтальное) никак не влияет на характер болевых ощущений при ДПН. В запущенных

Общий симптоматический счет

Жалоба		Интенсивность			Частота		
Отсутствует (0)		Слабая (1)	Средняя (2)	Сильная (3)	Иногда (0)	Часто (0,33)	Постоянно (0,66)
Стреляющая боль							
Жжение							
Онемение							
Покалывания							

случаях нарушений магистрального кровотока опущенное положение ноги облегчает болевые ощущения.

Необходимо отметить, что при одновременном наличии ДПН и патологии магистрального кровотока синдрома перемежающейся хромоты может не быть. Это затрудняет клиническую диагностику и требует обязательного проведения ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей.

Для определения степени тяжести имеющейся симптоматики существует ряд методик, основанных на количественной оценке выраженности симптомов. Так, в общем симптоматическом счете/*total symptom score* (ОСС/ТСС 53) учитываются интенсивность («признака нет», «выражен слабо», «средняя степень выраженности», «проявлен в тяжелой степени») и частота появления жалобы («иногда», «часто», «постоянно») за последние 24 ч (табл. 3.6).

При использовании нейропатического симптоматического счета/*neuropathic symptom score* (НСС/НСС) рекомендуется заполнение опросника, в котором каждому симптому присваивается определенный балл в зависимости от наличия и интенсивности. Общая сумма баллов характеризует степень выраженности симптомов (табл. 3.7). Соответственно, чем больше баллов, тем более яркую клиническую симптоматику имеет ДПН.

Шкала нейропатических симптомов и изменений (НСИ, *Neuropathy Symptoms and Change [NSC] score*) оценивает количество, тяжесть и изменение симптомов. Кроме того, существует визуальная аналоговая шкала (ВАШ) интенсивности боли для оценки имеющегося признака самим пациентом. ВАШ представляет собой

Нейропатический симптоматический счет

Жалоба	Нет	Есть	Усиливается ночью
Покальвание	0	1	2
Жжение	0	1	2
Онемение	0	1	2
Стреляющая боль	0	1	2
Судороги	0	1	2
Неприятные ощущения при соприкосновении с одеждой (постельным бельем)	0	1	2
Сумма баллов			

прямую линию длиной 100 мм. Пациенту предлагается отметить на линии интенсивность имеющейся боли. Затем врач или исследователь измеряет линейкой длину полученного отрезка и фиксирует значение в миллиметрах. Вышеуказанные шкалы являются методиками оценки эффективности проводимой терапии. В основном они применяются при клинических исследованиях лекарственных препаратов, но могут быть использованы и в рутинной практике.

Для объективной оценки неврологического статуса необходимо провести клиническое неврологическое обследование. С этой целью наиболее широко применяются исследование различных видов чувствительности (тактильной, болевой, температурной и вибрационной), а также оценка коленных и ахилловых рефлексов.

Для определения степени тяжести периферической полинейропатии проводится количественная оценка имеющихся расстройств в соответствии с различными шкалами: например, шкалой нейропатических нарушений/*Neuropathy Impairment Score* (ШНН/NIS), нейропатическим дисфункциональным счетом/*Neuropathy Disability Score* (НДС/NDS). Шкала ШНН предполагает оценку мышечной силы, рефлексов и нарушений различных видов чувствительности.

В клинической практике чаще используется шкала НДС, разработанная M.J. Young в 1986 г. и рекомендованная исследовательской группой Neurodiab при Европейской ассоциации по изучению диабета. Для расчета шкалы НДС каждому виду чувствительности присваивается определенный балл в зависимости от выявленного

Нейропатический дисфункциональный счет

Чувствительность/ локализация	Тактильная	Болевая	Температурная	Рефлексы: кол/ахилл (0 — норма, 1 — ослабление, 2 — отсутствие)
справа				/
слева				/
Сумма НДС (сумма рефлексов + сумма всех видов чувствительности/2)				

Примечание: 0 — норма; 1 — отсутствие в пальцах стоп; 2 — отсутствие до уровня середины стопы; 3 — отсутствие до уровня лодыжек; 4 — отсутствие до уровня середины голени; 5 — отсутствие до уровня колен.

уровня нарушения, также оцениваются коленные и ахилловы рефлексы. В дальнейшем для каждого вида чувствительных нарушений вычисляется средняя величина баллов по двум ногам (табл. 3.8).

Значения шкалы НДС от 0 до 4 баллов свидетельствуют об отсутствии либо наличии у пациента начальных признаков ДПН, от 5 до 13 баллов соответствуют умеренно выраженной нейропатии, НДС ≥ 14 баллам относят к выраженной ДПН.

Разработана и предложена к применению модифицированная шкала НДС (НДСм), представляющая суммарную оценку всех видов чувствительности только на тыльной поверхности I пальца. К преимуществам данной шкалы относится ее более простое выполнение с меньшими затратами времени. Это делает возможным ее использование для скрининга ДПН.

Для оценки тактильной чувствительности применяется стандартная методика с использованием монофиламента весом 10 г (5.07 Semmes-Weinstein). Исследование проводится в положении пациента лежа на спине, в спокойном, расслабленном состоянии. На подошвенной поверхности стоп в определенных точках (подошвенная поверхность I пальца, проекции I и V плюснефаланговых сочленений) исследователь прикасается монофиламентом (рис. 3.1, 3.2). Монофиламент необходимо располагать перпендикулярно поверхности кожи, при прикосновении он должен прогнуться. Тактильная чувствительность не нарушена, если пациент ощущает два из трех



Рис. 3.1. Места на подошвенной поверхности стоп, где рекомендовано проводить исследование монофиламентом

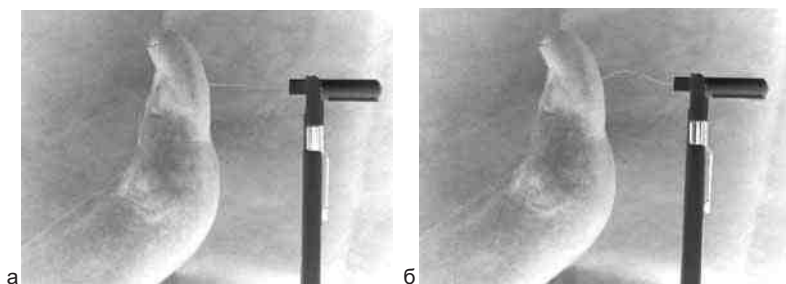


Рис. 3.2. Правильное использование монофиламента:

- а — монофиламент расположен перпендикулярно поверхности кожи;
- б — при прикосновении монофиламент должен прогнуться

прикосновений. Тактильная чувствительность нарушена, если пациент не ощущает два прикосновения.

Болевая чувствительность может быть исследована при помощи «тупой» иглы или специальных приборов, позволяющих стандартизировать укол: неврологической ручки (Neuropen) или зубчатого колеса (Pin-Wheel). Исследование проводится на тыльной поверхности I пальца обеих стоп (рис. 3.3). Укол острым предметом не должен повреждать целостность кожи, вызывать появление крови! Болевая чувствительность считается не нарушенной, если пациент чувствует боль от укола.

Температурную чувствительность оценивают при помощи предметов с различной теплопроводностью, например, можно использовать металлическую и резиновую части неврологического молоточка (площадь поверхности прикосновения должна быть примерно одинаковой) или специальный прибор — термический наконечник тип-терм (Thip-term). Исследование проводится



Рис. 3.3. Оценка болевой чувствительности при помощи «тупой» иглы



Рис. 3.4. Оценка температурной чувствительности при помощи специального прибора тип-терм (Thip-term)

на тыльной поверхности I пальца обеих стоп (рис. 3.4). Температурная чувствительность считается не нарушенной, если пациент ощущает разницу температур в исследуемых точках.

Вибрационную чувствительность оценивают при помощи градуированного камертона, вибрирующего с частотой 128 Гц, или биотезиометра. Исследование проводится на тыльной поверхности I пальца в области межфалангового сочленения (рис. 3.5). При исследовании камертоном необходимо спросить у пациента, чувствует ли

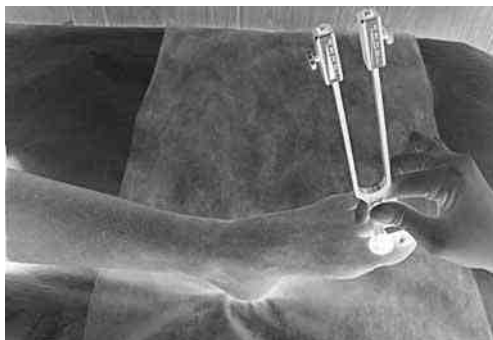


Рис. 3.5. Оценка вибрационной чувствительности при помощи камертона



Рис. 3.6. Оценка вибрационной чувствительности при помощи биотезиометра

он вибрацию. Значение на шкале камертона в момент, когда пациент перестает ощущать вибрацию, считается порогом вибрационной чувствительности. Вибрационная чувствительность не нарушена, если значение шкалы камертона в момент, когда пациент перестает ощущать вибрацию, соответствует 8 условным единицам.

При исследовании с помощью биотезиометра, напротив, необходимо уточнить момент, когда пациент начинает чувствовать вибрацию прибора (рис. 3.6). Вибрационная чувствительность считается

не нарушенной, если пациент начинает чувствовать вибрацию при показаниях шкалы прибора равных 7–9 В (Вольт). Важно отметить, что с возрастом вибрационная чувствительность снижается, что необходимо учитывать при постановке диагноза.

К методам инструментальной диагностики состояния нервного волокна относятся электрофизиологические исследования, включая электромиографию. Электрофизиологические исследования позволяют выявлять нейропатию на ранних стадиях, до возникновения клинических проявлений, а также этиологию, распределение и тяжесть повреждения периферического нерва.

В настоящее время электрофизиологические исследования считаются наиболее точными методами объективной диагностики функции периферического нерва. Данный вид исследования обязателен в случае дифференциальной диагностики нейропатий, а также служит основным элементом при проведении клинических испытаний лекарственных препаратов. По мнению экспертов, если исследуемый препарат патогенетической направленности не приводит к улучшению проведения импульса по нервному волокну, то его эффективность при лечении ДПН является сомнительной.

К углубленным методам диагностики относится *морфологический* анализ, который включает в себя биопсию кожи либо икроножного нерва. Биопсия большеберцового нерва выполняется в основном в научно-исследовательских целях. Этот метод имеет ограничения, так как является инвазивным и может привести к осложнениям. Более распространенным методом считается биопсия кожи (3 мм-punch биопсия), который используется для исследования волокон небольшого сечения, включая немиелинизированные интраэпидермальные нервные волокна (ИНВ). Этот метод позволяет рассчитать линейную плотность ИНВ и считается наиболее информативным в диагностике сенсорной нейропатии с вовлечением волокон малого сечения.

Диагностика волокон малого сечения остается наиболее сложной задачей, так как рутинных и скрининговых методов диагностики в настоящее время не существует. Помимо биопсии кожи, для диагностики ДПН с вовлечением волокон малого сечения исследуются вызванные термические потенциалы с количественной оценкой функционального состояния волокон А-дельта и С-типов и конфокальная микроскопия роговицы.

Данный неинвазивный метод, получивший распространение в последние годы, позволяет *in vivo* с высокой точностью определить степень повреждения, а также оценить репаративные возможности нервных волокон малого сечения, расположенных в роговице. Были получены данные, подтверждающие идентичность патологических процессов в нервных волокнах, расположенных в роговице и нижних конечностях. В этой связи конфокальная микроскопия роговицы может применяться в качестве метода ранней диагностики соматической нейропатии, а также оценки тяжести ДПН и эффективности проводимой терапии.

Таким образом, в рутинной клинической практике основным методом, позволяющим диагностировать ДПН, считается клинический осмотр с оценкой различных видов чувствительности. Для углубленной диагностики ДПН и в научно-исследовательских целях применяются более сложные инструментальные инвазивные и неинвазивные методы.

Современные подходы к терапии ДПН. Лечебно-профилактические мероприятия при ДПН необходимо начинать как можно раньше. Необходимо отметить, что *основным* методом как профилактики, так и лечения ДПН считается *компенсация углеводного обмена*. Одним из подтверждений этого стали результаты 1993 г., полученные в одном из крупнейших проспективных исследований под названием «Контроль за диабетом и его осложнениями»/*The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*. Исследование показало, что через 5 лет в группе больных, получающих традиционную инсулинотерапию, ДПН развилась в 9,6% случаев, а в группе пациентов, находящихся на интенсифицированном режиме инсулинотерапии с лучшим контролем гликемии, лишь в 2,8% случаев.

В настоящее время основной целью медикаментозной терапии ДПН является воздействие на симптомы ДПН, которые значительно снижают качество жизни больных. Показанием к назначению лекарственной терапии является наличие у пациента болевой формы ДПН (острой или хронической). При этом лечение может иметь патогенетическую направленность, а также воздействовать на проявления заболевания по принципу симптоматической терапии.

В таких крупных исследованиях, как ADVANCE, ACCORD, VADT, получены данные об отсутствии влияния компенсации углеводного обмена на течение ДПН. Однако по мнению экспертов,

на результат повлияли несколько факторов. Во-первых, в указанных исследованиях принимали участие больные с СД 2, часть которых изначально имела признаки выраженной ДПН. Во-вторых, применяемые в указанных проектах методы оценки ДПН обладают низкой воспроизводимостью и поэтому не могут служить критерием эффективности проводимых мероприятий в плане течения нейропатии. В этой связи в настоящее время обсуждается вопрос о пересмотре методов оценки нейропатии, используемых в крупных многоцентровых исследованиях.

Симптоматическое лечение. Цель симптоматической терапии заключается в купировании болевой симптоматики. В данном аспекте в качестве стандартной терапии назначаются:

- трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин);
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, пароксетин);
- противосудорожные средства (габапентин, карбамазепин);
- анальгетики (трамадол);
- средства местного воздействия (капсикам, капсаицин).

Трициклические антидепрессанты. Применяются в качестве препаратов выбора в лечении болевой формы ДПН с 70-х годов прошлого столетия. В механизме действия данной группы препаратов ведущая роль принадлежит ингибированию повторного захвата норадреналина и серотонина в синаптической щели. Также возможно воздействие на α_1 -адренергические рецепторы, которое проявляется в снижении симпатической активности и блокировании гипералгезии, индуцированной N-метил-D-аспартат-рецептором, локализованном в постсинаптической щели. Трициклические антидепрессанты обладают также антихолинергическим действием, что сопровождается развитием побочных эффектов, таких как сонливость, нарушение остроты зрения, сухость во рту, ортостатическая гипотония, аритмия и т.д. Это ограничивает применение трициклических антидепрессантов в клинической практике терапии ДПН. В России из них применяют *амитриптилин, имипрамин, кломипрамин*.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (*циталопрам, пароксетин*). Как следует из названия, этот подкласс антидепрессантов обладает способностью ингибировать обратный

захват только серотонина, снижая, таким образом, количество побочных эффектов. Серотонин является важнейшим медиатором анальгезии, поэтому интерес к препаратам данной группы достаточно высок. Однако в настоящее время убедительных доказательств их эффективности не получено.

В последние годы повышается интерес к возможности применения новых классов антидепрессантов в терапии ДПН с меньшим количеством побочных эффектов. В этой связи есть данные (работа проведена в отделении диабетической стопы Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения Москвы, данные готовятся к печати) о положительном влиянии *тианептина*, являющегося стимулятором обратного захвата серотонина, на симптомы ДПН. По полученным данным, *тианептин* достоверно снижает интенсивность нейропатических жалоб.

Противосудорожные препараты. В механизме анальгезирующего эффекта *карбамазепина* ведущая роль принадлежит воздействию на натриевые каналы и, таким образом, стабилизации мембран нервных клеток. В основном карбамазепин назначается при невралгии тройничного нерва. В ряде исследований была продемонстрирована его эффективность при лечении болевой формы ДПН. Однако многочисленные побочные эффекты (атаксия, нарушение аккомодации, потеря аппетита, тошнота и т.д.) ограничивают его применение.

Габапентин — структурный аналог γ -аминобутировой кислоты, представляющей собой нейротрансмиттер, играющий важную роль в механизме трансмиссии и модуляции боли. Габапентин не влияет на захват и метаболизм γ -аминобутировой кислоты, но воздействует на активированные кальциевые и натриевые каналы. Анальгезирующий эффект препарата реализуется на уровне спинного мозга. Эффективность габапентина была продемонстрирована в ряде плацебо-контролируемых исследований. Препарат хорошо переносится, наиболее эффективной дозировкой считается 1800 мг/сут и выше.

Прегабалин является производным γ -аминомасляной кислоты. Механизм его действия основан на неспецифическом связывании с $\alpha_2\text{-}\delta$ -субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов ЦНС. В результате поступления Ca^{++} в нервные окончания снижается, что приводит к уменьшению высвобождения нейротрансмиттеров, ответственных за чувство боли. Эффективность и безопасность

препарата доказаны в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях. Подбор полезно действующей дозировки осуществляется методом титрации. Эффективным признан прием препарата 300–600 мг/сут. Кроме того, препарат оказывает положительное воздействие на сон у больных с ДПН. В настоящее время прегабалин считается препаратом выбора для лечения пациентов с болевой формой ДПН.

Следует отметить, что побочные эффекты, указанные ранее, являются дозозависимыми и общими для всех противосудорожных препаратов. У прегабалина они выражены в меньшей степени.

Анальгетики. Применяются агонисты-антагонисты опиатных рецепторов (*трамадол*) в суточной дозировке, не превышающей 400 мг на непродолжительный срок (не более 6–8 нед.). Следует отметить, что препараты данной группы назначаются в случае резистентности боли к остальным средствам.

Местная терапия. Для лечения ДПН применяется крем на основе *капсаицина*. Капсаицин — натуральный препарат, получаемый из экстракта красного перца чили — способен приводить к истощению субстанции П из афферентных нервов. Субстанции П принадлежит одна из ведущих ролей в генезе болевых ощущений, так как она относится к основному нейротрансмиттеру болевого стимула из периферии в ЦНС. Как правило, эффект наступает через 2 нед. регулярного применения крема. Продолжительность лечения данным препаратом не должна превышать 8 нед., так как в течение этого периода времени сенсорных нарушений (исходя из механизма действия препарата) не наступает. Наряду с доказанным положительным влиянием на болевую симптоматику при ДПН местные аппликации капсаицина нередко сопровождаются жжением, покалыванием, покраснением.

Патогенетическая терапия. Назначение средств патогенетической терапии базируется на воздействии на основные патогенетические компоненты ДПН. В настоящее время существуют следующие группы препаратов патогенетической направленности для лечения ДПН (табл. 3.9):

- ингибиторы альдозоредуктазы;
- γ -линоленовая кислота;
- антиоксиданты (α -липоевая кислота);
- миоинозитол;

Патогенетическая терапия диабетической периферической полинейропатии

Нарушения, на которые воздействует препарат	Группа препаратов	Цель лечения	Рандомизированные клинические исследования
Замедление полионового пути обмена глюкозы	Ингибиторы альдозоредуктазы:	↓ Содержания сорбитола в нервном волокне	
	Сорбинил, толрестат		Отменены (побочные эффекты)
	<i>Поналрестат</i>		Неэффективно
	<i>Зополрестат</i>		Отменено (незначительная эффективность)
	<i>Зенарестат</i>		Отменено (побочные эффекты)
	Эпалрестат		Нет разницы с плацебо
	<i>Фидарестат</i>		Продолжается
↓ Миоинозитола	Миоинозитол	↑ Миоинозитола в нервном волокне	Нет разницы с плацебо
↓ Синтеза γ -линоленовой кислоты	γ -линоленовая кислота	Улучшение метаболизма основных жирных кислот	Отменено
↓ Окислительного стресса	α -липоевая кислота	↓ Свободных радикалов	Эффективно
↓ Нейротрофов	Факторы роста нерва	Регенерация нерва	Неэффективно

- факторы роста нерва;
- ингибиторы ферментного гликирования структурных компонентов нервного волокна (аминогуанидин);
- вазодилататоры.

Ингибиторы альдозоредуктазы. Как указывалось ранее, полионовый путь обмена играет одну из важнейших ролей в патогенезе

ДПН. Ингибиторы альдозоредуктазы блокируют повышенную активность фермента альдозоредуктазы, замедляют полиоловый путь обмена глюкозы, снижая тем самым повреждающее воздействие побочных продуктов этого вида обмена на течение ДПН. В настоящее время ведутся исследования по отработке эффективной и безопасной дозировки препаратов данной группы.

γ-Линоленовая кислота содержится в масле первоцвета. Применяется для профилактики нарушений, связанных с дефицитом основных жирных кислот и простаноидов. Проведенные исследования продемонстрировали улучшение ряда неврологических параметров после применения препарата в течение 1 года. Из неврологических симптомов доказано достоверное снижение выраженности парестезий и онемения. Однако воздействие препарата на боль неизвестно, так как в одном из исследований данный параметр не оценивался, в другом не доказана его эффективность.

Факторы роста нерва повышают дифференцировку и поддерживают нормальное функционирование сенсорных волокон малого сечения и симпатических нейронов в периферическом нервном волокне. В настоящее время убедительных данных об эффективности препаратов этой группы в лечении ДПН не получено, но исследования продолжают.

Данные о влиянии истощения *миоинозитола* на развитие ДПН противоречивы. В ряде проведенных исследований не удалось продемонстрировать положительного эффекта миоинозитола на функциональные параметры ДПН.

Как известно, одним из важных патогенетических механизмов развития ДПН является окислительный стресс. В экспериментальных работах на животных было продемонстрировано, что применение *α-липовой (тиоктовой) кислоты* — липофильного *антиоксиданта* — предотвращает развитие невровакулярных нарушений. Также было выявлено, что препараты *α-липовой (тиоктовой) кислоты* улучшают утилизацию углеводов, ингибируют глюконеогенез и кетогенез; нормализуют энергетический метаболизм и аксональный транспорт; связывают свободные радикалы и оксиданты, уменьшая тем самым воздействие окислительного стресса.

Вышеуказанные эффекты тиаоктовой кислоты нашли подтверждение в ряде плацебо-контролируемых исследований. Общие выво-

ды, полученные в результате проведенных исследований, выглядят следующим образом.

1. Введение препарата в дозировке 600 мг внутривенно капельно в течение 3 нед. приводит к достоверному уменьшению основных симптомов ДПН, включая боль, парестезии, онемение. Таким же эффектом обладает пероральный прием в дозировке 1800 мг/сут в течение 3 нед. Однако последнее утверждение требует проведения исследований с большим количеством пациентов.
2. Помимо влияния на болевую симптоматику, терапия препаратом в течение 3 нед. приводит к улучшению некоторых объективных показателей нарушения чувствительности.
3. Пероральный прием препарата в течении 4–7 мес. приводит к улучшению объективных показателей чувствительных нарушений и улучшает течение кардиальной автономной нейропатии.
4. Прием препарата в течение 2 лет способствует стойкому улучшению скорости проведения импульса как по моторным, так и по сенсорным волокнам нижних конечностей.
5. Во многих исследованиях подтверждена безопасность приема препарата.

В Германии препараты α -липоевой (тиоктовой) кислоты применяются для лечения болевой формы ДПН более 20 лет, в России — более 15 лет (Тиогамма, Тиолепта, Тиоктацид, Эспа-липон).

Препараты комплексного воздействия. Актовегин — депротеинизированный гемодиализат, который получают из крови телят методом ультрафильтрации. Препарат содержит низкомолекулярные частицы с максимальным весом, не превышающим 5000 дальтон. В его состав входят как неорганические вещества (хлориды, фосфаты, натрий, калий, кальций, магний и т.д.), так и органические компоненты (аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, гликофинголипиды, продукты промежуточного обмена). Актовегин не содержит протеины, за счет чего его антигенный потенциал считается минимальным.

Спектр действия препарата достаточно широк и базируется на неспецифической стимуляции клеточного метаболизма. В результате усиливается захват клетками кислорода и глюкозы. Кроме того, актовегин влияет на процессы окисления, сдвигая

окислительно-восстановительный потенциал в сторону увеличения окисленных продуктов. Под его воздействием повышается содержание энергетически насыщенных субстанций, таких как АТФ и креатинфосфат. Хорошо известен инсулиноподобный эффект препарата, который, по мнению экспертов, может быть связан с наличием в его составе как инозитолфосфат олигосахаридов, так и отдельной физиологической субстанции, ответственной за данный эффект.

В 2008 г. закончилось многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности актовегина в лечении больных СД 2 с ДПН. Курс лечения состоял из внутривенных капельных вливаний 20% раствора актовегина 1 р/сут в течение 20 дней. После этого прием препарата продолжался в виде капсул по 1800 мг/сут (600 мг × 3 р/день) в течение 140 дней.

В проведенном исследовании выявлено положительное влияние актовегина как на течение неврологических симптомов (снижение интенсивности болей, парестезии, онемения), так и неврологического дефицита (улучшение показателей вибрационной чувствительности и сенсорного компонента шкалы неврологических нарушений). Учитывая тот факт, что нарушение вибрационной чувствительности считается независимым фактором риска развития синдрома диабетической стопы, данное положительное влияние препарата имеет большое клиническое значение.

Таким образом, лечение болевой формы ДПН является комплексным. Начинать терапию необходимо с компенсации углеводного обмена. Если, несмотря на нормализацию гликемии, у пациента сохраняются жалобы на боли или другие неприятные ощущения, необходимо назначать средства патогенетической либо симптоматической направленности с целью уменьшения или полного их устранения.

Следует подчеркнуть, что диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия относится к числу наиболее распространенных осложнений сахарного диабета. Болевая форма ДПН значительно снижает качество жизни больных, а на более поздней (безболевой) стадии возможно развитие язвенных дефектов стоп. Каждая стадия ДПН предполагает свой комплекс лечебно-профилактических мероприятий (табл. 3.10).

**Лечебно-профилактические мероприятия в зависимости
от стадии ДПН**

Стадия	Цель	Ключевые элементы	Специалист
Нет клинических признаков нейропатии	Достижение и поддержание нормогликемии	Обучение, контроль гликемии, ежегодное обследование	Эндокринолог
Клинические признаки нейропатии			
<i>Острая/хроническая болевая нейропатия</i>	Воздействие на симптомы	Контроль гликемии; симптоматическая, патогенетическая терапия болевого синдрома	Эндокринолог, невролог
<i>Безболевая/с потерей чувствительности нейропатия</i>	Профилактика язвенных дефектов стоп	Обучение правилам ухода за ногами, контроль гликемии	Эндокринолог, специалист по диабетической стопе
Поздние осложнения нейропатии (язвенные дефекты стоп, нейропатические деформации)	Предотвращение образования новых язвенных дефектов и ампутаций	Лечение имеющихся язвенных дефектов; динамический осмотр 1 р/4 нед.	Эндокринолог, специалист по диабетической стопе, хирург, ортопед

Наряду с медикаментозной терапией, ключевая роль в успешном лечении нейропатии принадлежит процессу обучения пациентов. Нельзя забывать, что поздние осложнения нейропатии (язвенные дефекты стоп, нейроостеоартропатия) — основная причина нетравматических ампутаций нижних конечностей у больных сахарным диабетом. В этой связи необходимо подчеркнуть, что своевременное выявление и лечение пациентов с ДПН — основа профилактики ампутаций нижних конечностей.

Литература

Диабетическая периферическая нейропатия. Патогенез, клиника и диагностика: Метод. рекомен. — М., 2000. — С. 2–3.

Комелягина Е.Ю. Алгоритм выявления пациентов с риском развития синдрома диабетической стопы: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.

Международное соглашение по диабетической стопе. — М., 1999. — С. 7–14.

Adler A.L., Boyko E.J. et al. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study // *Diabetes Care*. — 1997. — V. 20. — P. 1162–1167.

Apfel S.C., Kessler J.A. Recombinant human growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy // *Neurology*. — 1998. — V. 51. — P. 695–702.

Asbury A.K., Fields H.L. Pain due to peripheral nerve damage: an hypothesis // *Neurology*. — 1984. — V. 34. — P. 1587–1590.

Baynes J.W. Role of oxidative stress in the development of complications of diabetes // *Diabetes*. — 1991. — V. 40. — P. 405–412.

Boulton A.J., Gries F.A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy // *Diab. Med.* — 1998. — V. 15. — P. 508–514.

Boyko E.J., Ahroni J.H. et al. Increased mortality associated with diabetic foot ulcers // *Diabetes Medicine*. — 1996. — V. 13. — P. 967–972.

Bril V. Electrophysiologic testing // In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. — Germany, Stuttgart: Thieme, 2002. — P. 177–184.

Brismar T., Sima A.A. Changes in nodal function in nerve fibers of the spontaneously diabetic BB-Wistar rat. Potential clamp analysis // *Acta Physiol. Scand.* — 1981. — V. 113. — P. 499–506.

Brown M.J., Martin J.R. Painful diabetic neuropathy: a morphometric study // *Arch. Neurol.* — 1976. — V. 33. — P. 164–171.

Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetic Society (SDS) // *Diabetologia*. — 1998. — V. 41. — P. 1263–1269.

Cameron N.E., Cotter M.A. Oxidative stress and abnormal lipid metabolism in diabetic complications // In: *Frontiers in animal diabetes research. Chronic Complications in diabetes / A.A. Sima*. — Amsterdam: Harwood Academic, 2000. — P. 97–130.

Cameron N.E., Cotter M.A. The relationship of vascular changes to metabolic factors in diabetes mellitus and their role in the development of peripheral nerve complications // *Diabet. Metab. Rev.* — 1994. — V. 10. — P. 189–224.

Coppini D.V., Bowtell P.A. et al. Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients- a survival analysis using an accelerated failure time model // *J. Clin. Epidemiol.* — 2000. — V. 53. — P. 519–523.

Dyck P.J. Severity and staging of diabetic polyneuropathy // In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. — Germany, Stuttgart: Thieme, 2002. — P. 170–174.

Dyck P.J., Karatz K.M. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population

based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study // *Neurology*. — 1993. — V. 43. — P. 817–824.

Dyck P.J., Litchy W.J. et al. Variables influences neuropathic endpoints. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Health Subjects // *Neurology*. — 1995. — V. 45. — P. 1115–1121.

Forrest K.Y., Maser R.E. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study // *Diabetes*. — 1997. — V. 46. — P. 665–670.

Forsblom C.M., Sane T. et al. Risk factors for mortality in type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR // *Diabetologia*. — 1998. — V. 41. — P. 1253–12562.

Franklin G.M., Shetterly S.M. et al. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. San Luis Val Diabetes Study // *Diabetes Care*. — 1994. — V. 17. — P. 1172–1177.

Greene D.A., Chakrabarti S. et al. Role of sorbitol accumulation and myoinositol depletion in paranodal swelling of large myelinated nerve fibers in the insulin-deficient spontaneously diabetic biobreeding rat // *J. Clin. Invest.* — 1987. — V. 79. — P. 1479–1485.

Greene D.A., Sima A.A. et al. Aldose reductase inhibitors: as approach to the treatment of diabetic nerve damage // *Diabetes Metab. Rev.* — 1993. — V. 9. — P. 189–217.

Hallab M., Bled F. et al. Elevated serum angiotensin I converting enzyme in type I, insulin dependent diabetic subjects with persistent microalbuminuria // *Acta Diabetol.* — 1992. — V. 29. — P. 82–85.

Heesom A.E., Millward A. et al. Susceptibility to diabetic neuropathy in patients with insulin dependent diabetes mellitus is associated with polymorphism at the 5' end of the aldose reductase gene // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1998. — V. 64. — P. 213–216.

Herman W.H., Aubert R.E. et al. Diabetes mellitus in Egypt: glycaemic control and microvascular and neuropathic complication // *Diabet. Med.* — 1998. — V. 15. — P. 1045–1051.

Diabetic Neuropathy Working Party. International guidelines on the outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. — London, 1995.

Ishii D.N., Lupien S.B. Insulin-like growth factors protect against diabetic neuropathy: effects on sensory nerve regeneration in rats // *J. Neurosci Res.* — 1995. — V. 40. — P. 138–144.

Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. — London: Science, 1987.

Malik R., Kallinikos P. et al. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients // *Diabetologia*. — 2003. — V. 46. — P. 683–686.

Marre M. Genetics and the prediction of complications in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 1999. — V. 22 (Suppl. 2). — P. 53–58.

Masson E.A., Boulton A.J. Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic neuropathy. A review of the rational and clinical evidence // *Drugs*. — 1990. — V. 39. — P. 190–202.

Mathew C.E., Berdanier C.D. Noninsulin-dependent diabetes mellitus as a mitochondrial genomic disease // *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* — 1998. — V. 219. — P. 97–108.

Mayer J.H., Tomlinson D.R. Prevention of defects of axonal transport and nerve conduction velocity by oral administration of myo-inositol or an ARI in streptozotocin diabetic rats // *Diabetologia*. — 1983. — V. 25. — P. 433–438.

Navarro X., Kennedy W.R. et al. Neuropathy and mortality in diabetes: influence of pancreas transplantation // *Muscle Nerve*. — 1996. — V. 19. — P. 1009–1016.

New AAN Guidelines on Painful Diabetic Neuropathy // *Neurology*. — 2011. — April.

Nicolucci A., Carinci F. et al. A meta-analysis of trials on aldose reductase inhibitors in diabetic peripheral neuropathy // *Diabet. Med.* — 1996. — V. 13. — P. 1017–1026.

Partanen J., Niskanen L. et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *New Engl. J. Med.* — 1995. — V. 333. — P. 89–94.

Quattrini C., Tavakoli M., Jeziorska M. et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy // *Diabetes*. — 2007. — V. 56. — P. 2148–2154.

Reichard P., Pihl M. Mortality and treatment side-effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study // *Diabetes*. — 1994. — V. 43. — P. 313–317.

Satoh J., Yagihashi S. et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Diabet. Med.* — 2011. — V. 28 (1). — P. 109–116.

Scott J., Huskisson E.C. Graphic representation of pain // *Pain*. — 1976. — V. 2. — P. 175–184.

Shaw J.E., Hodge A.M. et al. Diabetic neuropathy in Mauritius: prevalence and risk factors // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1998. — V. 11. — P. 8–16.

Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.A. et al. Epidemiology of diabetic neuropathy // In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. — Germany, Stuttgart: Thieme, 2002. — P. 67; 74.

Sima A.A., Brismar T. Reversible diabetic nerve dysfunction. Structural correlates to electrophysiological abnormalities // *Ann. Neurol.* — 1985. — V. 18. — P. 21–29.

Sima A.A., Pierson C.R. Metabolic alterations in experimental models // In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. — Germany, Stuttgart: Thieme, 2002. — P. 97–103.

Sima A.A., Zhang W. et al. C-peptide prevents and improves chronic type I diabetic neuropathy in the BB/Wor-rat // *Diabetologia*. — 2001. — V. 44. — P. 889–897.

Spruce M.C., Potter D.V. et al. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review // *Diabetic Medicine*. — 2003. — V. 20 (2). — P. 88–99.

Srinivasan S., Stevens M. et al. Diabetic peripheral neuropathy evidence for apoptosis and associated mitochondrial dysfunction // *Diabetes*. — 2000. — V. 49. — P. 1932–1938.

Tesfaye S., Chaturvedi N. et al. Cardiovascular risk factors predict the development of diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes*. — 2000. — V. 49 (Suppl. 1). — P. 34.

Tesfaye S., Stevens L. et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complication Study // *Diabetologia*. — 1996. — V. 39. — P. 1377–1384.

The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of diabetic neuropathy // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — V. 122. — P. 561–568.

Thomas P.K. Classification of the diabetic neuropathies // In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. — Germany, Stuttgart: Thieme, 2002. — P. 175.

Thomas P.K. Mechanisms of neuropathic pain // In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. — Germany, Stuttgart: Thieme, 2002. — P. 208.

Thomas P.K. Painful diabetic neuropathy: mechanisms and treatment // *Diabetes Nutr. Metab.* — 1994. — V. 7. — P. 359–368.

Tom M.I., Richardson J.C. Hypoglycemia from islet cell tumor of pancreas with amyotrophy and cerebrospinal nerve cell changes // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1991. — V. 10. — P. 57–66.

Tomlinson D.R., Fernyhough P. Neurotrophism in diabetic neuropathy // In: *Frontiers in animal diabetes research. Chronic complications in diabetes* / Ed. A.A. Sima. — Amsterdam: Harwood Academic, 2000. — P. 167–182.

Vague P., Dufayet D. et al. Association of diabetic neuropathy with Na/K-ATPase gene polymorphism // *Diabetologia*. — 1997. — V. 40. — P. 506–511.

Van Dam P.S., Van Asbeck B.S. et al. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications // *Diabetes Metab. Rev.* — 1995. — V. 11. — P. 181–192.

Vlassara H., Brownlee M. et al. Excessive non-enzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system components in diabetic rats // *Diabetes*. — 1983. — V. 32. — P. 670–674.

Weimbs T., Stoffel W. Topology of CNS myelin proteolipid protein: evidence for the nonenzymatic glycosylation of extracytoplasmic domains in normal and diabetic animals // *Biochemistry*. — 1994. — V. 33. — P. 10408–10415.

Whitworth I.H., Terenghi G. *et al.* Targeted delivery of nerve growth factor via fibronectin conduits assists nerve regeneration in control and diabetic rats // *Europ. J. Neurosci.* — 1995. — V. 7. — P. 2220–2225.

Yagihashi S. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy // *Diabetes/Metabolism Reviews.* — 1995. — V. 3. — P. 193–225.

Yagihashi S. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy // *Diab. Netab. Rev.* — 1995. — V. 11. — P. 193–225.

Yagihashi S., Kamijo M. *et al.* Reduced myelinated fiber size correlates with loss of axonal neurofilaments in peripheral nerve of chronically streptozotocin diabetic rats // *Amer. J. Pathol.* — 1990. — V. 51. — P. 695–702.

Young M.J., Breddy J.L. *et al.* The prediction of diabetic foot ulceration using vibration perception thresholds. A prospective study // *Diabetes Care.* — 1994. — V. 17. — P. 557–560.

Ziegler D. Treatment of neuropathic pain // In: *Textbook of Diabetic Neuropathy.* — Germany, Stuttgart: Thieme, 2002. — P. 211–224.

Ziegler D., Gurieva I. *et al.* Treatment of Symptomatic Polyneuropathy With Actovegin in Type 2 Diabetic Patients // *Diabetes Care.* — 2009. — V. 32 (8). — P. 1479–1484.

ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ (БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА—БАЗЕДОВА)

Н.А. Петунина

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) считается одним из самых распространенных заболеваний щитовидной железы: в экономически развитых странах этим заболеванием страдают от 1 до 2% населения. Соотношение больных женщин к мужчинам составляет 7:1. Заболевание может возникнуть в любом возрасте, но пик заболеваемости отмечается в возрасте от 20 до 40 лет. В 80–85% случаев синдром тиреотоксикоза обусловлен именно ДТЗ. Среди больных с синдромом тиреотоксикоза лица старше 65 лет составляют 15%. Скрининг «здоровой» популяции в возрасте старше 60 лет, проведенный в рамках Фрамингемского исследования, выявил наличие синдрома тиреотоксикоза у 2,3% мужчин и 5,9% женщин. Эпидемиология синдрома тиреотоксикоза по результатам различных исследований представлена в табл. 4.1.

Патогенез. ДТЗ (болезнь Грейвса—Базедова) относится к органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям, для которых характерны лимфоцитарная инфильтрация щитовидной железы, активирование иммунной системы, что сопровождается наличием в центральном кровообращении активированных Т-лимфоцитов и специфических аутоантител. Хорошо известно, что у этих больных могут быть обнаружены антитела, направленные против нескольких определенных антигенов, включая рецептор тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоглобулин и тиреопероксидазу.

Таблица 4.1

Эпидемиология тиреотоксикоза

Исследование	Результат
Викгемское исследование (Whickham survey) поперечное (cross-sectional study, одномоментное)	Распространенность манифестного тиреотоксикоза в группе взрослых женщин — 2% (в 10 раз чаще, чем у мужчин). Распространенность субклинического тиреотоксикоза у взрослых людей, по данным исследования, — у 2–3% всей когорты
Фрамингемское кардиологическое исследование (Framingham Heart Study) — 2575 пациентов в возрасте 60 лет	Подавленный уровень ТТГ — у 3,9% больных (половина из них принимала препараты тиреоидных гормонов). Манифестный тиреотоксикоз в 0,2% случаев
Колорадское исследование	Субклинический тиреотоксикоз — у 2,1% всех взрослых, но в 20% случаев у принимавших препараты тиреоидных гормонов
Третье национальное исследование в США (Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III)	Манифестный тиреотоксикоз — у 0,5%. Субклинический тиреотоксикоз — в 0,8% взрослой популяции

До настоящего времени обсуждается патогенетическая значимость различных дополнительных факторов развития ДТЗ, таких как генетическая предрасположенность, патологическая экспрессия антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости на поверхности тиреоцитов, количественная и функциональная неполноценность Т-супрессоров, а также влияние факторов окружающей среды (уровень потребления йода, вирусная или бактериальная инфекция, стресс).

За последние 15–20 лет достаточно подробно исследовались наследственные факторы развития ДТЗ, в частности связь заболевания с определенными антигенами системы гистосовместимости (HLA). Рядом исследователей было показано большее распространение антигена HLA B8 среди больных ДТЗ по сравнению со здоровыми людьми.

Определение антигенов системы HLA имеет и определенное прогностическое значение: у больных с рецидивами ДТЗ после консервативного лечения чаще встречаются антигены HLA B8 и HLA DW3. Вторым, и на сегодняшний день последним геном, полиморфизм которого ассоциирован с ДТЗ, является CTLA-4 (антиген 4 поверхностных цитотоксических Т-лимфоцитов), кодирующий ключевую регуляторную молекулу на поверхности Т-лимфоцитов, функция которой заключается в завершении иммунного ответа. По-видимому, генетический аппарат кодирует тип иммунного ответа, но не является единственным фактором, определяющим как предрасположенность к ДТЗ, так и прогноз заболевания.

Международный консорциум по генетике заболеваний щитовидной железы, который к настоящему времени заканчивает анализ более чем 700 пар sibсов с аутоиммунными тиреопатиями, не подтвердил значимость связи ни одного из описанных ранее локусов с развитием ДТЗ. В связи с этим пока сделан неутешительный вывод о том, что генетическая предрасположенность, действительно, играет большую роль в развитии ДТЗ, но речь при этом идет о множественном наследовании, при котором каждый фактор оказывает незначительный вклад в общую сумму, в связи с чем его крайне сложно идентифицировать. На сегодняшний день более значимыми представляются локусы HLA-DR и CTLA-4.

В результате взаимодействия внутренних и внешних факторов происходит активирование клеток иммунной системы, включая образование В-лимфоцитами антител к рецептору ТТГ. Эти антитела взаимодействуют с рецепторами к ТТГ и, имитируя действие естественного ТТГ, усиливают синтез и секрецию тиреоидных гормонов с последующим развитием клинической картины тиреотоксикоза.

Диагностика. Целесообразно сформулировать пять вопросов, на которые следует ответить прежде, чем начать лечение больного тиреотоксикозом.

1. Верен ли диагноз тиреотоксикоза?
2. Какова причина тиреотоксикоза?
3. Какова степень тяжести тиреотоксикоза?
4. Какие дополнительные факторы могут повлиять на выбор терапии?
5. Каково мнение пациента в отношении метода лечения его заболевания?

Вопрос 1. Верен ли диагноз тиреотоксикоза?

Диагноз тиреотоксикоза при клинически выраженной картине заболевания достаточно прост. Основными клиническими симптомами тиреотоксикоза считаются:

- возбудимость, раздражительность;
- тахикардия, аритмия;
- артериальная гипертония;
- плохая переносимость тепла;
- тремор рук и тела;
- потеря массы тела;
- повышение аппетита;
- частый жидкий стул, диарея;
- повышенная усталость, мышечная слабость;
- увеличение щитовидной железы;
- влажная, теплая кожа, повышенная потливость;
- менструальные расстройства, бесплодие;
- нарушение концентрации внимания, бессонница;
- глазные симптомы тиреотоксикоза;
- периодический паралич.

Клинические симптомы тиреотоксикоза включают поражение сердечно-сосудистой системы, проявляющееся постоянной синусовой тахикардией. При тяжелой форме заболевания отмечаются постоянная мерцательная аритмия либо ее пароксизмы на фоне синусовой тахикардии или нормального синусового ритма, нарушение гемодинамики в виде высокого пульсового давления, в финале — недостаточность кровообращения вследствие развития дисгормональной миокардиодистрофии.

Поражение центральной и периферической нервной системы проявляется расстройствами сна, повышенной возбудимостью, плаксивостью, тремором пальцев вытянутых рук и всего тела, повышением сухожильных рефлексов. В тяжелых случаях может развиться тиреотоксический психоз.

Поражение ЖКТ характеризуется гипермоторикой с неустойчивым частым жидким стулом, нарушением функции печени, в тяжелых случаях вплоть до развития тиреотоксического гепатоза. Гиперметаболизм проявляется похуданием на фоне повышенного аппетита, мышечной слабостью, остеопорозом, субфебрильной температурой тела. Характерен синдром эктодермальных нарушений с ломкостью ногтей, выпадением волос.

Поражение других желез внутренней секреции может проявляться развитием относительной надпочечниковой недостаточности, дисфункцией яичников с нарушением менструального цикла, вплоть до аменореи, нарушением толерантности к углеводам, в результате которого может развиваться вторичный сахарный диабет.

Отмечено, что до 25% пожилых больных с тиреотоксикозом имеют стертую клиническую симптоматику. Зачастую у лиц пожилого и старческого возраста на первый план выходит кардиальная симптоматика при отсутствии других внешних проявлений заболевания. В этой возрастной группе у 20% больных заболевание манифестирует впервые возникшим пароксизмом мерцания предсердий.

Неэффективность антиаритмической терапии у пожилых должна нацеливать врачей на исключение у них тиреотоксикоза как причины расстройства сердечного ритма. Если такое предположение подтвердится, достичь положительного результата можно только на фоне компенсации тиреотоксикоза, сочетая антиаритмические средства с тиреостатиками (30–60 мг/сут метимазола 4–6 нед. на начальном этапе). Тирозол, выпускаемый в дозе 10 мг, повышает приверженность терапии у пожилых, уменьшая количество таблеток на прием.

Если у молодых пациентов в подавляющем большинстве случаев при наличии тиреотоксикоза выявляется зоб, то у пожилых больных этот признак наблюдается в 60% случаев, а у лиц старческого возраста — только в 14% случаев. В старшей возрастной группе преобладают узловые формы зоба. Офтальмопатия крайне редко встречается у гериатрических пациентов. Более детально эти данные представлены в табл. 4.2–4.4.

Также наблюдаются случаи, когда у пожилых пациентов начальные кардиальные проявления тиреотоксикоза ограничиваются только одной тахикардией. В этой группе больных другие классические признаки тиреотоксикоза не отмечаются, возможно, вследствие родственных изменений в адренергической активности по мере старения. При появлении мерцательной аритмии не исключается тот факт, когда к кардиальным симптомам присоединяются другие подобные проявления, вплоть до развития одышки, периферических отеков, обусловленных сердечной недостаточностью.

Таблица 4.2

**Жалобы больных различных возрастных групп,
имеющих тиреотоксикоз**

Жалобы, %	Возраст, лет		
	40 (5-73)	68,6 (60-82)	81,5 (75-95)
Снижение массы тела	85	35	44
Слабость	89	42	36
Головокружение	–	–	20
Нервозность	99	38	20
Нет жалоб	–	–	8
Потеря памяти	–	–	8
Дисфагия, увеличение объема шеи	–	11	8
Нарушение толерантности к жаре	89	63	4

Таблица 4.3

**Клинические симптомы, обнаруженные у больных
при обследовании**

Симптомы, %	Возраст, лет		
	40 (5-73)	68,6 (60-82)	81,5 (75-95)
Пульс > 100	100	58	28
Мерцательная аритмия	10	39	32
Мерцательная аритмия впервые возникшая	–	–	20
Симптом Грефе	71	35	12
Бархатистость кожи	97	89	40
Тремор	97	89	36
Миопатия	–	39	8
Повышение рефлексов	–	26	24
Гинекомастия	10	1	1
Бессимптомное течение	–	–	8

Больные тиреотоксикозом могут иметь боли в груди, подобные стенокардии, возможно, вследствие коронарораспазма или дисбаланса между потреблением кислорода и потребностью в нем миокар-

Изменения щитовидной железы, обнаруженные у больных при обследовании

Симптомы, %	Возраст, лет		
	40 (5-73)	68,6 (60-82)	81,5 (75-95)
Не пальпируется или нормальная	–	37	68
Диффузное увеличение	100	22	12
Многоузловой зоб	–	20	12
Солитарный узел	–	21	8

да в условиях усиленной работы. Симптомы стенокардии обычно пропадают после компенсации тиреотоксикоза. У пациентов старшей возрастной группы наличие тиреотоксикоза может послужить пусковым механизмом к манифестации скрытой ишемической болезни сердца или вызвать различную степень гипертрофии левого желудочка. У некоторых пациентов могут развиваться нарушение функции сердца и дилатация левого желудочка.

При обследовании выявляется тахикардия в сочетании с высоким пульсовым давлением с увеличенным систолическим и сниженным диастолическим давлением. Однако в большей степени цифры АД могут быть повышены у пожилых пациентов за счет снижения эластичности сосудистой стенки. У лиц молодого возраста значение АД, как правило, нормальное. Аускультация может выявить систолический шум, вызванный повышением кровотока через аортальный тракт, а также систолический шум вследствие регургитации через митральный клапан, усиливающийся при наличии пролапса, дилатации левого желудочка или поражениях аппарата сосочковых мышц. Иногда можно выслушать шум трения перикарда во втором межреберье слева, который возникает за счет контакта между плевральной и перикардиальной поверхностями во время цикла сокращения.

Отеки нижних конечностей или наличие выпота в плевральной полости свидетельствуют о задержке жидкости и повышении содержания Na^+ вследствие сердечной недостаточности или почечно-обусловленных нарушений ионного баланса. Редко знака-

ми развившейся сердечной недостаточности может быть наличие третьего тона и пароксизмального ночного диспноэ.

ЭКГ-исследование в большинстве случаев демонстрирует наличие синусовой тахикардии. В 10–15% случаев у больных регистрируются мерцание или трепетание предсердий, это осложнение наиболее часто наблюдается у пожилых пациентов. Частота сокращения желудочков при мерцательной аритмии зачастую повышена вследствие улучшения проводимости в атриовентрикулярном узле. Большинство пациентов с мерцательной аритмией имели нарушение ритма в течение 4–8 нед. до установления диагноза тиреотоксикоза. В случае отсутствия причин хронизации синусовый ритм восстанавливается самостоятельно через 8–12 нед. после наступления эутиреоидного состояния у большинства больных. У пожилых пациентов, имевших в анамнезе мерцательную аритмию или другие заболевания сердца, вероятность спонтанного восстановления синусового ритма ниже. Наличие анатомических изменений митрального клапана или левого предсердия также позволяет предположить, что нормализация ритма сердца после нормализации уровня трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) может не наступить.

При общем обзоре причин мерцательной аритмии 5% из них приходится на явный или субклинический тиреотоксикоз.

Развитие мерцательной аритмии — это потенциальная угроза развития тромбоэмболии и инсультов. Хотя повышение уровня эмболий не отмечено, их появление наиболее вероятно у пожилых пациентов с параллельно существующим заболеванием сердца. Трепетание предсердий и другие суправентрикулярные тахиаритмии (включая пароксизмальную предсердную тахикардию) относятся к редким нарушениям ритма для тиреотоксикоза. Фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия практически не встречаются.

Неспецифические изменения ЭКГ, наблюдаемые у пациентов с тиреотоксикозом, как правило, проявляются в сокращении интервала PR за счет повышения проводимости в AV -узле и подъемах сегмента ST у больных с болями в сердце, сходными со стенокардией.

Неинвазивные диагностические методы исследования сердца, включающие радиоизотопную ангиографию для измерения фракции выброса левого желудочка и доплеровскую эхокардиографию для определения систолических и диастолических параметров, показали, что все аспекты сократимости левого желудочка повыше-

ны у пациентов с тиреотоксикозом при сравнении с контрольной группой и пациентами после терапии. Эти же показатели применимы также у пациентов с субклиническим тиреотоксикозом.

Таким образом, эффекты тиреоидных гормонов на сердце заключаются в повышении сократимости миокарда и показателей сердечного выброса и минутного объема. Длительное же воздействие тиреоидных гормонов приводит к гипертрофии миокарда. Изучение последнего в других клинических ситуациях, включающих поражения клапанного аппарата и гипертензии, позволяют предположить, что гипертрофия миокарда — это патофизиологический ответ, не являющийся обязательным следствием развития тиреотоксикоза, особенно на ранних стадиях, при которых систолическая и диастолическая функции повышены. Длительное течение болезни может привести к нарушению сердечной сократимости.

Сердечная недостаточность наблюдается у 15–25% больных с токсическим зобом. Большинство авторов отмечают, что данное осложнение чаще отмечается у пожилых пациентов и в отсутствии мерцательной аритмии считается редкостью, что в свете изменений сердечной гемодинамики становится неожиданным результатом и поднимает два основных вопроса — либо это явная тиреотоксическая кардиомиопатия, либо какие-то другие факторы должны объяснить наличие сердечной недостаточности в отсутствии сопутствующей сердечной патологии.

В большом количестве клинических исследований у лиц с длительно существующим тиреотоксикозом, осложненным сердечной недостаточностью, отмечается превалирование групп пациентов пожилого возраста с риском развития сердечной патологии, предшествующей гипертензией, заболеваниями клапанного аппарата. У этой категории больных, как правило, существует сократительная дисфункция сердца, отмечающаяся при физической нагрузке и повышении потребности миокарда в кислороде, что характерно и для проявлений тиреотоксикоза. Большой риск развития сердечной недостаточности имеют также пожилые пациенты с мерцательной аритмией.

При отсутствии всех перечисленных сопутствующих сердечных заболеваний, как отмечено выше, развитие сердечной недостаточности встречается редко. Эта группа больных может не иметь типичных проявлений тиреотоксикоза, за исключением снижения

массы тела и наличия быстрой утомляемости, что должно настоятельно лечить врача в отношении заболеваний щитовидной железы. При анализе групп пациентов с тиреотоксикозом и сопутствующей сердечной недостаточностью и без нее отмечено, что сердечная недостаточность развивается у пациентов либо с повышенным системным сосудистым сопротивлением, либо у тех больных, у которых системное сосудистое сопротивление в ответ на нагрузку неадекватно возрастает.

Пациенты с субклиническим тиреотоксикозом также могут иметь тахикардию и клинически нераспознанные эпизоды мерцательной аритмии, которые спонтанно прекращаются. Это понятие было сформулировано в последнее время (сниженный уровень ТТГ при нормальном T_4). У пожилых пациентов с субклиническим тиреотоксикозом риск развития постоянной формы мерцательной аритмии в 3 раза больше, чем у молодых пациентов. Серьезной проблемой становится решение вопроса о целесообразности лечения субклинического тиреотоксикоза. Реальным поводом для беспокойства считается связь между риском фибрилляции предсердий и субклиническим тиреотоксикозом, а также риск развития остеопороза (рис. 4.1). Однако целесообразность специфического лечения в этом случае требует пристального обдумывания, тем более что в рандомизированных испытаниях этот вопрос не изучался.

Диагноз тиреотоксикоза устанавливается на основании данных клинического, лабораторного и инструментального исследований.

Особое значение для подтверждения диагноза тиреотоксикоза имеют лабораторные тесты. Ключевыми гормональными маркерами при диагностике заболеваний щитовидной железы считаются ТТГ и свободный тироксин (св. T_4), определяемые так называемыми чувствительными методами (например, системы «Амерлайт», «Дельфия» и др.). К особенностям этих систем относится то, что они способны достоверно оценивать очень низкие (менее 0,2 мМЕ/л) концентрации ТТГ в крови.

При ДТЗ уровень ТТГ снижен менее 0,2 мМЕ/л или вовсе не определяется (подавлен). При повышении уровня св. T_4 диагностируется манифестная форма тиреотоксикоза. Если уровень св. T_4 находится в пределах нормы, то показано определение общего либо св. T_3 для диагностики T_3 тиреотоксикоза. Определение ТТГ более старым радиоиммунным методом не позволяет досто-

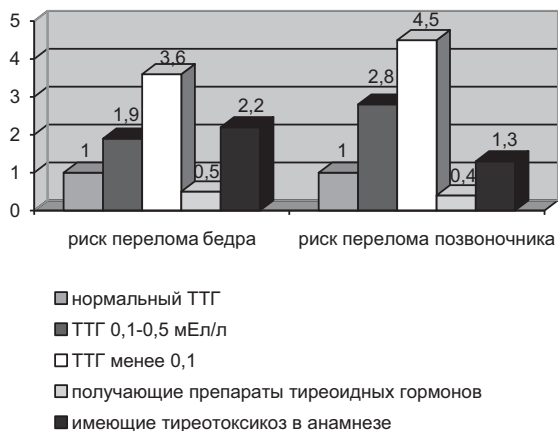


Рис. 4.1. Сниженный уровень ТТГ — фактор риска перелома бедра и позвонков у женщин постменопаузального возраста (по D.C. Bauer и соавт., 2001)

верно оценить функциональное состояние щитовидной железы. Поэтому, если нет возможности определить ТТГ надежным чувствительным методом, целесообразно рекомендовать определение общего тироксина (oT_4) и св. T_4 , в случае необходимости — общего трийодтиронина (oT_3) и св. T_3 .

Диагностика синдрома тиреотоксикоза

В основные методы обследования при диагностике синдрома тиреотоксикоза включают:

- семейный анамнез (наличие аутоиммунной патологии щитовидной железы среди родственников);
- историю заболевания;
- физикальное обследование: определение веса, роста и АД, частоты и ритмичности пульса, исследование кожных покровов, лимфатических узлов, нервно-мышечной системы, сердечно-сосудистой системы;
- осмотр и пальпация щитовидной железы: определение размеров железы, наличия пальпируемых узлов;
- офтальмологическое обследование (наличие экзофтальма, состояние глазного дна);
- УЗИ щитовидной железы;
- определение базального уровня ТТГ, св. T_4 или oT_4 .

Таблица 4.5

Наиболее частые причины подавленного уровня ТТГ в крови

Причины	Комментарий
Заболевания	Тяжелые соматические заболевания Центральный гипотиреоз
Автономная функция	Токсическая аденома Многоузловой токсический зоб Диффузная автономия
Высокий уровень ХГЧ	I триместр беременности Токсикоз беременных Беременность с пузырным заносом Хорионкарцинома
После лечения ДТЗ, безболевого или послеродового тиреоидита	
Лекарственные средства	Прием высоких доз T_4 Лечение глюкокортикоидами Прием бромкриптина

К дополнительным методам (по специальным показаниям) относятся:

- изотопная сцинтиграфия;
- тонкоигольная пункционная биопсия;
- определение антител к ткани щитовидной железы;
- тест с тиреотропин-рилизинг-гормоном.

Следует предостеречь от переоценки значимости лабораторных тестов для диагностики тиреотоксикоза. Никогда не следует начинать терапию препаратами тиреостатиков только на основании аномального уровня тиреоидных гормонов при сомнительности клинического диагноза. На уровень гормонов в крови могут значительно повлиять изменения в связывании их с протеинами плазмы на фоне беременности, под влиянием некоторых медикаментов, при тяжелых нетиреоидных заболеваниях и т.д. Особенно это касается уровня oT_4 и oT_3 . Наиболее частые причины подавленного уровня ТТГ в крови приведены в табл. 4.5.

Вопрос 2. Какова причина тиреотоксикоза?

Зачастую провести дифференциальный диагноз синдрома тиреотоксикоза можно на основании клинических данных. Ранее при использовании в диагностических целях теста захвата ^{131}I заболевания, сопровождающиеся синдромом тиреотоксикоза,

разделялись на две группы. Первая группа — заболевания, протекающие с увеличением поглощения ^{131}I , что свидетельствует о повышении продукции тиреоидных гормонов в щитовидной железе. В эту группу входят ДТЗ, тиреотоксическая аденома, многоузловой и узловой токсический зоб, ТТГ-секретирующая аденома гипофиза, трофобластическая болезнь. Вторая группа заболеваний, сопровождающихся снижением поглощения радиоактивного йода, включает подострый тиреоидит, экзогенный прием тиреоидных гормонов, эктопическую продукцию тиреоидных гормонов, йод-индуцированный гипертиреоз.

Для заболеваний первой группы показаны консервативная терапия тиреостатическими препаратами или радикальная терапия с помощью ^{131}I , или оперативное лечение. Для заболеваний второй группы, при которых тиреотоксикоз связан главным образом с разрушением тиреоидной паренхимы и высвобождением ранее сформированных гормонов или экстратиреоидной их продукцией, специальной терапии тиреостатиками, как правило, не назначают.

В настоящее время тест поглощения радиоактивного йода при дифференциальной диагностике ДТЗ практически не применяется. Его заменили более информативные методы.

На практике наиболее частыми причинами тиреотоксикоза считаются ДТЗ и тиреоидная автономия (узловой токсический зоб). Иными словами, врач должен дать ответ на вопрос: является ли гипертиреоз иммуногенным (аутоиммунным) или причиной его становится автономная (не связанная с действием тиреоидстимулирующих антител и регулируемыми эффектами ТТГ) продукция гормонов щитовидной железы. Этот подход отражен в алгоритме диагностики тиреотоксикоза, приведенном на рис. 4.2.

Известно, что эндокринная офтальмопатия не относится к симптому тиреотоксикоза, а представляет собой самостоятельное аутоиммунное заболевание, которое часто сочетается с ДТЗ. Поэтому наличие признаков офтальмопатии считается надежным указателем на иммунную природу гипертиреоза.

Что касается клинической картины заболевания, то до настоящего времени нет полного консенсуса о том, относятся ли гипертиреоз, офтальмопатия и претибиальная микседема составляющими одного заболевания, т.е. ДТЗ или это различные по своей природе



Рис. 4.2. Алгоритм диагностики тиреотоксикоза
(no K. Mann, B. Salier, R. Hormann, 1991)

аутоиммунные заболевания, которые могут встречаться как в виде самостоятельных нозологических болезней, так и в виде сочетающихся у одного и того же больного двух или всех трех аутоиммунных процессов. Если гипертиреоз становится обязательным проявлением ДТЗ, то офтальмопатия отмечается у 50% больных, а претибиальная микседема — лишь у 1% больных.

Как правило, офтальмопатия манифестирует через несколько месяцев после начала ДТЗ. При использовании высокочувствительных визуализирующих методов состояния орбиты отек ретробульбарной клетчатки (РБК), глазодвигательных мышц выявлен у 90% больных с ДТЗ, даже при отсутствии клинических проявлений.

Имеется предположение, что мультиорганный характер поражения тканей при ДТЗ обуславливается перекрестным взаимодействием антител к рецептору ТТГ с изоформами рецептора ТТГ или его белковыми фрагментами, экспрессирующимися в фибробластах кожи и РБК. Другим надежным маркером считаются анти-тиреоидные антитела, особенно факт наличия или отсутствия антител к рецептору ТТГ в тиреоцитах. Их наличие подтверждает иммуногенную природу гипертиреоза.

В отечественной практике определение антител (особенно к рецептору ТТГ, в том числе тиреостимулирующих антител b — TSAb) используют нечасто. Однако оценка клинического значения определения антител к рецептору ТТГ противоречива. Считают, что определение уровня TSAb может иметь клиническую ценность при постановке диагноза «ДТЗ», вынесении прогноза этого заболевания и оценке риска возникновения неонатального тиреотоксикоза.

Первая из этих областей — диагностическая польза — очевидным образом ограничена. Хотя, казалось бы, результат анализа у всех пациентов с тиреотоксикозом, обусловленным ДТЗ, должен быть положительным, клинические критерии и широко используемые тесты на статус щитовидной железы делают анализ на TSAb зачастую ненужным для диагностической оценки. Даже в случае эутиреоидных пациентов с офтальмопатией, у которых изыскиваются доказательства нарушения функции щитовидной железы, процедуры орбитальной визуализации и тестирование функции щитовидной железы дают больше информации, нежели анализ на тиреостимулирующие антитела.

Второй аспект — прогностическая польза. У пациентов с ДТЗ, проходящих курс терапии анти tireоидными препаратами, присутствие TSAb служит мощным фактором, предсказывающим рецидив болезни после прекращения приема препарата. Этот тест мог бы стать существенным вкладом в лечение пациента, но еще большее значение имеют выводы, основанные на результатах, полученных в ходе главным образом ретроспективного обследования пациентов с ДТЗ, получавших либо анти tireоидные препараты, либо деструктивную терапию (операция или радиоактивный йод). У пациентов, имевших высокий уровень TSAb на момент постановки диагноза, как правило, наблюдалось устойчивое присутствие TSAb независимо от типа терапии.

Подобные результаты позволяют предполагать, что у пациентов с изначально высокими титрами TSAb разумнее сразу прибегать к радикальным методам лечения. К сожалению, как считает P.R. Larsen (1998), у больных с низким титром этот тест не имеет прогностического значения. A.P. Weetman (1996) в обзоре, посвященном болезни Грейвса, также указывает на тот факт, что тиреостимулирующие антитела не могут быть единственным

прогностическим фактором, вероятно, ситуация улучшится при появлении моноклональных антител к рецептору ТТГ. Трансплацентарный переход TSAb был признан возможной причиной неонатального тиреотоксикоза более 30 лет назад. Это предположение было подтверждено с помощью множества различных анализов на TSAb. Представляется очевидным, что высокий материнский титр TSAb в III триместре беременности точно предсказывает неонатальный тиреотоксикоз.

Вместе с тем диагностике ДТЗ весьма способствует УЗИ щитовидной железы, при котором определяется диффузное снижение эхогенности ткани железы. Надежность и чувствительность этого метода весьма высоки. Следует, однако, предостеречь от необоснованной постановки диагноза только на основании данных УЗИ.

Вопрос 3. Какова степень тяжести тиреотоксикоза?

Выбор терапии часто основывается на степени выраженности тиреотоксикоза. При этом оценка тяжести этого синдрома в большей степени базируется на клинических признаках, чем биохимических. Критериями оценки тяжести тиреотоксикоза считаются частота сердечных сокращений (ЧСС), степень потери массы тела, наличие осложнений (тиреотоксическое сердце, миопатия и др.). В нашей стране принято оценивать тяжесть тиреотоксикоза в соответствии с рекомендациями В.Г. Баранова.

Под легкой формой тиреотоксикоза понимают случаи, при которых ЧСС у пациента не превышает 80–100 уд./мин, снижение массы тела не более 10–15% от исходного. При тиреотоксикозе средней тяжести ЧСС находится в пределах 100–120 уд./мин, степень потери массы тела от 15 до 30% от исходной. Для тяжелого тиреотоксикоза характерна ЧСС > 120 уд./мин, потеря массы тела более 30% от исходной либо имеют место осложнения тиреотоксикоза (тиреотоксическое сердце, психоз, гепатоз, вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный сахарный диабет).

В зарубежной литературе такое разделение не используется. Современная классификация синдрома тиреотоксикоза подразумевает выделение субклинической формы и манифестной, в которой выделяют неосложненный и осложненный варианты. Некоторые отечественные авторы также не видят необходимости в выделении степеней тяжести тиреотоксикоза.

Вопрос 4. Какие дополнительные факторы могут повлиять на выбор терапии?

К данным факторам относятся зоб больших размеров и загрудинной локализации, симптомы сдавления зобом окружающих органов, рецидивы тиреотоксикоза после медикаментозной терапии или хирургического лечения, беременность, наличие побочных эффектов от предшествующей медикаментозной терапии. Все эти факторы могут изменять план лечения пациента и определять более активную тактику, например хирургическое лечение или лечение с использованием радиоактивного йода.

Вопрос 5. Каково мнение пациента в отношении метода лечения его заболевания?

Больной должен быть проинформирован обо всех существующих методах лечения ДТЗ. Для того чтобы выбор пациента не был неудачен для него, необходимо ознакомить его с данными о том, что может повлиять на тяжесть и исходы заболевания. Например, в ряде случаев проведение длительной медикаментозной терапии неэффективно с момента диагностики ДТЗ. В этом случае необходимо убедить больного в целесообразности хирургического лечения или терапии радиоактивным йодом. Окончательное решение должно оставаться за пациентом. Врач же должен помочь сделать правильный выбор.

Лечение. Целью лечения ДТЗ: купирование клинических проявлений тиреотоксикоза и нормализация лабораторных показателей уровня тиреоидных гормонов в крови, а также достижение иммунологической ремиссии заболевания.

В распоряжении врачей имеется три вида лечения:

- консервативное лечение;
- хирургическое лечение;
- терапия радиоактивным йодом.

Консервативная терапия. Тиреостатическая терапия может быть использована в качестве самостоятельного вида лечения или как вариант подготовки к лечению ^{131}I или к хирургическому лечению.

Тиреостатическим эффектом обладают следующие препараты:

- соединения йода;
- перхлорат калия;
- карбонат лития;
- производные имидазола (мерказолил, карбимазол, метизол, метимазол), производные тиоурацила (пропилтиоурацил, пропицил).

Соединения йода. Йодиды считаются первыми лекарственными веществами, которые стали использовать для лечения тиреотоксикоза много десятков лет назад.

В настоящее время установлено, что дозы йодидов более чем 0,1 мг/кг массы тела угнетают по принципу ультракороткой обратной связи внутритиреоидный транспорт йода и биосинтез тиронинов, а также снижают скорость высвобождения тиреоидных гормонов из щитовидной железы. Это сопровождается быстрым снижением уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Однако по достижении терапевтического эффекта, который сохраняется в течение 10–14 дней, в дальнейшем, несмотря на продолжение приема йодидов, щитовидная железа «ускользает» из-под блокады биосинтеза тиреоидных гормонов, поэтому препараты йода не используют в качестве самостоятельного средства терапии в течение длительного времени.

Итак, на сегодняшний день йодиды применяются для предоперационной подготовки больных с ДТЗ, а также в комплексе с другими препаратами для лечения тиреотоксического криза.

Для лечения чаще всего используется раствор Люголя по 3–5 капель 3 р/день или насыщенный раствор йодида калия по 1 капле 3 р/день. В случае развития тиреотоксического криза вводят внутривенно капельно стерильный 10% раствор йодида натрия в дозе 10 мл на 1000 мл раствора 5% глюкозы. На протяжении первых суток внутривенное введение йодида натрия повторяют через каждые 8 ч. Если больной находится в сознании, то терапию йодидами можно осуществлять посредством раствора Люголя *per os* по 20 капель через каждые 6 ч.

Перхлорат калия. Механизм действия этого препарата основан на конкурентной замене йода на перхлорат. В настоящее время перхлорат калия практически не используется для лечения ДТЗ. В литературе имеются сведения об эффективности его использования в лечении йод-индуцированного тиреотоксикоза.

Карбонат лития. Препараты лития в виде карбоната лития в суточной дозе 900–1800 мг иногда используют для лечения ДТЗ. Наш собственный опыт свидетельствует об эффективности препарата лишь у пациентов с относительно легкой формой заболевания. У больных с выраженным тиреотоксикозом через 3–4 мес. лечения щитовидная железа «ускользала» из-под блокирующего влияния карбоната лития, отмечался рецидив заболевания.

На наш взгляд, показания к использованию карбоната лития в лечении ДТЗ весьма ограничены и исчерпываются легкой формой заболевания, а также предоперационной подготовкой при невозможности применения производных имидазола и препаратов йода вследствие осложнений (аллергия, лейкопения и т.д.).

Производные имидазола и тиоурацила. Данные препараты считаются основными средствами консервативной терапии. К препаратам данной группы относятся мерказолил, карбимазол, метизол, тирозол, пропилтиоурацил. Их действие заключается в угнетении синтеза тиреоидных гормонов путем непосредственного тормозящего влияния на фазу органификации и конденсации биосинтеза гормонов, т.е. торможение реакций, катализируемых тиреоидной пероксидазой. Пропилтиоурацил также снижает активность 5'-дейодиназы типа I и тем самым — продукцию T_3 .

В табл. 4.6 представлены показатели тионамидов, особенности клинической фармакологии которых служат основанием для того, что большинство специалистов считают пропилтиоурацил препаратом выбора для лечения тиреотоксикоза у беременных и кормящих женщин. Однако несмотря на теоретические преимущества пропилтиоурацила, во всех остальных случаях (исключая беременность и лактацию) гораздо чаще используется метимазол.

В медикаментозном лечении ДТЗ препаратами тионамидов выделяют две основные фазы.

Цель первой фазы лечения заключается в достижении эутиреоидного состояния. Препараты мерказолил или метимазол назначают в суточной дозе 30–60 мг, а пропилтиоурацил — 400–600 мг/сут. Суточную дозу препаратов желательно разделить на три приема, однако при необходимости возможен и однократный прием всей дозы тиреостатиков. Как правило, эта фаза лечения продолжается 3–6 нед. (в зависимости от степени выраженности клинических проявлений заболевания и концентрации тиреоидных гормонов крови, а также используемой дозы тиреостатиков).

После достижения клинического эутиреоза и нормализации уровня тиреоидных гормонов в крови наступает следующая, вторая, фаза лечения поддержания эутиреоидного состояния. Дозу мерказолила постепенно (в течение 2–4 нед.) снижают до поддерживающей (обычно 5–10 мг/сут), а пропилтиоурацила — до 50–100 мг/сут. С целью предотвращения рецидивов тиреотоксикоза

Клиническая фармакология тионамидов

Показатели	Метимазол	Пропилтиоурацил
Относительная терапевтическая эффективность	10–50	1
Путь введения	<i>per os</i>	<i>per os</i>
Абсорбция	Полная	Полная
Связывание с белками крови	Незначительное	75%
Время полувыведения из крови	4–6 ч	1–2 ч
Длительность действия	Более суток	12–24 ч
Трансплацентарный барьер	Низкий	Очень низкий
Концентрация в грудном молоке	Низкая	Очень низкая

эти поддерживающие дозы препаратов рекомендовано применять в течение 1–1,5 лет без перерыва.

Представленная тактика назначения тиреостатиков в целом применяется большинством эндокринологов во всех странах мира. Вместе с тем существуют различия в подходах к отдельным элементам медикаментозной терапии. В отношении длительности приема тиреостатиков мнение большинства специалистов совпадает: медикаментозная терапия на протяжении 12–18 мес. имеет преимущество в том смысле, что после ее отмены частота рецидивов тиреотоксикоза меньше, чем при лечении в течение менее чем 12 мес. Что же касается кратности приема препаратов тиреостатиков в течение суток, величины их суточной дозы, а также необходимости сочетания с тиреоидными гормонами, то эти вопросы остаются предметом дискуссий и до настоящего времени.

Так, ряд авторов считают, что эффективность суточной дозы метимазола практически не различается при однократном приеме всей дозы препарата по сравнению 4-кратным приемом этого средства через каждые 6 ч. Понятно, что для пациента, вынужденного длительно проводить медикаментозное лечение, возможность однократного приема препарата в течение суток значительно более предпочтительно.

По данным проведенного в 1993 г. Европейского многоцентрового исследования эффективности различных доз метимазола,

в котором принимало участие 509 больных ДТЗ, для достижения эутиреоидного состояния эффективными оказались как малые (10–20 мг/сут), так и относительно более высокие (40 мг/сут) дозы препарата. Незначительное различие было обнаружено в сроках достижения эутиреоидного состояния. Вместе с тем частота рецидива ДТЗ в этих двух группах, которую регистрировали в течение 12 мес. после окончания терапии, была одинаковой.

Исследователями высказано мнение, что полученные результаты не согласуются с гипотезой об иммунодепрессивном действии тиреостатических препаратов.

Однако взгляды специалистов по этому вопросу противоречивы. Ряд авторов связывает эффективность действия антитиреоидных препаратов не только с блокадой пероксидазы, но и влиянием на течение аутоиммунных процессов в щитовидной железе. В последние годы появились сообщения о том, что антитиреоидные препараты ингибируют интратиреоидное образование свободных радикалов на антигенпредставляющих клетках и таким образом снижают активность иммунных процессов. Наряду с этим как метизол, так и пропилтиоурацил угнетают высвобождение простагландина E_2 , α_1 -интерлейкина и интерлейкина 6 из тиреоидных клеток. Снижение содержания медиаторов воспаления уменьшает лимфатическую инфильтрацию щитовидной железы и последующее образование антитиреоидных антител.

Наряду с этим результаты Европейского исследования обнаружили меньшую частоту побочных действий при использовании малых доз метимазола (10–20 мг/сут) по сравнению с относительно большими дозами препарата. В целом среди побочных эффектов тионамидов выделяют относительно редкие и опасные осложнения, более частые, но менее значимые осложнения лечения (табл. 4.7). При использовании малых доз препарата опасные медикаментозные осложнения практически не встречались, а частота «незначительных» осложнений была сведена к минимуму. Вместе с тем исследования более позднего периода продемонстрировали преимущества использования на начальном этапе лечения гипертиреоза высоких доз тиреостатиков.

Другим широко дискутируемым вопросом считается преимущество комбинированного приема препаратов тиреостатиков и T_4 по сравнению с монотерапией тиреостатиками на этапе длитель-

Побочные действия препаратов тионамидов

Опасные (частота < 1%)	
Редкие	Агранулоцитоз
Очень редкие	Тяжелый васкулит Холестатическая желтуха Токсический гепатит Апластическая анемия Тромбоцитопения
Незначительные (частота 1–5%)	
Обычные	Кожные проявления (сыпь, зуд) Крапивница
Более редкие	Транзиторная гранулоцитопения Лихорадка Артралгии
Редкие	Желудочно-кишечные проявления Потеря вкуса

ного поддержания эутиреоидного состояния у пациентов с ДТЗ (табл. 4.8).

Монотерапия тиреостатиками проводится относительно небольшими дозами (5–10 мг/день мерказолила) и требует постоянного контроля за состоянием тиреоидной функции, поскольку используемые дозы препарата могут либо заблокировать функцию щитовидной железы и вызвать гипотиреоз, либо быть недостаточными, и в этом случае у пациента разовьется рецидив тиреотоксикоза. При комбинированной терапии применяются более высокие дозы тиреостатиков (15–20 мг/день мерказолила), которые почти наверняка вызовут блокаду функции щитовидной железы и медикаментозный гипотиреоз, для коррекции которого назначают T_4 в средней дозе 50–100 мкг/сут. Назначают T_4 только после полной нормализации функции щитовидной железы, которая, как правило, наступает через 5–6 нед. от начала тиреостатической терапии.

В целом комбинированная терапия может быть рекомендована пациентам с высоким риском рецидива тиреотоксикоза (большой размер зоба, высокий титр антитиреоидных антител и тиреоидных гормонов при диагностике заболевания), если по каким-либо причинам у них невозможно проведение более ради-

Преимущества и недостатки комбинированной медикаментозной терапии тиреотоксикоза

Преимущества комбинированной терапии (тиреостатики + T ₄)	Недостатки комбинированной терапии (тиреостатики + T ₄)
<ul style="list-style-type: none"> • Более стойкое поддержание эутиреоза на фоне высокой дозы тиреостатиков • Возможный иммуносупрессивный эффект более высокой дозы тиреостатиков • T₄ блокирует секрецию тиреотропного гормона, который может играть роль в индукции рецидива тиреотоксикоза • Более простая схема наблюдения за состоянием пациента 	<ul style="list-style-type: none"> • Большая частота побочных эффектов тиреостатиков • Возможность медикаментозного тиреотоксикоза при передозировке T₄ • Большая стоимость лечения

кального лечения (хирургического или радиоактивным йодом). Если пациент проживает далеко от места оказания специализированной помощи и не может регулярно проводить контроль функции щитовидной железы, ему также можно предложить эту схему лечения. Абсолютным противопоказанием для комбинированной терапии считается беременность. Тиреостатики (но не T₄) легко проходят через плаценту и могут вызвать тяжелый гипотиреоз у плода.

Особого внимания заслуживают показания к использованию β-адреноблокаторов в терапии тиреотоксикоза. Антиадренергические средства (пропранолол) применяются не для патогенетического лечения тиреотоксикоза, а в качестве симптоматической терапии, направленной на ослабление его симптомов, вызванных действием катехоламинов. При использовании этих средств в крови сохраняется высокая концентрация тиреоидных гормонов. Однако если явный эффект тиреостатиков проявляется только спустя 7–10 дней после назначения, то пропранолол обладает очень быстрым действием. Его способность быстро смягчать симптомы тиреотоксикоза часто оказывается весьма полезной, а иногда и жизненно необходимой.

Для симптоматической терапии используют неселективные антагонисты (пропранолол, анаприлин, обзидан, индерал, тимолол) в суточной дозе 40–120 мг. Хорошим эффектом обладают и β-се-

лективные антагонисты (метопролол, атенолол) и, в частности, кардиоселективный β_1 -блокатор лопрезор в дозе 50–150 мг/сут в зависимости от тяжести заболевания.

На фоне приема тиреостатиков в сочетании с лопрезором стойкое снижение ЧСС наступало на 3–4-е сутки от начала лечения, а при лечении анаприлином — только на 5–7-е сутки. У ряда больных с мерцательной аритмией после безуспешного применения анаприлина было достигнуто восстановление синусового ритма при назначении лопрезора в той же дозе. При лечении лопрезором отсутствовали осложнения, наблюдающиеся при приеме неселективных β -блокаторов. Помимо β -симпатотропного механизма, они уменьшают периферическую конверсию T_4 в T_3 , благодаря чему уже через час после введения β -блокаторов концентрация T_3 в крови снижается. После достижения эутиреоидного состояния лечение препаратами β -блокаторов отменяют.

Основной проблемой медикаментозного лечения ДТЗ считаются высокая частота рецидивов тиреотоксикоза после прекращения лечения и объективные трудности прогнозирования их наступления.

По данным большинства исследований, частота рецидивов тиреотоксикоза на протяжении первых 5 лет после отмены консервативной терапии составляет 50–60%. Среди факторов риска рецидива выделяют большой объем щитовидной железы (более 30 мл) у лиц молодого возраста, преимущественное повышение уровня T_3 на фоне лечения тиреостатиками, при исходно высоком уровне тиреоидных гормонов до лечения, при ассоциации с антигенами HLA-DR3 и DRW3, при сохранении высокого уровня тиреостимулирующих антител в крови на фоне лечения.

Прогноз заболевания более благоприятен у пациентов с неосложненным тиреотоксикозом, исходно высоким уровнем антител к тиреопероксидазе, а также у пациентов, щитовидная железа которых уменьшилась в объеме на фоне консервативной терапии. Большинство исследователей с целью прогноза рецидива тиреотоксикоза в конце длительного курса лечения ДТЗ предлагают использовать определение уровня тиреостимулирующих антител в крови и результат пробы с угнетением T_3 . Было показано, что у лиц с положительными результатами пробы с T_3 риск рецидива ниже на 50% по сравнению с пациентами с отрицательными результатами этой пробы.

Хирургический метод лечения ДТЗ. Данный метод лечения отнесен к радикальному варианту терапии ДТЗ и показан при неэффективности или невозможности консервативной терапии при наличии осложнений тиреотоксикоза (например, мерцательной аритмии), у пациентов с зобом большого размера, у беременных и детей, при выраженной аллергии или развитии лейкопении на фоне лечения аититиреоидными препаратами, при рецидиве тиреотоксикоза на фоне или после прекращения медикаментозной терапии. При загрудинном расположении зоба также показано хирургическое лечение.

К основному преимуществу хирургического метода лечения относится быстрое достижение эутиреоидного состояния. Даже при лечении ^{311}I пациенты на протяжении нескольких недель остаются в состоянии тиреотоксикоза и нуждаются в приеме тиреостатических средств.

Среди основных осложнений оперативного лечения ДТЗ выделяют парез возвратного нерва гортани и гипопаратиреоз. Однако частота этих осложнений в высокой степени зависит от квалификации хирурга. В специализированных стационарах данные осложнения отмечают менее чем у 1% пациентов.

Что касается послеоперационного гипотиреоза, то это состояние нельзя считать осложнением, а скорее естественным исходом хирургического лечения. При оставлении небольших фрагментов щитовидной железы (менее 3 г ткани) у пациентов обычно развивается гипотиреоз, который требует пожизненной заместительной терапии T_4 . Причиной гипотиреоза считается как недостаточная масса самой железы, неспособная продуцировать адекватное количество тиреоидных гормонов, так продолжающаяся аутоагрессия к ткани щитовидной железы. У подавляющего большинства больных (98%) гипотиреоз развивается в первые 2 года после оперативного вмешательства.

Если масса оставшейся после операции ткани щитовидной железы составляет 7–8 г и более, то у пациента возможно сохранение эутиреоза. Вместе с тем у этих пациентов многократно возрастает риск развития рецидива тиреотоксикоза, который потребует либо повторного оперативного вмешательства с более высокой вероятностью развития осложнений (гипопаратиреоза, пареза возвратного нерва), либо лечения радиоактивным йодом.

В настоящее время подавляющее большинство авторов являются сторонниками выполнения предельно радикальных операций по поводу ДТЗ — тиреоидэктомии.

Лечение радиоактивным йодом. Данный метод лечения тоже относится к радикальным, так как направлен на разрушение ткани щитовидной железы с помощью радиоактивного излучения.

Показания к этому методу лечения: рецидив тиреотоксикоза после оперативного лечения ДТЗ, рецидив тиреотоксикоза на фоне (или после завершения) медикаментозного лечения при небольших размерах щитовидной железы, впервые выявленный ДТЗ при невозможности проведения длительной консервативной терапии (аллергия, наличие выраженных сердечно-сосудистых нарушений) у больных с небольшими размерами щитовидной железы, невозможность проведения хирургического лечения.

Абсолютные противопоказания для лечения радиоактивным йодом: беременность и лактация.

Число пациентов, получающих терапию радиоактивным йодом, у нас в стране крайне незначительно. Это связано как с объективными трудностями (нехватка медицинских учреждений, проводящих лечение ^{131}I), так и субъективными факторами (настороженное отношение пациентов и врачей к «радиации», большое количество необоснованных противопоказаний).

На наш взгляд, практику лечения радиоактивным йодом в нашей стране следует расширить и пересмотреть строгие возрастные ограничения, имеющиеся в настоящее время для данного вида лечения. Абсолютным противопоказанием для лечения ^{131}I следует считать только детский возраст, беременность и лактацию.

Следует отметить, что в ряде стран (США, Канада) лечение ^{131}I считается основным видом терапии ДТЗ у взрослых пациентов всех возрастных групп. При этом большинство врачей предпочитают использовать высокие дозы ^{131}I , заранее прогнозируя развитие гипотиреоза с необходимостью пожизненной заместительной терапии T_4 . Установлено, что использование режима низких доз ^{131}I с целью сохранения тиреоидной функции на практике — трудновыполнимая задача, достичь которую удастся менее чем у $\frac{1}{3}$ больных. В то же время при использовании низких доз пациентам может потребоваться повторное введение радиоактивного йода, пока гиперфункция щитовидной железы не будет полностью подавлена. На протяжении

всего этого времени пациент находится в состоянии тиреотоксикоза, что отрицательно сказывается на состоянии сердечно-сосудистой системы, сопровождается угрозой развития остеопороза и других осложнений. Многочисленные исследования показали, что лечение радиоактивным йодом не повышает риск возникновения рака щитовидной железы и других органов, а также лейкоза.

В итоге на сегодняшний день идеального метода лечения ДТЗ не существует. Предпочтения эндокринологов в отношении «лучшего» метода лечения также противоречивы. Более того, ни один из рассмотренных ранее методов лечения не является патогенетическим, поэтому выбор варианта лечения должен быть адаптирован к конкретному пациенту с учетом показаний и противопоказаний. Симптоматический подход в ряде ситуаций оказывается эффективным, но не затрагивает аутоиммунной природы самого заболевания. Остается надеяться, что в будущем будут разработаны более эффективные патогенетические методы лечения ДТЗ.

Тиреотоксикоз у беременных, детей и подростков, пожилых людей. Тиреотоксикоз у беременных. Беременность на фоне тяжелого тиреотоксикоза наступает редко. Кроме того, при неконтролируемом тиреотоксикозе велика вероятность ее спонтанного прерывания. Но если беременность оказалась возможной, лечение необходимо проводить так, чтобы на всем ее протяжении у женщины поддерживалось эутиреоидное состояние при использовании наименьших доз анти тиреоидных средств.

Предпочтение отдается консервативной терапии, оперативное лечение проводится только в случае ее неэффективности. Оптимальный срок операции — II триместр беременности. Лечение радиоактивным йодом абсолютно противопоказано.

Как уже было отмечено ранее, существует мнение о предпочтительности лечения тиреотоксикоза в период беременности пропилтиоурацилом, что связано с меньшей его растворимостью в жирах, большей степенью связывания с белками, меньшим проникновением через трансплацентарный барьер по сравнению с метимазолом.

Особенность консервативной терапии — использование тиреостатиков в минимально эффективных дозах.

На начальном этапе доза метимазола — 15–20 мг/сут, пропилтиоурацила — 300–450 мг/сут. Эутиреоидное состояние обычно достигается через 4–6 нед. от начала лечения. На втором этапе под-

держивающие дозы метимазола не должны превышать 2,5–5 мг/сут, а пропилтиоурацила — 50–150 мг/сут. Контроль адекватности дозы осуществляется только по уровню св. T_4 в крови, который необходимо поддерживать на верхней границе нормы (25 нмоль/л).

Режим «блокируй и замещай» на фоне беременности не используется. Это обусловлено особенностями плацентарного барьера, который хорошо проницаем для тиреостатиков и в малой степени для тиреоидных гормонов, в результате чего существует риск развития гипотиреоза у плода.

β -Адреноблокаторы применять также не рекомендуется. Это может привести к недоразвитию плаценты, внутриутробной задержке созревания плода, постнатальной брадикардии и гипогликемии.

Но если β -адреноблокаторы необходимы, возможно их назначение в дозе, не превышающей 20–40 мг/сут на короткий период времени (до 2 нед.).

Низкие дозы препаратов тиомочевины (метимазола — до 15 мг/сут и пропилтиоурацила — до 150 мг/сут) можно назначать кормящим женщинам, страдающим тиреотоксикозом. Они существенно не влияют на функцию щитовидной железы младенца. За счет иммуносупрессивного влияния беременности, а также вследствие увеличения в этот период жизни женщины продукции тироксинсвязывающего глобулина в печени в крови возрастает фракция T_4 , связанного с этим белком. Поэтому у беременной может развиваться ремиссия ДТЗ.

Тиреотоксикоз у детей и подростков. Основная причина этого заболевания у детей и подростков — ДТЗ. Предпочтение отдается консервативной терапии. Начальный этап тиреостатической терапии сходен с тактикой, изложенной выше, этап поддерживающей терапии может быть более длительным, особенно в случае отсутствия иммунологической ремиссии.

На протяжении 3–4 лет назначают тиреостатики в поддерживающих дозах — 5–10 мг/сут, чтобы обеспечить стабильную ремиссию заболевания. Контроль эффективности лечения — как у взрослых пациентов. Цель такой терапии известна: сохранение ремиссии, вплоть до завершения полового созревания (18–19 лет). В дальнейшем можно применять тактику ведения больных, используемую у взрослых. Терапия радиоактивным йодом у детей и подростков не используется.

Показания к хирургическому вмешательству — зоб больших размеров либо отсутствие результата терапии или невозможность

применения консервативного лечения вследствие развития побочных эффектов. Однако хирургический метод используется реже в связи с высоким риском осложнений, имеющих серьезное влияние на развитие ребенка (гипотиреоз, гипопаратиреоз).

Тиреотоксикоз у пожилых. Возрастной фактор — один из самых значимых в шкале риска развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Так, среди женщин старше 60 лет их распространенность достигает 6–11% (у молодых — 0,1–1,2%). Хотя диффузным токсическим зобом чаще болеют в 20–40 лет, тем не менее 15% всех страдающих тиреотоксикозом составляют пациенты старше 65 лет. Эпидемиологическое обследование, проведенное в США, выявило тиреотоксикоз у 2,3% мужчин и 5,9% женщин старше 60 лет.

Диагностика и лечение тиреоидных нарушений у пожилых затруднены, во-первых, атипичными клиническими проявлениями, для которых характерно «сглаживание» классических симптомов болезни, и, во-вторых, наличием у этих больных тяжелых сопутствующих заболеваний.

У пожилых тиреотоксикоз протекает либо вообще бессимптомно, либо заявляя о себе 1–2 симптомами. Наиболее частые клинические проявления — снижение массы тела (44%), учащенное сердцебиение (36%) и слабость (32%). Обращает на себя внимание тот факт, что именно в этой возрастной группе у 20% больных заболевание манифестирует впервые возникшим пароксизмом мерцательной аритмии.

Таким образом, у пожилых и стариков на первый план выходит кардиальная симптоматика при отсутствии других внешних проявлений тиреотоксикоза. Причем может наблюдаться как постоянная форма мерцательной аритмии, так и пароксизмы мерцания на фоне сохраняющейся тахикардии в межприступный период, а также и без нее. Неэффективность антиаритмической терапии у пожилых должна нацеливать врачей на исключение у них тиреотоксикоза как причины расстройства сердечного ритма. Если такое предположение подтвердится, достичь положительного результата можно только на фоне компенсации тиреотоксикоза, сочетая антиаритмические средства с тиреостатиками (30–60 мг/сут метимазола 4–6 нед. на начальном этапе).

Зоб выявляется у подавляющего большинства молодых пациентов, у 60% людей пожилого возраста и только у 14% — старче-

ского. Офтальмопатия у последних отмечается также крайне редко. Учитывая трудности клинической диагностики нарушений функции щитовидной железы у представителей этой возрастной группы, значительно повышается роль лабораторных исследований для определения содержания в крови количества ТТГ и св. Т₄.

Лечение тиреотоксикоза у пожилых чаще всего консервативное, с использованием тиреостатиков, β-адреноблокаторов, симптоматической терапии. Необходимо учитывать, что пожилые пациенты с тиреотоксикозом могут быть менее чувствительны к ряду препаратов, в частности к дигиталису. Соответственно, необходима коррекция доз лекарственных препаратов. Терапия радиоактивным йодом, по мнению большинства авторов, наиболее обоснована при неэффективности консервативного лечения. Хирургическая операция часто невозможна из-за тяжелой сопутствующей соматической патологии.

Перед проведением терапии радиоактивным йодом необходимо достичь эутиреоидного состояния с помощью метимазола — 30–60 мг/сут на протяжении 4–6 нед.

Прекращение приема антитиреоидных средств рекомендовано за 1–1,5 нед. до назначения радиоактивного йода. Спустя 5–7 дней после его приема может быть возобновлено лечение тиреостатиками с постепенным снижением дозы на протяжении нескольких месяцев. В дальнейшем необходим жесткий контроль тиреоидного статуса. Гипотиреоз как естественный исход радикального лечения у этих пациентов следует компенсировать настолько минимальным количеством Т₄, чтобы его было достаточно лишь для поддержания нормального уровня ТТГ в сыворотке крови.

Литература

Bauer D.C., Ettinger B., Nevitt M.C. et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. Study of Osteoporotic Fractures Research Group // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — V. 134 (7). — P. 561–568.

Larsen P.R., Davies T.F., Hay I.D. The Thyroid Gland // In: *Williams textbook of endocrinology.* — 9th ed. — 1998. — P. 475–479.

Mann K., Saller B., Hörmann R. Clinical relevance of immunological markers in Graves' disease // *Exp. Clin. Endocrinol.* — 1991. — V. 97 (2–3). — P. 224–230.

Weetman A.P., Yateman M.E., Ealey P.A. et al. Thyroid-stimulating antibody activity between different immunoglobulin G subclass // *J. Clin. Invest.* — 1990. — V. 86. — P. 723–727.

ГИПОТИРЕОЗ

Л.В. Кондратьева

5.1. Эпидемиология и патогенез гипотиреоза

Из года в год мы наблюдаем четкую тенденцию к нарастанию заболеваний щитовидной железы, которые в настоящее время занимают одну из центральных позиций в клинической эндокринологии (табл. 5.1).

Одним из наиболее часто встречаемых в клинической практике заболеваний щитовидной железы считается гипотиреоз. По данным литературы, распространенность клинического (явного, манифестного) гипотиреоза составляет 0,2–3%, субклинического — 10–12% в общей популяции. Если задуматься над тем, с чем связана столь большая распространенность заболевания, то однозначно ответить на этот вопрос вряд ли возможно. Сегодня достаточно много причин и самых разнообразных факторов оказывают неблагоприятное воздействие на функцию щитовидной железы. Среди всего многообразия необходимо отметить нарастающее ухудшение экологической обстановки (геохимические факторы риска), дефицит йода, недостаточное поступление в организм микроэлементов, стрессовые ситуации и многое другое (рис. 5.1).

Гипотиреоз — клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом тиреоидных гормонов в организме.

По данным разных исследований, гипотиреоз наиболее часто встречается среди женщин старшей возрастной группы, дости-

Таблица 5.1

Распространенность заболеваний щитовидной железы в условиях легкого и среднего йодного дефицита в общей популяции

Заболевание	Распространенность, %
Эутиреоидный зоб	10–40
Приобретенный гипотиреоз	До 3,0
Врожденный гипотиреоз	
Тиреотоксикоз	До 5
Аутоантитела к щитовидной железе	До 20
Рак щитовидной железы	0,003

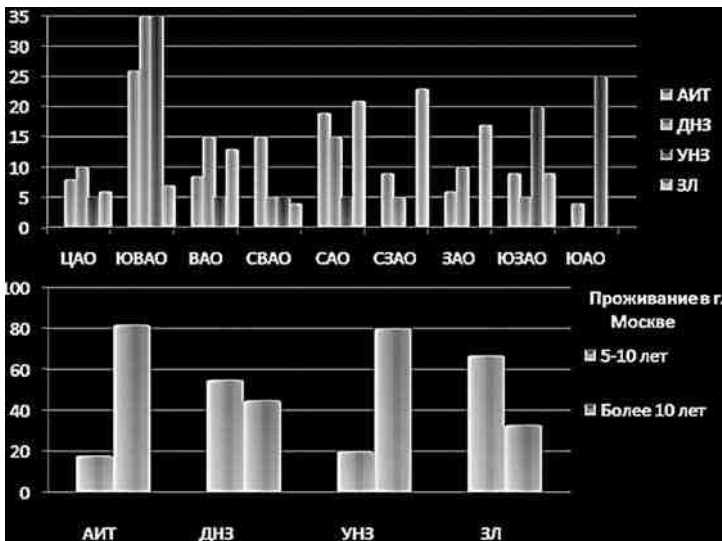


Рис. 5.1. Распространенность заболеваний щитовидной железы на территории Москвы (по А.С. Аметову, А.М. Тлиашиновой, 2012):

АИТ — аутоиммунный тиреоидит; ДНЗ — диффузный нетоксический зоб; УНЗ — узловой нетоксический зоб; ЗЛ — здоровые люди; ЦАО, ЮВАО, ВАО, СВАО, САО, СЗАО, ЗАО, ЮЗАО и ЮАО — Центральный, Юго-Восточный, Восточный, Северо-Восточный, Северный, Северо-Западный, Западный, Юго-Западный, Южный административные округа соответственно

гая 12–20%, у мужчин того же возраста заболевание наблюдается у 6–16%.

Патогенез гипотиреоза. Патогенетически синдром гипотиреоза относится к категории гетерогенных синдромов. В соответствии с этим рассматривают несколько патогенетических форм заболевания.

- Первичный, обусловленный патологией самой щитовидной железы.
- Вторичный (гипофизарный), развивающийся в результате нарушения синтеза и/или секреции тиреотропного гормона (ТТГ).
- Третичный (гипоталамический), ассоциированный с нарушением продукции гормона тиреолиберина.
- Периферический (тканевой, транспортный).

5.2. Классификация гипотиреоза

Наиболее часто (90–95%) нам приходится наблюдать пациентов с первичным гипотиреозом, обусловленным поражением щитовидной железы.

Классификация первичного гипотиреоза

Уменьшение количества функционально активной ткани щитовидной железы:

- нарушение эмбрионального развития (агенезия, дисгенезия щитовидной железы);
 - послеоперационный гипотиреоз;
 - посттрадиционный гипотиреоз;
 - переходящий гипотиреоз при подостром, послеродовом и безболевым тиреоидите;
 - хронический аутоиммунный тиреоидит;
 - вирусное поражение, новообразования щитовидной железы.
- Нарушение синтеза тиреоидных гормонов:*
- врожденные нарушения синтеза тиреоидных гормонов;
 - тяжелый дефицит или избыток йода;
 - медикаментозный гипотиреоз (тиреостатики, амиодарон, контрастные вещества и др.);
 - гипотиреоз, развившийся в результате воздействия на щитовидную железу токсических веществ;
 - спорадический зоб с гипотиреозом.

Одной из частых и наиболее значимых причин, способствующих нарушению функции щитовидной железы, считается аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Аутоиммунный процесс в щитовидной железе приводит к деструкции ткани, дегенеративным изменениям с последующим снижением функциональной активности.

Как известно, АИТ проявляется двумя формами: атрофической и гипертрофической. При атрофическом варианте фолликулярная ткань почти отсутствует, характерны явления фиброза. Гипертрофическая форма АИТ также не гарантирует от снижения функции щитовидной железы, поскольку ткань может быть фиброзно изменена, инфильтрирована плазматическими клетками, макрофагами и не способна обладать в достаточной степени функциональной активностью.

Таким образом, АИТ относится к одному из факторов риска развития гипотиреоза.

Другим не менее важным фактором, способствующим снижению функции щитовидной железы, считается ее хирургическое удаление по разным причинам. Совершенно очевидно, что в данном случае функциональная активность, а именно ее снижение, сопряжено с объемом оперативного вмешательства.

Далее мне бы хотелось остановиться на первичном гипотиреозе, как основной или конечной цели хирургического лечения пациентов с ДТЗ. По крайней мере, сегодня итоговое решение данного вопроса звучит именно так, хотя все прекрасно понимают, что целевое снижение функции щитовидной железы не является физиологичным достижением.

Как известно, показаниями для оперативного лечения пациентов с ДТЗ служат большие размеры зоба, непереносимость тиреостатиков, рецидив тиреотоксикоза после проведенной консервативной терапии, загрудинно расположенный зоб. При наличии показаний возможно хирургическое лечение во II триместре беременности. Однако следует заметить, что, достигнув эутиреоидного состояния на фоне тиреостатиков, далее возможно продолжить их прием до конца беременности, если, конечно, нет каких-либо экстренных показаний для оперативного вмешательства на щитовидной железе, а в последующем, после родов, уже решить вопрос о необходимости проведения тиреоидэктомии.

Хирургическое лечение заключается в проведении резекции щитовидной железы с оставлением минимального объема ткани.

Если при оперативном лечении тиреоидной ткани оставить менее 4 г, то неминуемо разовьется клиническая картина гипотиреоза и потребуются назначение заместительной терапии L-тироксином. К сожалению, сегодня это целевая тактика.

В большинстве случаев, как показывает наблюдение за пациентами, остаток ткани щитовидной железы в рамках оперативного вмешательства составляет 4–6 г. При этом нередко после операции сохраняются клинические симптомы тиреотоксикоза, но, возможно, не столь выраженные. Подобное состояние нередко называют «ложным рецидивом». У некоторых пациентов признаки тиреотоксикоза после операции вновь развиваются, но уже спустя 6, 12 мес. и более. Подобный рецидив заболевания называют «истинным». Наверное, в одном и в другом случае правильнее говорить о том, что у пациента заболевание продолжается. Все дело в том, что большой объем оставшейся ткани щитовидной железы создает благоприятные условия для избыточной продукции тиреоидных гормонов под влиянием продолжающейся гиперпродукции тиреостимулирующих антител.

Подобная хирургическая тактика, с одной стороны, повышает риск развития осложнений, в частности, мерцательной аритмии, а с другой — нередко заканчивается повторной операцией.

Сегодня мы не имеем возможностей воздействовать на тиреостимулирующие антитела, поэтому при наличии показаний для оперативного лечения общепринятым считается максимальная резекция щитовидной железы с оставлением не более 2–3 мл ткани. Безусловно, подобная тактика неминуемо будет способствовать развитию гипотиреоза, ставшего, как мы уже обозначили, основной целью как хирургического лечения, так и терапии радиоактивным йодом пациентов с болезнью Грейвса.

Одной из причин гипотиреоза может стать *блокада функции щитовидной железы рядом лекарственных препаратов* (пропилтиоурацил, тирозол, перхлорат калия, амиодарон и др.). Среди них следует обратить внимание на йодсодержащий препарат амиодарон (кордарон, ангорон, кординил, трангорекс), с которым нередко приходится встречаться в практической работе врачам-эндокринологам.

Амиодарон, как известно, в основном используют для лечения тяжелых форм желудочковых и наджелудочковых аритмий, которые не купируются любыми другими антиаритмическими препара-

ратами. Действительно, препарат, как показали многочисленные исследования, улучшает прогноз и продолжительность жизни пациентов с желудочковыми аритмиями, перенесших инфаркт миокарда, но вместе с этим у некоторых больных вызывает нарушение функции щитовидной железы, проявляющееся гипер- или гипотиреозом.

Наиболее часто амиодарон-индуцированный гипотиреоз встречается у пациентов с АИТ, способствуя, как полагают, к прогрессированию предшествующего аутоиммунного процесса в щитовидной железе. У пациентов без каких-либо предшествующих патологических изменений в щитовидной железе и отсутствия антител амиодарон-индуцированный гипотиреоз развивается в результате нарушения механизма органификации йода и за счет деструктивного процесса (токсический эффект препарата) с последующим уменьшением функционально активной ткани.

Развившийся на фоне лечения амиодароном гипотиреоз не требует отмены препарата, поскольку чаще всего он применяется по жизненным показаниям. Пациентам назначают заместительную терапию тиреоидными гормонами. При оценке функционального состояния щитовидной железы необходимо помнить о том, что у эутиреоидных пациентов при приеме амиодарона в течение первых 3 мес. лечения наблюдаются спонтанные изменения концентрации в крови тиреотропного и тиреоидных гормонов — св. T_4 и св. T_3 . В связи с этим рекомендуется проводить исследование функции щитовидной железы до начала терапии амиодароном и не ранее чем **через 3 мес. после начала лечения.**

Йододефицитный гипотиреоз проявляется только при тяжелом дефиците йода — потребление менее 25 мкг/сут, существующем длительный период времени. В более редких случаях гипотиреоз развивается вследствие замещения большей части щитовидной железы патологическим процессом. Подобные изменения наблюдаются, в частности, при таких заболеваниях, как саркоидоз, цистиноз, амилоидоз, тиреоидит Риделя и др. Первичный врожденный гипотиреоз встречается с частотой один случай на 3500–4000 новорожденных. Среди наблюдений первичного гипотиреоза примерно 85% относятся к спорадическим, а 15% — к наследственным. По данным разных авторов, причиной врожденного гипотиреоза в 22–42% случаев отмечается агенезия щитовидной железы,

в 35–42% — эктопия ткани щитовидной железы, в 24–36% — гипоплазия ткани щитовидной железы.

Центральный гипотиреоз включает гипотиреоз гипофизарный (вторичный), ассоциированный с нарушением продукции ТТГ, и гипотиреоз гипоталамического генеза, сопряженный с нарушением синтеза и/или секреции тиролиберина. К основным причинам, способствующим развитию центрального гипотиреоза, относят аденомы гипофиза, изолированный дефицит ТТГ, воспалительные заболевания, опухоли, в частности, краниофарингиома, черепно-мозговые травмы, кровоизлияния в мозг и др.

Периферический гипотиреоз включает три варианта и встречается в клинической практике довольно редко. П е р в ы й в а р и а н т периферического гипотиреоза связан с нарушением конверсии T_4 на уровне периферических тканей в T_3 -активный. Хорошо известно, что T_4 в норме преобразуется в T_3 -активный и в T_3 -реверсивный (неактивный). В случае периферического гипотиреоза конверсия T_4 происходит главным образом по направлению реверсивного T_3 , что и способствует развитию клинических проявлений гипотиреоза.

Верифицировать этот вариант просто из-за возможности во многих клинических лабораториях определять реверсивный T_3 . Назначение же только T_4 подобным пациентам не приводит к желаемому как клиническому, так и гормональному результату. Для достижения регресса клинических проявлений гипотиреоза и нормализации гормонального фона этим пациентам необходимо подключать препараты T_3 .

Обращаем внимание на ряд факторов, способствующих нарушению конверсии T_4 в T_3 :

- системные заболевания (острые и хронические);
- нарушение энергетического обмена (голодание, анорексия, белковая недостаточность);
- хирургические вмешательства;
- период новорожденности и пожилой возраст;
- лекарственные препараты (глюкокортикоиды, пропранолол, амиодарон, пропилтиоурацил, рентгеноконтрастные вещества);
- дефицит некоторых микроэлементов (в частности, селена).

Клинический пример. Пациентка П., 20 лет, студентка II курса гуманитарного вуза поступила в эндокринологическое отделение с жалобами на слабость, раздражительность, снижение памяти, зябкость,

пастозность лица, выраженную сухость кожных покровов, желтушный оттенок кожи ладоней и стоп, склонность к запорам, «большой язык», мешающий нормальной речи, головные боли распирающего характера, прибавка в массе тела, нарушение менструального цикла (олигоменорея, задержка месячных до 1–3 мес.). Пациентка поступила с диагнозом «некомпенсированный гипотиреоз», принимая ежедневно 300 мкг L-тироксина и 10 мг преднизолона.

Считает себя больной в течение последних 2–3 лет, когда впервые после первой сессии I курса стала замечать постепенно нарастающую вышеописанную клиническую симптоматику гипотиреоза.

При обращении к врачу диагностирован гипотиреоз, подтвержденный результатами гормонального обследования, и начата заместительная терапия L-тироксина в начальной дозе 100 мкг. Далее по мере объективизации степени компенсации заболевания доза L-тироксина постепенно увеличивалась и достигла 300 мкг. На этом фоне уровень ТТГ составил 60 мЕд/л, сохранялась и даже стала еще более выраженной клиническая симптоматика гипотиреоза. Пациентке по месту жительства был подключен преднизолон в дозе 10 мг ежедневно, который она принимала параллельно с T_4 на протяжении последнего года. На фоне этой терапии при наличии выраженной клинической симптоматики гипотиреоза пациентку направили в клинику. При осмотре на первый план выступали типичные внешние признаки гипотиреоза: одутловатость лица, амимичность, бледность, периорбитальная отечность.

Состояние удовлетворительное, рост — 157 см, масса тела — 61 кг, кожные покровы чистые, холодные на ощупь, сухие, особенно на локтевых сгибах, ладони рук с желтушным оттенком. Частота дыхания 15 в минуту, дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС — 58 уд./мин. Язык влажный, увеличен в размерах, со следами зубов по боковой поверхности. Глубокая пальпация живота безболезненна, печень не увеличена. Стул со склонностью к запорам. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, узловые образования не пальпируются.

При обследовании выявлено повышение ТТГ до 74 мЕд/л (норма до 4,0), св. T_4 и св. T_3 ниже нормы. В биохимическом анализе — гипохромная анемия, гиперхолестеринемия. Магнитно-резонансная томография (МРТ) — увеличение гипофиза $1,7 \times 1,5$ мм.

Таким образом, перед нами молодая пациентка со всеми клиническими проявлениями и объективно подтвержденными данными некомпенсированного гипотиреоза, формирующейся вторично аденоме гипофиза, принимающая 300 мкг L-тироксина и 10 мг преднизолона.

Конечно, трудно рассуждать за врача, назначившего преднизолон, но, по всей видимости, было предположение о развившейся резистентности к действию тиреоидных гормонов, а возможно, резистентности

к ТТГ или же генерализованной резистентности. Но, к сожалению, ни в одном, ни в другом случае прием преднизолона не дал желаемого результата, и пациентка продолжала пребывать в состоянии некомпенсированного гипотиреоза.

В подобной ситуации нам оставалось попробовать подключить пациентке T_3 . Однако прежде всего мы исследовали уровень активного и реверсивного T_3 , предполагая возможный вариант периферического гипотиреоза: нарушение конверсии на периферии T_4 в T_3 . Полученный результат подтвердил, что у данной пациентки в большей степени образуется реверсивный T_3 .

На фоне приема T_3 50 мкг у больной постепенно регрессировали клинические симптомы гипотиреоза, при повторном МРТ — нормализация размеров гипофиза, наблюдалось постепенное снижение уровня ТТГ.

Что же касается 10 мг преднизолона, который пациентка принимала ежедневно на протяжении почти года, то отменить препарат не удалось, так как при попытке даже постепенной отмены у пациентки начинали проявляться симптомы гипокортицизма.

Второй вариант периферического гипотиреоза — генерализованная резистентность обусловлена снижением чувствительности тканей к тиреоидным гормонам. Первый пациент с генерализованной резистентностью был описан в 1967 г., а к настоящему времени в литературе насчитывается около 600 случаев. Резистентность к тиреоидным гормонам гипофиза приводит к нарушению отрицательной обратной связи регуляции функции щитовидной железы с последующим усилением продукции ТТГ, несмотря на нормальный уровень T_4 .

Исследованиями последних лет установлено, что нарушение чувствительности к тиреоидным гормонам связано с мутацией β -изоформы рецептора тиреоидных гормонов, сопровождающееся снижением аффинности рецептора. Следует заметить, что характерным проявлением генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам по гормональному профилю считаются стойкое повышение концентрации в крови свободных T_3 и T_4 в сочетании с нормальным или повышенным уровнем ТТГ, а также отсутствие подавления ТТГ даже при введении сверхфизиологических доз тиреоидных гормонов.

Клиническая картина у пациентов с резистентностью к тиреоидным гормонам гетерогенна и может проявляться как эутиреозом, так и гипо- и гипертиреозом, причем у одного и того же больного. Это связано с тем, что различные ткани не всегда одинаково ре-

зистентны к тиреоидным гормонам, например мозг и кости менее к ним чувствительны по сравнению с сердцем и печенью. Симптомы гипотиреоза могут наблюдаться и при некоторых неэндокринных заболеваниях, в частности, таких как нефротический синдром, цирроз печени и др.

Избирательная резистентность к T_4 , третий вариант периферического гипотиреоза, также очень редко встречается в клинической практике. Этот вариант связывают с нарушением транспорта T_4 через плазменную мембрану в цитозоль на уровне клетки.

Таким образом, патогенетически гипотиреоз относится к категории гетерогенных синдромов.

5.3. Клиническая картина гипотиреоза

Тиреоидные гормоны принимают участие во всех обменных процессах, которые происходят практически в каждой клетке того или иного органа и систем организма. Поэтому дефицит тиреоидных гормонов, как правило, сопровождается нарушением процессов метаболизма с последующим развитием изменений разной степени выраженности во всех без исключения органах и системах и формированием многочисленных клинических симптомов, порой затрудняющих своевременную диагностику заболевания. Нужно отметить, что гипотиреоз чаще развивается и прогрессирует медленно.

Пациентам из-за полиморфизма клинических симптомов бывает очень сложно разобраться в том, что же с ними происходит и к какому доктору следует обратиться за помощью. Как правило, пациенты идут к тому или иному специалисту в зависимости от того, какие у них доминируют, и соответственно, тревожат симптомы. Если, например, человека беспокоят упорные запоры наряду с общим недомоганием, быстрой утомляемостью, снижением физической активности, более выраженной восприимчивостью к холоду, то, безусловно, он в первую очередь подумает о гастроэнтерологе или просто враче общей практики, но никак об эндокринологе. Упорные запоры никоим образом не будут ассоциироваться со щитовидной железой, о которой, человек, возможно, вообще никогда не слышал. Боли в области сердца и повышение АД на фоне многих других, но менее беспокоящих

симптомов заставят пациента обратиться в первую очередь к врачу терапевту или кардиологу, но не к эндокринологу. Таких примеров можно приводить много, но суть заключается в том, что многие специалисты стараются верифицировать у пациента диагноз по своей специальности.

И вот, казалось бы, диагноз гипотиреоза можно, как мы говорим, поставить на расстоянии взгляда, однако необходимо признать тот факт, что от дебюта заболевания до момента его установления проходит достаточно большой отрезок времени. Нарушение процессов метаболизма в условии длительно продолжающегося дефицита тиреоидных гормонов может привести к необратимым изменениям в тех или иных органах и системах организма. Более быстро развивается лишь послеоперационный гипотиреоз.

Характерным отражением нарушенных процессов метаболизма при гипотиреозе считаются торможение синтеза и катаболизма, замедление окислительно-восстановительных реакций и показателей основного обмена, снижение потребности в кислороде.

Клинические симптомы гипотиреоза впервые были описаны английским врачом Галлом в 1874 г., а через 4 года спустя — Ордом, назвавший заболевание «микседемой».

Действительно, муцинозный отек (микседема) — весьма характерное проявление тяжелого гипотиреоза. Развитие микседемы сопряжено с избыточным накоплением в интерстициальных тканях гиалуроновой кислоты и других гликозаминогликанов, которые обладают повышенной гидрофильностью и задерживают внесосудистую жидкость и натрий. Задержка натрия, как считают, обусловлена избытком вазопрессина и дефицитом натрийуретического гормона.

Внешность человека, будь он молодой или пожилого возраста, играет в жизни немаловажную роль, а у кого-то, возможно, и главную. Поэтому многие пациенты с гипотиреозом, о котором они пока еще не знают, пытаются сами анализировать уже произошедшие изменения внешности и самостоятельно на них повлиять.

Так, сухость кожи в настоящее время многие пациенты в основном расценивают как результат сильно хлорированной воды, и поэтому используют литры всевозможных косметических средств. При осмотре пациента у врача возникают из-за этого тоже определенные сложности, поскольку состояние кожи при ис-

пользовании косметического молочка, особенно перед приходом к врачу, становится лучше.

Отечность лица, рук, стоп пациенты часто связывают с излишним потреблением жидкости. Сразу хотелось бы отметить, что отеки у больных гипотиреозом отличаются заметной плотностью по сравнению с отеками другой этиологии. Для того чтобы избавиться от пастозности и хорошо выглядеть, многие прибегают к приему мочегонных препаратов или трав, причем все это затягивается надолго и еще больше усугубляет уже нарушенные обменные процессы.

Желтушность кожных покровов, обусловленная гиперкаротинемией, некоторые пациенты ассоциируют с избыточным потреблением «витамина — морковки», особенно в зимний период, поэтому не обращают на эти проявления внимания.

Симптомы гиперкератоза довольно часто встречаются у больных гипотиреозом. Наиболее подвергается утолщению и ороговению эпидермиса кожа локтей, колен, подошвенной области стоп. Характерным для гипотиреоза считаются ломкость и выпадение волос на латеральных частях бровей, голове, вплоть до гнездной плешивости и алопеции. Наряду с этим отмечаются трофические изменения ногтей, которые становятся толстыми, поперечно исчерченными, тусклыми, крошатся.

Большинство пациентов жалуются на зябкость, что плохо переносят холод. Изменение температуры тела вниз обуславливается как общим снижением обменных процессов, так и периферической вазоконстрикцией. Уровень основного обмена снижается на 35–45%. Падение аппетита у подавляющего большинства пациентов наряду с уменьшением основного обмена становится препятствием значительному нарастанию массы тела.

Нарушение белкового обмена сопровождается как снижением синтеза белка, так и его метаболизма. При этом у большинства пациентов выявляются положительный азотистый баланс и некоторое повышение альбумина в сыворотке крови. Подобные изменения наблюдаются и в липидном обмене, что придает гипотиреозу характерные атерогенные черты за счет повышения уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Неслучайно мы всегда говорим и подчеркиваем, что гипотиреоз относится к категории атерогенных заболеваний, поскольку он,

действительно, создает предпосылки как к развитию, так и прогрессированию атеросклероза.

Изменения, описанные выше, объединяют в гипотермически-обменный синдром.

Особого внимания заслуживают изменения ЦНС при гипотиреозе. Как известно, тиреоидные гормоны принимают самое активное участие в формировании, созревании и становлении ЦНС. Поэтому даже незначительный дефицит материнских тиреоидных гормонов во время беременности, особенно в первые недели, может привести к тяжелым, а порой непоправимым нарушениям ЦНС у будущего ребенка. Закладка щитовидной железы происходит на 3–4-й неделе гестации. Самые первые признаки гормональной активности щитовидной железы начинают себя проявлять на 6–8-й неделе гестации, в 9–11 нед. уже формируются признаки секреторной зрелости железы: происходит процесс дифференцировки эпителия, образуются первые единичные фолликулы, число которых возрастает к 10–11-й неделе. На 10–12-й неделе щитовидная железа плода приобретает способность накапливать йод и синтезировать йодтиронины.

К 15–17-й неделе фетальная щитовидная железа плода полностью заканчивает свою дифференцировку (табл. 5.2). Вот почему важно, чтобы в I триместре гестации у женщины нормально функционировала щитовидная железа, поскольку именно материнские тиреоидные гормоны до момента начала секреции гормонов щитовидной железой плода играют основополагающую роль в формировании ЦНС будущего ребенка. Отсюда важно, чтобы беременность у любой женщины репродуктивного возраста, будь у нее гипотиреоз и/или сахарный диабет, а возможно другое заболевание, о котором она еще не подозревает, была *планируемой*. Скрининг возможных нарушений функции щитовидной железы целесообразно проводить до начала наступления планируемой беременности, а не в период I триместра беременности — этапа формирования основных органов и систем.

Постоянными и наиболее ранними признаками гипотиреоза у большинства людей служат нарушения психической деятельности, причем у каждого человека они проявляются по-своему. Одним пациентам более свойственны слабость, необщительность, эмоциональная заторможенность, сонливость, замедление речи,

Этапы формирования ЦНС и щитовидной железы

Влияние тиреоглобулина на плод		
Недели гестации	Щитовидная железа плода	ЦНС плода
3–4	Закладка	Закладка
9–11	Секреторная активность	Мозолистое тело
10–12	Накопление йода	Субарахноидальные пути
15–17	Секреция тиреоглобулина	Полосатое тело, кора головного мозга, миелинизация нервной системы

ухудшение памяти. Причем у лиц пожилого возраста при отсутствии других классических проявлений гипотиреоза эти симптомы нередко расцениваются как атеросклеротическое поражение церебральных сосудов. У других пациентов на первый план выступают симптомы астеноневротического, психопатоподобного характера. Помимо этих проявлений, возможно развитие депрессий, делириозных состояний (микседематозный делирий).

Синдром нервно-мышечных нарушений наблюдается в виде гипотиреоидной миопатии и нейропатии. Следует обратить внимание на тот факт, что в 80% случаев у пациентов выявляется нейропатия и только в 20% — миопатия. Верификация этих двух клинических синдромов нервно-мышечных расстройств должна быть подтверждена результатами электромиографического исследования. Наиболее часто поражаются икроножный, малоберцовый, срединный нервы.

Развитие нейропатии связано с сегментарной демиелинизацией нервных волокон и дегенерацией аксонов. Изменения периферической нервной системы могут проявляться парестезиями, невралгиями, нарушением чувствительности, нарушениями обоняния и вкуса.

У некоторых пациентов из-за муциноидного отека выявляются карпальный и кубитальный тоннельные синдромы, сопряженные со сдавлением нервных стволов в костно-связочных каналах (мононейропатия). Диффузная полинейропатия наблюдается у пациентов реже и характеризуется распространенными парестезиями и нарушением чувствительности.

Миопатия проявляется мышечной слабостью, болями и скованностью мышц, увеличением их объема и плотностью. Чаще всего поражаются проксимальные мышцы конечностей, мышцы плечевого и тазового поясов. Характерным для миопатии считается трансформация быстрых мышечных волокон 2-го типа в медленные волокна 1-го типа.

В литературе описаны два синдрома, отражающие изменения нервно-мышечного аппарата при гипотиреозе.

Один из них Кохер—Дебре—Семельена (1935), включающий мышечную гипертрофию со слабостью и брадикинезией, встречается у детей, больных гипотиреозом. Синдром Хоффмана (1897), характеризующийся гипертрофией проксимальных мышц с мышечной слабостью, брадикинезией, болезненными спазмами, скованностью мышц после физической нагрузки, замедлением ослабления сухожильных рефлексов и псевдомиотонией, отмечается у взрослых.

Однако некоторые авторы считают эти синдромы вариантами одного и того же процесса. Не так часто, но тем не менее в клинической практике наблюдают больных гипотиреозом с глазной формой миопатии, которая проявляется симметричным двусторонним птозом разной степени выраженности. Изменения, происходящие в мышцах, связаны с метаболическими и ферментными нарушениями на фоне дефицита тиреоидных гормонов. Для гипотиреоза также характерно замедление времени сухожильных рефлексов за счет замедления фазы релаксации.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы разнообразны и зависят от степени выраженности и длительности дефицита тиреоидных гормонов, а также возраста пациентов. Жалобы пациентов нередко сводятся к появлению болей в области сердца, которые часто слабо выражены и не носят какого-либо специфического характера.

Дефицит тиреоидных гормонов сопряжен с метаболическими изменениями в сердечной мышце, а, следовательно, с нарушением процесса энергообразования, синтеза белка, снижением содержания калия в миокардиальных клетках. Нарушения процессов метаболизма на фоне гипоксии способствуют формированию гипотиреоидной миокардиодистрофии (рис. 5.2). В миокарде избыточно депонируются кислые гликозаминогликаны, способствующие уси-



Рис. 5.2. Сердечно-сосудистая система при гипотиреозе

лению гидрофильности стромы и паренхимы, а также изменению коллоидной структуры, связывания натрия и формированию муцинозного отека.

К причинам кардиомегалии, выявляемой при эхокардиографическом исследовании, с одной стороны, относится гипертрофия миокарда. С другой стороны, как полагают, кардиомегалия может быть следствием уменьшения сократимости миокарда, увеличения объема интерстициальной жидкости, нарушения синтеза миозина. При эхографическом исследовании нередко обнаруживают явления гидроперикарда (транссудат в перикардиальной области), который у некомпенсированных пациентов может достигать значительных размеров, создавая определенную угрозу для развития тампонады сердца.

Однако столь грозное осложнение гидроперикарда наблюдается чрезвычайно редко вследствие медленного накопления жидкости и большой растяжимости перикардиальных листков (рис. 5.3). Нередко жидкость обнаруживается в брюшной полости и плевральных полостях.

У пациентов с гипотиреозом выявляют снижение минутного и ударного сердечного объема, повышение сосудистого сопротивления в большом круге кровообращения; снижение или нормаль-

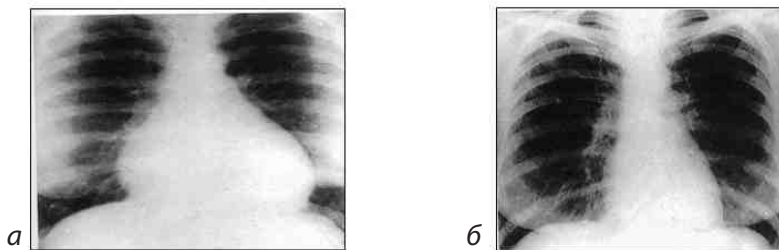


Рис. 5.3. Гидроперикард до (а) и на фоне (б) лечения L-тироксинам (Эутироксом®)

ная частота пульса в покое при повышенном диастолическом давлении приводит к уменьшению пульсового давления.

Параллельно снижению минутного объема уменьшается и потребление миокардом кислорода. В этой связи представляется интересным вопрос о том, как может отразиться дефицит тиреоидных гормонов на течении, в частности, таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца и стенокардия, которые, как известно, часто сопутствуют людям пожилого возраста.

Нужно отметить, что эти заболевания в условиях гипотиреоза могут проявлять себя по-разному. Учитывая уменьшение потребности миокарда в кислороде, оба эти заболевания у части пациентов с гипотиреозом способны протекать вполне благоприятно без ухудшения течения ишемической болезни сердца и учащения приступов стенокардии. Однако у большинства пациентов с некомпенсированным гипотиреозом все же чаще приходится наблюдать и выявлять как обострение ишемической болезни сердца, так и более частые приступы стенокардии, а в ряде случаев и развитие инфаркта миокарда. Всему этому могут способствовать общий гипоксический фон, уменьшение скорости кровотока, характерные для гипотиреоза атерогенная дислипидемия в сочетании с диастолической гипертензией, а также коагуляционные и микроциркуляторные отклонения.

Исследованиями последних лет установлено, что у больных гипотиреозом повышено содержание ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI-1), который усиливает прокоагуляционную активность эндотелия.

Клинический пример. Пациент Р., 52 года, обратился к терапевту с жалобами на боли в области сердца с иррадиацией в левое плечо и под лопатку, чувство жжения и сдавления за грудиной, которые участились за последние 3–4 нед., слабость, раздражительность, прибавку в массе тела, склонность к запорам.

Из анамнеза у пациента в возрасте 35 лет диагностирован АИТ с повышенной функцией щитовидной железы (хашитоксикоз), по поводу которого находился под наблюдением эндокринолога и получал терапию тиреостатиками. В последующем функция щитовидной железы нормализовалась, терапия тиреостатическими препаратами прекращена. В последующем пациент переехал на новое место жительства, перестал посещать врача-эндокринолога и периодически контролировать ТТГ. В анамнезе у пациента верифицированы ишемическая болезнь сердца и стенокардия напряжения функционального класса II (ФК II), нарушение толерантности к глюкозе.

При обращении в поликлинику по месту жительства терапевтом назначено ЭКГ-исследование, на котором выявлены признаки обострения ишемической болезни сердца. Рекомендована госпитализация в кардиологическое отделение клинической больницы.

В результате проведенного обследования у пациента с обострением ишемической болезни сердца и участвовавшими приступами стенокардии установлено снижение функциональной активности щитовидной железы, подтвержденное данными гормонального исследования (ТТГ — 68 мЕд/л (норма 0,4–4,0), св. Т₄ снижен), титр антител к тиреопероксидазе более 90 (норма до 32).

По выписке из кардиологического отделения при осмотре: рост 174 см, масса тела 98 кг, окружность талии (ОТ) — 101 см. Состояние удовлетворительное, кожные покровы чистые, сухие, особенно на локтевых сгибах, холодные на ощупь, ладони кистей рук с желтушным оттенком. Границы сердца в норме, тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 56 уд./мин, АД 150/80 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, число дыханий в минуту 16. Язык обложен белым налетом, суховат, увеличен в размере с отпечатками зубов по боковым поверхностям. Пальпация живота безболезненна, печень не увеличена. Стул нерегулярный, дизурии нет. Щитовидная железа при УЗИ-исследовании: V — 21 см³ с гипоехогенной структурой, узловых образований нет. В биохимическом анализе крови повышен уровень холестерина.

Таким образом, на основании результатов обследования пациенту диагностирован гипотиреоз, развившийся в исходе АИТ. Аутоиммунный процесс в щитовидной железе претерпел все три стадии функциональной активности, дебютировав стадией гипертиреоза, далее по мере деструкции ткани и ее замещения соединительной тканью; функциональная активность какой-то период времени была эутиреоидной,

закончился аутоиммунный процесс стойким снижением функции щитовидной железы, дав при этом толчок к обострению ишемической болезни сердца и учащению приступов стенокардии.

Пациенту назначена заместительная гормональная терапия тиреоидными гормонами (Эутирокс, начиная с дозы 12,5 мкг/сут) в сочетании с кардиальной терапией. На фоне постепенного восстановления нарушенных процессов метаболизма приступы стенокардии значительно уредились, на ЭКГ отмечена положительная динамика, субъективно пациент стал чувствовать себя лучше. ТТГ на протяжении нескольких месяцев подбора дозы препарата постепенно снижался и достиг на дозе 125 мкг 5,0 мЕд/л. Увеличение дозы на 12,5 мкг приводило к учащению приступов стенокардии и появлению болей в области сердца.

Также по результатам Роттердамского исследования было отмечено, что даже субклинический гипотиреоз относится к самостоятельному фактору риска развития инфаркта миокарда и атеросклероза аорты у пожилых женщин. Подключение L-тироксина в соответствии с возрастными принципами назначения тиреоидных гормонов способствует на фоне достижения эутиреоза уменьшению приступов стенокардии и обострению ишемической болезни сердца.

Вопрос о необходимости назначения заместительной терапии тиреоидными гормонами пациентам с сочетанной сердечно-сосудистой патологией и субклиническим гипотиреозом, особенно пожилого возраста, решается индивидуально.

Известно, что АД в условии дефицита тиреоидных гормонов у части пациентов остается нормальным, у других — несколько пониженным, а у некоторых людей выявляется диастолическая артериальная гипертензия, которая при гипотиреозе носит низкорениновый характер. Повышение АД связывают с увеличением периферического сопротивления, снижениями предсердного натрийуретического пептида и дофамина, возрастанием сенсibilизации сосудистой стенки к прессорным факторам, в частности к норадреналину.

Брадикардия наблюдается примерно у 30–60% больных, ЧСС сохраняется в пределах нормы у большинства пациентов, а тахикардия (может быть связана как с анемией, часто наблюдаемой при гипотиреозе, так, возможно, и с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией) отмечается в 10% случаев.

Возвращаясь к вопросу о клинической диагностике гипотиреоза, из рассмотренного ранее очевидным считают возможное формирование одной из наиболее часто встречающихся масок гипотиреоза, сопряженной с нарушениями сердечно-сосудистой системы. Боли в области сердца, повышение АД, изменения на ЭКГ довольно часто приводят к ошибочному диагнозу «ишемическая болезнь сердца».

Клинический пример. Пациент С., 55 лет, переведен из кардиологического отделения в эндокринологическое. В отделение кардиологии госпитализирован в связи с жалобами на ноющие боли в левой половине грудной клетки, появляющиеся при физической нагрузке, повышение АД до 180 и 100 мм рт. ст., ноющие боли в ногах, особенно усиливающиеся при ходьбе, зябкость, сонливость, общую слабость, быструю утомляемость.

Из анамнеза известно, что вышеперечисленные симптомы начали проявляться примерно 4 года назад, субъективно постепенно нарастая. При обращении в поликлинику по месту жительства верифицированы ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия II стадии. На фоне терапии моноприлом и индапамидом улучшения не отмечено.

Пациент госпитализирован в отделение кардиологии. Состояние удовлетворительное. Рост 176 см, масса тела 89 кг, ИМТ 28,8. Кожные покровы сухие, бледные, ладони и стопы с желтушным оттенком, явления гиперкератоза на подошвах стоп. Речь нечеткая. Тоны сердца приглушены, акцент II тона над аортой. ЧСС 56 уд./мин.

При обследовании особо обращали на себя внимание результаты ЭКГ: синусовая брадикардия, ЧСС 54 уд./мин, признаки гипертрофии левого желудочка. По данным Эхо-КГ: некоторое увеличение ЛЖ, жидкость в области перикарда — I степени. УЗИ щитовидной железы: левая доля: 1,2–1,8–3,9; правая доля: 1,4–1,3–3,9; перешеек — 4 мм. Объем щитовидной железы 7,4 см³. Структура ткани щитовидной железы в обеих долях неоднородная, пониженной экзогенности.

Назначена терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, индапамид. На этом фоне цифры АД по-прежнему оставались высокими.

Следующим этапом исследована функция щитовидной железы. ТТГ — 84 мЕд/л — ↑; св. Т₄ — 5,8 пмоль/л — ↓; антитела к тиреопероксидазе — 420 (норма 0–30).

На основании полученных результатов поставлен диагноз «гипотиреоз, развившийся на фоне АИТ».

Заместительная терапия L-тироксином (Эутирокс), начатая с дозы 12,5 мкг с последующим постепенным увеличением под контролем ЭКГ и ТТГ, значительно улучшила состояние пациента и способствовала ре-

грессу клинических проявлений гипотиреоза. АД стабилизировалось (125 и 80 мм рт. ст.), ЧСС через 3 нед. увеличилась до 74 уд./мин, боли в области сердца не беспокоят. При эхоэнцефалографии (Эхо-ЭГ) признаков гидроперикарда не выявлено. При осмотре пациента в динамике через 6 мес. жалоб не предъявляет, отмечает снижение массы тела на 3 кг, боли в области сердца не беспокоят; ТТГ на дозе L-тироксина 125 мкг в пределах референсных значений.

Изменения со стороны ЖКТ при гипотиреозе насколько характерны, настолько и неспецифичны. Аппетит чаще снижен, утрачиваются некоторые вкусовые качества пищи. Обращает внимание некоторая сухость языка с отпечатками зубов по боковой поверхности, язык едва помещается в ротовой полости. Пациентов мучает метеоризм (вздутие кишечника). Нарушение моторики ЖКТ приводит к развитию запоров, иногда упорных, трудно поддающихся воздействию слабительных средств.

Хотелось бы обратить внимание на один научно доказанный факт. Дело в том, что нередко гипофункция щитовидной железы впервые верифицируется на больничной койке эндокринологического отделения на фоне декомпенсации сахарного диабета. Причем основная жалоба у таких пациентов сводится к более частому развитию гипогликемических состояний. Казалось бы, пациент скрупулезно выполняет рекомендации врача, обучен и умеет управлять сахарным диабетом, но несмотря на это у него чаще, чем обычно, наблюдаются гипогликемии. Почему же так происходит?

Мы уже упоминали о том, что характерным для гипотиреоза считаются накопление муцинозной жидкости и отек всех тканей, включая и слизистую кишечника, из которого всасывается пища, а также снижение моторики ЖКТ. У некомпенсированных больных гипотиреозом процесс всасывания пищи, включая углеводы, замедляется, иногда значительно во времени.

Допустим, пациент с СД 1 с некомпенсированным и еще не диагностированным гипотиреозом, находящийся на интенсифицированном режиме инсулинотерапии, вводит себе инсулин короткого действия для усвоения углеводов из пищи, приготовленной ему на обед. В данной ситуации, учитывая отсутствие компенсации по гипотиреозу, а, следовательно, отек слизистой кишечника, всасывание углеводов будет запаздывать в сравнении с более быстрым действием инсулина и достижением его пика активности. Поэто-

му мы вправе предположить, что пациент в скором времени после введения инсулина (в зависимости от вида инсулина) может почувствовать развитие гипогликемии.

Научные исследования по изучению функции щитовидной железы у больных СД 1 с разной длительностью заболевания показали, что у многих пациентов с СД 1 с длительностью более 10 лет наблюдается снижение функциональной активности щитовидной железы. Для гипотиреоза характерны также снижение сократимости и дискинезия желчного пузыря и желчных протоков.

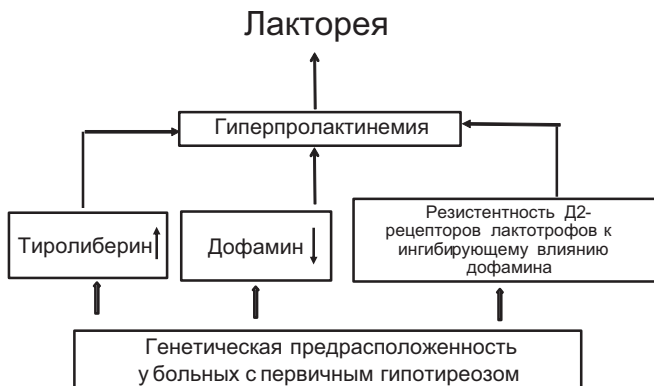
Важно отметить еще один клинический симптом, который встречается примерно у 40% пациентов с первичным гипотиреозом, — симптом лакторей, или галактореи.

Как известно, лакторея является следствием гиперпролактинемии. Интересным представляются те механизмы, которые принимают участие в гиперсекреции пролактина у пациентов с первичным гипотиреозом. На протяжении многих лет считали, что гиперпролактинемия развивается в ответ на гиперстимуляцию лактотрофов гипофиза тиролиберинном. Однако нам хорошо известно, что тиролиберин повышен практически у всех пациентов с первичным гипотиреозом, а лакторея выявляется далеко не у всех больных. Это дало основание предположить возможное существование дополнительных механизмов, принимающих в этом процессе участие.

Исследованиями последних лет установлено, что у части больных первичным гипотиреозом гиперпролактинемия сопряжена со снижением концентрации дофамина, а у других — возможно, с резистентностью D_2 -лактотрофов к ингибирующему влиянию дофамина, в связи с обнаружением у последних повышение параллельно как уровня дофамина, так и пролактина. А поскольку не у всех пациентов тотально обнаружен этот симптом, то логично предположить, что лакторея характерна только для тех людей, которые к этому предрасположены (схема 5.1).

В некоторых случаях лакторея может быть проявлением пролактиномы. Поэтому отсутствие клинико-лабораторного эффекта при назначении терапии L-тироксином требует диагностического уточнения посредством проведения МРТ с целью подтверждения или исключения в подобных случаях пролактиномы. Проведения МРТ также требует длительно некомпенсированный первичный

Схема 5.1. **Возможные механизмы гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе**



гипотиреоз, вследствие возможного развития гиперплазии тиреотрофов с последующим формированием вторичной тиреотропиномы гипофиза.

5.4. Диагностика гипотиреоза

В настоящее время диагностика гипотиреоза, основанная на определении ТТГ и св. T_4 , не представляет сложностей. Определение св. T_3 и реверсивного T_3 показано в случаях нарушения превращения T_4 в T_3 на периферии, что может наблюдаться при сопутствующей тяжелой соматической патологии (тяжелые инфекционные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и др.) — синдрома эутиреоидной патологии, помимо одного из вариантов периферического гипотиреоза.

Проблема диагностики связана главным образом со своевременным обращением пациента к врачу и правильной интерпретацией тем или иным специалистом жалоб, которые предъявляет пациент с целью либо направления его к врачу-эндокринологу, либо в лабораторию для определения ТТГ и св. T_4 при подозрении на клиническую симптоматику гипофункции щитовидной железы.

Следует заметить, что ТТГ и T_4 находятся между собой в логарифмической зависимости. Поэтому даже очень незначительное снижение T_4 неминуемо приведет к более выраженному повыше-

нию уровня ТТГ. Таким образом, к **критериям диагностики различных форм гипотиреоза** относят:

- ТТГ ↑ св.Т₄ ↓ — первичный гипотиреоз;
- ТТГ ↓ св.Т₄ ↓ — вторичный гипотиреоз;
- ТТГ ↓ св.Т₄ ↓ — третичный гипотиреоз;
- ТТГ ↑ св.Т₄ N — субклинический гипотиреоз.

Определенные сложности возникают в случаях получения при гормональном исследовании повышенного уровня ТТГ и нормального уровня св. Т₄, т.е. тех показателей, которые мы интерпретируем как субклинический гипотиреоз. Однако не следует спешить выставлять этот диагноз.

Как известно, возможны и другие причины и обстоятельства, при которых наблюдается гиперсекреция ТТГ. Это прежде всего относится к неонатальному периоду, поскольку в первые 48 ч после родов у новорожденного ребенка наблюдается физиологическое повышение ТТГ.

Также ранее было рассмотрено влияние на гиперсекрецию ТТГ препарата амиодарон на протяжении первых 3 мес. лечения. Кроме этого важно помнить и о таких препаратах, как метоклопрамид (церукал) и сульпирид (эглонил). Небольшое повышение уровня ТТГ (до 10 мЕд/л) в сочетании со значительным снижением уровня тиреоидных гормонов в крови встречается у 25% пациентов с гипотиреозом гипофизарного и гипоталамического генеза. Биологическая активность ТТГ при этом, как правило, снижена.

Напомним еще раз и о резистентности к тиреоидным гормонам — патологии, сопряженной с мутацией гена β-рецептора тиреоидных гормонов, при которой выявляется повышенный или нормальный уровень ТТГ. ТТГ-продуцирующая аденома — довольно редкая патология, сопровождающаяся повышенным уровнем ТТГ, тиреоидных гормонов и клинической симптоматикой тиреотоксикоза.

При синдроме Шмидта, представляющего сочетание первичного гипотиреоза и первичного гипокортицизма, уровень ТТГ повышен!

Известны также многие психические заболевания, в острой фазе которых выявляют повышение ТТГ на протяжении 2–3 нед. стационарного лечения. Подобное изменение связывают с транзиторной активностью гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы.

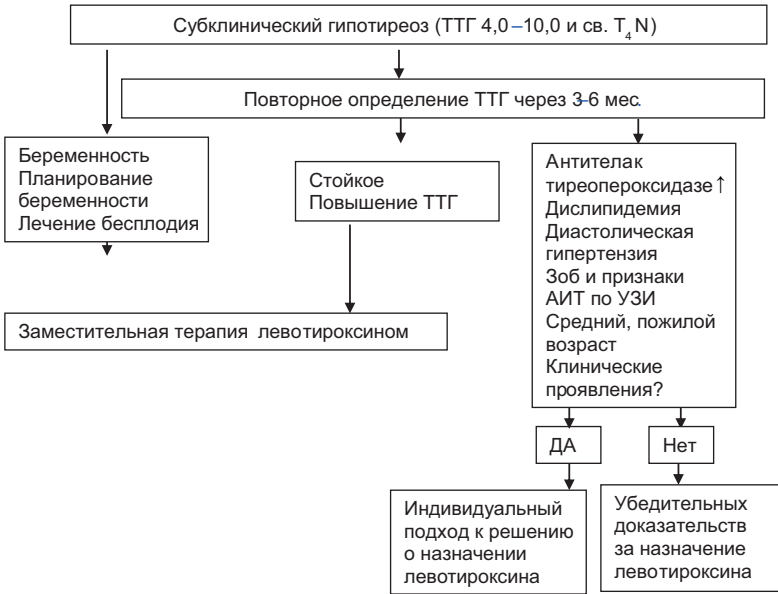
Синдром эутиреоидной патологии, ассоциированный с тяжелой соматической патологией, травмами в стадии выздоровления, сопровождается повышением ТТГ при нормальном или сниженном уровне тиреоидных гормонов. Динамическое исследование ТТГ и T_4 позволяет дифференцировать синдром эутиреоидной патологии от первичного гипотиреоза.

Повышенный, а также пониженный уровень ТТГ встречается при хронической почечной недостаточности. В крови происходит накопление метаболитов и лекарственных препаратов, влияющих на связывание тиреоидных гормонов, а возможно, и на их биологический эффект.

Субклинический гипотиреоз в некоторых случаях характеризуется как транзиторное состояние. В частности, транзиторный субклинический гипотиреоз развивается после резекции щитовидной железы у пациентов с подострым или послеродовым тиреоидитом в результате лечения препаратами лимфокинов (интерферон альфа или интерлейкин 2), йодсодержащими препаратами и другими, влияющими на синтез или секрецию тиреоидных гормонов. Поэтому при получении повышенного уровня ТТГ и нормального уровня св. T_4 рекомендуется провести тщательный анализ причин, возможно, способствующих этим изменениям. В последующем, через 3–6 мес. повторить исследование ТТГ и св. T_4 и антител к тиреопероксидазе, повышающих риск развития и прогрессирования гипопункции щитовидной железы (схема 5.2).

Этиологическая диагностика гипотиреоза не представляет особенных затруднений. Наиболее часто основными причинами развития заболевания, как мы уже отмечали, служат АИТ, хирургическое вмешательство на щитовидной железе, радиоактивный йод. В уточнении причин первичного гипотиреоза помогает также проведение УЗИ, скинтиграфии (по показаниям), пункционная биопсия (по показаниям) щитовидной железы.

Что же касается определения антител к тиреопероксидазе, то в соответствии с клиническими рекомендациями 2012 г., представленными Американской ассоциацией клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциацией (ААСЕ и АТА соответственно), их исследование рекомендуется пациентам с субклиническим гипотиреозом, поскольку антитела у этой категории лиц рассматриваются как фактор риска прогрессирования заболе-

Схема 5.2. **Диагностика субклинического гипотиреоза**

вания в манифестный гипотиреоз, а также женщинам с привычным невынашиванием беременности, как с бесплодием, так и без него.

В рекомендациях также подчеркивается отсутствие необходимости использования шкалы клинической симптоматики, определения скорости рефлексов, уровня холестерина и мышечных ферментов для диагностики гипотиреоза. Основным критерием служит ТТГ, а определение уровня св. T_4 , наряду с ТТГ может быть рекомендовано для мониторинга пациентов, получающих заместительную терапию. Определение уровней общего и св. T_3 для диагностики гипотиреоза не показано.

5.5. Лечение гипотиреоза

Независимо от патогенетической формы гипотиреоза пациентам проводится заместительная терапия левотироксином. Разработка и внедрение в клиническую практику методов исследования ТТГ с чувствительностью в 0,1 мЕд/л и менее продемонстрировала,

что доза левотироксина (Эутирокса®), достаточная для достижения нормального уровня ТТГ, у большинства пациентов составляет 100–150 мкг/день. Начальная доза препарата определяется индивидуально и зависит от возраста пациента, его массы тела и наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. С возрастом потребность в левотироксине снижается и составляет у лиц пожилого возраста менее 1 мкг/кг (~ 0,9 мкг/кг) в день. Следует подчеркнуть, что независимо от того, какое время года за окном — зима, весна, осень, лето, основным ориентиром для изменения дозы левотироксина служит отклонение уровня ТТГ.

Потребность в левотироксине может увеличиться у женщин с гипотиреозом в период постменопаузы, если им назначается заместительная терапия эстрогенами. Взрослым пациентам без кардиальной патологии L-T₄ назначают из расчета 1,6–1,8 мкг/кг.

Следует помнить о том, что у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией начальная доза левотироксина не должна превышать 25 мкг, а в некоторых случаях приходится начинать терапию с 12,5 мкг или даже с 6,25 мкг. Необходимость в этом связывают с повышением потребности сердечной мышцы в кислороде при подключении тиреоидных гормонов и не всегда кислородной своевременной доставкой к миокарду. Другими словами, может возникнуть диссоциация между потребностью в кислороде и его доставкой, что неминуемо повлечет за собой ухудшение состояния миокарда (рис. 5.4).

На рис. 5.4 четко видно, что подключение пациенту 63 лет с некомпенсированным гипотиреозом и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией всего 25 мкг левотироксина привело к ухудшению состояния сердечной мышцы. В данном случае, с учетом возраста и сопутствующих заболеваний, терапию L-T₄ следовало начинать с еще меньшей дозы — 12,5 мкг и, конечно, осуществлять более частый контроль ЭКГ.

В последующем дозу левотироксина постепенно увеличивают на 12,5 мкг с интервалом в 2 мес. под контролем ТТГ. Помимо сердечно-сосудистой патологии, нужно помнить и о том, что длительно некомпенсированный гипотиреоз создает повышенной фон чувствительности различных тканей к тиреоидным гормонам, особенно это отражается на миокарде. Неслучайно и у молодых пациентов иногда при назначении сразу всей расчетной дозы пре-

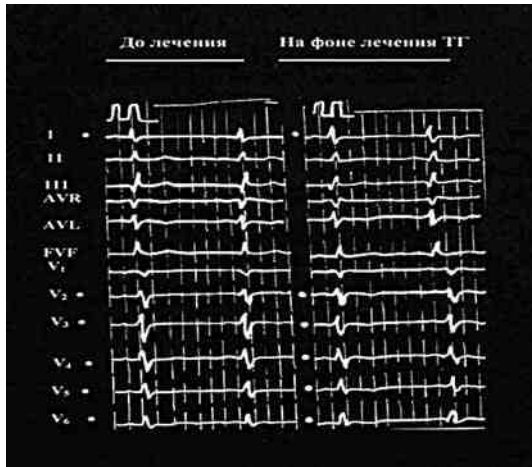


Рис. 5.4. ЭКГ пациента М., 63 года

парата нередко возникают неприятные ощущения, дискомфорт, чаще в виде сердцебиения. Поэтому, на наш взгляд, любому пациенту с гипотиреозом, и молодому, и пожилому, с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией или без нее начинать лечение L-T₄ более целесообразно с небольшой дозы препарата, постепенно ее увеличивая.

У пациентов старше 70–80 лет доза тиреоидных гормонов снижается на 20%. Потребность детей в L-T₄, как правило, выше и может достигать до 4 мкг/кг (например, у новорожденных она составляет 10–15 мкг/кг, а у детей в зависимости от возраста — 2–4 мкг/кг). Для пациентов с субклиническим гипотиреозом нормализация ТТГ достигается назначением L-T₄ в дозе 1 мкг/кг массы тела.

Следует заметить, что в литературе в настоящее время довольно широко обсуждается проблема, связанная с показаниями к назначению тиреоидных гормонов у пациентов с субклиническим гипотиреозом, и вопрос о том, каким должен быть целевой уровень ТТГ для пожилых пациентов, получающих заместительную терапию левотироксином. Мнения на этот счет разные. Одни авторы считают необходимым назначение тиреоидных гормонов всем пациентам с субклиническим гипотиреозом. Основанием к этому служат исследования и метаанализ, продемонстрировавшие более лучшее

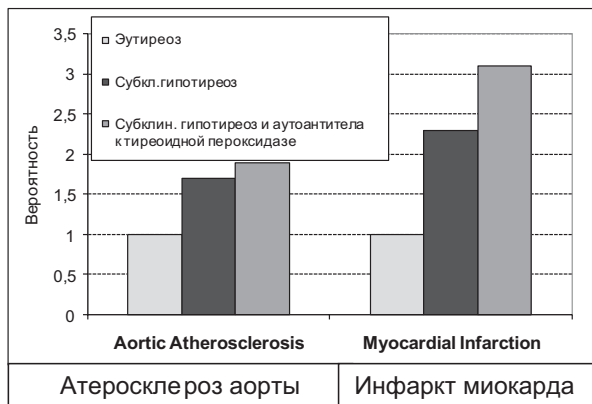


Рис. 5.5. Вероятность развития атеросклероза аорты и инфаркта миокарда у пациенток с разным функциональным состоянием щитовидной железы

самочувствие, уменьшение хolestерина и холестерина ЛПНП, улучшение памяти и познавательных функций, снижение внутриглазного давления, положительные изменения в сократительной функции миокарда, отсутствие риска убывания минеральной плотности костной ткани.

На рис. 5.5 представлена взаимосвязь между функциональным состоянием щитовидной железы и вероятностью развития атеросклероза аорты и инфаркта миокарда у женщин со средним возрастом $69 \pm 7,5$ лет (Роттердамское исследование, 2000).

Совершенно очевидно, что у женщин с субклиническим гипотиреозом более высока вероятность развития как атеросклероза аорты, так и инфаркта миокарда. Причем у пациентов с субклиническим гипотиреозом в сочетании с высоким титром антител к тиреопероксидазе риск развития инфаркта миокарда увеличивается еще в большей степени: более чем в 3 раза.

В другом исследовании 4-летнее наблюдение показало, что у пациентов с субклиническим гипотиреозом с уровнем ТТГ > 7 мЕд/л повышен риск развития застойной сердечной недостаточности. Результаты нескольких метаанализов также указывают на взаимосвязь субклинического гипотиреоза с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью (табл. 5.3, рис. 5.6).

Результаты метаанализов о взаимосвязи субклинического гипотиреоза с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью

Автор	Число включенных пациентов	Сердечно-сосудистые события	Летальные исходы по причине сердечно-сосудистых событий	Все причины летальных исходов
Singh, 2008	13267	1,53 (1,31–...,79)	1,28 (1,02–1,60)	1,12 (0,99–1,26)
Ochs, 2008	14449	1,20 (0,97–1,49)	1,18 (0,98–1,42)	1,12 (0,99–1,26)
Haentjtns, 2008	14619	NI (<i>no investigation</i>)	NI	1,22 (0,95–1,57)
Razvi, 2008	29022	1,23 (1,02–1,48)	1,09 (0,84–1,41)	NI
Rodondi, 2010	55287	1,18 (0,99–1,42)	1,14 (0,99–1,32)	1,09 (0,96–1,24)
Thvilum, 2012	35740	NI	NI	1,17 (1,00–1,37)

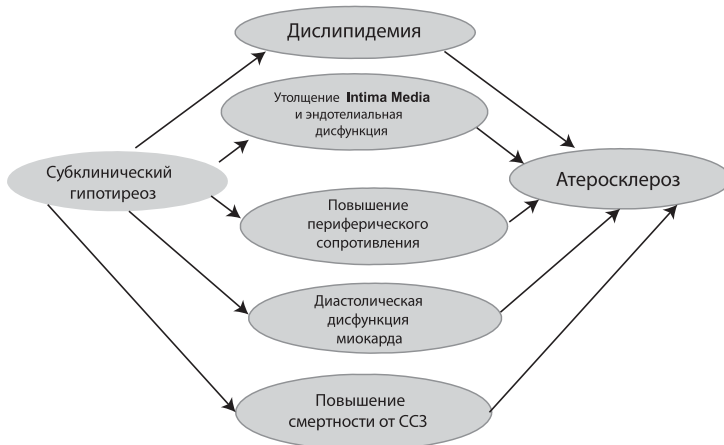


Рис. 5.6. Субклинический гипотиреоз и сердечно-сосудистый риск

Тем не менее ряд других авторов считают, что изменение функции щитовидной железы, в частности субклинический гипотиреоз, у лю-

дей пожилого возраста носит преимущественно адаптивный характер и не требует какого-либо медикаментозного вмешательства. Против назначения левотироксина может быть вероятность ухудшения течения ишемической болезни сердца. В то же время подключение препарата пациентам с ишемической болезнью сердца и субклиническим гипотиреозом может способствовать улучшению липидного обмена, уменьшению показателей диастолического АД, которое может проявлять себя при подобном сочетании, а также увеличению эндотелиальной вазодилатации. Научные исследования, проведенные рядом ученых, показали, что максимальная вазодилатация (маркер раннего атеросклероза) наблюдается при уровне ТТГ 0,4–2,0 мЕд/л, уменьшение вазодилатации происходит начиная с уровня ТТГ 2,01 мЕд/л и самая низкая вазодилатация установлена при уровне ТТГ > 10,0 мЕд/л.

Несмотря на все эти противоречия, американский ученый D. Соорер, указывая на то, что распространенность гипотиреоза и необходимость назначения заместительной терапии увеличиваются, предложил следующий принцип терапии: «начинай с малого и двигайся медленно» (*start low go slow*). При этом он предостерегает от возможной передозировки гормональными препаратами, которая может возникнуть из-за того, что обмен тиреоидных гормонов у пожилых людей, действительно, может претерпевать изменения.

Показания к терапии субклинического гипотиреоза левотироксином

Начинать лечение необходимо у пациентов любого возраста, если:

- ТТГ > 10,0 мЕд/л;
- беременность или планирование беременности в ближайшее время.

Возможна терапия левотироксином, если:

- есть симптомы или признаки гипотиреоза;
- возраст менее 70 лет;
- ТТГ > 7 мЕд/л (у молодых пациентов с клиническими симптомами гипофункции, нормальным объемом щитовидной железы, не планирующих беременность);
- увеличение щитовидной железы;
- высокий сердечно-сосудистый риск, включая:
 - ✓ ишемическая болезнь сердца;
 - ✓ сахарный диабет;
 - ✓ дислипидемию.

Однако несмотря на многочисленные исследования и данные метаанализов, окончательного ответа о необходимости лечения пациентов преимущественно пожилого возраста с субклиническим гипотиреозом пока не получено. Для решения этого вопроса сегодня в каждом отдельном случае, скорее всего, целесообразно подходить индивидуально.

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке широко представлены точно дозированные препараты левотироксина, которые не отличаются по своей структуре от естественного человеческого гормона.

Сегодня у нас в арсенале достаточно разнообразный спектр необходимых дозировок: 25, 50, 75, 100, 125, 150 мкг в виде препарата Эутирокс[®], что очень значимо для пациента с учетом стартовой дозы. Однако существует и другой момент, который не менее важен. Так, врачи-эндокринологи нередко сталкиваются с проблемой при подборе дозы тиреоидных гормонов. Речь идет о шаговой дозе препарата.

Обычно шаговая доза левотироксина составляет 25 мкг. Допустим, пациент получает Эутирокс[®] в дозе 100 мкг, при этом уровень ТТГ — 4,7 мЕд/л. Очевидно, что доза еще не адекватна и необходимо ее увеличить. Добавляем 25 мкг к дозе 100 мкг, получаем суммарно 125 мкг. В последующем при определении ТТГ видим, что доза великовата, поскольку его уровень расположен ниже нижней границы нормы. Вновь уменьшаем дозу препарата на 25 мкг и получаем ТТГ выше нормы. Остается только таблетку в 25 мкг разделить пополам, получая 12,5 мкг, т.е. суммарно 112,5 мкг, и тогда ТТГ при определении в крови соответствует целевому параметру.

Однако не всегда все пациенты могут с идеальной точностью разделить таблетку. Отсюда для того чтобы не делить и не крошить таблетку, на нашем отечественном фармацевтическом рынке в настоящее время в дополнение к основным шести дозировкам препарата левотироксин (Эутирокс[®]) появились и уже нашли широкое применение препараты с так необходимой шаговой дозой в 12,5 мкг — Эутирокс[®] 88, 112 мкг и 137 мкг. Безусловно, столь обширный спектр дозировок препарата Эутирокс[®] позволяет более гибко подбирать конкретную дозу для пациента. Как правило, препарат принимается утром натощак, за 30 мин до еды, однократно и ежедневно.

Иногда приходится слышать от пациентов о приеме препарата через день или один день пациент принимает большую дозу препа-

рата, а другой день — меньшую дозу. Научно обоснованных доказательств по подобным рекомендациям не существует, а, кроме того, здоровая щитовидная железа каждый день вырабатывает одинаковое количество гормона.

Пациенты с артериальной гипертензией подвержены колебаниям АД по разным причинам, в частности, стрессам или изменению барометрического атмосферного давления. Если у пациента, находящегося на адекватно подобранной заместительной терапии тиреоидными гормонами, развивается гипертонический криз, то это не дает основания к тому, чтобы снижать дозу препарата. Мы уже говорили ранее о том, что некомпенсированный гипотиреоз сам по себе способствует повышению АД, поэтому уменьшение дозы препарата, а в некоторых случаях, как показывает практика, на момент кризовых состояний его отмена может только усугубить состояние пациента.

Основной целью заместительной терапии первичного гипотиреоза считаются достижение и поддержание уровня ТТГ в интервале от 0,5 до 1,5–2,0 мЕд/л, вторичного — достижение уровня T_4 , соответствующего верхней трети его нормальных значений.

Что же касается пациентов пожилого возраста, а также пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, то адекватность терапии тиреоидными гормонами по уровню ТТГ в каждом отдельном случае оценивается индивидуально. Возможно, у отдельных пациентов адекватным будет считаться уровень ТТГ, несколько превышающий референсные величины. Поскольку параметры ТТГ меняются медленно после назначения левотироксина, то его динамический контроль следует проводить не ранее чем через 6–8 нед. после начала лечения или изменения дозы. В последующем динамический контроль ТТГ осуществляется раз в год, за исключением некоторых ситуаций, в частности таких, как беременность, прием ряда препаратов.

5.5.1. Особенности гипотиреоза во время беременности

Гипотиреоз, как манифестный, так и субклинический нередко становятся причиной бесплодия, но тем не менее фертильность у женщин бывает часто сохранена. Дефицит тиреоидных гормонов, особенно в начале беременности, может привести к осложнениям

Таблица 5.4

Осложнения некомпенсированного гипотиреоза при беременности

Осложнения	Манифестный гипотиреоз, %	Субклинический гипотиреоз, %
Гипертензия, преэклампсия	22	15
Отслойка плаценты	5	0
Низкая масса тела плода	16	8,7
Внутриутробная гибель плода	6,6	8,7
Пороки развития	3,3	0
Послеродовое кровотечение	6,6	3,5

как со стороны матери, так и со стороны плода, поэтому еще и еще раз хочется подчеркнуть, что женщины детородного возраста, желающие родить здорового ребеночка, все же должны планировать беременность (табл. 5.4).

В настоящее время компенсированный гипотиреоз не считается противопоказанием для наступления беременности. В соответствии с клиническими рекомендациями ATA и AACE (Guidelines of the ATA for the diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum/AACE, 2012), если гипотиреоз у женщины диагностирован до беременности, то рекомендуется оптимизировать заместительную терапию таким образом, чтобы уровень ТТГ на этапе планирования не превышал 2,5 мЕд/л. Низконормальный уровень ТТГ до зачатия, как полагают, снижает риск его повышения в I триместре беременности.

Всем женщинам, согласно клиническим рекомендациям, относящимся к группе риска, необходимо определение уровня ТТГ.

К группе риска относятся женщины с:

- нарушениями функции щитовидной железы, послеродовым тиреодитом и операциями на щитовидной железе в анамнезе;
- семейным анамнезом заболеваний щитовидной железы;
- зобом;
- антителами к щитовидной железе;
- симптомами или клиническими проявлениями тиреотоксикоза и гипотиреоза;
- сахарным диабетом 1-го типа.
- аутоиммунными заболеваниями;

Референсные диапазоны ТТГ в период беременности

Триместры беременности	ТТГ, мЕд/л
I	0,1–2,5
II	0,2–3,0
III	0,3–3,0

- бесплодием, причем уровень ТТГ у них должен определяться в рамках программы обследования по бесплодию;
- предшествовавшим облучением головы и шеи.

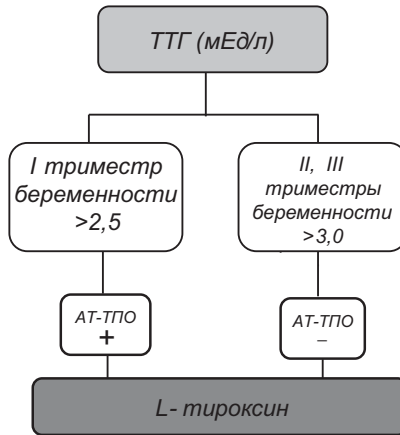
Далее необходимо помнить о том, что потребность в тиреоидных гормонах увеличивается на 30–60% в период гестации (у кого-то больше потребность, у кого-то меньше в левотироксине), поэтому необходим тщательный контроль уровня ТТГ с целью достижения и соответствия его триместр-специфических референсных диапазонов (табл. 5.5).

У женщин с гипотиреозом, получающих заместительную терапию левотиоксином, уровень ТТГ рекомендуется определять 1 раз в 4 нед. в первой половине беременности, поскольку именно в этот период требуется коррекция дозы препарата, а в последующем оценить уровень ТТГ между 26-й и 32-й неделей беременности однократно. После родоразрешения доза левотироксина уменьшается до той дозы, которую пациентка получала до беременности.

В клинических рекомендациях с целью оценки достижения оптимальной концентрации левотироксина в организме беременной женщины эксперты опираются только на исследование уровня ТТГ (схема 5.3).

Что же касается исследования св. T_4 , то в настоящее время, во-первых, не существует триместр-специфических нормативных показателей, а во-вторых, как подчеркивается в рекомендациях, для получения истинной информации по уровню св. T_4 его определение требует более совершенной методики: тандем-масс-спектрометрия. Иммунометрические методы определения св. T_4 не позволяют с высокой степенью достоверности судить о реальной концентрации гормона у женщин в период гестации.

Схема 5.3. Показания к назначению левотироксина во время беременности



У большинства женщин уровень св. T_4 занижается, и степень этого занижения повышается по мере увеличения срока беременности. Неслучайно у многих беременных женщин при определении св. T_4 с помощью обычных иммунометрических методов выявляют изолированную гестационную гипотироксинемию. Это ситуация, при которой уровень ТТГ в пределах нормы, св. T_4 ниже референсных значений. Изолированная гипотироксинемия во время беременности, как подчеркивают АТА/ААСЕ, не требует лечения. В период кормления ребенка левотироксин не отменяется.

5.5.2. Лечение гипотиреоидной комы

Лечение пациентов во время гипотиреоидной комы включает:

- 1) сочетанное назначение тиреоидных гормонов и глюкокортикоидов;
- 2) коррекцию гипотермии;
- 3) ограничение жидкости для уменьшения гипонатриемии;
- 4) введение гипертонического раствора глюкозы при гипогликемии;
- 5) лечение заболеваний, спровоцировавших развитие гипотиреоидной комы.

Схема 5.4. Причины возникновения гипотиреоидной комы

Провоцирующие факторы:
Переохлаждение
Инсульт, инфаркт
Сердечная недостаточность
Инфекция
Желудочно-кишечное кровотечение
Травма

Медикаментозные препараты:
Обезболивающие
Седативные
Транквилизаторы
Наркотические средства
Амиодарон
Карбонат лития

Метаболические нарушения:
Гипогликемия
Гипонатриемия
Ацидоз
Гиперкалиемия
Гипоксия
Гиперкапния

Причины, способствующие развитию гипотиреоидной комы, могут быть самые разные (схема 5.4). В связи с тем что решить вопрос о возможном развитии острой надпочечниковой недостаточности у пациента представляет определенные сложности, целесообразно превентивное введение глюкокортикоидов. Водорастворимый гидрокортизон вводят по 50–100 мг внутривенно капельно каждые 6 ч (200–400 мг/сут). Через 2–3 дня в зависимости от динамики клинической симптоматики дозу глюкокортикоидов постепенно уменьшают. Сразу же вслед за введением глюкокортикоидов внутривенно капельно вводят тироксин в дозе 100–500 мкг в среднем по 250 мкг каждые 6 ч. В последующем переходят на обычный прием левотироксина.

К сожалению, в России отсутствуют препараты левотироксина для внутривенного введения, кроме того, в настоящее время сняты с производства препараты T_3 . Поэтому для спасения пациента остается только чреззондовое введение левотироксина в дозе 300–500 мкг.

Как правило, рекомендуется только пассивное согревание пациента — обертывание одеялом, повышение комнатной температуры на 1 °С/ч (в среднем температура воздуха должна составлять 23–25 °С). Согревание грелками противопоказано в связи с ухудшением гемодинамики за счет периферической вазодилатации. Температура тела у пациента, находящегося в состоянии гипотиреоидной комы, служит определенным прогностическим признаком в плане его выживаемости. Температура тела менее 26 °С считается неблагоприятным прогностическим признаком.

Улучшение вентиляции легких достигается кислородотерапией и при возможности подключением пациента к аппарату искусственного дыхания.

В связи с угрозой водной интоксикации устранение гипонатриемии достигается ограничением введения жидкости до 1 л/сут. Если возникает угроза развития гипогликемии, пациенту вводят 40% раствор глюкозы внутривенно. Одновременно усилия врачей должны быть направлены на устранение причин, спровоцировавших развитие гипотиреодной комы.

Литература

Аметов А.С., Тлиашинова А.М. Макро-микро элементы при аутоиммунном тиреоидите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2012. — 22 с.

Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология. — М., 2007. — С. 543–546.

Бионди Б., Кахала Дж. Нарушение функции щитовидной железы и сердечно-сосудистые заболевания // Thyroid International. — 2013. — V. 3.

Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пронин И.В. и др. Клиника и диагностика эндокринных нарушений. — М., 2005. — С. 45–47; 52–57.

Избранные лекции по эндокринологии / А.С. Аметов. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011.

Николаев В.А. Особенности фармакотерапии пожилых // Фармацевтический вестник. — 2009.

Петунина Н.А. Гипотиреоз: первичный, центральный, периферический. Подходы к диагностике и лечению // Бол. щит. желез. — 2006. — Т. 8. — № 9.

Потемкин В.В. Эндокринология: Рук-во для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013.

Фадеев В.В. Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста // Thyroid international. — 2007. — № 3. — С. 1–16.

Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: Рук-во для врачей. — М., 2002.

Эндокринология. Национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

Biondi B., Cooper D.S. Subclinical thyroid disease // Lancet. — 2012. — V. 379. — P. 1142–1154.

Boekholdt S.M., Titan S.M., Wiersinga W.M. et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2010. — V. 72. — P. 404–410.

Sanaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G. et al. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. — 2000. — V. 160. — P. 526–534.

Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // Ann. Intern. Med. — 2000. — V. 132. — P. 270–278.

Parle J.V., Maisonneuve P., Sheppard M.C. et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study // Lancet. — 2001. — V. 358. — P. 861–865.

Razvi S., Ingoe L., Keeka G. et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — V. 92. — P. 1715–1723.

Thvilum M., Brandt F., Brix T.H. et al. A review of the evidence for and against increased mortality in hypothyroidism // Nat. Rev. Endocrinol. — 2012. — V. 29.

Vaidya B., Pearce S.H.S. Management of hypothyroidism in adults // BMJ. — 2008. — V. 337. — P. 284–289.

ТИРЕОИДИТЫ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

Ю.Ш. Халимов, В.В. Салухов

6.1. Общее понятие о тиреоидитах. Классификация

Тиреоидиты включают в группу болезней щитовидной железы воспалительной природы, которые существенно различаются по частоте, этиологии, патогенезу, течению и влиянию на тиреоидную функцию. К наиболее часто встречаемым тиреоидитам относят аутоиммунный и послеродовой тиреоидит, тогда как такие формы тиреоидитов, как острый гнойный и фиброзирующий тиреоидит, наблюдаются чрезвычайно редко.

Важно отметить, что тиреоидиты представляют собой гетерогенные заболевания щитовидной железы с различной степенью выраженности воспалительного и/или аутоиммунного процесса. Для многих форм тиреоидитов, развивающихся с преобладанием аутоиммунных механизмов, в исходе заболевания высока вероятность развития манифестного гипотиреоза. Общей особенностью других форм тиреоидитов считается наличие выраженного воспалительного (деструктивного) процесса, повреждающего структуру фолликула щитовидной железы с выходом тиреоглобулина и гормонов в кровь с последующим развитием транзиторного тиреотоксикоза. Другими словами, несмотря на общее название, тиреоидиты существенно отличаются друг от друга по этиопатогенезу, клиническому течению и морфоло-

гическим изменениям в тканях щитовидной железы, подходам к лечению, прогнозу.

Гетерогенность этой группы заболеваний щитовидной железы объясняет отсутствие общепринятой классификации тиреоидитов. Ниже приведена одна из наиболее распространенных и удобных классификаций в реальной клинической практике.

Классификация тиреоидитов

1. Острый.
2. Подострый.
3. Хронический:
 - 3.1. Хронический аутоиммунный тиреоидит:
 - 3.1.1. Тиреоидит Хашимото (с зобом);
 - 3.1.2. Атрофический тиреоидит (без зоба).
 - 3.2. Послеродовой тиреоидит.
 - 3.3. Безболевого (молчащий) тиреоидит.
 - 3.4. Медикаментозно-индуцированный тиреоидит:
 - 3.4.1. Цитокин-индуцированный;
 - 3.4.2. Амiodарон-индуцированный.
 - 3.5. Хронический фиброзный тиреоидит.
 - 3.6. Другие варианты тиреоидитов.

Так как тиреоидиты в клинической практике встречаются давно, в литературе и до настоящего времени используются различные синонимы основных форм воспалительных заболеваний щитовидной железы, которые приведены в табл. 6.1.

Разнородность тиреоидитов заключается и в разнонаправленном влиянии на динамику функционального стояния щитовидной железы, что дает представление об исходе заболевания и прогнозе пациента. Так, такие тиреоидиты, как подострый, послеродовой, медикаментозно-индуцированный, характеризуются деструктивным тиреотоксикозом, обычно сменяющимся фазой транзиторного гипотиреоза, после чего в большинстве случаев происходит нормализация функции щитовидной железы (рис. 6.1). Перечисленные заболевания щитовидной железы, как правило, имеют благоприятный прогноз.

Напротив, хронический АИТ практически всегда подразумевает однонаправленное изменение функции щитовидной железы, при котором эутиреоз постепенно, на фоне деструкции паренхимы щитовидной железы, сменяется субклиническим, а затем и явным манифестным гипотиреозом.

Синонимы названий различных тиреоидитов

Тиреоидит (основной термин)	Синонимы и патогенетически близкие формы
Острый гнойный тиреоидит	Острый тиреоидит, гнойный тиреоидит, острый бактериальный тиреоидит, острый струмит
Подострый тиреоидит	Тиреоидит (зоб) де Кервена, гранулематозный тиреоидит, вирусный тиреоидит, гигантоклеточный тиреоидит
Послеродовой тиреоидит	Безболевого тиреоидит, подострый лимфоцитарный тиреоидит, молчащий тиреоидит, цитокин-индуцированный и амиодарон-индуцированный тиреоидиты, лимфоцитарный тиреоидит со спонтанно разрешающимся тиреотоксикозом
Аутоиммунный тиреоидит	Тиреоидит (зоб) Хашимото, хронический лимфоцитарный тиреоидит, хронический негнойный тиреоидит, лимфоматозная струма
Хронический фиброзный тиреоидит	Фиброзно-инвазивный тиреоидит, тиреоидит (зоб, струма) Риделя, фиброзирующий тиреоидит, деревянистый тиреоидит

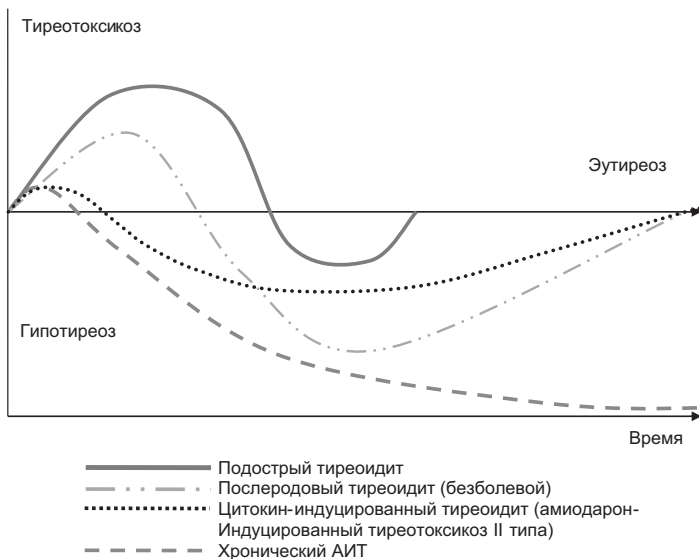


Рис. 6.1. Схематическое изображение функции щитовидной железы при различных вариантах тиреоидитов

6.2. Острый гнойный тиреоидит

Этиология. Острый гнойный тиреоидит считается весьма редким заболеванием, которое вызывается пиогенным стрептококком, золотистым стафилококком или пневмококком. Описаны случаи острого гнойного тиреоидита, обусловленные такими возбудителями, как кишечная палочка, сальмонелла, грибковая микрофлора. Инфекционный процесс может возникнуть в результате прямого попадания возбудителя в ткань щитовидной железы при травме, но чаще развивается среди ослабленных больных при гематогенном или лимфогенном распространении из гнойных очагов другой локализации, таких как гнойный тонзиллит, парадонтит.

Острый тиреоидит наблюдался также у пациентов при пороках развития щитовидной железы — щитовидно-язычной кисте или щитовидно-язычном свище.

На острый гнойный тиреоидит приходится 1% от всех заболеваний щитовидной железы.

Клиническая картина. К первым симптомам заболевания относятся боль и отек в области передней поверхности шеи. Боль часто иррадирует в ухо или нижнюю челюсть, усиливается при глотании и поворотах головы. В дальнейшем отмечается увеличение всей или одной из долей щитовидной железы, с очаговой гиперемией кожи. Характерными признаками острого гнойного заболевания считаются ознобы и фебрильная лихорадка. При пальпации выявляются резкая болезненность в области щитовидной железы, болезненные и увеличенные шейные и подчелюстные лимфоузлы. Позднее, при формировании тиреоидного абсцесса, начинает определяться очаг флуктуации. Болезнь способна длиться от одного до нескольких месяцев. В случае неблагоприятного течения острого тиреоидита заболевание может осложниться флегмоной шеи, гнойным медиастенитом, сепсисом, аспирационной пневмонией.

Диагностика. Типичным лабораторными изменениями считаются выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, высокая СОЭ, повышение «воспалительных» показателей: С-реактивного белка, сиаловых кислот, фибриногена. Содержание тиреоидных гормонов в сыворотке крови обычно не изменяется, хотя в некоторых случаях повышается уровень общего T_4 . При УЗИ в случае абсцедирования в щитовидной железе выявляются одно или несколь-

ко очаговых образований с элементами деструкции (анэхогенные участки), при сцинтиграфии участки абсцедирования не поглощают изотоп и проявляются в виде одного или множественных «холодных» очагов. При наличии очага флюктуации проводят его пункцию с последующим посевом гнойного содержимого для выявления возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам.

Дифференциальная диагностика. Кроме острого тиреоидита, боли и припухлость в области передней поверхности шеи могут наблюдаться при таких заболеваниях, как подострый тиреоидит, кровоизлияние в узел или кисту щитовидной железы, быстрорастущее новообразование щитовидной железы, флегмона шеи, инфицированная киста щитовидно-язычного протока. От негнойных заболеваний щитовидной железы подострый тиреоидит отличают признаками местного воспаления (локальный отек и гиперемия), локальный очаг флюктуации при абсцедировании, выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, а тиреоидную локализацию гнойного процесса при остром тиреоидите можно установить с помощью методов УЗИ или КТ.

Лечение острого тиреоидита должно проводиться в условиях отделения гнойной хирургии. Так как гнойный процесс может распространиться в средостение, что резко ухудшит прогноз больного, лечение необходимо начинать как можно раньше и проводить его активно. При формировании абсцесса щитовидной железы проводят его вскрытие и дренирование. Используют антибиотики широкого спектра, к которым чувствителен возбудитель, препараты вводятся внутримышечно или внутривенно. После излечения оценивают функцию щитовидной железы, при развитии гипотиреоза назначают заместительную терапию.

Профилактика острого тиреоидита заключается в санации очагов хронических инфекций, предупреждении развития иммунокомпromетирующих заболеваний, а также проведении мероприятий, направленных на повышение общей резистентности организма.

6.3. Подострый тиреоидит

Подострый тиреоидит, или тиреоидит де Кервена, ассоциируется с вирусной инфекцией и характеризуется развитием вос-

палительного деструктивного процесса в щитовидной железе, сопровождается преходящим тиреотоксикозом с постепенным восстановлением тиреоидной функции после выздоровления. Впервые подострый тиреоидит был описан де Кервенсом в 1904 г. Заболевание склонно к рецидивам, встречается преимущественно у людей от 30 до 50 лет, при этом у женщин в 3–5 раз чаще, чем у мужчин, в основном распространено в странах с теплым и жарким климатом и больше всего встречается в летний период. В структуре тиреоидных заболеваний доля подострого тиреоидита составляет менее 5%.

Этиология и патогенез. Основной причиной развития подострого тиреоидита считается вирусная инфекция (вирус Коксаки, аденовирусы, вирус эпидемического паротита, вирус Эпштейна—Барр, кишечные цитопатогенные вирусы-сироты человека — ЕСНО-вирусы, вирусы гриппа). Связь данного заболевания с вирусами подтверждает наличие в крови больных противовирусных антител, а также развитие подострого тиреоидита через 4–6 нед. после перенесенных острых респираторных вирусных инфекций, гриппа, кори или паротита.

Установлена генетическая предрасположенность к подострому тиреоидиту, о чем свидетельствует связь заболевания с носительством антигена HLA-Bw35 в Европе и Северной Америке, у японцев — с HLA-DRw8. Описаны случаи заболеваний среди близких родственников (гетерозиготные близнецы, сестры, братья). Учащение случаев заболеваемости часто носит сезонный характер и возрастает в период эпидемий вирусных инфекций.

Патогенез. Изучен недостаточно. Считают, что при попадании вируса в тиреоциты развивается воспалительная реакция (обычно в какой-то части одной из долей щитовидной железы), которая вызывает разрушение тиреоидного эпителия, деструкцию и дегенерацию фолликулов. При этом в кровь проникает определенное количество находящихся в фолликулах тиреоидных гормонов, что вызывает деструктивный тиреотоксикоз.

В начале заболевания наблюдается инфильтрация тиреоидной ткани нейтрофилами и гистиоцитами, формирующие гигантские (псевдогигантские) клетки, скопления которых образуют гранулемы. В более поздней фазе заболевания нейтрофилы заменяют лимфоциты, в пораженном участке железы развивается ограниченный фиброз. В связи с отеком, воспалением и уменьшением объема функ-

ционирующей тиреоидной ткани в период ранней реконвалесценции в течение 1–2 мес. может развиваться гипотиреоз легкой степени, однако в дальнейшем в подавляющем числе случаев функциональное состояние щитовидной железы в полной мере восстанавливается.

Клиническая картина. В течении заболевания можно выделить несколько стадий: продромальных изменений, острая (тиреотоксическая), эутиреоидная, гипотиреоидная и выздоровления. Развитию заболевания часто предшествуют продромальные явления: недомогание, повышенная утомляемость, мышечные боли, желудочно-кишечные расстройства, которые длятся 1–2 нед.

Стадии заболевания:

- начальная (тиреотоксическая) — 4–10 нед.;
- эутиреоидная — 1–3 нед.;
- гипотиреоидная 2–6 нед.;
- стадия выздоровления.

В острую фазу заболевания появляется основной симптом заболевания — боль (обычно односторонняя) на передней поверхности шеи, которая иррадирует в нижнюю челюсть или в ухо с той же стороны и усиливается при глотании и поворотах головы. У некоторых больных подострым тиреоидитом развиваются дисфагия, осиплость голоса. В большинстве случаев наблюдается лихорадка, чаще субфебрильная с периодическим повышением температуры до фебрильных цифр. При возникновении тиреотоксикоза пациентов беспокоят повышенная эмоциональность, плаксивость, сердцебиение, чувство жара, потливость.

При осмотре больного с подострым тиреоидитом обычно отмечают увеличение размеров и болезненность щитовидной железы при пальпации. Измененная доля щитовидной железы при одностороннем процессе определяется как плотное, неоднородное, «бугристое» образование. У части больных указанные изменения обнаруживаются в обеих долях. В некоторых случаях отмечаются уплотнение, диффузное увеличение и болезненность щитовидной железы при пальпации. Регионарные лимфоузлы обычно не увеличиваются. Примерно у половины пациентов выявляются нерезко выраженные признаки тиреотоксикоза: тахикардия, тремор, теплые и влажные кожные покровы и т.д.

Диагностика. При лабораторном обследовании обнаруживают значительное повышение СОЭ (обычно 40–50 мм/ч и выше)

на фоне нормального или слегка повышенного количества лейкоцитов без лейкоцитарного сдвига. У некоторых больных выявляют нормохромную анемию легкой степени.

Содержание в крови тиреоидных гормонов в острой стадии болезни может быть различным и зависит от распространенности и выраженности воспалительного процесса в щитовидной железе. Примерно у 50% больных в начальной стадии болезни отмечается умеренное одновременное повышение уровня T_3 и T_4 на фоне сниженного содержания в крови ТТГ. При этом важным в дифференциально-диагностическом отношении считается сохранение такого же, как и в тиреоидных фолликулах щитовидной железы, соотношения T_3 и T_4 , составляющего примерно 1:20.

У большинства пациентов отмечается в течение нескольких недель от начала заболевания повышение титра антитиреоидных антител (антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе) в крови, что объясняется аутоиммунной реакцией в ответ на попадание в периферическую кровь тиреоглобулина вследствие деструкции фолликулов. Антитиреоидные тела исчезают при адекватной терапии через несколько месяцев после начала заболевания.

В большинстве случаев в диагностике подострого тиреоидита не требуется оценка захвата радиойода щитовидной железой, но в трудных диагностических ситуациях проведение данного исследования становится необходимым для уточнения причины тиреотоксикоза. Для больных подострым тиреоидитом в начальной фазе заболевания характерно снижение поглощения радиойода вследствие разрушения тиреоидного эпителия, которое за 24 ч не превышает 3–4% от введенной дозы препарата.

Специфических ультразвуковых признаков подострого тиреоидита не существует, однако для этого заболевания присуще наличие в паренхиме щитовидной железы крупных очагов разрежения, соответствующих области воспалительных изменений, которые полностью исчезают при адекватно проведенном лечении.

Характерный цитологический признак подострого тиреоидита — появление гигантских многоядерных клеток часто в сочетании с эпителиоидными клетками и макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами и фиброзными структурами. Тироциты обычно встречаются в небольшом количестве и имеют увеличенные, реактивно измененные ядра, многие из которых содержат нуклеолы.

Также с учетом высокоспецифичных клинических и лабораторных признаков заболевания верификация диагноза подострого тиреоидита в подавляющем большинстве случаев не требует выполнения тонкоигльной аспирационной биопсии. К показаниям к проведению пункционной биопсии при подостром тиреоидите относятся:

- 1) сочетание подострого тиреоидита с узловыми образованиями щитовидной железы;
- 2) отсутствие эффекта от лечения глюкокортикоидами;
- 3) подозрение на неопластический процесс.

В ряде случаев большое диагностическое значение приобретает оценка эффекта терапии *ex juvantibus* глюкокортикоидными гормонами. Так, быстрое, через 24–72 ч после назначения преднизолона в дозе 20–40 мг/сут, уменьшение или ликвидация таких симптомов заболевания, как повышение температуры тела и болезненность в области щитовидной железы, подтверждает наличие у больного подострого тиреоидита (тест Крайля).

Дифференциальная диагностика. Подострый тиреоидит необходимо дифференцировать с заболеваниями, протекающими с болями в области передней поверхности шеи, а также с невоспалительными формами патологии щитовидной железы, при которых развивается тиреотоксикоз.

Боли в области шеи характерны для таких заболеваний, как острый гнойный тиреоидит, флегмона шеи, острый фарингит, острый эзофагит, острый средний отит, синдром височно-нижнечелюстного сустава, кровоизлияние в кисту щитовидной железы, недифференцированный рак щитовидной железы. В некоторых случаях приходится дифференцировать подострый тиреоидит от таких заболеваний щитовидной железы, как ДТЗ и хронический АИТ (узловая форма или диффузно-узловая форма) при наличии болезненности при пальпации щитовидной железы.

Установить правильный диагноз в сложных случаях позволяет выявление совокупности таких критериев подострого тиреоидита, как наличие болевого синдрома с повышенной температурой тела, значительное увеличение СОЭ без лейкоцитоза, снижение йодпоглотительной функции в сочетании с нормальным или повышенным уровнем T_3 и T_4 , а также хороший и быстрый эффект от глюкокортикоидной терапии.

Лечение. Несмотря на то, что без лечения подострого тиреоидита часто спонтанно разрешается в течение 6 мес., обычно назначаются средства патогенетической и симптоматической терапии. К средствам первой группы относят глюкокортикоидные гормоны, из которых основным считается преднизолон, назначаемый в суточной дозе 30–40 мг на 2–3 приема. При этом отчетливый положительный эффект отмечается уже через несколько часов после начала терапии. Следует помнить, что отсутствие выраженной положительной динамики при назначении преднизолона всегда должно ставить под сомнение правильность диагноза подострого тиреоидита.

Наиболее частая ошибка при лечении больных подострым тиреоидитом — более быстрое, чем необходимо, снижение дозы преднизолона после получения хорошего эффекта, что, как правило, приводит к рецидиву заболевания. В связи с этим рекомендуется принимать преднизолон в указанной выше начальной дозе в течение 2–3 нед., после чего дозу препарата постепенно, по 5 мг каждую неделю, снижают. Продолжительность терапии преднизолоном больных подострым тиреоидитом должна составлять не менее 1,5 мес.

Адекватность проводимого лечения оценивают по изменению наиболее информативных субъективных (болезненность в области щитовидной железы) и объективных (температура тела, величина СОЭ) симптомов заболевания. При признаках рецидива подострого тиреоидита в виде появления неприятных ощущений в области шеи, субфебрильной температуры, повышения СОЭ, необходимо увеличить дозу преднизолона (обычно на 10 мг выше начальной), которую следует снижать более постепенно. Оптимальная продолжительность лечения глюкокортикоидами в настоящее время однозначно не определена и может составлять от нескольких недель до 4 мес.

К сожалению, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (аспирин, индометацин, ибупрофен, нимесулид и др.) в средних терапевтических дозах менее эффективен и может быть использован только при легких формах заболевания, а также при наличии противопоказаний к приему глюкокортикоидов. Длительность лечения препаратами данной группы должна составлять не менее 3 мес.

В связи с тем, что возникающий у больных подострым тиреоидитом тиреотоксикоз слабо или умеренно выражен и проходит самостоятельно на фоне проведения противовоспалительной терапии, тиреостатические препараты не применяют, а с целью устранения тахикардии, потливости, чувства жара и т.д. назначают бета-адреноблокаторы: анаприлин в дозе 60–120 мг/сут или метопролол — 50 мг/сут в течение 1–1,5 мес. Обычно не требует заместительной терапии и развивающийся у некоторых больных подострым тиреоидитом гипотиреоз легкой степени, так как через 3–4 мес. от начала заболевания практически во всех случаях функция щитовидной железы полностью восстанавливается.

Вместе с тем в связи с имеющимися данными литературы о повышенной чувствительности лиц, перенесших подострый тиреоидит, к ингибирующему влиянию на тиреоидную функцию больших доз йода рекомендуется периодически исследовать уровень ТТГ и тиреоидных гормонов у тех пациентов, которые получают лечение йодсодержащими препаратами.

Профилактика подострого тиреоидита включает мероприятия, направленные на выявление и санацию очагов хронических инфекций, предупреждение развития и своевременное лечение вирусных инфекций верхних дыхательных путей.

6.4. Хронический аутоиммунный тиреоидит

Аутоиммунный тиреоидит — заболевание, которое характеризуется развитием хронического деструктивного процесса в щитовидной железе вследствие лимфоидной инфильтрации тиреоидной ткани и действия антитиреоидных аутоантител, что в большинстве случаев приводит к стойкому гипотиреозу. АИТ впервые описан Хашимото в 1912 г., установивший четыре характерных морфологических признака заболевания: диффузную инфильтрацию тиреоидной ткани лимфоцитами, специфическое образование лимфоидных фолликулов, деструкцию фолликулярных клеток и замещение нормальной паренхимы железы фиброзной тканью.

АИТ считается самой частой формой тиреоидитов и одним из наиболее встречаемых заболеваний щитовидной железы. Распространенность АИТ колеблется в пределах 0,1–1,2% у детей

и до 6–11% у женщин старше 60 лет, что существенно меньше, чем носительство антитиреоидных антител, которое выявляется у 9% мужчин и у 36% женщин без патологии щитовидной железы. По данным разных авторов, АИТ преимущественно развивается у больных в возрасте 30–50 лет и в 4–10 раз чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

Этиология и патогенез. Как и другие аутоиммунные заболевания, в основе АИТ лежит наследственный генетический дефект иммунного ответа, следствием которого становится аутоагрессия со стороны иммунокомпетентных клеток против клеток щитовидной железы. Нарушение функции Т-супрессоров способствует взаимодействию сенсibilизированных Т-хелперов с антигенами тиреоидной ткани. Вследствие этого процесса Т-хелперы инфильтрируют паренхиму щитовидной железы и оказывают стимулирующее действие на В-лимфоциты, которые приобретают способность вырабатывать аутоантитела к различным компонентам тиреоидной ткани (тиреоглобулину, тиреопероксидазе, второму коллоидному антигену). Под воздействием антител происходит деструкция тиреоцитов и фолликулов, нарушается структура щитовидной железы.

У небольшой части больных развивается транзиторный тиреотоксикоз (хашитоксикоз), который может быть результатом различных причин: деструктивного процесса в щитовидной железе и «утечки» тиреоидных гормонов, а также образованием наряду с антитиреоидными антителами тиреостимулирующих иммуноглобулинов. Вместе с тем из-за преобладания антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе в течения ряда месяцев и лет постепенно уменьшается объем функционирующей ткани щитовидной железы, что приводит к гипотиреозу.

Важно отметить, что АИТ относится к ведущему этиологическому фактору развития первичного гипотиреоза, так как считается его причиной у 80% больных.

О роли наследственного фактора в патогенезе АИТ свидетельствует тот факт, что у разнояйцевых близнецов данное заболевание одновременно развивается лишь в 3–9% случаев, тогда как у однояйцевых — в 30–60% случаев. Кроме того, антитиреоидные антитела выявляются у 50% родственников больных АИТ.

Существует тесная ассоциация между возникновением АИТ и системой антигенов HLA. Наиболее часто у больных АИТ опреде-

ляются гаплотипы HLA-DR3, -DR5, -B8, характерные и для других аутоиммунных заболеваний. По-видимому, этот факт объясняет высокую частоту ассоциации АИТ с другими формами аутоиммунной патологии: V_{12} -дефицитной анемией, недостаточностью коры надпочечников аутоиммунного генеза, алопецией, витилиго, ревматоидным артритом, сахарным диабетом 1-го типа и др.

Классификация. Несмотря на существование различных классификаций АИТ, наиболее часто используется рабочая классификация, в соответствии с которой выделяют две формы данного заболевания: *гипертрофическую* и *атрофическую*. Диагноз гипертрофической формы АИТ устанавливается при наличии зоба, который может быть диффузным, диффузно-узловым и узловым. При отсутствии увеличенной щитовидной железы у больных первичным гипотиреозом диагностируется атрофическая форма АИТ. В зависимости от состояния тиреоидной функции выделяют *фазу тиреотоксикоза, эутиреоза или гипотиреоза*.

Клиническая картина. Зависит от формы АИТ и функционального состояния щитовидной железы. Больных с наиболее часто встречаемой атрофической формой АИТ лишь в отдельных случаях могут беспокоить дискомфорт в области передней поверхности шеи, чаще встречается бессимптомное течение АИТ, когда заболевание выявляется при случайном осмотре. Среди типичного для АИТ признака выделяют наличие небольших размеров плотноватой, иногда неоднородной, щитовидной железы. У 15–20% пациентов уже при первом обращении выявляют субклинический или явный гипотиреоз с соответствующей клинической симптоматикой. У остальных больных снижение функции щитовидной железы развивается через несколько лет от начала заболевания. Также важно помнить, что тиреотоксическая фаза (хашитоксикоз) не характерна для атрофической формы АИТ.

Больные с гипертрофической формой АИТ предъявляют жалобы на припухлость и чувство давления в области шеи, иногда дисфагию. Некоторых больных может беспокоить болезненность щитовидной железы при пальпации, что делает необходимым проведение дифференциального диагноза с подострым тиреоидитом.

У пациентов с гипертрофической формой АИТ пальпаторно выявляются зоб, уплотнение и неоднородность ткани щитовидной железы. Вместе с тем наличие узловых образований в щито-

видной железе, а также увеличенных регионарных лимфоузлов не характерно. У некоторых пациентов имеет место аутоиммунная офтальмопатия, а также могут выявляться маркеры аутоиммунной патологии (витилиго, алопеция).

В 10% случаев гипертрофическая форма АИТ дебютирует транзиторным тиреотоксикозом, который в среднем через 6 мес. сменяется на гипотиреоз. Больных с признаками тиреотоксикоза беспокоят сердцебиение, эмоциональная лабильность, потливость, тремор, а в случае развития гипотиреоза выявляется характерная симптоматика этого состояния.

Диагностика. После обнаружения у больного изменений со стороны щитовидной железы (увеличение, уплотнение, неоднородность), а также клинических признаков гипотиреоза или значительно реже тиреотоксикоза необходим следующий этап диагностики, который включает лабораторную оценку тиреоидной функции и определение уровня антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе в крови, а также выполнение УЗИ щитовидной железы.

При АИТ в фазе эутиреоза изменений содержания в крови ТТГ и тиреоидных гормонов не выявляется. При развитии гипотиреоза у больных определяется повышенный уровень ТТГ на фоне нормальных или сниженных уровней T_3 и T_4 в крови. Наконец, в тех случаях, когда у больного АИТ развивается транзиторный тиреотоксикоз, содержание T_3 и T_4 в крови повышено, тогда как уровень ТТГ, напротив, оказывается сниженным.

Основным диагностическим признаком АИТ считается наличие повышенного уровня в крови антитиреоидных антител. Антитела к тиреопероксидазе по сравнению с антителами к тиреоглобулину отмечаются у 90–95% больных АИТ и считаются более чувствительным маркером этого заболевания. Вместе с тем, с одной стороны, данный признак не относится к абсолютному, так как у небольшого числа пациентов, чаще в возрасте до 20 лет, циркулирующие антитела к щитовидной железе при АИТ могут отсутствовать. С другой стороны, важно помнить, что антитиреоидные антитела могут выявляться у части здоровых людей, а также у пациентов с различными другими заболеваниями щитовидной железы.

Характерным ультразвуковым признаком АИТ считается диффузное снижение эхогенности тиреоидной ткани, специфичность которого при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы

достигает 80–85%. Кроме того, с помощью УЗИ можно выявить увеличение (гипертрофическая форма) или уменьшение размеров (атрофическая форма) щитовидной железы.

Хотя выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы не относится к обязательным методам диагностики АИТ, данный способ исследования может использоваться с целью уточнения диагноза при наличии узлового образования в железе. При этом важно отметить, что цитологическая диагностика АИТ сложна и требует высокой квалификации врача-цитолога.

Таким образом, не существует абсолютно надежных критериев диагностики АИТ. В соответствии с клиническими рекомендациями Российской Ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению АИТ у взрослых (2003) диагноз этого заболевания считается достоверным лишь при совокупности «больших» диагностических критериев: 1) первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический); 2) повышенный уровень антитиреоидных антител в крови; 3) ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии щитовидной железы. При отсутствии хотя бы одного из вышеуказанных признаков диагноз АИТ носит лишь вероятностный характер.

Дифференциальная диагностика. АИТ необходимо дифференцировать от других форм тиреоидитов (подострого, послеродового и др.), а также эутиреоидного зоба и ДТЗ. Для больных АИТ, в отличие от подострого тиреоидита, не характерны боль в области шеи, повышение температуры тела, повышение СОЭ, положительный эффект от приема глюкокортикоидов. В отличие от послеродового тиреоидита, у больных АИТ отсутствует связь заболевания с родами, а развившийся гипотиреоз считается стойким. У пациентов с эутиреоидным зобом не наблюдаются высокий титр антитиреоидных антител, а также снижение функции щитовидной железы, а при проведении пробы с поглощением радиоiodа характерна кривая типа «йодной жажды», тогда как при АИТ захват ^{131}I щитовидной железой снижен.

Оценка йодпоглотительной функции щитовидной железы относится к наиболее важному методу, разграничивающему тиреотоксическую фазу АИТ, при которой наблюдается снижение поглощения ^{131}I , от ДТЗ (поглощение радиоактивного йода по тиреотоксическому типу). Уточнить характер узловых образований

в щитовидной железе у больных АИТ в большинстве случаев возможно с помощью тонкоигольной аспирационной биопсией с цитологическим исследованием.

Лечение больных АИТ определяется такими факторами, как функциональное состояние щитовидной железы, размеры зоба и степень сдавления тканей шеи, а также наличием в железе узловых образований. Так как в настоящее время отсутствуют доказательства положительного влияния на собственно аутоиммунный процесс в щитовидной железе каких-либо методов лечения (препараты гормонов щитовидной железы, иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, плазмаферез и т.д.), больным АИТ при отсутствии выраженного зоба и в эутиреоидном состоянии лечения не требуется. Такие пациенты нуждаются в динамическом наблюдении с определением уровня ТТГ в крови 1 раз в 6–12 мес.

При манифестном (повышение уровня ТТГ и снижение уровня T_4), а также стойком субклиническом гипотиреозе (повышение уровня ТТГ в крови более 10 мЕд/л или в случае двукратного и более выявления уровня ТТГ между 5–10 мЕд/л) больные АИТ нуждаются в проведении заместительной терапии левотироксином в дозе 1,6–1,8 мкг/кг массы тела. Критерием адекватности указанной терапии считается стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови. У лиц старше 55 лет и при наличии сопутствующей кардиальной патологии заместительная терапия L- T_4 проводится при хорошей переносимости препарата и отсутствии данных о декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний на фоне приема препарата.

При развитии тиреотоксикоза у больных АИТ тиреостатические препараты обычно не используются, а лечение ограничивается назначением с симптоматической целью β -адреноблокаторов (анаприлин, метопролол) в течение 1–3 мес.

При больших размерах зоба с признаками сдавления окружающих анатомических структур шеи, а также при наличии крупных узловых образований или подозрении на неопластический процесс в щитовидной железе (по данным ТАБ) больным АИТ проводится оперативное лечение.

Важно подчеркнуть, что физиологические дозы йода (150–200 мкг/сут) не способны индуцировать развитие гипотиреоза и не оказывают отрицательного влияния на функцию щитовидной

железы при уже существующем гипотиреозе, вызванном АИТ. Вместе с тем при назначении больным АИТ препаратов, содержащих йод в фармакологических дозах (более 1 мг/день), следует помнить о возможном риске манифестации гипотиреоза (или повышении потребности в тиреоидных гормонах при субклиническом и манифестном гипотиреозе) и периодически (обычно 1 раз в 6 мес.) контролировать функцию щитовидной железы.

Первичная **профилактика** АИТ в настоящее время не имеет доказанной эффективности. Вторичная профилактика заключается в своевременном выявлении гипотиреоза с назначением адекватной заместительной терапии левотироксином.

6.5. Послеродовой тиреоидит и безболевого («молчащий») тиреоидит

Послеродовой тиреоидит и безболевого («молчащий») тиреоидит — это аутоиммунные заболевания щитовидной железы, морфологически проявляющиеся лимфоцитарной инфильтрацией паренхимы щитовидной железы без образования гигантских клеток, а клинически — деструктивным тиреоидитом с закономерной сменой фаз транзиторного тиреотоксикоза и гипотиреоза (см. схему 6.1 далее).

Послеродовой тиреоидит развивается у женщин после родов и характеризуется стадийностью течения. Заболевание относится к частым, так как выявляется после родов у 3–5% женщин независимо от генетической предрасположенности и уровня йодной обеспеченности.

Безболевого («молчащий») тиреоидит клинически, патогенетически и морфологически считается аналогом послеродового тиреоидита, но развивается вне беременности и родов.

Этиология и патогенез. Причины развития и патогенез заболевания изучены недостаточно. Установлена ассоциация послеродового тиреоидита с носительством гаплотипов HLA-DR3, -DR5, -DR44. Морфологически в тиреоидной ткани выявляется классическая картина подострого тиреоидита де Кервена в сочетании с выраженной лимфоидной инфильтрацией.

Считается, что у больных послеродовым тиреоидитом до беременности в крови циркулируют антитела к микросомальной

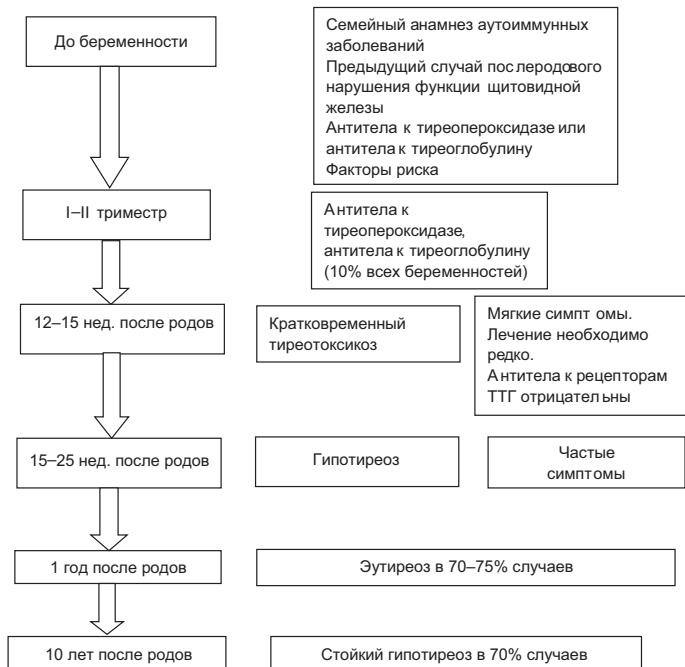
фракции и тиреоглобулину, уровень которых недостаточен для развития АИТ.

Иммунная система беременных характеризуется супрессией, направленной на максимальное увеличение толерантности к чужеродным антигенам. Изменено соотношение Т-хелперов (Th) с преобладанием Т₂-хелперов, способствующих иммунной супрессии и толерантности за счет продукции ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10. Количество Т₁-хелперов, обладающих цитотоксическим и цитолитическим эффектом при активации интерфероном γ и ИЛ-2, заметно снижено. На изменение соотношения Т₁-/Т₂-хелперов влияют материнские гормоны, подавляющие образование воспалительных цитокинов. Так, как было установлено в результате исследований, катехоламины и глюкокортикоиды, эстрогены и прогестерон, витамин D₃, уровни которых повышены на протяжении всей беременности, обладают супрессивным действием на секрецию провоспалительных цитокинов.

После родов временная гиперпродукция антитиреоидных антител вызывает аутоиммунный процесс в щитовидной железе с воспалительной деструкцией фолликулов и развитием деструктивного тиреотоксикоза или тиреотоксикоза «утечки». Причины, способствующих резкому увеличению активности иммунной системы, в последнее время называют несколько.

1. Фетальный микрохимеризм, т.е. наличие небольшого количества клеток одного организма в тканях другого. После родов, с восстановлением нормального иммунитета и возвращения Т₁-хелперов в нормальное функциональное состояние, микрохимерные клетки могут инициировать иммунные реакции против антигенов щитовидной железы матери (по типу реакции «трансплантат против хозяина»). Этот механизм может способствовать развитию и/или обострению аутоиммунных заболеваний.
2. По данным ряда авторов, у женщин-носительниц антител к тиреопероксидазе с нарушениями функции щитовидной железы, в послеродовом периоде происходит активация Т-клеток, которые могут быть обнаружены как в системном кровотоке, так и в аспиратах щитовидной железы, при этом изменено соотношение Т-хелперов с преобладанием Т₂-хелперов к Т₁-хелперам. После спонтанного снижения активности аутоиммунного воспаления тиреотоксическая фаза заболевания сменяется эу-

Схема 6.1. Изменение функции щитовидной железы при развитии послеродового тиреоидита



тиреоидной. В последующем, вследствие уменьшения объема функционирующей ткани щитовидной железы после подостро протекающего тиреоидита, развивается временный гипотиреоз. Через некоторое время в результате репаративных процессов в щитовидной железе тиреоидная функция в большинстве случаев восстанавливается. Однако результаты последних исследований показывают, что уже через 7 лет у 50% пациенток, перенесших послеродовый тиреоидит, наблюдается стойкий гипотиреоз, а через 10 лет подобные случаи достигают 70% (схема 6.1).

Клиническая картина. К ранним клиническим признакам послеродового тиреоидита относятся симптомы легкого тиреотоксикоза в виде повышенной раздражительности, эмоциональности, сердцебиений и т.д., которые проявляются от 6 нед. до 6 мес. (в среднем 13 нед.) после родов. При осмотре определяется умеренное диффузное увеличение щитовидной железы 1–2 ст., у части

больных выявляются глазные симптомы, тахикардия, влажные кожные покровы. В этот период может быть ошибочно установлен диагноз ДТЗ. Гипертиреоидная стадия продолжается в среднем 3–4 мес., затем симптомы тиреотоксикоза исчезают на 1–2 мес. Спустя указанное время у больной обычно развивается латентный или манифестный гипотиреоз (параорбитальные отеки, снижение работоспособности, утомляемость, выпадение волос и др.). Стадия гипотиреоза держится до 3–4 мес., затем наступает выздоровление пациентки с сохранением стойкого эутиреоидного состояния, при этом у многих из них остается уплотненная и несколько увеличенная в размерах щитовидная железа.

Диагностика. Основными клиническими критериями заболевания считается его возникновение вскоре после родов, манифестация признаками тиреотоксикоза легкой степени с последующей сменой фаз эутиреоза и гипотиреоза и полным восстановлением функции щитовидной железы после выздоровления.

Содержание в крови больных послеродовым тиреоидитом гормонов щитовидной железы меняется на протяжении заболевания. Так, в начальной (тиреотоксической) стадии заболевания отмечается повышение уровней T_3 и T_4 на фоне подавленной секреции ТТГ. В дальнейшем уровень тиреоидных гормонов на непродолжительное время восстанавливается, однако уровень ТТГ может сохраняться ниже нормы. В гипотиреоидной стадии заболевания происходит повышение содержания в крови уровня ТТГ при нормальном или несколько сниженном уровне T_4 , а в стадии реконвалесценции уровни ТТГ и тиреоидных гормонов постепенно возвращаются к нормальным значениям. Кроме этого, для больных послеродовым тиреоидитом характерен повышенный уровень антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе.

Дифференциальный диагноз. Послеродовый тиреоидит необходимо дифференцировать от ДТЗ, аутоиммунного и подострого тиреоидитов. В отличие от ДТЗ для больных послеродовым тиреоидитом характерны связь с родами, отсутствие аутоиммунной офтальмопатии, а также снижение йодпоглотительной функции щитовидной железы.

Разграничить послеродовый тиреоидит от подострого тиреоидита позволяют такие характерные признаки последнего, как связь с вирусной инфекцией, болезненность щитовидной железы, лихо-

радка и выраженное повышение СОЭ. Для АИТ не прослеживается связь с родами, а выявляемый гипотиреоз является стойким.

Лечение. Терапия больных послеродовым тиреоидитом зависит от стадии заболевания. При тиреотоксикозе тионамидные препараты обычно не используют, с симптоматической целью в течение 1–2 мес. назначаются бета-адреноблокаторы. Заместительную терапию L-T₄ больным послеродовым тиреоидитом следует проводить лишь при манифестном гипотиреозе обычно в течение нескольких месяцев.

Профилактика. В соответствии с рекомендациями Американской тиреоидной ассоциации (2012) у женщин, являющихся носительницами антител к тиреопероксидазе, рекомендуется определение ТТГ на 6–12-й неделе беременности, через 6 мес. после родов либо дополнительно при наличии клинических показаний.

Пациенткам, страдающим сахарным диабетом 1-го типа, с ДТЗ в стадии ремиссии и при хроническом вирусном гепатите рекомендуется скрининговое определение уровня ТТГ через 3 и 6 мес. после родов.

У женщин с послеродовым тиреоидитом в анамнезе значительно повышен риск развития стойкого первичного гипотиреоза на протяжении 5–10 лет после перенесенного тиреоидита. У этих пациенток рекомендуется ежегодное определение уровня ТТГ.

При клинически манифестном гипотиреозе (обычно при ТТГ выше 10 мЕд/л), а в случае планирования беременности — даже при минимальном повышении уровня ТТГ, показано назначение L-T₄.

У женщин с бессимптомным послеродовым тиреоидитом, когда уровень ТТГ выше нормы, но не превышает 10 мЕд/л, а также в ситуации, когда не планируется очередная беременность, проведение лечения не обязательно. Однако если лечение не назначено, определение ТТГ необходимо повторить через 4–8 нед. В случае сохранения повышенного уровня ТТГ необходимо назначить заместительную терапию L-T₄.

Данных о том, что послеродовой тиреоидит или носительство антител к тиреопероксидазе (у женщин, у которых послеродовой тиреоидит не развился) ассоциированы с послеродовой депрессией, недостаточно, однако при ее появлении рекомендуется скрининг на гипотиреоз и его лечение.

6.6. Медикаментозно-индуцированный тиреоидит

6.6.1. Цитокин-индуцированный тиреоидит

В клинической практике получает все большее распространение терапия интерферонами, которые относятся к классу цитокинов (в лечении вирусных гепатитов, онкологических заболеваний и т.д.). У значительной части пациентов на фоне проведения цитокинотерапии развивается аутоиммунное повреждение щитовидной железы с двухфазным нарушением ее функции, морфологически проявляющееся лимфоцитарной инфильтрацией паренхимы.

Этиология и патогенез. Нарушение функции щитовидной железы на фоне терапии интерфероном встречается примерно у 5–10% пациентов. При этом нарушение функции щитовидной железы чаще возникает у женщин, чем у мужчин — 13,0 и 3,0% соответственно.

В настоящее время факторами риска развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы на фоне терапии α -интерфероном признаны женский пол, наличие антител к тиреопероксидазе, более старший возраст, большая продолжительность заболевания, выраженная активность воспалительного процесса.

При этом аутоиммунные заболевания щитовидной железы на фоне терапии α -интерфероном чаще развиваются у пациентов с хроническим гепатитом С по сравнению с пациентами с хроническим гепатитом В. Это связано с тем, что гепатит С сам по себе предрасполагает к развитию аутоиммунных заболеваний. Антитела к тиреопероксидазе были обнаружены у 20–42% пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, но только у 5–10% — с гепатитом В.

На основании этого высказано предположение, что вирус гепатита С частично совпадает с участками последовательности аминокислот антигенов ткани щитовидной железы. Эти данные позволяют предположить, что вирус гепатита С и α -интерферон могут оказывать в некоторой степени синергетическое воздействие в стимулировании аутоиммунных заболеваний щитовидной железы на фоне противовирусной терапии. Высказано предположение, что частицы вируса гепатита С приводят к индукции α - и β -интерферона в щи-

товидной железе как часть иммунного ответа. Интерферон также может активировать естественные клетки-киллеры, созревание и пролиферацию дендритных клеток, пролиферацию Т-клеток памяти и предотвращение апоптоза Т-клеток. Эти изменения могут привести к повышению уровня антител к щитовидной железе.

Роль α -интерферона в развитии деструктивного тиреоидита заключается в стимуляции функции лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов, а также в возрастании концентрации цитокинов и хемокинов, в частности интерлейкина 6 (ИЛ-6), что приводит к повышению ИЛ-6 интратиреоидально, которое индуцирует развитие тиреоидита. Предполагается, что высокий уровень ИЛ-6 блокирует ТТГ-опосредованный захват йода, из-за этого происходит снижение его накопления в щитовидной железе. Более того, интерферон стимулирует экспрессию главного комплекса гистосовместимости класса I (МНС-I) на тиреоцитах путем ИЛ-2 и хемокинов, способствуя тем самым развитию воспалительной реакции и тиреоидиту. Также известно, что интерферон оказывает прямое токсическое действие на тиреоциты и приводит к индукции или переключению Т-клеточного ответа на T_2 -хелперы с преобладанием их количества над T_1 -хелперами.

Клиническая картина. Симптоматика цитокин-индуцированных тиреопатий отличается большой вариабельностью. В 70% случаев встречается цитокин-индуцированный тиреоидит — деструктивный вариант АИТ, который развивается на фоне лечения интерфероном. В большинстве случаев он характеризуется двухфазным течением: короткая фаза транзитного (деструктивного) тиреотоксикоза, которая сменяется более длительной фазой гипотиреоза. По течению цитокин-индуцированный тиреоидит подобен послеродовому и «молчащему» тиреоидитам.

Важно отметить, что около 10% женщин являются носительницами антител к тиреопероксидазе и обнаружение их у пациенток, получающих α -интерферон, не относится к дебюту цитокин-индуцированного тиреоидита. Однако, по данным ряда авторов, примерно у половины больных с носительством антител к тиреопероксидазе после терапии интерфероном наблюдается изменение функции щитовидной железы. Относительный риск возникновения нарушений функции щитовидной железы во время или после назначения интерферона в 2–14 раз выше у больных с исходным

носителем антител к тиреопероксидазе. Поэтому перед началом цитокинотерапии проводится необходимая оценка функции щитовидной железы и уровня данных антител.

У большинства пациентов нарушение функции щитовидной железы отмечается на ранних сроках лечения α -интерфероном (в первые 3 мес.), хотя возникновение изменений возможно на протяжении всего лечения, а также в отдаленном периоде. У подавляющего большинства пациентов с исходно существовавшим АИТ его проявления усугубляются на фоне лечения α -интерфероном.

Дифференциальный диагноз. Цитокин-индуцированный тиреоидит необходимо дифференцировать с другими аутоиммунными тиреопатиями, такими как ДТЗ, аутоиммунный и подострый тиреоидиты. В отличие от ДТЗ для больных цитокин-индуцированным тиреоидитом характерна связь с вирусной инфекцией (вирус гепатита С, HCV) и началом цитокинотерапии, отсутствие аутоиммунной офтальмопатии, а также снижение накопления радиофармпрепарата при скинтиграфии щитовидной железы.

Для цитокин-индуцированного тиреоидита, в отличие от подострого тиреоидита, нехарактерны болезненность щитовидной железы, а также лихорадка и выраженное повышение СОЭ. Исключить АИТ позволяет наличие взаимосвязи с терапией интерферонами, а также нестойкий характер гипотиреоза.

Лечение. Во время тиреотоксической фазы рекомендуется динамическое наблюдение пациентов без назначения тиреостатиков (табл. 6.2).

В качестве симптоматической терапии при тахикардии могут быть использованы β -блокаторы. При развитии манифестного гипотиреоза на фоне терапии интерфероном назначается заместительная терапия $L-T_4$. Поскольку у большинства пациентов гипотиреоз также является транзиторным, спустя примерно год или несколько раньше делается попытка отмены $L-T_4$. При развитии у пациента, получающего терапию интерфероном, ДТЗ лечение этого заболевания проводится по общим принципам. В большинстве случаев при возникновении цитокин-индуцированного тиреотоксикоза отменять терапию интерфероном не требуется. Наличие в анамнезе заболеваний щитовидной железы обычно не считается противопоказанием для терапии интерфероном. Все пациенты перед назначением терапии интерфероном должны обследоваться у эндокринолога с опреде-

Таблица 6.2

Подходы к терапии больных с цитокин-индуцированным тиреоидитом, получающих терапию интерфероном (ИФН)

Клиническое состояние		Диагностика	Лечение щитовидной железы	Терапия ИФН
Гипотиреоз		ТТГ ↑	Заместительная терапия L-T ₄ под контролем ТТГ	Продолжить
Деструктивный тиреотоксикоз	Асимптомное течение	ТТГ ↓ св. Т ₄ ↑, св. Т ₃ ↑, АТ к рТТГ (Н) накопл.	Без терапии	Продолжить
	Симптомное течение	радиофарм-препарат ↓	β-блокаторы не эффективны	Отменить до перехода в фазу эу- или гипотиреоза. Затем продолжить терапию ИФН

Примечание: АТ к рТТГ — антитела к рецептору ТТГ; L-T₄ — левотироксин; «↑» — повышение; «↓» — снижение, Н — норма.

лением содержания в крови ТТГ, св. Т₄, антител к тиреопероксидазе и проведением УЗИ щитовидной железы.

После назначения терапии интерфероном всем пациентам рекомендуется исследовать ТТГ каждые 12 нед. Кроме того, поскольку гипотиреоз может возникнуть после окончания лечения интерфероном, необходимо ежегодное определение ТТГ первые 2 года после лечения.

6.6.2. Амiodарон-индуцированный тиреоидит

Амiodарон-индуцированные тиреопатии — различные нарушения функции щитовидной железы (гипотиреоз, тиреотоксикоз) на фоне приема амiodарона.

Классификация

Амiodарон-индуцированные тиреопатии:

- амiodарон-индуцированный гипотиреоз;
- амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз:
 - ✓ тип I;
 - ✓ тип II (см. табл. 6.3 далее).

Строго говоря, из перечисленных форм амиодарон-индуцированных тиреопатий клинически и патогенетически к тиреоидитам относится лишь амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз II типа (АмИТ II типа), представляющий собой деструктивный тиреоидит с закономерным двухфазным нарушением функции щитовидной железы. Однако для полного представления о разнообразных влияниях амиодарона на щитовидную железу, а также для обсуждения вопросов дифференциального диагноза нарушений функций щитовидной железы у больных на фоне приема амиодарона, в рамках данной лекции будут рассмотрены все формы амиодарон-индуцированных тиреопатий.

Этиология и патогенез. Амиодарон — антиаритмический препарат с высоким содержанием йода: 1 таблетка (200 мг) препарата содержит 74 мг йода, при метаболизме которого высвобождается около 7 мг йода в сутки (физиологическая потребность в йоде около 200 мкг). Амиодарон обладает липофильными свойствами и в больших количествах накапливается в жировой ткани и печени; период его полувыведения составляет около 50 дней и более, в связи с чем амиодарон-индуцированные тиреопатии могут возникать спустя долгое время после отмены препарата.

Влияние амиодарона на обмен и регуляцию тиреоидных гормонов сложное и многоуровневое. Его условно можно разделить на три категории: 1) связанное с нарушением синтеза тиреоидных гормонов; 2) вызванное прямым токсическим действием препарата на щитовидную железу; 3) обусловленное воздействием амиодарона на периферические ткани и органы.

Нарушение синтеза тиреоидных гормонов. Амиодарон блокирует органификацию йода в процессе синтеза тиреоидных гормонов, что связано с избыточным поступлением йода, содержащегося в амиодароне из плазмы крови внутрь фолликулярных клеток (эффект Вольфа—Чайкова), что приводит к амиодарон-индуцированному гипотиреозу и тиреотоксикозу. При этом установлено, что в йоднасыщенных регионах амиодарон-индуцированный гипотиреоз встречается в 4 раза чаще и может возникать у более чем 15% пациентов.

Гипотиреоз обычно носит кратковременный характер и быстро проходит после прекращения приема препарата. Чаще это состояние встречается у женщин (соотношение женского и мужского

пола — 1,5:1) и у людей с наличием ауто тиреоидных антител или повышенной концентрацией ТТГ. У лиц с предшествующими аутоиммунными расстройствами вероятность развития стойкого постоянного гипотиреоза и появления зоба повышена. Женщины с наличием антител к щитовидной железе имеют относительный риск развития амиодарон-индуцированного гипотиреоза в 13 раз выше.

Вместе с тем с избытком поступления в щитовидной железе йода на фоне несостоятельности механизмов саморегуляции интратиреоидного обмена йода связывают вероятность развития амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза I типа (АмИТ I типа). Как правило, АмИТ I типа чаще встречается в областях йодного дефицита и у больных с предшествующими аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, узловым зобом.

Прямое токсическое действие на щитовидную железу. Амиодарон, по мнению некоторых авторов, обладает прямым дозозависимым цитотоксическим действием на фолликулярные клетки щитовидной железы с выделением аутоантигенов, способных стать еще одной причиной аутоиммунных процессов, связанных с щитовидной железой. По-видимому, прямым токсическим действием амиодарона (а не йода, в нем содержащегося) на тироциты и обусловлен АмИТ II типа, при котором у лиц без предшествующих заболеваний щитовидной железы развивается специфический тиреоидит с деструктивным тиреотоксикозом и присущей ему фазностью течения.

Воздействие на периферические ткани и органы. Амиодарон может проявлять тканевые эффекты в виде уменьшения связывания T_3 с рецепторами, что вызывает локальный гипотиреоз. Кроме того, препарат, ингибируя дейодиназу II типа, нарушает конверсию T_4 в T_3 в тиротропocyтах гипофиза, в результате чего происходит снижение чувствительности гипофиза к тиреоидным гормонам. В связи с этим у многих пациентов, получающих амиодарон, особенно в начале терапии, при нормальном уровне тиреоидных гормонов (эутиреоидная гипертиротропинемия) определяется некоторое повышение уровня ТТГ, который возвращается к норме в течение 3 мес. Такие изменения приводят к тому, что у 50% пациентов, принимающих амиодарон, обнаруживают аномальные результаты исследования функции щитовидной железы.

Как изложено ранее, известны два типа амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза. АмИТ I типа возникает у пациентов, уже имеющих тиреоидную патологию. Дополнительная йодная нагрузка активизирует процессы биосинтеза и секреции тиреоидных гормонов.

АмИТ II типа возникает в результате деструкции ранее неизменной ткани щитовидной железы под влиянием избыточного поступления в организм йода и выхода в кровь большого количества тиреоидных гормонов.

Клиническая картина. Проявления амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза не отличаются от симптоматики тиреотоксикоза, вызванного другими причинами. АмИТ II типа чаще всего имеет достаточно бедную клиническую картину. Здесь на первый план выходят такие симптомы, как похудение и мышечная слабость. У 80% пациентов, получающих амиодарон, вне зависимости от функции щитовидной железы снижен аппетит. Клиническая картина АмИТ I типа более яркая. Пациенты предъявляют жалобы на учащенное сердцебиение, одышку при физической нагрузке, повышенную утомляемость, избыточную возбудимость, эмоциональную лабильность, нарушение сна, иногда тремор.

Диагностика. Общей особенностью тиреотоксикоза обоих типов у пациентов, получающих амиодарон, считается рефрактерность тахикардии к проводимой терапии и ухудшение гемодинамики на этом фоне (прогрессирование застойной сердечной недостаточности). Амиодарон-индуцированный гипотиреоз может проявиться вскоре после начала приема амиодарона. Обычно он развивается раньше, чем амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз.

Дифференциальная диагностика. Для верификации типа АмИТ чрезвычайно важным является анамнез больного (узловой/многоузловой эутиреоидный зоб, функциональная автономия щитовидной железы, ДТЗ). Для АмИТ характерно развитие симптомов в любое время от начала терапии амиодароном и даже в течение 18 мес. после ее отмены. В некоторых случаях при развитии амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза I типа возможно наличие зоба и экзофтальма.

Гормональные исследования включают определение содержания в крови ТТГ, по показаниям — св. Т₄ и св. Т₃. При необходимо-

сти для исключения аутоиммунного механизма гиперпродукции тиреоидных гормонов следует определять уровень антител к рецептору ТТГ. Так, для амиодарон-индуцированного гипотиреоза характерно повышение уровня ТТГ (как правило, более 10 МЕ/л), на фоне снижения св. T_4 , для АМИТ — повышение уровней св. T_4 и св. T_3 на фоне снижения уровня ТТГ.

При УЗИ щитовидной железы с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) у лиц с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом I типа наблюдается увеличение объема щитовидной железы, с наличием узловых образований на фоне нормальной или повышенной скорости кровотока в щитовидной железе. При АМИТ II типа узловые образования обычно не визуализируются, а скорость кровотока низкая.

За рубежом в качестве дифференциально-диагностического теста разных типов АМИТ обычно используют оценку 24-часового захвата йода щитовидной железой. В нашей стране чаще применяют сцинтиграфию щитовидной железы с ^{99m}Tc . Низкий захват радиофармпрепарата щитовидной железой в большинстве случаев подтверждает наличие АМИТ II типа. Неравномерное распределение радиофармпрепарата в щитовидной железе с очагами высокого захвата в местах локализации узловых образований или повышенное равномерное накопление подтверждает наличие АМИТ I типа (табл. 6.3).

Лечение. При развитии амиодарон-индуцированного гипотиреоза, если это представляется возможным, амиодарон отменяют. Однако отмена препарата не всегда возможна, так как препарат часто применяют по жизненным показаниям, для лечения тяжелых желудочковых тахиаритмий. В этом случае пациентам назначают заместительную терапию $L-T_4$.

Целевые критерии эффективности лечения $L-T_4$: нормализация содержания ТТГ, поддержание уровня св. T_4 на верхней границе нормальных значений.

Дозы $L-T_4$ могут быть выше обычных, так как амиодарон — ингибитор конверсии T_4 в T_3 . Поскольку пациенты, получающие амиодарон, — это больные с тяжелыми кардиальными заболеваниями, терапию $L-T_4$ начинают с небольших доз (12,5–25 мкг/сут) и увеличивают дозу с интервалом 4–6 нед. В дальнейшем оценку содержания в крови ТТГ необходимо проводить 1 раз в 6–12 нед.,

Сравнение типов амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза

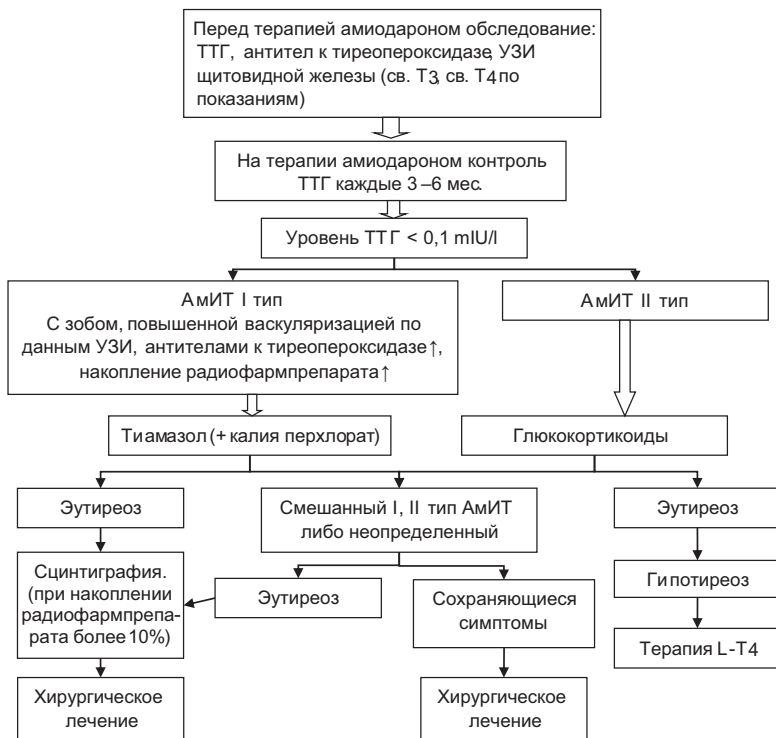
Параметры	Тип I	Тип II
Существующее заболевание щитовидной железы	ДТЗ	Нет
Длительность приема амиодарона	< 2 лет	Обычно длительно
Местная болезненность	Отсутствует	Иногда
Зоб	Часто	Чаще нет
Поглощение йода (радиофармпрепарат)	Повышено	Очень низкое
Аутоантитела	При ДТЗ	Нет
Сывороточный интерлейкин 6	В норме	Повышен
Цветное доплеровское исследование	Повышение кровотока	В норме или снижен
Тиреотоксикоз	Стойкий	Транзиторный
Прекращение приема амиодарона	При необходимости	Нет необходимости
Препараты первой линии	Высокие дозы анти tireоидных препаратов	Преднизолон
Последующий гипотиреоз	Редко	Часто, но обычно кратковременный

с последующей отменой L-T₄ при нормализации функции щитовидной железы.

Для лечения *амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза I типа* традиционно используют тионамиды в высоких дозах: тиамазол — 40–60 мг/сут, пропилтиоурацил — 600–800 мг/сут. Однако из-за высокого содержания йода в щитовидной железе тионамиды могут быть недостаточно эффективны, поэтому для достижения эутиреоза требуется более длительный период времени по сравнению с лечением больных ДТЗ.

За рубежом при развитии тяжелого тиреотоксикоза комбинируют тионамиды и калия перхлорат (250 мг каждые 6 ч в течение 4–6 нед.), препятствующий поступлению йода в щитовидную железу. При назначении калия перхлората в суточной дозе менее 1 г и в течение непродолжительного времени риск развития апластического

Схема 6.2. **Диагностика и лечение амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза**



ческой анемии минимален. Однако убедительных данных большей эффективности такой комбинации в настоящее время нет.

При легком течении *амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза II типа* назначение медикаментов не требуется. При тяжелом течении назначают глюкокортикоиды (20–80 мг/сут) в течение 7–12 нед., β-адреноблокаторы на 2–4 нед. (схема 6.2).

Отмена глюкокортикоидов в более ранние сроки (через 2–3 нед.) ведет к рецидиву тиреотоксикоза. При смешанных формах амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза, а также в тех случаях, когда трудно установить тип заболевания, наряду с тионамидами и калия перхлоратом рекомендуют назначать глюкокортикоиды.

Рекомендации по наблюдению за пациентами, принимающими амиодарон (по Л. Кеннеди, А. Басу, 2010)

Период времени	Рекомендации
Перед началом лечения амиодароном	Клиническое обследование
	Электролиты
	Аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), ГГТП, ЩФ
	ТТГ, антитела к тиреопероксидазе (АТ к ТПО); св. Т ₃ , св. Т ₄ по показаниям
	УЗИ щитовидной железы
	ЭКГ и рентгенография органов грудной клетки
Каждые 3–6 мес. по показаниям	Электролиты
	АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ
	ТТГ 1 раз в 6 мес. (при выявлении АТ к ТПО до лечения — ТТГ оценивать каждые 3 мес.)
Ежегодно	Осмотр окулиста с исследованием при помощи щелевой лампы

Радикальное лечение. Показаниями к тиреоидэктомии или радиоiodной терапии амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза являются:

- отсутствие эффекта медикаментозного лечения в течение длительного времени (свыше 6 мес.);
- после достижения эутиреоза на фоне высоких доз тиамазола, сохраняющееся повышенное накопление радиоiodа по данным скинтиграфии щитовидной железы.

Профилактика. Для снижения риска развития и своевременной диагностики амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у пациентов, применяющих амиодарон, целесообразно использовать рекомендации, представленные в табл. 6.4.

6.7. Хронический фиброзный тиреодит

Хронический фиброзный тиреодит относится к крайне редкому заболеванию, которое характеризуется фиброзированием па-

ренхимы щитовидной железы и инвазивным ростом. Заболевание было впервые описано Р. Риделем в 1896 г. Частота фиброзного тиреоидита составляет 1,6 случаев на 100 тыс. населения, соотношение мужчин и женщин — 1:2–1:4. Может встречаться в различном возрасте, но болеют преимущественно лица в возрасте 40–50 лет.

Этиология и патогенез. Этиология фиброзного тиреоидита до настоящего времени остается неизвестной. Согласно одной из теорий, заболевание имеет аутоиммунную природу. Об этом свидетельствуют данные о том, что в крови более чем у 60% больных фиброзным тиреоидитом обнаруживаются антитиреоидные антитела; отмечается лимфоплазматитарная инфильтрация тиреоидной ткани, характерен положительный лечебный эффект при системном назначении глюкокортикоидов. Вместе с тем при фиброзном тиреоидите не изменяется уровень комплемента и отсутствуют изменения со стороны субпопуляций лимфоцитов, что свидетельствует против аутоиммунного механизма развития данного заболевания. Кроме того, повышенный уровень антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе при фиброзном тиреоидите может объясняться повышенным попаданием антигенов в кровь при деструктивном процессе в щитовидной железе.

Согласно другому мнению, фиброзный тиреоидит рассматривают как болезнь генерализованного фиброза. Эту точку зрения подтверждают данные о том, что почти в $1/3$ случаев фиброзный тиреоидит сочетается с медиастинальным, ретроперитонеальным и легочным фиброзом, склерозирующим холангитом, фиброзом слюнных и слезных желез. Положительное влияние глюкокортикоидов на течение фиброзного тиреоидита может отражать ингибирующее действие таких препаратов на фиброгенез.

В основе патогенеза фиброзного тиреоидита лежат замещение паренхимы щитовидной железы фиброзной тканью с инвазией в окружающие ткани и близко расположенные анатомические образования, а также развитие гипотиреоза. Морфологически для фиброзного тиреоидита характерны отсутствие дольчатого строения и тотальная деструкция тиреоидной ткани. Могут встречаться гранулематозные изменения, резко выраженная лимфоидная инфильтрация.

Клиническая картина. Симптомы фиброзного тиреоидита обусловлены замещением паренхимы щитовидной железы плотной

фиброзной тканью, а также ее инвазией в близлежащие анатомические структуры (трахею, кивательные мышцы, пищевод, возвратные гортанные нервы). В связи с этим ведущими в клинической картине заболевания считаются симптомы местного сдавления: дискомфорт в области шеи, диспноэ, дисфагия, осиплость голоса, кашель.

Процесс может быть одно- или двусторонним. При пальпации отмечается тесно спаянная с трахеей и мягкими тканями щитовидной железы «деревянистой» или «каменистой» плотности.

Функциональное состояние щитовидной железы определяется распространенностью патологического процесса. У большинства больных фиброзным тиреоидитом сохраняется эутиреоидное состояние. Примерно у $1/3$ пациентов развивается гипотиреоз. В редких случаях, при быстро прогрессирующем процессе может выявляться тиреотоксикоз, который в последующем сменяется гипотиреозом.

При вовлечении в фиброзирующий процесс околощитовидных желез и возвратных нервов могут развиваться гиперпаратиреоз (редко) и нарушение функции голосовых связок.

Диагностика. Специфические лабораторные признаки фиброзного тиреоидита отсутствуют. В случае нарушения функции щитовидной железы у больных выявляются повышенный уровень ТТГ в сочетании с пониженным содержанием в крови тиреоидных гормонов. Тиреотоксикоз у больных фиброзным тиреоидитом наблюдается редко. Как уже указывалось, у большей части больных фиброзным тиреоидитом выявляется повышенный титр антитиреоидных антител, однако диагностическая значимость этого признака невысока.

При УЗИ фиброзная ткань визуализируется как гомогенный гипоэхогенный участок паренхимы, а также отмечается отсутствие четких границ железы при экстратиреоидной фиброзной инвазии. С помощью компьютерной томографии (КТ) или МРТ можно обнаружить инвазию фиброзной ткани в трахею, мышцы шеи, пищевод. При скинтиграфии измененная ткань выявляется как зона пониженного захвата радиоизотопа. Выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии с цитологическим исследованием, так же как и другие методы, не позволяет надежно разграничить фиброзный тиреоидит и анапластический рак щитовидной железы.

Дифференциальная диагностика. Данное заболевание необходимо дифференцировать с анапластической карциномой щито-

видной железы, лимфомой щитовидной железы, узловым зобом, подострым тиреоидитом. Характерными симптомами фиброзного тиреоидита считаются быстрый рост, безболезненная «каменистой» плотности и спаянная с окружающими тканями щитовидной железы, что отличает это заболевание от других тиреоидитов и узлового зоба. В отличие от анапластического рака и лимфомы щитовидной железы, при фиброзном тиреоидите не выявляются увеличенные регионарные лимфоузлы, часто наблюдается фиброз других локализаций. Вместе с тем окончательный диагноз одного из указанных злокачественных заболеваний позволяет установить открытая биопсия пораженного участка тиреоидной ткани при хирургическом вмешательстве.

Лечение. Вследствие редкости заболевания рекомендации по лечению фиброзного тиреоидита основываются на эмпирическом опыте. При раннем начале лечения больным фиброзным тиреоидитом рекомендуется терапия высокими дозами глюкокортикоидов. Преднизолон назначают в дозе 80–100 мг/сут в течение 1 мес., в дальнейшем доза препарата постепенно снижается до поддерживающей. При отсутствии эффекта может применяться тамоксифен по 20 мг 2 р/день, механизм положительного действия которого изучен недостаточно. При развитии гипотиреоза проводится заместительная терапия препаратами L-T₄.

Оперативное вмешательство при фиброзном тиреоидите преследует не только лечебную, но и диагностическую цель, так как позволяет получить с помощью биопсии щитовидной железы материал для гистологического исследования. Операцией выбора становится резекция перешейка щитовидной железы с целью декомпрессии трахеи. В связи с высоким риском повреждения близлежащих органов и тканей с развитием серьезных осложнений тиреоидэктомия больным фиброзным тиреоидитом проводится в крайних случаях.

Литература

Кеннеди Л., Басу А. Диагностика и лечение в эндокринологии. Проблемный подход / Ли Кеннеди, Ансу Басу: пер. с англ. под ред. В.В. Фадеева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 304 с.

Моргунова Т.Б., Решетник Н.А., Фадеев В.В. Цитокининдуцированные тиреопатии // Клин. и экспер. тиреоидол. — 2010. — Т. 7. — № 1. — С. 19–28.

Петунина Н.А., Мкртумян А.М., Подачина С.В. Заболевания щитовидной железы: Рук-во для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 128 с.

Эндокринология. Национальное руководство: Кратк. изд. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 752 с.

Balaji. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity // J. Interf. Cyt. Research. — 2011. — V. 31 (10). — P. 721–731.

Caturegli P., Remigis A.De, Rose N.R. et al. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria // Autoimmun. Rev. — 2014. — V. 13. — P. 391–397.

Cohen-Lehman J. et al. Effects of amiodarone therapy on thyroid function // Hepatology. — 2006. — V. 43. — P. 661–672.

Kawashima A., Tanigawa K., Akama T. et al. Innate immune activation and thyroid autoimmunity // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — V. 96. — P. 3661–3671.

Mandac J.C., Chaudhry S., Sherman K.E. et al. The clinical and physiological spectrum of interferon- α induced thyroiditis: toward a new classification // Rev. Endocrinol. — 2010. — V. 6. — P. 34–41.

Nakano Y., Kurihara H., Sasaki J. Graves' disease following subacute thyroiditis // Tohoku J. Exp. Med. — 2011. — V. 225. — P. 301–309.

Stathatos N., Daniels G.H. Autoimmune thyroid disease // Curr. Opin. Rheumatol. — 2012. — V. 24. — P. 70–75.

Thyroid Disease in Adults / E. Nystrom, Gertrud E.B. Berg, Svante K.G. Jansson, O. Torring, Stig V. Valdemarsson. — 1 st ed. — Springer, 2011. — 292 p.

Wondisford F.E., Radovick S. Clinical management of thyroid disease. — 1st ed. — Saunders, Inc., 2009. — 405 p.

ЭНДЕМИЧЕСКИЙ ЗОБ — ПРОСТОЕ СЛЕДСТВИЕ СЛОЖНЫХ ПРИЧИН (ВЗГЛЯД ЭНДОКРИНОЛОГА, ЭКОЛОГА И МАРКЕТОЛОГА)

М.В. Велданова

В Российской Федерации более 50 млн человек страдают различными формами заболеваний щитовидной железы. В структуре патологии щитовидной железы заболевания, развитие которых связано прежде всего с дефицитом йода, составляет 65% у взрослых и 95% у детей.

Значение йода для человека определяется тем, что этот микроэлемент относится к обязательному структурному компоненту гормонов щитовидной железы — T_4 и T_3 . Роль тиреоидных гормонов в организме чрезвычайно велика, большинство жизненно важных функций, в том числе рост и развитие, а также регуляция всех видов обмена веществ, осуществляется с их участием.

Йод — химический элемент VII группы периодической системы Д.И. Менделеева, был открыт в 1811 г. французским химиком Куртуа.

Йод принадлежит к галогенам и эссенциальным микроэлементам; он рассеян во всех объектах биосферы — лито- и атмосфере, природных водах и живых организмах, не образуя самостоятельных месторождений. Основным его резервом служит Мировой океан. В природе йод находится в различных соединениях — органических и неорганических; значительная его часть представлена йодидами и йодатами. Среди основных физико-химических свойств йода отмечаются высокая химическая активность, летучесть в типичном для него элементном состоянии (I_2) и способность к проявлению переменной валентности.

Йод относится к наиболее ярко выраженным рассеянными элементами земной коры и считается исключительно подвижным мигрантом. Положение В.И. Вернадского о рассеянном состоянии как особой форме нахождения элементов в природе значительно углублено и конкретизировано в последние годы на примере йода. Йод в состоянии рассеяния в биосфере представлен многообразными формами его соединений, неравномерно распределенными в природе. Неравномерность распределения йода во внешней среде имеет исключительно большое значение для живых организмов, обуславливая либо их нормальное функционирование или же нарушение обмена веществ в йодных биогеохимических провинциях с низкой концентрацией этого элемента.

К внешним факторам, влияющим на поведение йода в биосфере, относятся следующие условия обстановки миграции:

- удаление от океанов — более континентальные территории обеднены йодом, по сравнению с приморскими;
- рельеф местности — высокогорные районы менее насыщены йодом, чем равнинные;
- кислотнo-щелочные свойства почв и вод — щелочные условия приводят к накоплению элемента, кислые — способствуют его выносу.

Основной глобальный круговорот йода осуществляется между океаном и континентом: океан — атмосфера — почвы — растения — реки — океан.

В связи с усилением научно-технической революции и расширением хозяйственной деятельности человека в биосфере происходит изменение сложившегося веками биогеохимического цикла йода. С одной стороны, наблюдается увеличение промышленного освобождения значительных количеств йода из его запасов и вовлечение его в биогеохимический цикл. С другой стороны, происходит увеличение масштабов выноса йода в места аккумуляции — моря и океаны — за счет сокращения растительных ресурсов и др.

Йод поступает в организм с пищевыми продуктами растительного и животного происхождения, и лишь небольшая его доля попадает с водой и воздухом. Потребление йода на протяжении жизни человека обычно не превышает 5 г, а общее содержание его в организме составляет 15–20 мг, почти половина — в щитовидной железе. В течение суток щитовидная железа поглощает около

60 мкг йодида для поддержания адекватной продукции тиреоидных гормонов.

Потребность в йоде зависит от возраста и физиологического состояния: в период полового созревания, во время беременности и лактации она повышается.

Дефицит йода, а отсюда, следовательно, и дефицит тиреоидных гормонов приводит у детей к значительно более тяжелым последствиям, чем у взрослых, причем чем младше ребенок, тем тяжелее последствия йододефицита. Даже легкий недостаток йода, которому подвергается плод, отрицательно влияет на последующее нейрораспихическое развитие.

Самым тяжелым проявлением йододефицита считается кретинизм — неизлечимая патология. Для него характерны тяжелая умственная отсталость, низкорослость, деформация скелета, глухонемота. Выделяют неврологическую и микседематозную формы кретинизма. Первую объясняют недостаточностью тиреоидных гормонов в критическом периоде развития плода в начале II триместра беременности. Микседематозную форму считают следствием хронического гипотиреоза на поздних этапах внутриутробной и ранних стадиях постнатальной жизни.

Влияние дефицита йода на организм человека полностью подчиняется третьему закону биогеохимии (закону В.В. Ковальского): биологические эффекты дефицита мирозлемента в биогеохимической пищевой цепи проявляются последовательно (рис. 7.1). Кроме того, в результате эволюционно выработанных механизмов адаптации 80–95% организмов приспособливаются к данному дисбалансу, и лишь 5–20% популяции не способны справиться с регуляцией метаболических процессов, способствуя развитию эндемической патологии. Видимо, именно поэтому встречаемость эндемического зоба более чем у 5% популяции считается маркером наличия эндемии как таковой.

Эндемический зоб — яркий пример специфического экологически обусловленного заболевания тиреоидной системы, зависящего от свойств биогеохимической провинции, т.е. проявлением биогеохимической эндемии.

Нарушение функции тиреоидной системы приводит к целому ряду патологических состояний и заболеваний, которые принято объединять под термином *йододефицитные заболевания*. В насто-

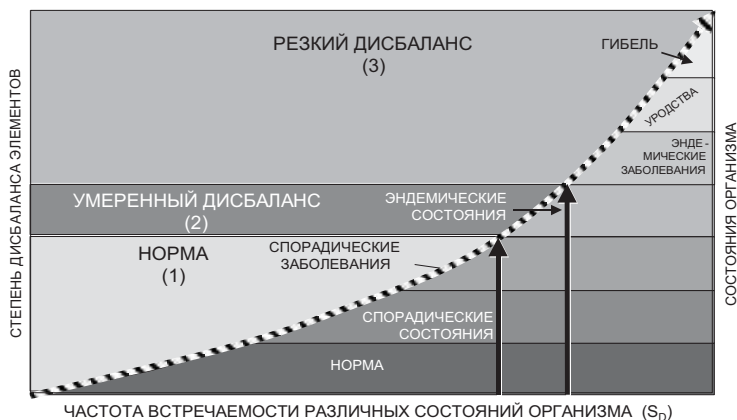


Рис. 7.1. Закономерности формирования микроэлементозной зобной эндемии (Велданова М.В., 2002)

ящее время к йододефицитным заболеваниям относят снижение фертильности, мертворождения, врожденные аномалии развития, повышенную перинатальную смертность, кретинизм, зоб эутиреоидный или с гипотиреозом или (много)узловой токсической, задержку психического и физического развития у детей и подростков, ухудшение интеллектуальных способностей у взрослых. Все эти последствия йодного дефицита связывают с недостаточной продукцией тиреоидных гормонов и компенсаторными реакциями, направленными на преодоление этой недостаточности.

Практически на всей территории центральной части России потребление йода с пищей и водой снижено. По данным многочисленных исследований, реальное потребление йода составляет всего 40–80 мкг/день, т.е. в 2–3 раза ниже рекомендованного уровня. Недостаточное потребление йода создает серьезную угрозу здоровью около 100 млн россиян и требует проведения мероприятий по массовой и групповой профилактике. После заметных успехов в профилактике ИДЗ в 30–60-е годы и с начала 70-х годов XX в., мероприятиям по профилактике ИДЗ в нашей стране не уделялось достаточного внимания, что значительно увеличило распространенность и степень тяжести йодного дефицита.

Важно отметить, что ряд областей России (Брянская, Тульская, Калужская, Орловская), пострадавшие при аварии на Чернобыль-

ской АЭС, оказались эндемичными по зобу. Дефицит йода обусловил повышенное накопление радиоактивного йода в щитовидной железе у значительного числа жителей (особенно детей) вскоре после аварии и рассматривалось как фактор повышенного риска развития онкологических заболеваний. Работы по изучению последствий аварии на тиреоидную систему также способствовали привлечению внимания медицинской и широкой общественности к проблеме эндемического зоба и дефицита йода.

Неблагоприятную роль в развитии ИДЗ за последние годы сыграли значительные изменения в характере питания: трехкратное снижение потребления морской рыбы и морепродуктов, богатых йодом, а также мяса и молочных продуктов, содержание йода в которых относительно более высоко. Кроме того, у населения в сельской местности и небольших городах в питании велика доля местных продуктов, в том числе с приусадебных участков, которые в условиях природного йодного дефицита содержат мало йода. При этом в течение последних 5–7 лет производство йодированной соли в России и импорт ее из стран СНГ практически свернуты.

С 1990 г. вновь начались масштабные эпидемиологические исследования йододефицитных заболеваний в России. Исследования проводились ЭНЦ РАМН совместно с местными органами здравоохранения при всесторонней поддержке фармацевтических компаний, производящих йодсодержащие препараты. Обширные территории России обусловили выборочный характер обследования.

По данным проведенных исследований, распространенность эндемического зоба у детей и подростков в центральной части России составила 15–25%, а по отдельным регионам — еще выше (до 40%). При этом отмечалось двух-трехкратное снижение выделения йода с мочой — важного критерия степени обеспеченности детей данным микроэлементом.

В настоящее время для оценки тяжести йододефицитных заболеваний и контроля программ по их ликвидации используют рекомендации, выработанные ВОЗ, ЮНИСЕФ и МСКИДЗ.

Согласно этим рекомендациям, выделяют две группы параметров для определения исходного состояния йодного дефицита в обследуемом регионе и для контроля эффективности мероприятий по ликвидации его последствий. Они включают в себя клинические параметры (прежде всего частота зоба в популяции по данным

пальпаторного и УЗИ щитовидной железы) и биохимические (концентрация ТТГ и тиреоглобулина, содержание йода в моче).

Необходимо отметить, что некоторые параметры, например, увеличение щитовидной железы (зоб) пригодны как для клинических целей, так и для эпидемиологических исследований. Другие индикаторы (концентрация йода в моче, уровень неонатального ТТГ) используются только для эпидемиологических целей.

Распространенность зоба в популяции можно оценивать как пальпаторным, так и ультразвуковым методом исследования щитовидной железы. Традиционным способом определения размеров щитовидной железы считается пальпация.

Существует несколько классификаций размеров щитовидной железы на основании пальпаторного исследования.

В нашей стране наибольшее распространение получила классификация, предложенная О.В. Николаевым (1955). За прошедшие десятилетия эта классификация сильно устарела. Помимо фактора уникальности (градации увеличения щитовидной железы не согласуются с международно признанной классификацией), данная классификация не дает понятия нормы. Если при I степени щитовидная железа уже увеличена, то нормой нужно считать 0 степень, т.е. непальпируемую железу, что явно противоречит истине. В свое время классификация О.В. Николаева сыграла большую роль в изучении распространенности зоба, так как позволила по единой методике провести обследование в очагах зобной эндемии. Однако использование данной классификации привело к тому, что I и II степени увеличения щитовидной железы, которые сам О.В. Николаев расценивал как компенсаторные, стали рассматривать как патологию, что привело к гипердиагностике эндемического зоба. Путаница в определении нормальных размеров щитовидной железы дала начало ненаучному клиническому термину «гиперплазия щитовидной железы» и последующему схоластическому спору о его сущности.

За рубежом, начиная с 1962 г. используется иная классификация размеров щитовидной железы, рекомендованная ВОЗ. Эта классификация дает четкое клиническое определение зоба.

Если размеры каждой из долей щитовидной железы при пальпации меньше дистальной фаланги большого пальца обследуемого пациента, то такие размеры железы расцениваются как нормальные. Если при пальпации железа увеличена или видна на глаз, то диагностируется зоб.

В 1994 г. классификация зоба была вновь пересмотрена экспертами ВОЗ и еще более упрощена с целью сделать ее более доступной для неспециалистов.

Современная классификация зоба (ВОЗ, 2001)

Степень 0 — зоба нет.

Степень I — размеры долей больше дистальной фаланги большого пальца, зоб пальпируется, но не виден.

Степень II — зоб пальпируется и виден на глаз.

Приведенная выше классификация предназначена для оценки размеров щитовидной железы при проведении как эпидемиологических исследований (изучения распространенности йододефицитных заболеваний в популяции), так и клинических целей. К преимуществу данной классификации отнесены ее простота и доступность. Международный характер классификации также дает возможность сравнить данные о распространенности зоба в отдельных регионах нашей страны и за рубежом.

Пальпацию как метод оценки размеров щитовидной железы применяют без специального оборудования, с ее помощью за короткий период может быть выполнено большое число обследований, она не требует высокой квалификации исследователя.

Вместе с тем пальпация не относится к вполне надежному методу определения размеров щитовидной железы, особенно в начальных стадиях заболевания. Ошибка измерения при этом может достигать 40% и выше. На результаты пальпаторного исследования оказывают влияние возраст исследуемого (так, например, чем меньше ребенок, тем труднее выполнить пальпацию и тем менее надежны ее результаты), строение шеи, толщина мышц и подкожно-жирового слоя, расположение щитовидной железы. Кроме того, сложность возникает при сопоставлении размеров пальпируемой щитовидной железы с фалангой пальца. Данные пальпации можно использовать как первоначальный сигнал о йододефицитных заболеваниях в регионе, но с их помощью трудно оценить динамику размеров щитовидной железы на фоне проводимой йодной профилактики.

В настоящее время для диагностики зоба используется УЗИ щитовидной железы, позволяющее с большей точностью определять ее размеры и рассчитать объем.

Расчет объема проводится по формуле расчета эллипсоида.

Формула для расчета объема щитовидной железы по данным УЗИ

Объем каждой доли (П — правая, Л — левая) подсчитывается путем перемножения ширина (Ш), длина (Д) и толщина (Т) с коэффициентом поправки на эллипсоидность (0,479):

Объем = [(ШП × ДП × ТП)] + [(ШЛ × ДЛ × ТЛ)] × 0,479.

Определение увеличения щитовидной железы методом УЗИ лишено субъективизма, типичного при пальпации разными врачами.

Согласно международным нормативам, при использовании УЗИ у взрослых лиц зоб диагностируется, если объем железы у женщин превышает 18 мл, у мужчин — 25 мл.

Несмотря на то что ультразвуковой метод исследования щитовидной железы используется более 25 лет, еще не сложилось общепринятого представления о том, что следует считать нормой в ультразвуковом изображении у детей разного возраста.

В течение последних лет велась дискуссия о нормативах объема щитовидной железы у детей разного возраста. В силу того что в России практически нет территорий, свободных от йодного дефицита, в настоящее время не представляется возможным разработать свои собственные нормы объема щитовидных желез, и мы вынуждены в качестве нормативных использовать данные, полученные в странах с достаточным обеспечением йодом, с учетом пола и площади поверхности тела. Площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывается по формуле или по табл. 7.1:

$$\text{ППТ} = \text{В } 0,425 \times \text{Р } 0,725 \times 71,84 \times 10^{-4},$$

где В — масса тела в кг; Р — рост в см.

Для уточнения нормальных показателей объема щитовидной железы в 1994–1996 годах было проведено исследование более 1500 детей в регионах Европы с адекватным обеспечением йодом. Результатом этих исследований стали нормативные показатели объема щитовидной железы, рекомендованные ВОЗ для проведения дальнейших эпидемиологических исследований и клинических целей.

В табл. 7.1 представлены верхние пределы нормальных значений объема щитовидной железы для детей разного возраста. Щито-

Таблица 7.1

**Верхний предел нормальных значений (97 перцентиль)
для объема щитовидных желез в расчете на площадь
поверхности тела у детей, проживающих в условиях нормального
обеспечения йодом (ВОЗ, 1997)**

Площадь поверхности тела, м ²	Объем щитовидной железы, мл	
	мальчики	девочки
0,8	4,7	4,8
0,9	5,3	5,9
1,0	6,0	7,1
1,1	7,0	8,3
1,2	8,0	9,5
1,3	9,3	10,7
1,4	10,7	11,9
1,5	12,2	13,1
1,6	14,0	14,3
1,7	15,8	15,6

видная железа считается увеличенной, если ее объем превосходит верхнюю границу для данной возрастной группы.

Для эпидемиологических исследований (оценки распространенности эндемического зоба в популяции) может использоваться как пальпаторное, так и ультразвуковое определение частоты зоба. Предпочтение следует отдавать ультразвуковому методу определения объема щитовидной железы как более надежному.

Для эпидемиологических исследований наиболее целесообразно использовать организованные контингенты населения, например школьников. При проведении эпидемиологических исследований, как правило, обследуются дети допубертатного возраста 8–10 лет, при необходимости (мало детей данного возраста в учреждении) в обследуемую группу могут быть включены дети в возрасте 7–12 лет. У детей младше 7 лет измерение долей щитовидной железы представляет определенные технические трудности. В старших возрастных группах увеличение объема щитовидной железы может быть обусловлено не столько дефицитом йода, сколько вступлением подростка в пубертатный период.

**Эпидемиологические критерии оценки степени тяжести
йододефицитных состояний**

Критерии	Популяция	Степень тяжести йододефицитного заболевания		
		легкая	средняя	тяжелая
Частота зоба (по данным пальпации)	Школьники	5,0–19,9%	20,0–29,9%	> 30,0%
Частота зоба, увеличение объем железы (по данным УЗИ)	Школьники	5,0–19,9%	20,0–29,9%	> 30,0%
Концентрация йода в моче (медиана, мкг/л)	Школьники	50–99	20–49	< 20
Частота уровня ТТГ > 5 МЕ/л при неонатальном скрининге	Новорожденные	3,0–19,9%	20,0–39,9%	> 40,0%
Уровень тиреоглобулина (медиана, нг/мл)	Дети, взрослые	10,0–19,9	20,0–39,9	> 40,0

Установлено, что средний объем щитовидной железы не отличается у представителей различных этнических групп при условии достаточного потребления йода и питания. У детей объем щитовидной железы в большей степени коррелирует с ростом, нежели с массой тела. Не исключено, что дальнейшие исследования будут вносить коррективы в показатели объема щитовидной железы.

В свое время ВОЗ определила ряд параметров, по которым следует оценивать состояние йододефицитного заболевания. Они включают распространенность зоба в популяции, уровень экскреции йода с мочой, уровень ТТГ у новорожденных, уровень тиреоглобулина в крови. Определение только одного индикатора не позволяет достоверно охарактеризовать состояние йододефицитного заболевания. Чтобы судить о тяжести йододефицитного заболевания, целесообразно оценивать как минимум два параметра с обязательным определением распространенности зоба (пальпация/УЗИ) и концентрации йода в моче (табл. 7.2).

В районах, свободных от дефицита йода, частота зоба не должна превышать 5%, показатели экскреции йода с мочой должны быть выше 100 мкг/л и частота уровня ТТГ в крови более 5 МЕ/мл у ново-

рожденных (при проведении скрининга неонатального гипотиреоза) не должна превышать 3%.

В настоящее время это положение несколько расширено и считается, что распространенность зоба и концентрация йода в моче требуются как оценочные параметры лишь в регионах до начала йодной профилактики, а после того как мероприятия уже начали проводиться, достаточно оценивать уровень экскреции йода с мочой и учитывать количество семей, использующих в питании поваренную соль.

Таким образом, получается, что проблема эндемического зоба сразу после начала мероприятий по профилактике дефицита перестает существовать, поскольку полностью заменена проблемой ликвидации дефицита йода. Продолжая эту мысль, напрашивается предположение, что в этом случае эндемический зоб как медицинская проблема должен исчезнуть и из поля зрения врача-эндокринолога.

За последние 10 лет борьбы с проблемой йододефицита в России проведена колоссальная работа по популяризации данной темы среди населения, врачей, чиновников. Состоялось огромное количество региональных и федеральных конгрессов и конференций, проведены многочисленные клинические проекты и защищены диссертации, во многом благодаря данной работе практически сформировалось тиреолология как направление эндокринологии, выпускаются специализированные издания. Благодаря деятельности фармацевтических компаний идет широкая реклама йодсодержащих препаратов в средствах массовой информации, оказывающая серьезное образовательное воздействие на население. Существенно изменилось потребление препаратов.

Так, например, применение только фармацевтических препаратов, содержащих калия йодид в 2006 г. в несколько раз превысило их потребление в 1999 г., когда впервые было принято правительственное Постановление по борьбе с дефицитом йода (рис. 7.2). Особенно резкими темпами потребление препаратов стало возрастать с 2002 г., когда началась массивная телевизионная компания, пропагандирующая применение препаратов для профилактики йододефицита. Прирост потребления йодосодержащих препаратов значительно превысил темпы прироста всего фармацевтического рынка.

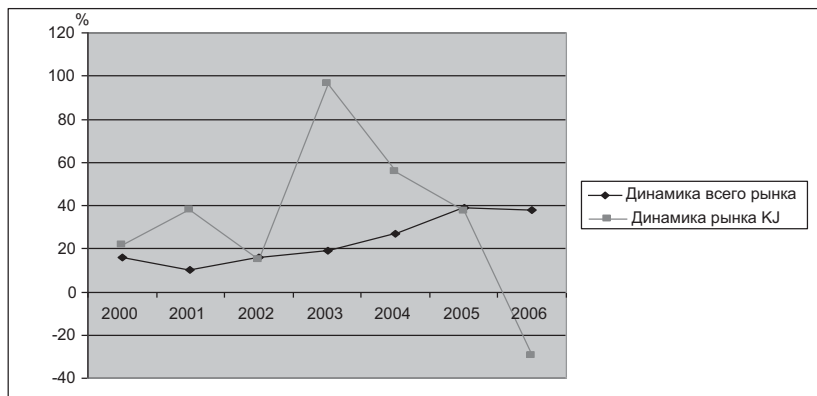


Рис. 7.2. Сравнение динамики развития фармацевтического рынка России с динамикой потребления препаратов Калия Йодида (RMBС, Фармэксперт)

На сегодняшний день в год в России покупается около 6 млн упаковок таких препаратов. Рынок биологически активных добавок и мультипрепаратов (витамины и микроэлементы) в свою очередь значительно превышает и эти цифры. И это дополнительно на фоне того, что около 30% семей потребляет йодированную соль. Однако в настоящее время Россия по-прежнему остается страной с дефицитом йода в питании населения и высокой распространенностью эндемического зоба (хотя, опираясь на современную методику по мониторингу состояния дефицита йода, его частоту уже не полагаются и измерять).

К сожалению, 2006 г. показал снижение потребления населением препаратов йода по сравнению с предшествующим годом. Причины этого могут быть как в замещении потреблением биологически активных добавок, в введении системы дополнительного лекарственного обеспечения и отказа населения от приобретения препаратов в аптеках (не компенсируемое при этом бесплатным получением по программе), так и во все большей распространенностью идеи о достаточности применения йодированной соли (рис. 7.3).

Роль йодной недостаточности в качестве фактора патогенеза эндемического зоба прочно установлена. Однако многочисленные наблюдения свидетельствуют о роли и других факторов внешней среды. В условиях равно тяжелой йодной недостаточности частота

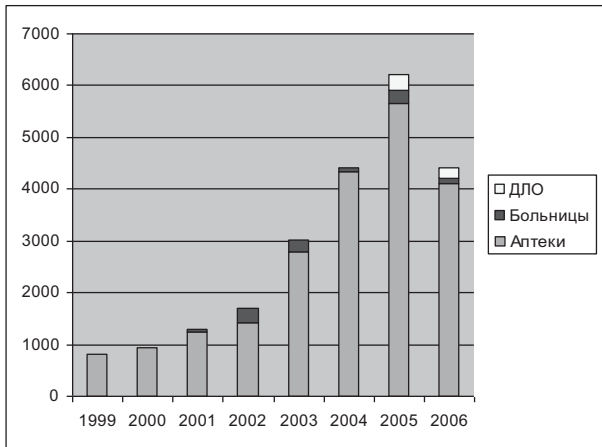


Рис. 7.3. Динамика закупок лекарственных препаратов, содержащих йодид калия, через аптеки, больницы и по программе дополнительного лекарственного обеспечения — ДЛО (Фармэксперт)

зоба в разных странах неодинакова. Ряд природных веществ, в том числе и некоторые микроэлементы, увеличивают тяжесть зубной эндемии. Кроме того, йодные добавки не всегда приводят к полной ликвидации эндемического зоба.

Уже в 1936 г. Barker установил, что не только йод ответственен за развитие зоба, и положил начало открытию и исследованию целого ряда элементов и веществ, также ведущих к развитию увеличения щитовидной железы — зобу или струме, что и дало им название «зобогенные» или «струмогенные» факторы. На сегодня далеко не полный перечень причин развития зоба включает следующие факторы.

1. Неадекватное потребление йода — дефицит или избыток.
2. Другие эссенциальные или техногенные микроэлементозы.
3. Пищевые струмогены, дефицит белкового питания.
4. Медикаменты, обладающие струмогенным эффектом.
5. Курение.
6. Генетические факторы.
7. Беременность

Говоря о вкладе других микроэлементов в формирование зубной эндемии, наибольший интерес представляет изучение роли селена и цинка.

Селен участвует в метаболизме тиреоидных гормонов, поскольку представляет собой компонент дейодиназ — семейства селено-энзимов. Особенно важную роль играет дейодиназа 2-го типа, катализирующая активирующее дейодирование T_4 с образованием трийодиронина, тем самым модулируя наличие T_3 в отдельных тканях.

Дефицит селена рассматривают как фактор экономии йода, но в условиях йодного дефицита сопутствующий дефицит селена способствует снижению функции щитовидной железы, повышает чувствительность тиреоцитов к некрозу. В условиях дефицита селена снижается пролиферация тиреоидных клеток и усиливается пролиферация фибробластов, что способствует развитию фиброза и препятствует восстановлению тиреоидной ткани.

Среди причин дефицита селена перечисляют низкое содержание белков и жиров в рационе, болезни печени, влияние токсических металлов, радиационное воздействие, дисбактериоз, алкоголизм, опухоли, парентеральное питание, а также низкое содержание этого микроэлемента в почвах, воде и продуктах. Суточная потребность составляет 20–100 мкг. В России распространенность регионов с дефицитом селена в среде и степень его дефицита в питании населения приближаются к таковым показателям, когда мы говорим о дефиците йода.

Имеются экспериментальные и клинические данные, подтверждающие гипотезу зобогенного влияния дефицита цинка — важного компонента многих метаболических процессов, особенно в условиях неадекватного потребления йода. Цинк считается компонентом более 200 металлопротеинов, в том числе ядерного рецептора T_3 , что объясняет необходимость данного микроэлемента для реализации биологического эффекта тиреоидных гормонов.

Дефицит цинка может приводить к усиленному накоплению в организме кадмия, свинца, меди (функциональных антагонистов цинка) и железа, особенно на фоне дефицита белков в рационе. Суточная потребность в цинке составляет 5–15 мг для детей и 15–20 мг для взрослых.

Несмотря на то что дефицит йода относится к наиболее широко распространенному струмогенному фактору, в настоящее время в большинстве случаев имеет место зобная эндемия смешанного

генеза. При этом зоб как популяционное, так и индивидуальное проявление считается следствием сложных взаимоотношений различных экзо- и эндогенных факторов. Эффективность проведения коррекции дефицита йода в этих случаях будет различна, хотя ее целесообразность не подвергается сомнению. По-видимому, необходимо обосновать и разработать меры системной профилактики зобной эндемии с позиции мультивзаимодействия экологических и физиологических факторов.

Немногочисленные работы последних лет показывают, что в различных регионах России эндемический зоб возникает в следствии проявления целого комплекса экологического дисбаланса. В связи с этим очевидно, что и подход к решению данной проблемы должен быть комплексным. Высокая антропогенная нагрузка территорий в сочетании с неблагоприятной социально-экономической ситуацией в России создает реальную угрозу широкого распространения экологически зависимых заболеваний, к которым, несомненно, относится и эндемический зоб.

Не вызывает никакого сомнения необходимость ликвидации йодного дефицита на всей территории России и представление о том, что всеобщее йодирование соли — это наиболее простой и эффективный способ достижения этой цели. Вместе с тем беспелляционный тезис о полной ликвидации эндемического зоба как следствия всеобщего йодирования соли представляется слишком оптимистичным. Так, например, этот вопрос детально обсуждался на конгрессе ITF в 2005 г. в Буэнос-Айресе, где на одном из симпозиумов подводились итоги более чем 30-летней программы всеобщего йодирования соли в стране. Несмотря на достаточное потребление йода, доказанное уровнем йодурии, частота эндемического зоба во многих регионах страны значительно превышала эпидемиологический порог в 5%, доходя в некоторых регионах до 30%. Эта же тема была затронута на встрече с Аргентинской ассоциацией эндокринологов, где ведущие эндокринологи страны подтвердили сохранение неблагоприятной ситуации с эндемическим зобом на фоне ликвидации йодного дефицита.

Эти наблюдения совпадают с немногочисленными сделанными в нашей стране работами, изучавшими влияние различных микроэлементов на тиреоидный статус. В некотором смысле эти работы выполнялись вне основного направления изучения эндемического зоба

в эндокринологии, связанного только с влиянием дефицита йода и до сих пор обсуждаются в основном в среде микроэлементологов и педиатров. Эти работы показали значительную вариабельность влияния монолечения эндемического зоба йодом на тиреоидный статус и выявили достоверную взаимосвязь эффективности йодо-профилактики и микроэлементного портрета человека. Например, повышенное содержание марганца, кадмия и титана или пониженное содержание цинка, селена, фосфора, меди и калия практически нивелировали положительное влияние йода на эндемический зоб.

Традиционной стала ссылка на безоговорочную победу над эндемическим зобом в нашей стране во второй половине прошлого века. Но и здесь много вопросов. Следствием чего была эта победа — интенсивной работы врачей противозобных диспансеров, впервые обративших внимание на эту проблему, применением Антиструмина в школах, более широким (но не всеобщим) потреблением йодированной соли? Да и каковы были объективные результаты работы, основанные прежде всего на пальпации, в эпоху существования идеологически обусловленной статистики советских времен? Кроме того, сложно спорить с фактом значительного изменения среды обитания человека 50-х годов прошлого века и сегодня. Опирайтесь на опыт надо всегда, но переносить его без адаптации к сегодняшнему дню — рискованно.

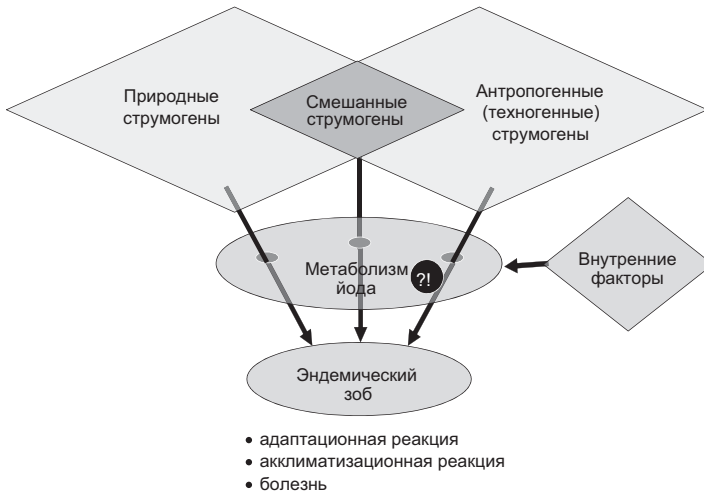
В настоящее время патогенез эндемического зоба представляется простым следствием гораздо более сложного набора причин, чем только дефицит йода (схема 7.1).

Зобная эндемия широко распространена в России по причине микроэлементного дисбаланса. Природа данной эндемии, несмотря на общие физиологические закономерности развития и проявлений, гетерогенна.

Не исключено возникновение эндемического зоба из-за адаптационного микроэлементоза групп риска (подростки, беременные) или акклиматизационного микроэлементоза переселенцев или в виде самостоятельного заболевания.

В соответствии с классификацией микроэлементозов зобная эндемия может быть следствием природного экзогенного микроэлементоза, техногенного микроэлементоза или (чаще) микроэлементоза смешанного генеза [Авцын А.П., 1991]. В этиологии этого явления наибольшую роль играет эссенциальный микроэлемент

Схема 7.1. Роль различных факторов в патогенезе эндемического зоба (Велданова М.В., 2002)



йод, хотя существенный вклад вносят также такие микроэлементы, как селен, цинк, свинец и др. Изучение возникновения зобной эндемии именно с позиций понимания ее природы позволит, с одной стороны, найти более эффективные пути ее коррекции, с другой — внести определенный вклад в понимание закономерностей развития и проявлений микроэлементозов в целом.

В эндемичных по зобу регионах на фоне доказанного дефицита йода рекомендовано проведение массовой профилактики путем внесения йода в наиболее распространенные продукты питания, а также групповой (у детей, подростков, беременных и кормящих женщин) и индивидуальной профилактики препаратами калия йодида в профилактических дозах.

Для удовлетворения потребности организма в йоде рекомендуются следующие нормы его ежедневного потребления, предложенные ВОЗ в 2001 г.:

- 90 мкг — для детей младшего возраста (от 0 до 6 лет);
- 120 мкг — для детей школьного возраста (от 6 до 12 лет);
- 150 мкг — для взрослых (от 12 лет и старше);
- 200 мкг — для беременных и кормящих женщин.

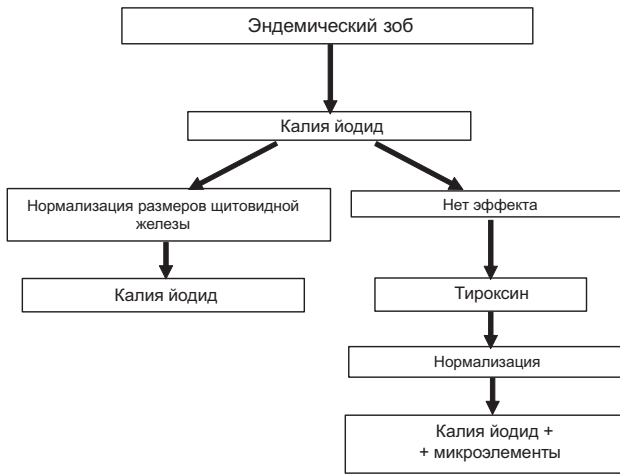
Наибольшую дискуссию вызывает вопрос разработки стандартов лечения эндемического зоба. С одной стороны, данные о сравнительной эффективности различных методов лечения подчас разноречивы, с другой стороны, эффективность одного и того же метода лечения, по данным разных авторов, также неодинакова. На самом деле, исходя из предположения о том, что эндемический зоб наиболее часто имеет смешанную этиологию, хотя и с йододефицитом как ведущим фактором этиопатогенеза, вполне объяснима различная эффективность той или иной терапии, так как, по сути, речь идет о неодинаковых когортах больных.

«Консенсус...» (1999) рекомендовал пошаговую терапию эндемического зоба (после дифференциальной диагностики с АИТ) калия йодидом в терапевтической дозе в течение 6 мес., а при неудовлетворительных результатах — терапию левотироксином (в последние годы рекомендована комбинированная терапия левотироксином и препаратами йода) до нормализации показателей тиреоидного статуса (схема 7.2). Затем, естественно, показано постоянное применение йода в профилактических дозах. Можно предположить, что применение йодида калия после достижения «терапевтического эффекта» можно заменить применением йодированной соли при условии ее всеобщего распространения.

Отсутствие выраженного эффекта на монотерапии калия йодидом, по сути, доказывает, что йододефицит в данном случае — единственный или ведущий струмогенный фактор. Тем не менее после эффективной терапии левотироксином обычно рекомендуют продолжить профилактический прием калия йодида, исходя из предположения, что даже в случае действия большинства других струмогенных факторов ведущим в патогенезе зоба становится относительный дефицит йода. Однако исходя из нравящейся кому-то или нет модели мультифакторного генеза эндемического зоба, логичнее на третьем этапе лечения зоба проводить комплексную коррекцию дефицитов микронутриентов, схема которой может быть определена как индивидуально, так и на популяционном уровне.

Можно предположить, что, если врач столкнется с эндемическим зобом (или просто с диффузным эутиреоидным?) через несколько лет после введения всеобщего йодирования соли, он будет иметь дело с правой ветвью этой схемы, и вопрос о дальнейшем

Схема 7.2. **Комплексная профилактика и лечение эндемического зоба**
(Консенсус, 1999, с дополнениями М.В. Велдановой, 2002)



плане вновь возникнет. Бесспорно, можно подождать, пока пройдут эти несколько лет и вырастет поколение детей, доказав нам правоту той или иной точки зрения, и мы вновь продолжим исследования уже с высоты (?) новых знаний, но многие ли врачи согласятся с такой позицией сегодня?

Согласно современным представлениям, становится очевидным, что при возникновении в организме системных нарушений не может быть одной детерминанты. Следовательно, при изыскании эффективных корректирующих средств необходимо учитывать **комплекс** медико-биологических, экологических и социальных факторов. Кроме того, трактовка трудной проблемы эндемического зоба, отражающей как простое явление гораздо более сложный комплекс индивидуальной реакции организма на состояние окружающей среды только к проявлению дефицита йода, незаслуженно ее упрощает.

Бесспорно, необходимо введение закона о всеобщем йодировании соли, но сведение всей проблематики эндемии лишь к принудительной дотации одним микроэлементом может оказаться в сегодняшнем более сложном мире не полностью удачным социальным экспериментом над одним поколением. Не снижаем ли мы планку задачи, стоящей перед нами, когда выводим проблему энде-

мического зоба, с одной стороны, за пределы медицинской проблематики, перемещая ее в политическую плоскость законодательства, а с другой — упрощаем подход к ней, пренебрегая ее многофакторностью. Ведь неслучайно эпохальное для эндокринологов России постановление правительства, подписанное В.В. Путиным в 1999 г., называется «О мерах по профилактике заболеваний, обусловленных дефицитом йода и других микронутриентов». Все-таки «заболеваний», и все-таки «йода и других...». То, что эндемический зоб является «простым следствием сложных причин», обуславливает то, что борьба с ним будет «сложным решением простой проблемы», а не наоборот. Было бы просто — давно все бы было решено, а ведь об этом еще рано говорить.

Литература

Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. и др. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.

Болезни щитовидной железы: Пер. с англ. / Под ред. Л.И. Бравермана. — М.: Медицина, 2004. — 419 с.

Велданова М.В. Эколого-физиологическое обоснование системной профилактики и коррекции микроэлементозной зобной эндемии у детей в различных регионах России: Дис. ... докт. мед. наук. — М., 2002. — 320 с.

Вернадский В.И. Химическое строение биосферы Земли и ее окружения. — М.: Наука, 1965. — 375 с.

Дедов И.И., Герасимов Г.А., Свириденко Н.Ю. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации (эпидемиология, диагностика, профилактика): Метод. пособ. МЗ РФ. — М., 1999.

Дефицит йода — угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы: Национ. докл. — М., 2006. — 123 с.

Кашин В.К. Биогеохимия, физиология и агрохимия йода. — Л.: Наука, 1987. — 261 с.

Консенсус. Эндемический зоб у детей: терминология, диагностика, профилактика и лечение // Пробл. эндокринол. — 1996. — Т. 45. — № 6. — С. 29–30.

Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). — М., 1999. — 96 с.

Сусликов В.Л. Геохимическая экология болезней. — М.: Гелиос АРВ, 2000. — Т. 2. — С. 55.

ЭНДОКРИННАЯ ОФТАЛЬМОПАТИЯ

В.Н. Закутняя, А.С. Аметов

8.1. Определение, этиология, эпидемиология и факторы риска развития эндокринной офтальмопатии

Эндокринная офтальмопатия (ЭО) — специфическое аутоиммунное поражение органа зрения с вовлечением глазодвигательных мышц (ГДМ), соединительной и жировой тканей орбиты, в том числе РБК, в тяжелых случаях — роговицы и зрительного нерва.

Клинические проявления ЭО определяются наличием экстраорбитальных признаков различной степени выраженности (периорбитальный отек, ретракция верхнего века, инъецированность склер, хемоз, экзофтальм, офтальмопарез или офтальмоплегия, при поражении роговицы и зрительного нерва — перфорация, язвенные поражения роговицы, слепота), а также интраорбитальных изменений (отек РБК и ГДМ с возможной компрессией зрительного нерва).

В 1945 г. F.F. Rundle и C.W. Wilson ввели термин «эндокринная офтальмопатия», который впоследствии стал использоваться во многих работах. В 1997 г. R. Volpe предложил заменить термин «эндокринная офтальмопатия» на «аутоиммунную офтальмопатию», согласно накопленным данным об аутоиммунной природе данного страдания. С 1990 г. в зарубежной литературе стали использовать термин «тиреоид-ассоциированная офтальмопатия»,

чтобы различать поражение органа зрения при различной эндокринной патологии (болезнь Кушинга, сахарный диабет, ДТЗ).

В настоящее время большинство зарубежных стран применяют название «орбитопатия Грейвса» (Graves' orbitopathy). В России принято обозначение данной нозологии как «эндокринная офтальмопатия» в соответствии с Международной статистической классификацией болезней (десятый пересмотр) [ВОЗ, 1995].

Эндокринная офтальмопатия — заболевание с неизвестной этиологией. При наличии генетической предрасположенности определенную роль в патогенезе ЭО может играть ряд провоцирующих факторов: аутоиммунные заболевания щитовидной железы, повышенный титр антител (АТ) к рецепторам ТТГ, гипо- и гипертиреоз, предшествующие глазные заболевания, курение, стрессовые ситуации, вирусная и бактериальная инфекция (*Yersenia enterocolitica*), токсины, ионизирующее излучение, а также индуцированный медикаментозный синдром Кушинга. Об отрицательной роли курения сообщают многие авторы: риск возникновения ЭО у больных возрастает с увеличением количества выкуриваемых сигарет в день.

В 2007 г. было установлено, что экстракт сигаретного дыма увеличивает концентрацию гиалуроновой кислоты в крови на 44%, причем этот эффект считают дозозависимым. Курение приводит к развитию тяжелых форм ЭО и низкому эффекту от терапии, а отказ от курения повышает эффективность иммуносупрессивного лечения.

По мнению W.M. Wiersinga и L. Bartalena (2002), радиойодтерапия способствует прогрессированию ЭО в 15% случаев, риск может быть снижен сочетанным приемом глюкокортикоидов. По нашим наблюдениям, радиойодтерапия при стойкой ремиссии ЭО сроком не менее 1 года не приводит к рецидиву глазных симптомов.

Эндокринная офтальмопатия относится к достаточно распространенному заболеванию. Современными методами исследования ЭО определяется практически у всех пациентов с ДТЗ (болезнью Грейвса). По данным НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, в России ежегодно выявляется ЭО у женщин с частотой 16:100 000, а у мужчин — 3:100 000 населения, отмечается возрастание количества заболевших среди детей. При этом тиреоидная дисфункция обнаруживается у 81,5% человек (среди них больные гипертиреозом составляют 73,4%, а гипотиреозом — 26,6%), отсутствие ти-

реоидной дисфункции (эутиреоз) наблюдается у 18,5% пациентов с выявленной ЭО.

При первом обращении пациента к офтальмологу часто ЭО не распознается, и назначается лечение по поводу синдрома «сухого глаза». По данным зарубежных исследований, в последние годы более ранняя диагностика тиреотоксикоза высокочувствительными методами (в том числе определение титра антител к рецептору тиреотропного гормона — антитела к рецептору ТТГ) и уменьшение распространенности курения позволяют надеяться, что распространенность ЭО уменьшается за счет ранней терапии тиреотоксикоза и отказа от курения, снижающих риск манифестации и/или развития ЭО.

Соотношение женщин и мужчин при легкой ЭО составляет 9,3, при ЭО средней тяжести — 3,2, а при тяжелой — 1,4. Пик заболеваемости отмечают у женщин в 40–44 года и в 60–64 года, а у мужчин — в 45–49 лет и в 65–69 лет. Средний возраст заболевания ЭО составляет 35–59 лет. Возраст моложе 30 лет и старше 50 лет считают фактором риска прогрессирования ЭО [Perros P. et al., 1993]. ЭО протекает тяжелее у более пожилых больных, чаще и тяжелее — у мужчин. Причиной такого полового распределения, возможно, служит большая распространенность курения среди мужчин.

8.2. Патогенез эндокринной офтальмопатии с позиций современной науки

8.2.1. Биохимические, иммунологические и морфологические характеристики повреждения орбиты при эндокринной офтальмопатии

Некоторые исследователи выявили генетическую гетерогенность иммунологических маркеров ЭО в различных популяционных группах, что позволило предположить отсутствие ведущей роли генетического фактора при развитии ЭО. Самостоятельность и органоспецифичность ЭО многие авторы подтвердили в своих работах по изучению патогенеза ЭО, определившие специфичность иммунного ответа при данном заболевании: в ответ на экспрессию антигенов гистосовместимости на Т-лимфоцитах исследователи об-

наружили продукцию В-лимфоцитов органоспецифических антител к плазматическим мембранным антигенам ГДМ и фибробластам соединительной ткани орбиты. T.J. Smith и соавт. (2002) к основным факторам аутоиммунной агрессии отнесли Т-лимфоциты и цитокины: клеточный ответ проявляется вовлечением орбитальных тканей в воспалительный процесс, накоплением гликозаминогликанов и гиалуронидазы в соединительной ткани орбит.

Антигенспецифический дефект Т-лимфоцитов-супрессоров, имеющий место при ЭО, приводит к размножению клона Т-лимфоцитов-хелперов. Вследствие иммунологической атаки Т-хелперами орбитальной (ретробульбарной) клетчатки и ГДМ происходит инфильтрация тканей орбиты Т-лимфоцитами и макрофагами с последующей продукцией Т-лимфоцитами цитокинов (интерлейкины 1, 6). Этот процесс в мягких тканях орбиты обеспечивает:

- накопление избытка хондроитина сульфата и гиалуроновой кислоты;
- стимуляцию фибробластов к гиперпродукции гликозаминогликанов, имеющих гидрофильные свойства;
- пролиферацию фибробластов на экстрацеллюлярном матриксе;
- пролиферацию адипоцитов РБК.

Данные изменения приводят к появлению морфологических признаков ЭО:

- инфильтрации ГДМ гранулированным аморфным материалом, гиалуроновой кислотой, лимфоцитами, плазматическими клетками;
- потере исчерченности и увеличению зернистости в ГДМ;
- увеличению числа коллагеновых волокон и значительному расширению эндомизиального пространства;
- отеку с увеличением объема РБК и ГДМ (как следствие пролиферации фибробластов, адипоцитов и гиперпродукции гидрофильных гликозаминогликанов).

Патологический процесс в орбите опосредован иммунологическими реакциями с образованием антител. По данным различных авторов, к антигенным мишеням при ЭО относятся:

- фибробласты ГДМ, жировой и соединительной ткани орбиты;
- эндотелий сосудов орбитальной клетчатки (экспрессия теплошоковых протеинов 72 кД, HLA-DR антигенов, межклеточных молекул адгезии, молекул эндотелиальной адгезии лимфоцитов);

- плазматические мембранные антигены ГДМ (экспрессия флавопротеинов, сукцинатдегидрогеназы, G2S-протеина);
- рецепторы тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза в жировой и соединительной ткани орбиты;
- рецепторы к соматостатину, экспрессирующиеся на лимфоцитах и фибробластах орбиты.

Имеет значение также коэкспрессия рецепторов к ТТГ и рецепторов к инсулиноподобному фактору роста 1 (ИФР-1).

Ряд исследователей обращают внимание на гетерогенность фибробластов в ГДМ, соединительной и жировой тканях орбит, что у одних больных с ЭО клинически проявляется преобладанием увеличения толщины ГДМ и выраженности глазодвигательных расстройств, у других пациентов — доминированием повышения массы соединительной и жировой ткани орбиты (т.е. выраженной протрузии глазных яблок). Авторы сообщают о наличии двух субпопуляций фибробластов Thy1+ и Thy1-, каждая из которых продуцирует интерлейкин 6, а Thy-1+, кроме того, и простагландины E₂; обе субпопуляции считаются адипогенными триггерами.

Антитела при ЭО выявляются:

- к фибробластам орбитальной клетчатки;
- к плазматическим мембранным антигенам ГДМ;
- стимулирующие рост миобластов ГДМ (АТ к флавопротеинам, сукцинатдегидрогеназе, G2S-протеину);
- стимулирующие антитела к рецептору ТТГ.

По данным Т.И. Родионовой, М.Ю. Ледванова (1998), актуальна выявленная корреляция между степенью тяжести ЭО и концентрацией межклеточных молекул адгезии 1 (ICAM1), приводящая к накоплению и миграции лейкоцитов в воспалительный очаг, что имеет значение для диагностики ранних форм ЭО у больных с ДТЗ. В 2002 г. К.Р. Cockerham и соавт. определили антитела к флавопротеинам у 32% больных с ЭО, у 30% — с ДТЗ и у 16% — с АИТ; наибольшая частота обнаружения антител к G2S-протеину (50%) оказалась у пациентов с ЭО. Антитела к ГДМ выявлялись не у всех больных — и авторы считали иммунологическими маркерами ЭО антитела к орбитальной клетчатке.

Обнаружение антител к рецептору ТТГ при ДТЗ подтверждено рядом исследований в 89–98% случаев, однако данные

по выявлению этих антител у больных ЭО в литературе противоречивы. В 2002 г. R.S. Vahn, исследуя роль рецепторов ТТГ в развитии ЭО у больных с болезнью Грейвса, показал, что имеющее место у этих пациентов повышенное содержание интерлейкина 6 (ИЛ-6) стимулирует экспрессию рецепторов ТТГ на орбитальных фибробластах, вследствие чего рецепторы приобретают роль аутоантигена. ИЛ-6 также стимулирует адипогенез в орбитальной клетчатке, что способствует увеличению ее объема. Эффект ингибирования экспрессии рецепторов ТТГ на орбитальных фибробластах и адипогенез в орбитальной клетчатке оказывают интерферон γ (IFN- γ) и трансформирующий фактор роста β (TGF- β) интерлейкины, что может быть использовано в терапии. Впоследствии выявлена экспрессия рецепторов ТТГ также и на преадипоцитах, уровень экспрессии повышается по мере дифференцировки адипоцитов.

Роль стимулирующих антител к рецептору ТТГ до конца не изучена. Известна корреляция титра антител к рецептору ТТГ с активностью воспалительного процесса в орбите и со степенью тяжести ЭО. По данным ФГБУ «Эндокринологический научный центр», уровни титра антител к рецептору ТТГ при активности ЭО (по шкале клинической активности/*clinical activity score* — CAS) менее 3 баллов составляет 13 Ед/л, при активности 3–4 балла — 19 Ед/л, 5–7 баллов — 40 Ед/л (при норме менее 1 Ед/л). При легкой степени тяжести ЭО титр антител к рецептору ТТГ в среднем составлял 4 Ед/л, при средней — 14 Ед/л, при тяжелой — 25 Ед/л. Корреляция активности и тяжести ЭО с титром антител к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе характерна в меньшей степени.

Единственный из экспертов Европейской группы по изучению орбитопатии Грейвса/*European Group on Graves Orbitopathy* (EUGOGO) W.M. Wiersinga не считает уровень антител к рецептору ТТГ ответственным за развитие ЭО, так как уровень их титра не различается при болезни Грейвса (ДТЗ) с ЭО и без ЭО [ВОЗ, 1995]. Несмотря на данное обстоятельство, существует точка зрения, согласно которой решающую роль в патогенезе ЭО играют рецепторы к ТТГ, выявленные в жировой и соединительной ткани орбиты и являющиеся мишенью для аутоиммунной агрессии [Major V.J. et al., 1997]. Кроме того, рецепторы к ТТГ выявлены во всех органах

и тканях; образование антител к ним, например, в коже приводит к развитию дермопатий, в суставах — к артропатиям, в миокарде — к дефициту работы клапанного аппарата, тромбозам, нарушению мозгового кровообращения и т.д. В этой связи G. Kahaly (EUGOGO) относит ЭО к системным заболеваниям.

К настоящему времени принято считать, что антитела к рецептору ТТГ прямого влияния на развитие ЭО, вероятно, не оказывают (исключение составляют случаи неонатального ДТЗ), воздействуют посредством активации фибробластов и адипоцитов, в большинстве случаев служат маркером активности и прогностическим маркером тяжести ЭО, но не маркером возникновения ЭО.

Фибробласты орбиты (преадипоциты), в отличие от фибробластов других локализаций, гиперактивны, обладают высокой степенью фенотипической изменчивости (субпопуляции Th1+ и Th1-), гиперчувствительны к экстракту сигаретного дыма и провоспалительным цитокинам, способны к продукции фиброзирующих цитокинов и дифференцировке в адипоциты *in vitro*. При дифференцировке орбитальных преадипоцитов в адипоциты (как при ЭО, так и в норме) происходит существенное повышение экспрессии рецептора ТТГ [Trokel S. et al., 1993]. Стимуляция фибробластов цитокинами в активной фазе ЭО приводит к значительной экспрессии рецептора ТТГ в процессе дифференцировки субпопуляции фибробластов-преадипоцитов в адипоциты и, таким образом, фибробласты становятся адипогенной мишенью. Кроме того, высокой степенью экспрессии рецепторов к ТТГ и ИФР-1 обладают фиброциты CD34+, выявленные в орбите вследствие дифференцировки моноцитов из костного мозга.

Рассмотренные ранее патологические процессы проявляются в ГДМ снижением их сократительной способности, ограничением подвижности глазных яблок и диплопией. Дальнейшее развитие иммунного воспаления в ГДМ, сопровождающееся выраженным отеком и увеличением ГДМ в объеме, может приводить к компрессии зрительного нерва у места входа его в полость глазницы утолщенными ГДМ, что проявляется прогрессирующим снижением остроты зрения, цветовосприятия, вплоть до развития слепоты. Завершающей стадией этой компрессии при отсутствии своевременного лечения становится развитие частичной или полной атрофии зрительного нерва. Последующий фиброз ГДМ приводит

к необратимым явлениям выраженного офтальмопареза с диплопией и к офтальмоплегии (паралич зрения).

Изменения в орбитальной и РБК опосредованы способностью в активной фазе к продукции цитокинов адипоцитами, возникновением адипогенеза *de novo*, с различной степенью экспрессии клеточных маркеров жировой ткани (ранние маркеры: интерлейкин 2 (ИЛ-2), ФНО- α — в активной фазе; поздние маркеры: маркеры фиброобразования ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 — в неактивной фазе), с образованием тучных, плазматических клеток, активированных макрофагов ИЛ-1 β , ФНО- α (раннего маркера), ИЛ-10 (позднего маркера), CD8+-Т-цитотоксических клеток, В-клеток, инфильтрацией жировой ткани моноцитами.

Роль В-клеток в иммуногенезе ЭО состоит в том, что в ранней фазе ЭО В-клетки проявляют себя как антигены, т.е. представляют собой аутореактивные антиген-презентирующие клетки в орбите, а также продуцируют цитокины ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, способствуют тканевой организации и дендритному клеточному развитию. Пул В-клеток может истощаться под воздействием Ритуксимаба [EUGOGO, 2011].

К факторам, способствующим адипогенезу в орбите, относят также ИЛ-1, ИЛ-6, простагландины, антитела к рецептору ТТГ. Ряд исследователей считают, что адипоциты в орбите экспрессируются на уровне фермента 11 β -ОНSD1, трансформирующего кортизон в кортизол, что приводит к повышению дифференциации стромальных клеток и усилению адипогенеза в орбите [Tomlinson J.W. et al., 2010]. Подавлению адипогенеза в неактивной фазе способствует ФНО- α .

Изменения в РБК клинически проявляются наличием протрузии глазных яблок (величина экзофтальма может достигать 28–30 мм и более), вследствие чего возникает лагофтальм (несмыкание век), сопровождающийся высыханием роговицы и развитием кератита, эрозий и язв в ней (синдром «сухого глаза»).

Сдавление цилиарных нервов отечными мягкими тканями орбиты также способствует развитию тяжелых кератопатий. Кроме ГДМ и РБК, отек поражает параорбитальные ткани и конъюнктиву. Отек конъюнктивальной полости имеет вид прозрачной пленки («белый» хемоз), а также на фоне инъектированности эписклеральных сосудов — вид гиперемированного глаза («красный» хемоз). В ряде наблюдений хемозу предшествует лимбический конъюнк-

тивит. Отсутствие лечения может приводить к новообразованию сосудов конъюнктивы. В отдельных случаях из-за выраженной кератопатии имеет место поражение роговицы бельмом, а из-за выраженной протрузии — вывих глазных яблок.

В неактивной фазе ЭО фибробласты орбиты продуцируют фиброзирующие цитокины с продукцией поздних маркеров фиброобразования ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, инфильтрацией орбиты гликозаминогликанами, гиалураном с необратимым образованием фиброза в межклеточном пространстве.

8.2.2. Роль тиреоидной дисфункции в развитии эндокринной офтальмопатии

Роль щитовидной железы в формировании ЭО в прошлом переоценивалась: многие авторы считали ЭО проявлением ДТЗ. Однако имеются сообщения о сочетании ЭО и АИТ, а также об отсутствии патологии щитовидной железы в 5–10% всех случаев ЭО.

Выявляется ЭО при любом функциональном состоянии щитовидной железы. Об отсутствии прямой зависимости между уровнем тиреоидных гормонов и возникновением ЭО свидетельствуют работы с описанием случаев развития ЭО после достижения стойкой компенсации тиреотоксикоза, у пациентов с первичным гипотиреозом и у лиц без поражения щитовидной железы. ЭО может предшествовать или следовать за развитием тиреотоксикоза. Интервал между манифестацией ЭО и тиреотоксикоза составляет не более 18 мес. в 60–85% случаев.

Таким образом, нет четких данных о факторах, запускающих процесс повреждения орбиты при тяжелом и нетяжелом поражении щитовидной железы. Связь между степенью тяжести ЭО и тяжестью тиреотоксикоза не выявлена. Наиболее часто (в 89% случаев) ЭО возникает на фоне аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с гиперпродукцией тиреоидных гормонов.

По данным Т.С. Нефёдовой (1999), взаимосвязь между началом тиреоидной патологии и дебютом ЭО отсутствует. Более поздние результаты наблюдений L. Bartalena (2011) указывают на совпадение по времени дебюта тиреотоксикоза и ЭО в 85% случаев.

Частое сочетание ДТЗ и ЭО объясняет гипотеза возможного перекрестного реагирования антител к тиреоидной ткани щито-

видной железы и антител к ГДМ: механизм развития ЭО при ДТЗ связывают с уменьшением количества Т-супрессоров и снижением активности естественных Т-киллеров, что характерно при ДТЗ. Это приводит к активации размножения Т-хелперов, которые обеспечивают иммунологическую агрессию против фолликулярных клеток щитовидной железы, имеющих сходный антигенный этиотоп с орбитальной клетчаткой. Эти процессы способствуют выработке антител В-лимфоцитами, в том числе против орбитальной клетчатки и ГДМ. Несмотря на эти данные, доказано различие в иммунологической природе ЭО и ДТЗ: корреляция между титром антител к аутоантигенам ГДМ и титром тиреоидных антител отсутствует. Сочетание ЭО с токсической аденомой щитовидной железы в литературе не описано.

Реже ЭО развивается на фоне медикаментозного гипотиреоза, гипотиреоза после субтотальной резекции щитовидной железы или терапии радиоактивным йодом, еще реже сочетается с первичным гипотиреозом при АИТ. После резекции щитовидной железы или лечения радиоактивным йодом риск развития тяжелых форм ЭО возрастает в случае неадекватной предшествующей терапии ЭО или недиагностированной ЭО перед проведением операции или радиоiodтерапии. При гипотиреозе развитие ЭО связывают со снижением ингибирующего эффекта T_3 на синтез гликозаминогликанов.

Факторами, способствующими ухудшению течения ЭО, принято считать:

- отсутствие эффекта от радиойодтерапии;
- наличие титра антител к рецептору ТТГ свыше 10 Ед/л;
- сохранение тиреотоксикоза в течение 6–12 мес.;
- исходный объем щитовидной железы более 50 мл по данным УЗИ;
- курение.

Факторы риска ЭО после тиреоидэктомии :

- персистенция антител к рецептору ТТГ свыше 15 Ед/л;
- послеоперационный гипотиреоз;
- ожирение.

Для пациентов с тиреоидной дисфункцией и ЭО определяющим считается максимально быстрое достижение и поддержание эутиреоза, при этом пути его достижения (оперативный, медикаментозный), по данным экспертов EUGOGO, равнозначны. Кор-

рекция гипертиреоза часто коррелирует с улучшением течения ЭО [Prummel M.F. et al., 1990]. Тяжелый тиреотоксикоз чаще сопровождается тяжелым течением ЭО [Prummel M.F. et al., 1990], а некомпенсированный тиреотоксикоз сопряжен с риском развития ЭО [Karlsson A.F. et al., 1989]. Поздняя коррекция гипотиреоза в исходе радиойодтерапии ассоциирована с более высоким риском прогрессирования ЭО [Talstedt I. et al., 1994]. В Европе у более чем 50% пациентов с пострadiaционным гипотиреозом развивается ЭО.

В данной связи экспертами EUGOGO предложены рекомендации для пациентов с дисфункцией щитовидной железы и ЭО [Зефирова Г.С., 1999]:

1) у всех пациентов эутиреоз должен быть достигнут в первые 2–6 мес. болезни;

- максимально раннее достижение и поддержание эутиреоза любыми лечебными мероприятиями;
- мониторинг тиреоидного статуса каждые 4–6 нед. на ранних этапах лечения, когда ожидаются изменения гормонального фона;

2) коррекция тиреотоксикоза может безопасно проводиться в неактивной фазе ЭО без применения медикаментозной стероидной терапии при условии быстрой коррекции пострadiaционного гипотиреоза (полную заместительную дозу тиреоидного препарата 1,6 мкг/кг массы тела назначать сразу на следующий день после проведения радиойодтерапии) и при условии отсутствия курения (по данным L. Bartalena и соавт., 2000), у 15% пациентов в пострadiaционном периоде наблюдался рецидив ЭО, причем 94% из них курили; риск развития ЭО после радиойодтерапии составлял у некурящих 5,8%, у курильщиков — 23%);

3) при необходимости проведения радиойодтерапии в активной фазе ЭО рекомендован прием стероидов в дозе 0,2–0,5 мг/кг преднизона ежедневно, начиная на 1–3-и сутки после радиойодтерапии, в течение 6 нед. с постепенным последующим снижением дозы до полной отмены.

В случае если показано оперативное лечение токсического зоба, в предоперационном периоде необходимо вначале проведение стероидной иммуносупрессивной терапии ЭО в сочетании с лучевой терапией орбит; в послеоперационном периоде — краткий курс иммуносупрессии в течение 4 нед.

По многочисленным наблюдениям на нашей кафедре и на клинической базе, предварительная стероидная терапия в дозе 1 мг/кг преднизона, метилпреднизолона или дексаметазона в чрездневном режиме (при осложненных формах — 1,2–1,3 мг ежедневно до наступления начала регресса осложнений с переводом на чрездневный прием в дозе 1 мг/кг) и лучевая подготовка пациента с ЭО к тиреоидэктомии, а также последующий краткий курс чрездневного приема стероидов 1 мг/кг позволили избежать рецидива ЭО у большинства пациентов.

Остается открытым вопрос о выборе оптимальной тактики лечения тиреотоксикоза у пациентов с ЭО (консервативное, тиреоидэктомия, предельно субтотальная резекция щитовидной железы) в виду недостаточного количества доказательных данных.

8.3. Классификация эндокринной офтальмопатии

По вопросу классификации ЭО в литературе единого мнения не сложилось. Долгое время в нашей стране использовались классификации В.Г. Баранова, А.Ф. Бровкиной, опубликованные в соответствующей литературе. Известна также классификация Вернера. В настоящее время не существует общепринятой классификации, позволяющей не только оценить степень тяжести ЭО, но и следить за динамикой патологического процесса.

Для оценки степени тяжести ЭО наиболее употребимой считается классификация АТА, принятая в 1997 г. после нескольких пересмотров, как классификация NOSPECS (аббревиатура по первым буквам английских названий клинических проявлений), и разделенная на классы и подклассы по степени тяжести клинических проявлений ЭО, выраженной в баллах. Обозначение NOSPECS употребляется, чтобы отличать классификацию последнего пересмотра от ранее созданных вариантов классификаций АТА. Сумма баллов обозначена как офтальмопатический индекс. Максимальная сумма баллов (максимальный офтальмопатический индекс) соответствует максимальной степени тяжести ЭО (табл. 8.1).

При подсчете офтальмопатического индекса для каждого больного II стадия ЭО соответствует 3–4 баллам, III стадия —

Таблица 8.1

Классификация эндокринной офтальмопатии АТА (1997)

Класс	Стадия	Клинические проявления
0 (N)		Отсутствуют
1(O)	o a b c	Ретракция верхнего века отсутствует Незначительно выражена Умеренно выражена Резко выражена
2(S)	o a b c	Изменения мягких тканей орбиты (отеки век, инъекция конъюнктивы) отсутствуют Незначительное Умеренное Резко выраженное
3(P)	o a b c	Экзофтальм отсутствует На 3-4 мм больше нормы На 5-7 мм больше нормы На 8 и более мм больше нормы
4(E)	o a b c	Поражение экстраокулярных мышц отсутствует Диплопия без ограничения движений глазных яблок Ограничение движения глазных яблок Фиксация 1 или 2 глазных яблок
5(C)	o a b c	Поражение роговицы отсутствует Сухость роговицы Изъязвление роговицы Фиксация 1 или 2 глазных яблок
6(S)	o a b c	Поражение зрительного нерва Острота зрения > 0,67 Острота зрения 0,67-0,33 Острота зрения 0,33-0,1 Острота зрения < 0,1

4–7 баллов, IV стадия — 6–9 баллов, V стадия — 10–11 баллов, VI стадия — 11–12 баллов.

Несмотря на простоту использования, данная классификация не позволяет достоверно оценить степень тяжести ЭО (например, у лиц с компрессионной нейропатией зрительного нерва и умеренно выраженными экстраорбитальными проявлениями). Таким образом, вопрос о классификации требует уточнения по мере развития исследований в области изучения ЭО.

Для оценки активности ЭО предложена CAS (табл. 8.2).

Шкала клинической активности (CAS)
(по М.Р. Mourits и соавт., 1997)

Боль	Спонтанная	1
	При попытке посмотреть вверх, в стороны или в низ	1
Покраснение	Конъюнктивы	1
	Веки	1
Припухлость (отечность)	Карункулы	1
	Хемоз	1
	Веки	1
	Увеличение проптоза > 3 мм за последние 1-3 мес.	1
Нарушение функции	Снижение подвижности ГДМ > 5° за последние — 3 мес.	1
	Снижение остроты зрения > 1 строчки за последние — 3 мес.	1
	Максимальное число баллов	10

Шкала клинической активности содержит небольшое количество признаков и симптомов, может использоваться при каждом визите пациента: для ее применения необходимы только щелевая лампа и цветной атлас. Однако все признаки, указанные в шкале, считаются равнозначными, некоторые признаки характерны и для неактивной фазы. Шкала не подходит для регистрации минимальных изменений.

8.4. Диагностика эндокринной офтальмопатии

В диагностике ЭО определяющими считаются общий офтальмологический осмотр с оценкой клинических экстраорбитальных признаков, а также специфические методы, позволяющие уточнить степень тяжести ЭО. Наружный осмотр глазного яблока выявляет степень выраженности экстраорбитальных признаков — ретракции верхнего века, параорбитального отека, глазодвигательных нарушений, а также изменения со стороны склер. Появление в месте прикрепления ГДМ к склере застойно полнокровных, расширенных и извитых эписклеральных сосудов, формирующих фигуру креста, считается патогномоничным признаком отечного экзофтальма при ЭО («симптом креста»).

С помощью специфических офтальмологических методов исследования проводят диагностику и определение степени тяжести ЭО.

При офтальмоскопии выявляются признаки кератита, эрозии роговицы, имеющие вид преципитатов, а также язвы роговицы. Офтальмоскопия глазного дна позволяет обнаружить расширение ретинальных вен, ретинальные кровоизлияния и застойные диски зрительных нервов.

Состояние диска зрительного нерва выявляется фундоскопией с помощью офтальмоскопа.

Детальный осмотр структур глаза для выявления ранних признаков кератопатий и оптической нейропатии проводят посредством оптической когерентной томографии роговицы.

Исследование гемодинамики в орбите при ЭО показывает, что при ЭО имеется ослабление кровотока в верхней глазничной вене в результате ее расширения вследствие утолщения ГДМ и развития отека РБК, однако взаимосвязи между ослаблением кровотока и тяжестью ЭО, а также наличием экзофтальма выявлено не было.

Измерение внутриглазного давления позволяет выявить специфический и ранний признак ЭО: повышение внутриглазного давления на 3–20 мм рт. ст. при переводе взгляда пациента кнаружи-кверху на 5–10° от нормальной позиции. К причине этих изменений относят утолщение нижних и внутренних прямых ГДМ. Этот признак никогда не отмечают при опухолях орбиты. Степень повышения внутриглазного давления коррелирует со степенью тяжести и продолжительностью ЭО.

Посредством экзофтальмометрии измеряют степень протрузии глазного яблока. При ЭО величина проптоза может быть больше 30 мм.

Исследование диплопии проводят в красном свете с использованием таблиц Нааб.

Измерение остроты зрения позволяет заподозрить наличие осложнений ЭО — кератопатий, компрессионной невропатии зрительных нервов.

Для оценки функции зрительного нерва проводят определение полей зрения посредством компьютерной периметрии: при его частичной или полной компрессии наблюдается сужение полей зрения, вплоть до появления скотом.

Для оценки функции ГДМ используют исследование полей зрения также посредством компьютерной периметрии: степень отведения глазного яблока, выражаемой в градусах, определяют

по каждому из восьми меридианов. В норме движения глазного яблока обеспечиваются содружественным сокращением прямых ГДМ — верхней (движение кверху и кверху-кнутри), нижней (книзу и книзу-кнутри), наружной (кнаружи) и внутренней (кнутри), а также верхней (книзу-кнаружи) и нижней (кверху-кнаружи) косыми мышцами. При ЭО чаще поражаются нижние и медиальные прямые мышцы, следствием чего наблюдается ограничение полей зрения кверху и кнаружи. Ограничение полей зрения и диплопия определяется также и при наружном осмотре, когда испытуемый фиксирует взор на протяженном предмете (например, карандаше), движущимся по меридианам полей зрения. При наличии диплопии пациент указывает на раздвоение одного конца или всего предмета.

Наиболее доступен и информативен для массового использования метод УЗИ орбит, применяемый не только для диагностики, но и для контроля за проводимой терапией. С помощью метода возможно определение толщины прямых ГДМ у места их прикрепления к склере, а также акустической плотности ГДМ, протяженности и плотности РБК, что значимо для выявления процессов фиброза в орбите. Так, по данным Ф.Е. Фридмана и соавт. (1989), в норме протяженность РБК составляет 11,0–11,4 мм, толщина ГДМ — 4,2–4,4 мм, их акустическая плотность — $2,6 \pm 0,3$ дБ/мм.

С помощью ультразвуковой эхографии возможно определить стадии активности процесса: в стадии инфильтрации и отека имеются увеличения толщины мышц до 10–12 мм и протяженности РБК до 16–18 мм, а акустическая плотность поднимается с нарастанием отека и особенно повышается при образовании фиброза, когда протяженность РБК уменьшается до $14,5 \pm 0,2$ мм. Так, Nishida Y. и соавт. в 2002 г. посредством ультразвуковой эхографии орбит у больных с ЭО установили, что увеличение экзофтальма на 1 см соответствует росту объема РБК на 0,92 см. Между величиной экзофтальма и увеличением РБК обнаружена прямая корреляция, однако между объемом РБК и объемом ГДМ взаимосвязи не выявлено [Mourits M.P. et al., 2000].

Отсутствие облечения при исследовании считают преимуществом, однако данный метод не позволяет определять толщину ГДМ на всем их протяжении и у вершины орбиты (т.е. у места входа зрительного нерва в полость глазницы), что имеет особенное значе-

ние при подозрении на компрессионную нейропатию зрительного нерва. Данную проблему решают посредством проведения КТ или МРТ орбит.

Компьютерная томография орбит выявляет признаки компрессионной нейропатии зрительного нерва, позволяет проводить дифференциальную диагностику с опухолями орбиты, орбитальной лимфомой, идиопатическим миозитом. А.Ф. Бровкина предлагает применять данный метод для дифференциальной диагностики отечного экзофтальма и эндокринной миопатии. КТ-исследование проводят в аксиальной и коронарной проекциях (трехмиллиметровыми срезами в плоскости, перпендикулярной орбитально-миотальной линии от середины глаза до турецкого седла). КТ орбит целесообразно использовать при необходимости четкой визуализации особенностей костной архитектуры глазницы перед планированием операции декомпрессии орбит. Диагностическая ценность этого метода, по данным разных авторов, колеблется в пределах 55–97%, однако среди его недостатка выделяют риск развития лучевой катаракты при повторных исследованиях.

В последние годы стали использовать определение денситометрической плотности ГДМ (измеряют в НУ — единица плотности Хаунсфилда) и РБК при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). В норме денситометрическая плотность ГДМ составляет 22–50 НУ, при отеке она меньше 22 НУ, при развитии фиброза — более 50–72 НУ; плотность РБК от –112 до –65 НУ считают нормой, менее 30 и выше — характеризует фиброз РБК.

Альтернативным в плане лучевой нагрузки служит метод МРТ орбит, позволяющий оценить не только состояние орбиты в целом, но и выявить процессы фиброза в ГДМ, что дает возможность следить за эффективностью терапии без применения при этом облучения. Используют T1- и T2-срезы. Определяют время релаксации (T2-relaxation): при воспалительном отеке мышцы это время удлиняется, при развитии фиброза в мышце — уменьшается.

Таким образом, необратимые процесс фиброза в орбите можно визуализировать при МСКТ и МРТ орбит.

В последние годы для определения активности ЭО предложена сцинтиграфия орбит с изотопом октреотида 111 октреосканом, визуализирующая рецепторы соматостатина *in vivo*, свидетельствующие об активности ЭО, а также селективная (избирательная)

однофотонная эмиссионная компьютерная томография/*Single-photon emission computed tomography* (ОФЭКТ/SPECT), основанная на избирательном высоком накоплении в капиллярах отечных периорбитальных тканей меченной технецием-99 диэтилнитриаминпентаацетиловой кислоты (ДТРА).

Ввиду высокой стоимости проведения этих исследований, наличия лучевой нагрузки и отсутствия возможности детализировать состояние структур орбиты методы не находят широкого применения.

В последние годы в диагностике ЭО предлагается использование определения содержания гликозаминогликанов в моче, однако при этом следует учитывать, что ложноположительный результат могут иметь пациенты с деструктивными процессами в соединительной ткани вследствие наличия у них остеомаляции, мальабсорбции, злокачественных опухолей, ревматоидного артрита, а также пациенты детского и старческого возраста.

Лабораторная диагностика ЭО также включает определение титра антител к рецептору ТТГ, провоспалительных цитокинов и других компонентов иммунного ответа. Отмечено повышение уровня гиалуроновой кислоты в сыворотке крови у пациентов с активной фазой ЭО, а также выявлена корреляция активности ЭО с увеличением в крови титра тиреостимулирующих антител (тиреостимулирующих иммуноглобулинов, TSI) и иммуноглобулинов, подавляющих связывание ТТГ (ТВИ), которые стимулируют секрецию провоспалительного цитокина ИЛ-6 орбитальными адипоцитами.

Также известны работы по определению содержания ИЛ-2 в орбите *in vitro* в активной и неактивной стадиях (в крови и *in vivo* этот маркер не был изучен по причине отсутствия подходящих лабораторных моделей животных). Данные приходилось экстраполировать *in vivo*. Выполнено только два исследования, подтверждающие возможность фармакологического подавления иммуногенеза В-клетками и, в частности, подавления выработки ИЛ-2, препаратом Ритуксимаб [Salvi M. et al., 2007; Khanna D. et al., 2010]. Воздействие на данное звено патогенеза посредством применения иммуносупрессии стероидами и цитостатиками оказалось неэффективным. Определение в крови содержания гиалуроновой кислоты, TSI и ТВИ рекомендовано у пациентов с тяжелой ЭО, но

низкой активностью по шкале CAS, для решения вопроса о возможности и необходимости проведения стероидной иммуносупрессивной терапии.

8.5. Клинические проявления эндокринной офтальмопатии

8.5.1. Общая характеристика патофизиологического процесса в орбите

Доклиническая форма ЭО выявляется у 60% больных с ДТЗ и АИТ; наиболее чувствительным методом ее обнаружения считается УЗИ орбит [Наумова Т.П., 1984], а также определение титра антител к рецептору ТТГ. Клинически выраженная форма ЭО встречается у 35% пациентов с ДТЗ [Brovskina A.F. et al., 2006]. Клинические проявления ЭО имеют две последовательные фазы.

1. Активная: иммунный воспалительный процесс приводит к возникновению иммунного отека в орбите, что выражается увеличением объема мягких тканей орбиты и повышением внутриглазного давления; к клиническим признакам активности относятся боль при движении глаз кверху, в стороны, книзу, ретробульбарная болезненность, покраснение и отек век, периорбитальной клетчатки и карункулы или полулунной складки, инъекция конъюнктивы и конъюнктивальный отек (хемоз); в активной фазе эффективна медикаментозная терапия, при угрозе слепоты — хирургическое лечение (декомпрессия орбиты), при стихании воспаления — лучевая терапия орбит.

2. Неактивная (фаза фиброза): преобладание процессов ремоделирования соединительной ткани и процессов фиброза в орбите; проводят реконструктивную хирургическую коррекцию архитектоники орбиты при выраженных структурных ее изменениях; медикаментозная и лучевая терапии неэффективны и не используются.

Наиболее ранние симптомы ЭО — дискомфорт в глазных яблоках, слезотечение, светобоязнь, инъекцированность склер, периорбитальный отек — нередко трактуются как «аллергия» или «конъюнктивит». Другими начальными признаками могут быть ретроорбитальная боль при взгляде в какую-то определенную сторону и диплопия.

Появляющаяся впоследствии протрузия глазных яблок (проптоз) свидетельствует об увеличении массы РБК, а возникающее ограничение подвижности глазных яблок и диплопия указывают на поражение ГДМ. Манифест ЭО может быть как бурным (в течение нескольких недель), так и постепенным (в течение нескольких лет). Между продолжительностью течения ЭО и степенью ее тяжести достоверной зависимости не существует [Наумова Т.П., 1984]. Исключение составляют пациенты с ЭО, сочетающейся с миастенией, у которых выявлена прямая зависимость между длительностью и степенью тяжести ЭО [Закутняя В.Н., 2006]. Нередко в манифесте поражение глаз бывает односторонним, и в случае возникновения одностороннего экзофтальма пациент чаще всего обследуется по поводу предполагаемого онкологического процесса головного мозга или орбиты. Однако более детальное обследование выявляет утолщение ГДМ обоих глаз [Perros P. et al., 1993].

Глазодвигательные нарушения отмечаются у 60% пациентов с ЭО, причем диплопия может отсутствовать в случае симметричного поражения ГДМ или выраженного снижения остроты зрения. Наиболее часто встречающееся ограничение зрения кверху и кнаружи (латерально) считается следствием поражения нижней и медиальной прямых мышц, а выявляемая при этом диплопия указывает на различную степень утолщения ГДМ в глазных яблоках и, соответственно, различную степень ограничения их подвижности. Вовлечение в процесс косых и латеральных прямых мышц вызывает ограничение зрения кнутри (медиально) и косоглазие. Изолированный экзофтальм (отек РБК) без ограничения подвижности глазных яблок и диплопии, а также наличие диплопии без экзофтальма обусловлены гетерогенностью фибробластов в ГДМ (субпопуляции Thy1+ и Thy1-), соединительной и жировой тканях орбит.

По данным экспертов Европейской группы по изучению орбитопатии Грейвса (EUGOGO), одновременное содружественное поражение ГДМ и жировой ткани (РБК) выявляется только у 9%, подключение преимущественно жировой ткани (изолированный отек РБК) — у 5% пациентов [Зефирова Г.С., 1999]. Преимущественное вовлечение ГДМ встречается у 61% больных, при этом повышение титра антител к рецептору ТТГ обнаруживается наиболее часто.

Дальнейшее течение патологического процесса в отсутствие лечения приводит к нарастанию степени протрузии глазного яблока

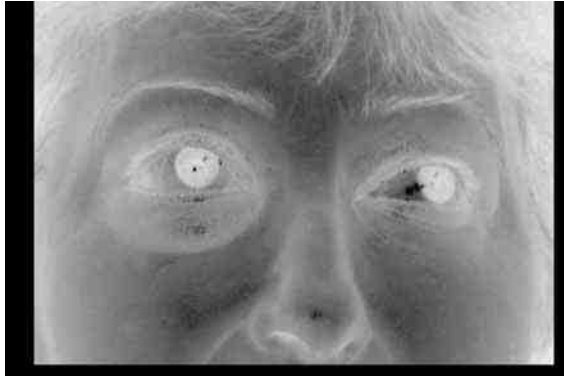


Рис. 8.1. Эндокринная офтальмопатия VI стадии (по NOSPECS), активность 8 баллов (по CAS), оптическая нейропатия

(экзофтальм до 28–30 мм и более), выраженной ретракции верхнего века, вследствие чего возникает лагофтальм (несмыкание век), сухость роговицы и появление кератопатий (кератит, эрозии, язвы, бельмо роговицы). Патогномичным считают феномен Белла (при неполном смыкании век видна роговица), который обусловлен вовлечением в процесс нижней прямой мышцы (*m. rectus inferior*) и мышцы, приподнимающей верхнее веко (*m. levator palpebrae*). Операция декомпрессии, направленная на эвакуацию части РБК из полости орбиты, не устраняет полностью данный дефект. На фоне нарастания периорбитального отека, «белого» хемоза (отека конъюнктивы в виде прозрачной пленки у наружного угла глазной щели и вдоль нижнего века), нарастающей инъецированности эписклеральных сосудов («красный» хемоз) определяются два других патогномичных признака ЭО: «симптом креста» и офтальмогипертензия при взгляде вверх (рис. 8.1).

Нарушение цветового восприятия голубого и желтого цветов может быть наиболее ранним признаком компрессии зрительного нерва. При этом необходимо учитывать, что более тусклое, но правильное цветовосприятие этих цветов характерно для патологии сетчатки без ЭО, а искажение цветовосприятия, в первую очередь желтого и голубого цвета, — для ЭО с начальной компрессией зрительного нерва.

На клинической базе нашей кафедры в эндокринологическом отделении № 2 НУЗ ЦКБ № 1 ОАО «РЖД» мы наблюдали пациентку с ЭО и наличием черно-белого цветовосприятия, которое восстановилось до нормального на фоне иммуносупрессивной стероидной терапии.



Рис. 8.2. Эндокринная офтальмопатия VI стадии (NOSPECS), активность 3 балла (по CAS)

Также на нашей кафедре эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава мы вели больного ЭО с язвой роговицы, у которого проявления хемоза сопровождалась новообразованием сосудов конъюнктивы и имели вид гиперпластического процесса, что выражалось в провисании конъюнктивальной полости за пределы нижнего века.

У другого пациента, который лечился в течение 40 лет у офтальмологов по поводу рецидивирующего конъюнктивита с последующим развитием и оперативным лечением глаукомы, несвоевременная диагностика ЭО привела к утрате остроты зрения правого глаза вследствие частичной атрофии зрительного нерва и развития бельма роговицы, а также к офтальмоплегии и вывороту правого нижнего века с новообразованием сосудов конъюнктивы (рис. 8.2).

Прогрессирующий отек ГДМ и развитие в мышечной ткани процессов фиброза приводят к возникновению офтальмоплегии (отсутствию движений глазных яблок), что проявляется параличом зрения. Крайняя степень выраженности отека ГДМ у вершины орбитального конуса становится причиной компрессии зрительного нерва (компрессионная невропатия, «конус-синдром»), что выражается в возникновении частичной, а затем полной атрофии зрительного нерва и в снижении остроты зрения, вплоть до слепоты.

Выраженная протрузия глазных яблок может приводить к их вывиху и потребовать проведения оперативного лечения (операция декомпрессии орбит).

Нужно отметить, что нередко обнаруживаемые при тиреотоксикозе незначительной степени экзофтальм и ретракция верхнего века (в отсутствие глазодвигательных нарушений, прогрессирующего периорбитального отека, хемоза и без характерных признаков

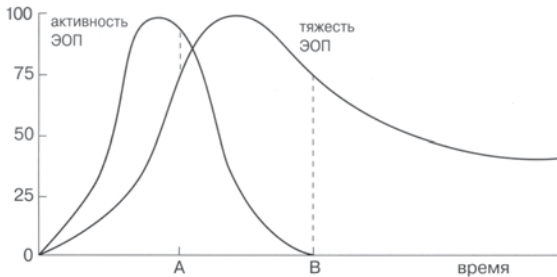


Рис. 8.3. Гипотетические взаимоотношения между активностью и тяжестью ЭО при ее естественном течении (no L.J. DeGroot u соавт., 1995)

поражения РБК и ГДМ, отмечаемых при УЗИ, КТ или МРТ орбит) не относятся к признакам ЭО, а представляют собой клинические проявления тиреотоксической офтальмопатии и регрессируют с наступлением медикаментозной компенсации тиреотоксикоза.

8.5.2. Соотношение активности и степени тяжести эндокринной офтальмопатии, их значимость для проведения терапии

У части пациентов с ЭО без лечения происходит самопроизвольный регресс клинических признаков, причем в меньшей мере — экзофтальма и ретракции верхнего века. Спонтанная ремиссия на фоне коррекции тиреоидной дисфункции наблюдается у 47–64 % больных [Perros P. et al., 2002; Yassur I. et al., 2003]. Морфологически в РБК и ГДМ при этом выявляется фиброз, поэтому начатая в эту неактивную фазу терапия, как правило, неэффективна. Для успешного лечения важно определить не только степень тяжести ЭО (с оценкой офтальмопатического индекса по классификации NOSPECS), но и степень активности процесса по шкале клинической активности (CAS).

На рис. 8.3 представлен график соотношения активности и степени тяжести ЭО до проведения терапии.

Терапия даст положительные результаты даже при тяжелой ЭО в активной стадии (максимальное или близкое к максимальному значению количество баллов по шкале CAS) и будет неэффективной в неактивной фазе при той же степени тяжести процесса.

8.5.3. Осложненные формы эндокринной офтальмопатии

В отсутствие своевременной диагностики и проведения адекватной терапии ЭО заболевание приобретает осложненный характер. Наиболее развивающимися осложненными формами ЭО считают кератопатии и компрессионную нейропатию зрительного нерва (оптическая нейропатия).

Сведения об их распространенности в литературе разноречивы. По данным разных авторов, частота встречаемости оптической нейропатии в США составляет 4 случая на 100 тыс. населения в год, причем большинство из них (компрессии) относят к ЭО. В России, среди пациентов с ЭО, наблюдающихся в НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, 80% имеют признаки оптической нейропатии, в том числе ранние, без снижения остроты зрения. Отечественных расширенных эпидемиологических исследований частоты выявления кератопатий и оптической нейропатии не проводилось. Однако несмотря на данное обстоятельство, тяжесть состояния пациента и крайне неблагоприятный прогноз качества жизни при осложненных формах ЭО определяют необходимость поиска путей решения данной проблемы. В этой связи ранняя диагностика ЭО становится чрезвычайно актуальной задачей.

Кератопатии. К кератопатиям относятся развивающиеся последовательно следующие состояния:

- кератит, кератоконъюнктивит;
- конъюнктивальный халазион;
- эрозии роговицы;
- язвы роговицы;
- поражение роговицы бельмом.

Кератопатии возникают по причине выраженной протрузии глазного яблока, лагофтальма и высыхания роговицы (синдром «сухого глаза»), а также как следствие нарушения трофики при сдавлении цилиарных нервов отечными тканями орбиты.

Клинические проявления выражаются в снижении остроты зрения (потере зрения при поражении бельмом), болевых ощущениях в глазном яблоке, выраженных светобоязни и слезотечении, несмотря на сухость роговицы, уменьшении контрастной чувствительности, редукции визуального поля взора. Офтальмоскопия позволяет визуализировать признаки кератита, эрозий роговицы, имеющих



Рис. 8.4. Эндокринная офтальмопатия V стадии (по NOSPECS), активность 10 баллов (по CAS) до проведения терапии. Эрозия роговицы правого глаза



Рис. 8.5. Стадия завершения терапии через 3,5 мес.

вид преципитатов, а также язвы роговицы. Начальные изменения роговицы выявляет офтальмолог посредством проведения пробы с флюоросцеином (подкрашивание слезы) с определением осмолярности слезы и оптической когерентной томографии роговицы.

Медикаментозная терапия кератита, эрозий, а иногда и язв роговицы в сочетании с интенсивным лечением ЭО, направленным на уменьшение отека мягких тканей орбиты, позволяет сохранить зрение пациенту. В ряде случаев при развитии тяжелых язв роговицы требуется срочное оперативное вмешательство во избежание развития слепоты. Поражение роговицы бельмом представляет собой необратимый процесс.

На рис. 8.4, 8.5 представлена пациентка с эрозией роговицы до проведения терапии и на стадии завершения терапии (срок лечения 3,5 мес.).

Компрессионная нейропатия зрительного нерва (оптическая нейропатия, «конус»-синдром). Данное осложнение развивается при наличии выраженного отека РБК (липогенный вариант) и/или ГДМ (миогенный вариант) в области вершины орбиты у места входа зрительного нерва в полость глазницы. По данным КТ орбит, проведенной в НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, липогенный вариант компрессии встречается в 1,1% случаев компрессии, миогенный — в 4%, смешанный вариант (увеличение толщины ГДМ и изменение плотности РБК) — у 94,7%. При липогенном варианте имеет место значительное увеличение объема РБК с изменением ее плотности, при этом размер ГДМ и их плотность могут соответствовать норме. При миогенном варианте наблюдается значительное увеличение толщины ГДМ и изменение их плотности при неизменной плотности РБК. Компрессия зрительного нерва утолщенными ГДМ может быть полной (утолщение всех четырех прямых ГДМ, а иногда и косых) и частичной (сдавление только одной, двумя или тремя утолщенными мышцами, чаще внутренней прямой и верхней косой). Увеличение толщины ГДМ у орбитально-го конуса может достигать 7–8 мм и более.

На клинической базе нашей кафедры в эндокринологическом отделении № 2 ЦКБ № 1 ОАО «РЖД» мы наблюдали пациентку с утолщением нижней и медиальной прямых ГДМ правого глаза до 8,2 мм, левого — до 14 мм, развитием частичной атрофии левого зрительного нерва и слепоты на левый глаз, причем отек РБК и протрузия глазных яблок были незначительны, что может являться выражением селективности преимущественного поражения ГДМ вследствие гетерогенности фибробластов. Другая пациентка госпитализировалась по поводу ЭО с миогенным вариантом оптической нейропатии и наличием черно-белого цветовосприятия, которое впоследствии восстановилось до нормального на фоне иммуносупрессивной стероидной терапии через 2 мес.

Важно подчеркнуть, что нарушение цветовосприятия на один или оба глаза, в первую очередь на голубой и желтый цвета, может стать первым и наиболее ранним признаком компрессии зрительных нервов. Тестирование нужно проводить с использованием специальных цветковых таблиц. При этом необходимо учитывать, что тусклое, менее насыщенное, но правильное цветовосприятие этих цветов характерно для патологии сетчатки без ЭО, а искаже-

ние цветовосприятия, в первую очередь желтого и голубого цвета, со снижением контрастности — для ЭО с начальной компрессией зрительного нерва.

Существуют определенные *факторы риска возникновения оптической нейропатии*: мужской пол, возраст старше 50 лет, наличие сахарного диабета (риск возрастает в 10 раз), курение.

В 2009 г. к факторам риска добавлен генетический признак — наследственно обусловленное удлинение боковых стенок канала зрительного нерва с формированием узкой орбиты [EUGOGO, 2011].

Настораживающими признаками оптической нейропатии считаются:

- увеличение проптоза до 23 мм с разницей менее 2 мм на оба глаза;
- повышение внутриглазного давления до 20,9 мм;
- отек диска зрительного нерва.

Офтальмологи выделяют два этапа в развитии оптической нейропатии:

- 1) ишемия сетчатки и зрительного нерва;
- 2) компрессия зрительного нерва.

Также выделяют три стадии развития оптической нейропатии.

0 стадия — признаки оптической нейропатии отсутствуют;

I стадия — латентная (субклиническая):

- острота зрения в норме;
- увеличение толщины волокон зрительного нерва и объема нейроретинального кольца;
- парацентральные скотомы (у 25%, по данным экспертов EUGOGO);
- снижение контрастной (цветовой) и/или световой чувствительности.

II стадия — развитая:

- снижение остроты зрения
- отек диска зрительного нерва, извитость и увеличение толщины вен;
- дальнейшее снижение световой и контрастной чувствительности.

III стадия — атрофическая: выраженное снижение остроты зрения на фоне вышеперечисленных признаков.

Среди методов исследования при подозрении на компрессию зрительного нерва выделяют:

- определение остроты зрения;
- осмотр переднего отрезка глаза;
- офтальмоскопию глазного дна, фундоскопию (осмотр зрительного нерва офтальмоскопом);
- определение полей зрения (компьютерная периметрия);
- определение цветовосприятия;
- оптическую когерентную томографию роговицы;
- КТ или МРТ орбит.

Степень утраты остроты зрения зависит от степени сдавления зрительного нерва. При частичной компрессии, как правило, полной утраты не наблюдается, и при сравнении с ранее проведенными исследованиями остроты зрения выявляется значительное ее снижение (крайняя степень такого снижения выражается в способности видеть только пальцы у лица). При полной компрессии острота зрения не определяется, пациент может разглядеть только белый свет или наступает полная слепота.

При офтальмоскопии глазного дна обнаруживаются деколорированные серые диски глазных нервов. При фундоскопии отмечаются как один из наиболее ранних признаков оптической нейропатии — хориоидальные складки вокруг диска зрительного нерва, так и появление нейроретинального кольца вокруг зрительного нерва, проптоз и растяжение зрительного нерва.

На субклинической стадии оптической нейропатии посредством офтальмоскопии невозможно выявить отек макулярной области и диска зрительного нерва. Эта задача решается посредством проведения оптической когерентной томографии роговицы. При определении полей зрения (компьютерная периметрия) наблюдается их сужение на белый цвет; степень сужения полей зрения зависит от степени компрессии. При компрессии двумя или тремя ГДМ могут развиваться расширение границ «слепого пятна», появляться скотомы. При полной компрессии поля зрения определить невозможно вследствие развития слепоты.

Для всех пациентов с ЭО актуально раннее выявление субклинической стадии оптической нейропатии, когда острота зрения еще не снижается. В этой связи наиболее целесообразно проведение осмотра переднего отрезка глаза, исследование с помощью опти-

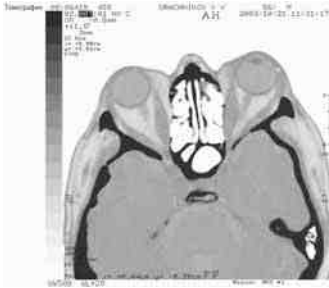


Рис. 8.6. КТ орбит в аксиальной проекции у больного с компрессионной нейропатией зрительного нерва



Рис. 8.7. КТ орбит в коронарной проекции у больного с компрессионной нейропатией зрительного нерва

ческой когерентной томографии роговицы и компьютерной периметрии для выявления скотом.

Для визуализации интраорбитальных структур используют КТ или МРТ орбит. Важно подчеркнуть, что при подозрении на компрессию зрительного нерва проведение УЗИ орбит неинформативно, поскольку не позволяет визуализировать состояние орбитальной клетчатки и ГДМ у вершины орбиты.

При проведении КТ или МРТ орбит проводят оценку диаметра зрительного нерва, толщины ГДМ и состояния РБК.

В норме толщина зрительного нерва составляет в среднем 4 мм, толщина ГДМ — до 4,4–5,0 мм, а РБК визуализируется на всем протяжении между зрительным нервом и ГДМ.

Томографическими признаками ЭО считаются изменения на уровне входа зрительного нерва в полость глазницы:

- уменьшение в диаметре зрительного нерва (менее 4 мм);
- утолщение одной или нескольких прямых (часто — верхней косой) ГДМ с прилежанием их к зрительному нерву;
- отсутствие визуализации РБК между зрительным нервом и ГДМ (рис. 8.6, 8.7).

Другими возможными причинами компрессии зрительных нервов, кроме ЭО, бывают объемные образования головного мозга или метастазы в полость глазницы, опухоли зрительного нерва (глиома, менингиома), кавернозная менингиома, саркоидоз, травматические повреждения, опухоли орбиты (гемангиома, шваннома),

конъюнктивальные орбитальные цисты, утолщение ГДМ при акромегалии. Кроме того, поражение ГДМ без развития миогенной компрессии зрительного нерва наблюдают и при других заболеваниях: неврологическом синдроме Толоса—Ханта (изолированное утолщение одной из ГДМ без периорбитальных и конъюнктивальных воспалительных изменений), орбитальном миозите, орбитальном амилоидозе (характерно отсутствие реакции на терапию, диагноз подтверждается биопсией). Проведение КТ или МРТ вносят существенный вклад в проведение дифференциальной диагностики.

Нужно заметить, что общим симптомом для двух осложненных форм ЭО становится быстрое прогрессирующее снижение остроты на один или оба глаза, и поэтому в случае соответствующих жалоб пациента необходимо в первую очередь исключить развитие осложненных форм ЭО, так как при этом качество жизни пациента существенно ухудшается.

8.6. Лечение эндокринной офтальмопатии

Необходимым условием успешной терапии ЭО считается достижение стойкого эутиреоза, однако при выраженной активности и тяжести ЭО коррекцию тиреоидного статуса приходится проводить параллельно лечению ЭО. Так, по данным различных авторов, достижение медикаментозной компенсации тиреотоксикоза больных с ДТЗ и первыми признаками ЭО способствовало регрессу глазных симптомов без специфического лечения в 50% случаев. Нарастанию тяжести ЭО способствует и достаточно резкая смена функциональных состояний щитовидной железы (оперативное лечение зоба без проведения адекватной заместительной терапии тиреоидными препаратами, медикаментозный гипотиреоз при лечении аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, сопровождающихся гиперпродукцией тиреоидных гормонов). В этой связи оправдана терапия ЭО как перед оперативным лечением зоба в качестве предоперационной подготовки, так и далее после операции, даже при минимальных остаточных клинических проявлениях ЭО после предоперационного курса лечения.

Причинами неэффективности лечения ЭО, по данным экспертов EUGOGO, соотносящимися и с отечественными данными, считаются:

- поздняя диагностика и диагностические ошибки («аллергия», «конъюнктивит», синдром «сухого глаза»);
- позднее обращение за квалифицированной помощью;
- нестабильный гормональный статус;
- ошибки в определении фазы ЭО (активная, неактивная) и выбор неподходящего метода лечения.

К вышеперечисленному можно добавить низкий уровень взаимодействия эндокринолога и офтальмолога, имеющих опыт ведения пациентов с ЭО.

В Великобритании время с момента проявления первых симптомов до диагностики ЭО составляет более года у 26% пациентов, время ожидания консультации специалиста более 6 мес. — у 33%, лечение в неспециализированных клиниках — у 75% опрошенных с ЭО [EUGOGO, 2011]. В 58% случаев имеет место среди эндокринологов, радиологов несвоевременное направление пациента с оптической нейропатией и угрозой потери зрения на хирургическую декомпрессию орбит. Около половины декомпрессий орбит проводится в неспециализированных клиниках, где выполняется менее 10 операций в год.

В этой связи в 2009 г. принята Международная амстердамская декларация по оказанию помощи больным с ЭО, авторами которой стали 90 профессиональных сообществ и сообществ пациентов, в том числе из США и стран Латинской Америки, направленная на предупреждение ЭО и улучшение результатов лечения. Для достижения поставленной цели были выдвинуты следующие пути ее решения: сокращение вдвое времени с момента первых жалоб до момента диагностики ЭО, поддержание эутиреоза и борьба с курением, увеличить в 2 раза доступность специализированных клиник, улучшение существующих научных связей с развитием международного сотрудничества. Контроль для оценки достигнутых положительных изменений проводится в 2015–2016 гг.

8.6.1. Медикаментозная терапия эндокринной офтальмопатии

Поскольку эндокринная офтальмопатия — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, то в лечении его целесообразно использовать глюкокортикоиды. Их действие основано на проявлении иммуносупрессивного и противоотечного эффекта, ко-

торый состоит в подавлении реабсорбции воды в проксимальном отделе почечных канальцев и значительном увеличении суточного диуреза.

Показанием к применению глюкокортикоидов считают активную стадию ЭО (выше 3 баллов по шкале CAS). Глюкокортикоиды применяют также при терапии тиреотоксикоза радиоактивным йодом с целью предупреждения риска развития или прогрессирования ЭО [Kahaly G.J., 2000].

Противопоказаниями служат острый и хронический воспалительный процесс бактериальной природы любой локализации, а также активная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, однако указание на язвенную патологию в анамнезе не относят к противопоказанию в случае ремиссии язвенного процесса. При язвенном анамнезе с рецидивированием и необходимостью приема ГК, последние можно вводить внутримышечно или внутривенно с одновременным профилактическим приемом противоязвенных средств.

Сахарный диабет также не служит противопоказанием для назначения глюкокортикоидов при условии компенсации углеводного обмена и адекватной терапии сахароснижающими средствами, которая состоит в своевременной коррекции уровня гликемии увеличением доз инсулина (на 16–26 Ед/сут в день приема ГК, причем предпочтительнее увеличивать утреннюю дозу инсулина продленного действия, ожидая развитие гипергликемии после 12 ч дня) или таблетированных сахароснижающих препаратов.

Миастению относят к противопоказаниям к лечению фторсодержащими глюкокортикоидами — дексаметазоном, бетаметазоном (целестомом), так как терапия этими препаратами вызывает декомпенсацию миастенического процесса, вплоть до развития опасных для жизни бульбарных нарушений. Для лечения больных миастенией в сочетании с ЭО используют ГК, не содержащие фторированные группы — преднизолон, метилпреднизолон (метипред).

Противопоказано лечение ЭО глюкокортикоидами при психических заболеваниях.

В случае необходимости лечения ЭО на фоне остеопороза назначают бифосфанаты, препараты кальция и витамина D₃ в адекватных дозировках в сочетании с приемом глюкокортикоидов

с последующим денситометрическим контролем и контролем уровня ионизированного кальция, креатинина в крови.

Побочные эффекты глюкокортикоидов. При приеме глюкокортикоидов в супрессивных дозах достаточно часто присутствует эффект психостимуляции, который состоит в появлении легкой эйфории, бессонницы в день приема данных препаратов или на следующий после приема день. Обычно прекращения лечения не требуется, эти симптомы у части больных могут исчезать после 4–6 приемов препарата. Однако в очень редких случаях может возникнуть острый психоз, требующий срочной отмены ГК.

Чрездnevную гиперемия лица и верхней половины грудной клетки также относят к проявлению побочного действия ГК, связана она с дилатацией капилляров кожи и не требует отмены препарата.

Достаточно серьезной проблемой считают повышение аппетита, вызываемое ГК, что приводит в отсутствие специальной коррекции пищевого поведения и пищевого рациона (исключение легкоусваиваемых углеводов, уменьшение потребления мучных продуктов на период лечения) к повышению массы тела, проявлению ранней резистентности периферических тканей к действию глюкокортикоидов и необходимости увеличения дозы препарата.

Осложнения терапии глюкокортикоидами выражаются в риске возникновения нарушений углеводного обмена, вплоть до развития стероидного сахарного диабета, причем этот риск повышается с каждым последующим курсом глюкокортикоидной терапии, а также у лиц с ожирением и наследственной предрасположенностью к сахарному диабету. В этом случае оценивают соотношение риск/польза и при необходимости продолжения лечения проводят коррекцию уровня гликемии сахароснижающими средствами, прием которых при необходимости отменяют после отмены ГК.

При повторных и длительных курсах терапии глюкокортикоидами возрастает риск возникновения синдрома Кушинга (матризм, рост пушковых волос на лице), который также увеличивает резистентность к терапии.

Увеличение объема диуреза при лечении глюкокортикоидами может приводить к электролитным нарушениям (гипокалиемия, инверсия зубца *T* на ЭКГ, нарушения сердечного ритма). В литера-

туре, например, описан случай развития артериальной гипертензии и острого инфаркта миокарда у женщины без предшествующей кардиальной патологии на 5-й день приема метилпреднизолона в дозе 1,0 г/сут [Kahaly G.J., 2000]. В этой связи наиболее осторожными подходы к лечению должны быть у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями с учетом соотношения риска и пользы.

На гепатотоксичность и риск возникновения иммунного и вирусного гепатитов при введении метилпреднизолона в дозе 9–12 г в пульс-терапии указывают некоторые авторы, отмечая, что данная доза оказалась гепатотоксичной у 0,8% пациентов с ЭО, которым проводился данный вид лечения [EUGOGO, 2011].

При проведении стероидной терапии существует также риск развития стенокардии, инфаркта миокарда, острой пневмонии, артериальной гипертензии, а также тромбоза артерий нижних конечностей и тромбоемболии легочной артерии, который возрастает у пациентов с сопутствующим ожирением.

При повторных курсах стероидной иммуносупрессии, а также у пожилых пациентов увеличивается риск остеопороза, а также стероидной катаракты в любом возрасте.

Как показала практика, наиболее употребимыми препаратами из глюкокортикоидов в лечении ЭО стали дексаметазон, бетаметазон (целестон), преднизолон, метилпреднизолон. По сравнению с дексаметазоном и целестоном, преднизолон менее предпочтителен в терапии, так как из-за своего частично минералокортикоидного эффекта в некоторой степени способствует задержке натрия и воды и, таким образом, обладает несколько более низким диуретическим эффектом. Кроме того, период полураспада преднизолона, составляющий 24 ч, короче, чем у дексаметазона (36 ч) и целестона (48 ч), что имеет значение при выборе схем приема ГК.

Принимая во внимание необходимость достижения иммуносупрессивного эффекта, при ЭО абсолютно показанной считается системная терапия ГК. Основные пути введения глюкокортикоидов — пероральный и парентеральный (внутримышечный или внутривенный).

Ретробульбарное введение дексазона, применяемое с 50-х годов прошлого века, эффективно только в 40% случаев; учитывая отсутствие при этом системной иммуносупрессии, большую травматич-

ность данного вида терапии, вызывающего необратимые рубцовые (фиброзные) изменения в ГДМ и РБК, за рубежом от данного вида терапии практически отказались. В России все еще используется ретробульбарное введение ГК, несмотря на выраженные осложнения после этого введения.

По зарубежным данным, при пероральном приеме глюкокортикоидов эффективны приблизительно в 60%, а при парентеральном (внутривенная пульс-терапия) — в 80% случаев. Исследования, проведенные на кафедре эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава в 1999 г., показали эффективность перорального и внутримышечного введения дексаметазона и целестона у 89% больных ЭО [Нефедова Т.С., 1999]. Отсутствие эффекта у части пациентов с активной стадией ЭО может быть связано с наличием у них генетически обусловленной резистентности рецепторов к ГК.

Иммуносупрессивные дозы глюкокортикоидов рассчитывают на 1 кг массы тела пациента: для преднизолона — 1 мг/кг, для дексаметазона и целестона — 0,1 мг/кг. Согласно этому расчету, на однократный прием берется одинаковое количество таблеток (таб.) преднизолона, дексаметазона или целестона. Например, пациенту массой тела 60 кг требуется для однократного приема $60 \times 1,0 = 60$ мг преднизолона или $60 \times 0,1 = 6$ мг дексаметазона (целестона). В 1 таб. преднизолона содержится 5 мг активного вещества, а в 1 таб. дексаметазона — 0,5 мг; таким образом, преднизолона потребуется 60 мг: $5 \text{ мг} = 12 \text{ таб.}$, дексаметазона (целестона) 6 мг: $0,5 \text{ мг} = 12 \text{ таб.}$ При осложненных формах, а также при повторных курсах назначения ГК, когда нередко формируется некоторая резистентность к глюкокортикоидам при каждом последующем курсе лечения, применяют дозировки 1,25 мг, 1,3 мг и 1,5 мг/кг для преднизолона и 0,125 мг, 0,13 мг и 0,15 мг/кг для дексаметазона (целестона).

В эндокринологическом отделении № 2 НУЗ ЦКБ № 1 ОАО «РЖД» одной из пациенток с ЭО и резистентностью к глюкокортикоидам потребовалось назначение дозы дексаметазона 0,2 мг/кг для достижения терапевтического эффекта.

Дозы для внутримышечного введения рассчитывают по тому же принципу, учитывая, что в одной ампуле дексаметазона содержится 4 мг активного вещества. Иногда внутримышечное введение требует использования доз более 0,1 мг/кг, что, возможно, связано

с частичной резистентностью рецепторов к внутримышечно вводимому препарату.

Терапевтические схемы назначения глюкокортикоидов включают в себя ежедневный прием, чрездневную схему (или прием 1 раз в 3 дня для целестона) и пульс-терапию. По ежедневной схеме, часто ранее применяемой, пациент принимал в течение 2–3 мес. 40–60 мг преднизолона с последующим постепенным снижением дозы до полной отмены. Эффект от данной терапии, как правило, нестойкий и незначительный, сопровождаемый развитием синдрома Кушинга (увеличение массы тела, матронизм, гипертрихоз), а также угрозой опасного для жизни синдрома отмены после прекращения лечения. Синдром отмены состоит в развитии признаков медикаментозного гипокортицизма из-за индуцированной приемом стероидов гипоплазии коры надпочечников и подавления эндогенной секреции кортизола и АКТГ. Данное обстоятельство вынуждало в течение длительного времени постепенно снижать дозу ГК; пациент находился на длительном приеме относительно низких доз ГК, не обладающих иммуносупрессивным эффектом, что сопровождалось рецидивом ЭО еще до полной отмены препарата. Ежедневная схема лечения глюкокортикоидами в настоящее время применяется только при осложненных формах ЭО в соответствующих высоких дозировках с постепенным переводом через 10–14 дней на чрездневную схему приема.

Чрездневный прием ГК, достаточно широко используемый в настоящее время, обеспечивает адекватную секрецию АКТГ и кортизола как ответ на сверхподавление: чем большее подавляющее действие глюкокортикоидов на эндогенную секрецию АКТГ, тем больший секреторный ответ наблюдается на следующий день после приема. Лечение по чрездневной схеме исключает развитие гипоплазии коры надпочечников и риск синдрома отмены.

Данная методика, внедренная Г.С. Зефировой, применяется на кафедре эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава и на клинической базе НУЗ ЦКБ № 1 ОАО «РЖД» с 1975 г., что позволяет восстановить трудоспособность практически всем пациентам.

Вся иммуносупрессивная терапевтическая доза препарата вводится перорально после еды до 9 ч утра через день. Время приема обусловлено необходимостью создания оптимальной терапевтиче-

ской концентрации глюкокортикоидов в крови. Как известно, пик эндогенной секреции кортизола приходится на время суток между 4 и 9 ч утра, после чего происходит плавное снижение интенсивности его секреции, и приблизительно к 24 ч секреция бывает минимальной. Максимальная терапевтическая концентрация в крови экзогенно введенных глюкокортикоидов достигается после 16 ч, подавляя эндогенную секрецию кортизола и способствуя таким образом достижению терапевтического эффекта с адекватной продукцией кортизола на следующий день.

Длительность проведения терапии зависит от степени тяжести ЭО, т.е. чем тяжелее протекает ЭО, тем длительнее курс лечения, а также от продолжительности заболевания ЭО: чем дольше пациент находился без терапии, тем длительнее в последующем будет курс лечения. Курс лечения в среднем составляет 2–3 мес. (т.е. 30–45 ежедневных приемов ГК).

При ЭО IV стадии и более (по классификации NOSPECS), а также в предоперационной подготовке к тиреоидэктомии прием глюкокортикоидов сочетают с проведением лучевой терапии орбит. В зависимости от длительности ЭО и степени выраженности ее активности курсы приема глюкокортикоидов могут повторяться 2–3 раза в год. В тяжелых случаях с сохраняющейся активностью процесса лечение может занимать 2–3 года и сочетаться с 1–3 курсами лучевой терапии.

В конце курса лечения после ультразвукового контроля орбит отмена глюкокортикоидов проводится путем снижения дозы препарата на 10–15 мг для преднизолона и 0,1–1,5 мг для дексаметазона, целестона (2–3 таб.) или на $\frac{1}{4}$ ампулы (1 мг) при каждом последующем ежедневном приеме до полной отмены. Единовременная отмена сразу всей супрессивной дозы глюкокортикоидов не приводит к синдрому отмены, однако в этом случае после завершения терапии возрастает риск рецидива ЭО.

В случае если пациент принимал глюкокортикоиды ежедневно в небольших дозах до назначения терапии ЭО (например, при тиреотоксикозе с лейкопенией), обязательно, после того как уже нет необходимости в ежедневном их приеме, перевести пациента на ежедневный прием дексаметазона в супрессивных дозировках.

Например, у больного тиреотоксикозом массой тела 60 кг имел место предшествующий лечению ЭО прием преднизолона ежеднев-

но 20 мг/сут утром в течение 10 дней. Пациента переводят вначале на чрездневный прием 20 мг (4 таб.) преднизолона по схеме № 1: в первый день — 4 таб.; во второй день — 3 таб.; в третий день — 4 таб.; в четвертый день — 2 таб.; в пятый день — 4 таб.; в шестой день — 1 таб.; в седьмой день — 4 таб.; восьмой день — без приема преднизолона, т. е. «нулевой» день. На девятый день дозу преднизолона увеличивают из необходимого расчета по степени тяжести и активности ЭО (1–1,5 мг/кг), и вместо 4 таб. пациент получает 12 таб. преднизолона (или проводят замену на прием дексаметазона в той же дозировке), десятый день будет снова «нулевым». Далее пациент продолжает принимать глюкокортикоиды по 12 таб. через день. Таким образом, формируется схема чрездневного приема глюкокортикоидов по 12 таб. через день.

Перевод на чрездневный режим возможен и по схеме № 2. Используя предыдущий пример, получаем: в первый день — 4 таб.; во второй день — 3 таб.; в третий день — 5 таб.; в четвертый день — 2 таб.; в пятый день — 6 таб.; в шестой день — 1 таб.; в седьмой день — 7 таб.; восьмой день становится «нулевым», на девятый день дают супрессивную дозу глюкокортикоидов (в нашем примере 12 таб.), десятый день также будет «нулевым». В дальнейшем прием продолжается в чрездневном режиме по 12 таб. Схемы 1 и 2 часто называют схемами «качелей».

Бетаметазон (целестон), учитывая его период полувыведения 48 ч, можно назначать перорально 1 раз в 3 дня в вышеуказанных супрессивных дозировках, рассчитанных на 1 кг массы тела. Экономически выгодным считается меньшая кратность приема целестона, и, соответственно, меньшее (в 1,5 раза) количество препарата, необходимого на курс лечения.

В последние годы все более весомое место в лечении ЭО занимает пульс-терапия ГК. При ЭО, в отличие от многих других аутоиммунных заболеваний, часто имеется лишь острый эпизод утяжеления аутоиммунного процесса. Кроме того, при быстром прогрессировании аутоиммунного процесса более высокие дозы внутривенно вводимых глюкокортикоидов могут обеспечить достижение более быстрой и выраженной иммунной супрессии.

Первые исследования пульс-терапии были опубликованы в 1987 г. Пациенты получали внутривенно 0,5 г метилпреднизолона в течение 3 дней, затем ежедневно перорально 40–60 мг/сут в тече-

ние месяца с последующим снижением дозы на 10 мг каждый месяц. По другой схеме больные принимали метилпреднизолон 15 мг/кг массы тела 4 цикла, затем 7,5 мг/кг еще 4 цикла, при этом каждый цикл состоял из двух инфузий, проводившихся через день с последующим перерывом в течение 2 нед. В перерывах между инфузиями пациенты не получали глюкокортикоиды перорально. Авторы отметили эффективность этой терапии в 83% случаев [Marcocci S. et al., 1989].

Некоторые исследователи, сравнивая эффективность перорального и парентерального приема глюкокортикоидов (пульс-терапия), наблюдали более быстрое восстановление остроты зрения и более быстрый регресс проптоза, ретракции верхнего века, глазодвигательных нарушений, компрессии зрительного нерва у пациентов в течение 12 нед. пульс-терапии.

В настоящее время часто используют схемы инфузионного введения метилпреднизолона (препарат Солумедрол), начиная по 500 мг или 1000 мг на инфузию, с интервалом 1–2 дня и снижением дозы до 750 мг и 500 мг с интервалом в 1–2 нед. Рекомендованная предельная доза препарата составляет не более 8 г. Нужно подчеркнуть, что после окончания инфузионного цикла введения метилпреднизолона необходимо переводить пациента на пероральный чрездневный прием стероидов во избежание рецидива ЭО.

В нашей клинике мы наблюдали двух пациентов с кратковременным клиническим эффектом и последующим рецидивом ЭО через 3 нед. после проведения пульс-терапии на фоне снижения доз ГК. В литературе были сообщения о летальной печеночной недостаточности при пульс-терапии, что требовало проведения тестов, оценивающих функцию печени на фоне терапии, а также до и после ее проведения. У пациентов с сердечно-сосудистыми рисками пульс-терапия не показана. Вышеуказанные обстоятельства не позволяют применять достаточно широко данный метод.

Перед назначением глюкокортикоидов необходимо выполнение ряда обследований: клинический анализ крови для исключения воспалительного процесса, ЭКГ, фиброгастроскопия, исследование электролитов крови (калий, натрий, ионизированный кальций), уровня гликемии натощак и через 2 ч после еды для исключения возможных нарушений углеводного обмена с целью своевременной их коррекции.

Важно отметить, что одновременно с приемом глюкокортикоидов внутрь пациенту необходимо назначать калийсберегающие средства (калия хлорид в порошках по 1,0 г 3 р/день после еды, растворяя в $\frac{1}{3}$ стакана воды, или панангин по 1 драже 3 р/день после еды) во избежание электролитных нарушений при увеличении диуреза. Необходим прием также препаратов, защищающих слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки (омепразол 20 мг на ночь или блокаторы H_2 -рецепторов — ранитидин 150 мг утром и на ночь, или фамотидин 20 мг на ночь). Прием обволакивающих средств (алмагель, фосфалюгель, маалокс) применяется ограниченно ввиду нарушения всасывания глюкокортикоидов при их приеме. Препараты калия и желудочные средства назначаются в ежедневном режиме на весь период лечения ГК.

Контроль за проведением терапии предполагает исследования гликемии (перед основными приемами пищи), ЭКГ, электролитов крови, коагулограммы, а также косвенное определение чувствительности периферических тканей к глюкокортикоидам. Перед предполагаемым окончанием терапии данными препаратами проводят УЗИ орбит.

Показанием к продлению курса приема глюкокортикоидов служит сохраняющееся увеличение толщины ГДМ и протяженности РБК.

Косвенное определение чувствительности периферических тканей к глюкокортикоидам проводят на 4–5-м приеме ГК, измеряя объем суточного диуреза в день приема препарата и на следующий день. Разность в объемах диуреза при удовлетворительной чувствительности к глюкокортикоидам должна составлять не менее 800 мл (или объем должен быть больше исходного в 2 раза), при этом доза глюкокортикоидов считается эффективной. Разность менее 800 мл указывает на неудовлетворительную чувствительность к глюкокортикоидам (т.е. резистентность), и в этом случае их дозу приходится увеличивать, согласно описанным ранее расчетам на 1 кг массы тела. После увеличения дозы снова определяют чувствительность к глюкокортикоидам, и отсчет необходимого количества приемов (15–20 или более) начинают с момента выявления удовлетворительной чувствительности к препарату.

Противопоказанием к завершению курса лечения глюкокортикоидами служит отсутствие компенсации тиреотоксикоза даже

при достижении максимально положительных результатов в лечении ЭО. Терапию глюкокортикоидами продолжают до наступления медикаментозного эутиреоза, с достижением нормальных значений содержания в крови не только свободных T_3 и T_4 , но и ТТГ. В противном случае через 3–4 нед. после прекращения курса приема глюкокортикоидов развивается рецидив ЭО. К другому значимому критерию завершения терапии относят нормализацию титра антител к рецептору ТТГ.

В основе терапии антиоксидантами лежит подавление антиоксидантными препаратами генерации свободных радикалов кислорода при тиреотоксикозе, чтобы блокировать присоединение йода к остаткам тирозина в тиреоглобулине под воздействием окислительного процесса [Stan M.N. et al., 2006]. Известны результаты, по крайней мере, одного контролируемого исследования, в котором изучалась эффективность 3-месячного курса лечения ЭО аллопуринолом (300 мг/сут) и никотинамидом (300 мг/сут) в сравнении с плацебо. Улучшение от терапии отметили у 82% пациентов, получавших антиоксиданты; наиболее выраженным эффект оказался в отношении ретробульбарной боли и диплопии, а действие на проптоз было клинически незначимым. Крупных рандомизированных проспективных исследований эффективности применения антиоксидантов в России и за рубежом не проводилось.

Ингибирование провоспалительных факторов — цитокинов изучено в настоящее время недостаточно. По данным разных авторов, у пациентов с ЭО в среднем в 20% случаев встречается глюкокортикоидный рецепторный полиморфизм, что проявляется первичной резистентностью к ГК. В этой связи ингибирование цитокинов представляется перспективным в терапии.

В 1998 г. С. Balazs и соавт. оценили эффективность блокатора цитокинов пентоксифиллина у 10 пациентов с умеренными признаками ЭО. Пентоксифиллин пациенты принимали по 200 мг/день внутривенно в течение 10 дней, затем по 1800 мг/день перорально в течение месяца и далее — по 1200 мг/день до окончания 3-месячного курса терапии. Улучшение наблюдали у 80% больных, наиболее выраженный эффект наблюдался со стороны изменений мягких тканей орбиты и проптоза, со стороны ГДМ динамика была менее выраженной. Кроме того, авторами отмечено достоверное снижение уровня гликозаминогликанов в крови у лиц с положительной

клинической динамикой. Однако доказательной базы лечения ЭО пентоксифиллином до настоящего времени нет.

Более обнадеживающие результаты получены в последние годы в двух зарубежных исследованиях, посвященных подавлению иммуногенеза В-клетками применением препарата Ритуксимаб, который вводили M. Salvi и соавт. (2007) по 500 мг 2 раза в 2 нед. в суммарной дозе 1000 мг, а также D. Khanna и соавт. (2010) по 1000 мг с интервалом 2 нед. в суммарной дозе 2000 мг. Лечили пациентов с ЭО, которые ранее не получали ГК, но были нечувствительны к ним. Исследователи наблюдали прямую корреляцию с активностью по шкале CAS с более быстрой реакцией на введение Ритуксимаба ($n = 33$), чем глюкокортикоидов ($n = 45$). Положительный ответ был в 100% случаев против 80% при применении ГК. В первые 2–3 мес. после введения препарата авторы отмечали продолжение снижения активности ЭО, что подтверждалось лабораторными признаками подавления В-клеток и других медиаторов воспаления. Однако впоследствии оказалось, что пул В-клеток через 4–6 мес. возвращался в исходное положение. Тяжесть ЭО при применении препарата снижалась в 88% случаев (против 75% при применении ГК).

В дальнейшем была доказана безопасность применения препарата при гипотиреозе: в 10-недельном эксперименте на гипотиреоидных мышцах было подтверждено отсутствие нарастания гипотиреоза как после первой, так и после второй иммунизации Ритуксимабом [EUGOGO, 2011].

Использование Ритуксимаба в терапии ЭО к настоящему времени все еще остается проблематичным: при применении Ритуксимаба имеют место все побочные эффекты, характерные для иммунодепрессантов; до конца не ясно, на какие мишени воздействовать (орбита или тиреоидная ткань) и какие группы пациентов лечить (всех с ЭО или только при резистентности к ГК); каковы оптимальные дозы и длительность терапии; неизвестны маркеры дополнительной оценки эффективности лечения, а также как соотносится терапия Ритуксимабом с радиойодтерапией. Кроме того, лечение этим препаратом очень дорогое по стоимости.

Терапия ЭО аналогами соматостатина основана на способности соматостатина ингибировать высвобождение ИФР-1 и гликозаминогликанов. Применение аналогов обусловлено более длительным их периодом полураспада по сравнению с соматостатином.

Первые исследования на небольшом клиническом материале (группы пациентов от 6 до 21 человек) небольших группах пациентов (от 6 до 21 человек) показали, что аналоги соматостатина — октреотид, ланреотид и Сандостатин LAR 20 и 30 могут быть эффективны в активной фазе и неэффективны в неактивной фазе ЭО. Однако в последние годы в результате двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, включавших 51 пациента, установили, что Сандостатин LAR не способствует уменьшению активности ЭО умеренной выраженности, хотя один из наиболее резистентных к терапии симптомов ЭО — проптоз статистически значимо уменьшался на фоне назначения 16-недельной терапии. Поскольку другие методы консервативной терапии недостаточно эффективны в отношении проптоза, данный результат представляется достаточно обнадеживающим. Возможно, новые аналоги соматостатина (SOM230), которые специфически связываются почти со всеми подтипами рецептора соматостатина, экспрессирующимися на лимфоцитах и фибробластах орбиты, окажутся более эффективными, чем октреотид и ланреотид.

8.6.2. Лучевая терапия орбит

Лучевая терапия орбит применяется для подавления активности Т-лимфоцитов-хелперов, стимулирующих образование аутоантител к орбитальным антигенам. Подавляющим действием обладают только высокие дозы облучения — в суммарной дозе до 1800–2000 Рад (18–20 Гр, или грей) на каждую орбиту в виде прерывистых, часто чрездневных сеансов. Курс лечения составляет 2–3 нед.

Недавние три исследования показали, что режимы низких доз облучения столь же эффективны, как и режимы высоких доз, а режим с облучением по 1 Гр/нед. наиболее эффективен и хорошо переносим. Эти результаты нуждаются в подтверждении другими исследованиями. По обобщенным данным, эффективность лучевой терапии орбит при ЭО составляет около 60% у больных с активной ЭО умеренной тяжести, при этом наиболее значимый эффект отмечен в плане улучшения сократимости ГДМ и уменьшении выраженности диплопии. Для облучения используют гамма-луч и радиоактивный кобальт. Суммарная доза облучения не должна превышать 18–20 Гр.

Показания к проведению лучевой терапии орбит:

- активная фаза ЭО в стадии стихания иммунного воспаления;
- тяжесть не ниже IV стадии тяжести по классификации NOSPECS;
- отсутствие эффекта от терапии ГК;
- противопоказания к терапии ГК;
- отсутствие эффекта от предыдущего курса лучевой терапии;
- оптическая нейропатия после купирования компрессии;
- предстоящее оперативное лечение щитовидной железы у больных с ЭО.

Лучевая терапия не показана при в неактивной стадии ЭО.

Противопоказания к лучевой терапии:

- наличие катаракты;
- кератопатии;
- компрессионная нейропатия зрительного нерва в фазе компрессии зрительного нерва;
- тиреотоксикоз;
- выраженная активность ЭО (во избежание развития лучевого кератита лучевая терапия проводится отсрочено после уменьшения явлений аутоиммунного воспаления посредством приема ГК);
- курение;
- сахарный диабет.

Наличие у пациента глаукомы не считается противопоказанием к назначению лучевой терапии орбит. При сахарном диабете можно проводить лучевую терапию небольшими дозами [G. Kahaly и соавт., 2000], противопоказанием в данном случае будет выявленная у больного пролиферативная диабетическая ретинопатия.

Возможный побочный эффект повышения внутричерепного давления из-за задержки жидкости нивелируется сочетанным приемом глюкокортикоидов на фоне проведения лучевой терапии. Последнюю, как правило, сочетают с приемом глюкокортикоидов при отсутствии противопоказаний к их приему, что подтверждается данными исследований последних лет. Снижение дозы глюкокортикоидов начинают только после окончания лучевой терапии орбит.

Нужно заметить, что лучевая терапия способствует развитию процессов фиброза в орбите, степень которых возрастает при каждом последующем курсе. Поэтому до проведения лучевой терапии

целесообразно достигнуть положительной динамики в отношении проптоза и глазодвигательных нарушений на фоне лечения глюкокортикоидами во избежание ранней фиксации глаза в результате вызванного фиброза. Обычно пациент направляется на лучевую терапию орбит не ранее чем через 8–10 эффективных чрездневных приемов ГК, а при осложненных формах — не ранее чем через 3 мес. после начала лечения ГК.

Другим побочным эффектом считается транзиторное раздражение глаз, вызывающее необходимость ношения солнцезащитных очков с темными стеклами на весь период лучевой терапии и в течение 2 нед. после ее окончания. Лучевая катаракта может быть еще одним неблагоприятным явлением. По данным некоторых авторов, катаракта развивалась в 2 раза чаще у лиц, которым облучение проводилось радиоактивным кобальтом. Учитывая данное обстоятельство, максимальное количество курсов лучевой терапии орбит у пациента в течение его жизни не должно превышать трех, а интервалы между курсами должны быть не менее 6 мес.

Лечение глюкокортикоидами и лучевую терапию орбит в ряде случаев достаточно успешно сочетают с проведением плазмафереза, когда при повторных курсах приема глюкокортикоидов необходимо восстановить чувствительность к ним периферических тканей. Плазмаферез способствует удалению аутоантител.

УЗИ орбит проводят через 2 и 6 мес. после окончания лучевой терапии, учитывая ее отсроченный эффект.

8.6.3. Хирургическое лечение эндокринной офтальмопатии

В хирургической коррекции используют проведение декомпрессии орбиты, операции на глазных мышцах и веках.

Показания к хирургическому лечению ЭО:

- выраженный проптоз с изъязвлением роговицы и угрозой подвывиха глазного яблока (операция декомпрессии орбит);
- компрессионная нейропатия зрительного нерва (липогенный вариант), резистентная к консервативной терапии и с угрозой потери зрения (операция декомпрессии орбит);
- длительно существующая выраженная диплопия, связанная с укорочением ГДМ и некорректируемая призматическими линзами (операции на ГДМ);

- стойкие изменения со стороны век: выраженная ретракция, лагофтальм, птоз, пролапс слезной железы и орбитальной клетчатки (операции на веках).

Операция декомпрессии орбит направлена на увеличение объема полости глазницы при выраженном увеличении объема ее содержимого. Декомпрессия орбиты может быть выполнена по любой из четырех стенок орбиты, наиболее эффективно удаление стенки соседнего синуса, в которых выходит часть РБК. Декомпрессия по двум стенкам орбиты используется более часто и приводит к уменьшению протрузии глазного яблока на 3–6 мм. Удаление РБК способствует уменьшению проптоза приблизительно на 2 мм. Операции на ГДМ проводятся не ранее чем через 6 мес. после наступления клинической стабильности ЭО. При хирургической коррекции ретракции верхнего века используют два метода: рассечение кожи в области верхней наружной части века или осуществляется задний внутренний конъюнктивальный доступ. Установление после операции неправильного уровня века — частая проблема хирургического лечения ретракции.

По нашим данным, абсолютное большинство пациентов с ЭО в хирургическом лечении не нуждается. При проведении консервативной терапии ЭО на кафедре эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава за период наблюдения с 1975 г. направления на хирургическую коррекцию не потребовалось ни в одном случае.

8.6.4. Лечение осложненных форм эндокринной офтальмопатии

В лечении осложненных форм ЭО используется комбинированная терапия (сочетание приема глюкокортикоидов с лучевой терапией орбит), а также местная терапия кератопатий, проводимая совместно с офтальмологами.

В лечении кератопатий прием глюкокортикоидов начинают одновременно с назначением местной терапии, которая включает в себя:

- средства, действие которых направлено на ликвидацию сухости роговицы (препараты искусственной слезы, видисик, корнергель в конъюнктивальную полость 3–4 р/день и обязательно на ночь);

- препараты противовоспалительного действия (диклоф, 0,25% раствор левомицетиновых глазных капель 3–4 р/день);
- репаратанты (актовегин — гель глазной на ночь).

Терапия глюкокортикоидами проводится перорально вначале в ежедневном режиме из расчета 0,1 мг/кг массы тела (в тяжелых случаях — 0,15 мг/кг) дексаметазона в течение 10–14 дней до исчезновения острых проявлений со стороны роговицы с обязательной офтальмоскопией глазного дна офтальмологом не реже 1 раза в 1–2 дня. Впоследствии пациента переводят на чрездневный прием глюкокортикоидов по методике, описанной ранее. В случае уменьшения активности процесса на фоне чрездневного приема возможно уменьшение расчетной дозы глюкокортикоидов до минимальной супрессивной дозы (т.е. 0,1 мг/кг) с последующим обязательным косвенным определением чувствительности и коррекцией дозы при необходимости. Приблизительно через 3 мес. (45 приемов ГК) к лечению добавляют гамма-облучение орбит. Снижение дозы глюкокортикоидов по общепринятой методике, описанной ранее, начинают только после завершения курса лучевой терапии. Лечение проводят под контролем офтальмоскопической картины, остроты зрения, УЗИ орбит. УЗИ орбит назначают через 2 и 6 мес. после окончания лучевой терапии орбит.

В ряде случаев при выраженной остроте процесса со стороны роговицы применяют пульс-терапию с последующим переводом на чрездневный прием глюкокортикоидов в супрессивных дозах и дальнейшем ведением по рассмотренной ранее методике.

Режим приема глюкокортикоидов при компрессионной невропатии зрительных нервов тот же, что при кератопатиях. Пути введения — пероральный, при тяжелой компрессии — парентеральный (внутривенная пульс-терапия). Дозы удерживаются высокими до нормализации полей зрения, затем возможно снижение дозы до 0,1 мг/кг на фоне чрездневного приема. По данным разных авторов, доза на однократный ежедневный пероральный прием не должна превышать 10 мг для дексаметазона и 100 мг для преднизолонa.

Лучевая терапия орбит проводится на фоне продолжающегося лечения глюкокортикоидами не ранее чем через 3 мес. от начала их приема при условии исчезновения компрессии зрительного нерва, подтверждаемого исследованием полей зрения и МРТ орбит. К лечению для улучшения аксонального транспорта можно добавлять

препараты, тропные к периферической нервной ткани (тиоктацид — 600 мг внутривенно капельно, 10–15 инфузий; мильгамма — 100 мг внутримышечно). Контроль терапии при компрессионной нейропатии осуществляется путем исследования полей зрения, а в последующем — МРТ орбит. КТ орбит в целях контроля использовать не рекомендуется в виду большой лучевой нагрузки и риска возникновения лучевой катаракты. Общая длительность непрерывного курса лечения при осложненных формах составляет 6–8 мес. с последующим контролем для своевременного выявления возможного рецидива.

Таким образом, особенности лечения осложненных форм ЭО заключаются в необходимости ежедневного приема глюкокортикоидов в супрессивных дозах на первых этапах лечения, а также отсроченности лучевой терапии орбит во избежание раннего развития процессов фиброза в орбите.

За период 2001–2014 гг. мы наблюдали 18 пациентов с осложненными формами ЭО: у 4 из них была выявлена кератопатия (кератит — у 1 пациента, эрозия роговицы — у 2, язва роговицы — у 1), у 14 пациентов — компрессионная нейропатия зрительных нервов, причем у 1 пациентки наблюдалась двусторонняя полная компрессия (миогенный вариант) с развитием слепоты в течение 4 мес. до поступления в стационар. На фоне достижения компенсации тиреоидного статуса проводилась консервативная терапия по способу, рассмотренному ранее. Пульс-терапию использовали у больного с язвой роговицы. Кератопатии и компрессия орбит были ликвидированы у всех пациентов. Ни в одном случае не потребовалось проведения хирургического лечения. У пациентки с двусторонней полной компрессией зрительных нервов начало возврата остроты зрения наблюдалось спустя 2 нед. лечения, а стойкая ремиссия с восстановлением остроты зрения до 0,7–0,8 Д достигнута спустя 1,5 года после трех курсов лечения глюкокортикоидами и курса лучевой терапии орбит.

Пациенты, получающие лечение по поводу ЭО, остаются нетрудоспособными на весь период лечения ГК, проведения лучевой терапии орбит и в течение 2 нед. после лучевой терапии. Больным со стойкими изменениями, резистентными к терапии, а также пациентам с осложненными формами показано направление на МСЭК (медико-социальная экспертиза) в связи с наличием у них признаков инвалидизации (выраженные снижение остроты зрения и диплопия).

8.6.5. Обучение пациентов с эндокринной офтальмопатией

Ведущая роль в успешном лечении ЭО принадлежит обучению больных с формированием у них мотивации к достижению конечной цели. Одним из ключевых факторов, определяющих максимальный терапевтический эффект, выделяют сохранение первоначальной массы тела. В этой связи пациентам необходимо разъяснить необходимость обязательного выполнения этой задачи и пути ее решения.

Рекомендуют исключение на период лечения легкоусваиваемых углеводов (сахар, мед, варенье, конфеты, сладкие соки, сладкие фрукты и сухофрукты — виноград, бананы, абрикосы, сладкие сорта груш, финики, изюм, курагу), ограничение в питании крахмалистых продуктов, способствующих прибавлению массы тела (хлебобулочные, кондитерские изделия). Потребление хлеба приходится сокращать одним-двумя кусками в день. Необходимость ограничения углеводов обусловлена также риском развития стероидного сахарного диабета в процессе лечения, что также необходимо довести до сведения пациента. В рационе предпочтительно использовать продукты, богатые клетчаткой (овощи), а также белковую пищу (мясо, рыбу, творог, сыр, яйцо).

Необходимо также разъяснить пациенту побочное действие ГК, проинформировав его о возможном эффекте легкой психостимуляции, бессоннице, гиперемии кожи. Понимание пациентами причин этих проявлений, как правило, способствует отсутствию формирования у них страха перед появившимися незнакомыми для них симптомами и, как следствие, отсутствию отказа от дальнейшей терапии.

В обучение пациента входит также разъяснение порядка приема глюкокортикоидов (после еды до 9 ч утра), а также методики определения суточного диуреза для выяснения индивидуальной чувствительности периферических тканей к ГК. Объем диуреза определяют за сутки по общепринятой методике в день приема глюкокортикоидов и в следующий «нулевой» день.

Успех терапии во многом зависит от степени участия в лечении самого пациента.

Критерии эффективности терапии эндокринной офтальмопатии. Критерием эффективности терапии в последние годы пред-

Опросник GO-QOL, состоящий из 8 вопросов о зрительной функции (1–8) и 8 вопросов о психологических проблемах, возникающих в связи с изменением внешности (9–16)

(по W.M. Wiersinga и соавт., 2004)

Вопрос	Да, значительные ограничения	Да, незначительные ограничения	Нет ограничения
1. Катание на велосипеде (никогда не умел кататься [])	[]	[]	[]
2. Вождение автомобиля (нет водительских прав [])	[]	[]	[]
3. Прогулки вокруг дома	[]	[]	[]
4 Прогулки вне дома (по городу)	[]	[]	[]
5. Чтение	[]	[]	[]
6. Просмотр телепередач	[]	[]	[]
7. Хобби и развлечения	[]	[]	[]
8. Были ли у вас какие-либо затруднения, связанные с ЭОП на протяжении последней недели?	Значительные затруднения []	Некоторые затруднения []	Не было []
	Да, в значительной степени	Да, в некоторой степени	Совсем нет
9. Ощущаете ли вы, что ваша внешность изменилась вследствие ЭОП?	[]	[]	[]
10. Обращают ли на вас внимание на улице в связи с ЭОП?	[]	[]	[]
11. Есть ли у вас ощущение, что вы отталкиваете действуете на людей в связи с ЭОП?	[]	[]	[]
12. Ощущаете ли вы неуверенность в себе в связи с ЭОП?	[]	[]	[]
13. Ощущаете ли вы себя социально изолированным в связи с ЭОП?	[]	[]	[]
14. Ощущаете ли вы, что ЭОП мешает вам приобретать друзей?	[]	[]	[]
15. Ощущаете ли вы, что после начала ЭОП вы реже стали фотографироваться?	[]	[]	[]
16. Пытаетесь ли вы скрыть изменения внешности, связанные с ЭОП?	[]	[]	[]

лагают считать качество жизни пациентов с ЭО. Для его оценки был создан специальный опросник GO-QOL (GO-Quality-of-Life — качество жизни при офтальмопатии Грейвса), состоящий из двух подшкал. Первая предназначена для оценки зрительных функций, а вторая — для оценки внешнего вида (табл. 8.3).

При расчете баллов исходят из того, что значительные ограничения соответствуют 1, незначительные — 2, отсутствие ограничения — 3 баллам. Полученные в двух подшкалах (вопросы 1–8 и 9–16) значения суммируются, в результате чего в каждой шкале получается по промежуточному баллу от 8 до 24. Окончательный балл рассчитывают по формуле:

$$(\text{промежуточный балл} - 8) : 16 \times 100.$$

Он может варьировать от 0 до 100, чем его значение больше, тем лучше состояние пациента. За рубежом опросник оказался приемлемым и достаточно надежным инструментом. По результатам обобщенных данных зарубежной литературы, качество жизни пациентов с ЭО оказывается ниже, чем при ряде других хронических заболеваниях, таких как сахарный диабет, эмфизема легких и сердечная недостаточность. Таким образом, фонды исследовательских программ должны быть направлены на финансирование разработок новых, достаточно эффективных методов лечения, позволяющих улучшить качество жизни пациентов с ЭО.

Литература

Бирюкова М.П. Эндокринная офтальмопатия: некоторые корреляции с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1988. — 111 с.

Бровкина А.Ф. Болезни орбиты. — М., 1993. — 240 с.

Бровкина А.Ф., Юровская Н.Н., Наумова Т.П. Классификация и клинические особенности эндокринной офтальмопатии // Вестн. офтальмол. — 1983. — № 1. — С. 40–43.

Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. — М., 2008. — 200 с.

Закутняя В.Н. Дифференциальная диагностика глазодвигательных нарушений у больных с эндокринной офтальмопатией, миастенией и заболеваниями щитовидной железы: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 119 с.

Зефирова Г.С. Заболевания щитовидной железы. — М., 1999. — 215 с.

Калинин А.П., Неймарк М.И. Эфферентная терапия в комплексном лечении эндокринных заболеваний аутоиммунного генеза. — М., 1994. — С. 11–17.

Кочергина И.И., Закутняя В.Н., Аубакирова А.С. Комбинированная терапия осложненных форм эндокринной офтальмопатии // Матер. V Всеросс. конгр. эндокринол. — М., 2006.

Крассас Г., Вирсинга В. Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии / Пер. В.В. Фадеева // Thyroid International. — 2005. — № 4.

Материалы научно-практической образовательной конференции по эндокринной офтальмопатии (International EUGOGO Teaching Course on Gravers Orbitopathy). — М., 2011.

Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр) / Всемирная организация здравоохранения. — Женева, 1995.

Наумова Т.П. Особенности клинического течения и лечения эндокринной офтальмопатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1984. — 21 с.

Нефедова Т.С. Диагностика и критерии эффективности терапии эндокринной офтальмопатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — С. 10–14.

Павлова Т.Л., Котова Г.А., Герасимов Г.А. Эндокринная офтальмопатия // Пробл. эндокринол. — 1998. — № 4. — С. 22–27.

Родионова Т.И., Ледванов М.Ю. Роль растворимой формы межклеточной молекулы адгезии ICAM-1 в ранней диагностике и оценке эффективности терапии аутоиммунной офтальмопатии у больных диффузным токсическим зобом // Пробл. эндокринол. — 1998. — № 44 (3). — С. 16–19.

Святова Л.Е. Клинико-иммунологические варианты эндокринной офтальмопатии, особенности диагностики и лечения: Дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1993. — 207 с.

Страждина Т.Д. Офтальмологическая характеристика активной стадии отечного экзофтальма: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1972. — 16 с.

Толстухина Т.Л. Эндокринная офтальмопатия в практике эндокринолога: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 19 с.

Фишкин Ю.Г. Акустические исследования в диагностике эндокринной офтальмопатии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1985. — 197 с.

Фридман Ф.Е., Гундорова Р.А., Кодзов М.Б. Ультразвук в офтальмологии. — М., 1989. — 256 с.

Advances in Thyroid Eye Disease. International Satellite Symposium of 25 Annual Meeting of the Thyroid Association // Thyroid. — 1998. — V. 8. — P. 40771.

Aktaran S., Akarsu E., Erbagci I. et al. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy // *Int. J. Clin. Pract.* — 2007. — V. 61 (1). — P. 45–51.

Aper R.C.L., Osterhuis Y.A., Joslings B.M. et al. Prednisone treatment in endocrine ophthalmopathy // *Modern. Probl. Ophthalmol.* — 1975. — V. 14. — P. 414–420.

Aquirre-Balsalobre F., Mengual-Verdu E., Munoz-Acsta J.M. et al. Octreotide scintigraphy in thyroid orbitopathy // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* — 2007. — V. 82 (3). — P. 133–140.

Bahn R.S. Thyrotropin receptor expression in orbital adipose connective tissues from patients with thyroid-associated ophthalmopathy // *Thyroid.* — 2002. — V. 12 (3). — P. 193–195.

Bahn R.S., Dutton C.M., Natt N. et al. Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — V. 83 (3). — P. 998–1002.

Balazs C., Kiss E., Vamos A. et al. Beneficial effect of pentoxifylline on thyroid-associated ophthalmopathy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — V. 82. — P. 1999–2002.

Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives // *Endocr. Rev.* — 2000. — V. 21. — P. 168–199.

Bartalena L. Tye dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — V. 96. — P. 592–599.

Bartley G.B. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota // *Trans Amer. Ophthalmol. Soc.* — 1994. — V. 92 — P. 477–588.

Bazedow C.A. Exophthalmos durch hypertrophische des Zellgewebes in der Augenhöhle // *Wissensch. Ann. Ges. Heilk. Berl.* — 1835. — Bd. 6 — P. 198–228.

Bousas E.A., Karadimas P., Mastorakos G. et al. Antioxidant agents in the treatment of Graves' ophthalmopathy // *Amer. J. Ophthalmol.* — 2000. — V. 129. — P. 618–622.

Bradley E.A., Bartley G.B., Garrity J.A. Surgical management of Graves' ophthalmopathy // In: *Thyroid Eye Disease* / Ed. R.S. Bahn. — Boston: Kluwer Academic Publishers, 2001. — P. 219–234.

Brovckina A.F., Iatsenco Olu, Aubakirova A.S. Computed tomographic signs of extraocular muscle changes in endocrine ophthalmopathy // *Vestn. oftalmol.* — 2006. — V. 122 (6). — P. 17–20.

Burch H.B., Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management // *Endocr. Rev.* — 1993. — V. 14. — P. 747–793.

Calissendorf B.M., Sodestrom M., Alvereyd A. Ophthalmopathy and hyperthyroidism // *Acta Ophthalmol.* — 1986. — V. 64 (6). — P. 698–703.

Sawood T.J., Moriarty P., OrFarrelli C. et al. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — V. 92 (1). — P. 59–64.

Chang T.C., Kao S.C., Hsiao Y.L. et al. Therapeutic responses to corticosteroids in Graves' ophthalmopathy // *J. Formos. Med. Assoc.* — 1996. — V. 95 (11). — P. 833–838.

Chang T.C., Kao S.C., Huang K.M. Octreotide and Graves' ophthalmopathy and pretibial myxoedema // *B.M.J.* — 1992. — V. 304. — P. 158.

Cmelo J., Chynoransky M., Zvac J. Evaluation of the retrobulbar space in Graves' orbitopathy using color Doppler ultrasonography // *Cesk. Slov. Oftalmol.* — 1997. — V. 53 (2). — P. 106–111.

Cockerham K.P., Hidayat A.A., Brown H.G. et al. Clinicopathologic evaluation of the muller muscle in thyroid-associated orbitopathy // *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* — 2002. — V. 18 (1). — P. 11–17.

Coloma-Gonzales I., Mengual-Verdu E., Dominguez-Escribano J.R., Hueso-Abancens J.R. Somatostatin analogue treatment in Graves' ophthalmopathy: a case report // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* — 2007. — V. 82 (1). — P. 51–54.

Cronin C.C., Huggins T.M., Murphy D. et al. Concomitant Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis, presenting as primary hypothyroidism // *Ir. Med. J.* — 1996. — V. 89 (4). — P. 141–142.

Dalriddle G.C. Anatomy of the human eye. — L.: Longman et oth, 1834. — 2294 p.

DeGroot L.J., Gorman C.A., Pinchera A. et al. Therapeutic controversies, Retro-orbital radiation and radioactive iodine ablation of the thyroid may be good for Graves' ophthalmopathy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — V. 80. — P. 339–340.

Dickinson A.J., Vaidya B., Miller M. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — V. 89. — P. 5910–5915.

Dourakis S.P., Sevastianos V.A., Kalipi P. Acute severe steatohepatitis related to prednisolone therapy // *Amer. J. Gastroenterol.* — 2002. — V. 97. — P. 1074–1075.

Dreval A., Kamynina T., Netchaeva O. et al. Clinico-immunologic characteristic of endocrine ophthalmopathy, associated with diffuse toxic goiter // A Satellite Symposium of the 4-th European Congress of Endocrinology «Clinical aspects of autoimmune thyroid disease and related disorders», Spain. — Programme and abstracts book, 1998. — 48 p.

Duprey J., Moisson-Meer A., Sultan M. et al. Presence of ophthalmopathy in all cases of Basedow disease? // *Ann. Endocrinol. Paris.* — 1996. — V. 57 (5). — P. 429–432.

Feldon S.E., Lee C.P., Muramatsu S.K. et al. Quantitative computed tomography of Graves' ophthalmopathy. Extraocular muscle and orbital fat in development of optic neuropathy // *Arch. Ophthalmol.* — 1985. — V. 103. — P. 213–215.

Galuska L., Leovey A., Szucs-Farkas Z. et al. SPECT using ^{99m}Tc-DTPA for assesment of disease activiti in Graves'ophthalmopathy: a comparison with resalts from MRI // Nucl. Med. Commun. — 2002. — V. 23 (2). — P. 1211-1216.

Gorman C.A. Temporal relationship between onset of Graves'ophthalmopathy and diagnosis of thyrotoxicosis // Mayo Clin. Proc. — 1983. — V. 58 (7/8). — P. 515-519.

Graves Ophthalmopathy: Developments in Diagnostic Methods and Therapeutic Procedures / Eds. C.R. Pickardt, K.P. Boergen. — Basel, 1989. — 230 p.

Hales I.B., Rundle F.F. Ocular changes in Graves'disease. A longterm follow-up study // Q. J. Med. — 1960. — V. 29. — P. 113-126.

Hiromatsu Y. Steroid therapy for Graves' ophthalmopathy // Nippon Rinsho. — 2006. — V. 64 (12). — P. 2279-2285.

Hosten N., Sander B., Cordes M. et al. Graves' ophthalmopathy: MR imaging of the orbits // Radiology. — 1989. — V. 172. — P. 759-762.

Kahaly G., Diaz M., Just M. et al. Role of octreoscan and correlation with MR imaging in Graves'ophthalmopathy // Thyroid. — 1995. — V. 5. — P. 107-111.

Kahaly G., Moncayo R., Bemetz U. et al. Eye muscle antibodies in endocrine exophthalmos // Horm. Metabol. Res. — 1989. — V. 21 (8). — P. 137-141.

Kahaly G.J., Rosler H.P., Pitz S. et al. Low-versus highdose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — V. 85. — P. 102-108.

Karisson F.A. Endocrine ophthalmopathy and radioiodine therapy // Acta Oncol. — 2006. — V. 45 (8). — P. 1046-1050.

Karlsson A.F., Westermarck K., Dahlberg P.A. et al. Ophthalmopathy and thyroid stimulation // Lancet. — 1989. — V. 2. — P. 691.

Kasagi K., Takeuchi R., Misaki T. et al. Subclinical Graves'disease as a cause of subnormal TSH levels in euthyroid subjects // J. Endocrinol. Invest. — 1997. — V. 20 (4). — P. 183-188.

Kazuo K., Fujikado T., Ohmi G. et al. Value of thyroid stimulating antibody in the diagnosis of thyroid associated ophthalmopathy of euthyroid patients // Brit. J. Ophthalmol. — 1997. — V. 81 (12). — P. 1080-1083.

Kendall-Taylor P., Perros P. Clinical presentation of thyroid associated orbitopathy // Thyroid. — 1998. — V. 8. — P. 427-428.

Kendler D.L., Lippa J., Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves'orbitopathy vary with age and sex // Arch. Ophthalmol. — 1993. — V. 111. — P. 197-201.

Kennerdell J.S., Maroon J.C., Buerger G.F. Comprehensive surgical management of proptosis in dysthyroid orbitopathy // Orbit. — 1987. — V. 6. — P. 153-158.

Khana D., Chong K.K., Afifyan N.F. et al. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy // Ophththalmology. — 2010. — V. 117 (1). — P. 133-139.

Kiljanski J.I., Peele K., Stachura I. et al. Antibodies against striated muscle, connective tissue and nuclear antigens in patients with thyroid-associated ophthalmopathy: should Graves' disease be considered a collagen disorder? // *J. Endocrinol. Invest.* — 1997. — V. 20 (10). — P. 585–591.

Koshiyama H., Koh T., Fujiwara K. et al. Therapy of Graves' ophthalmopathy with intravenous high-dose steroid followed by orbital irradiation // *Thyroid.* — 1994. — V. 4 (4). — P. 409–413.

Koumas L., Smith T.J., Phipps R.P. Fibroblast subsets in the human orbit: Thy-1+ and Thy-1- subpopulations exhibit distinct phenotypes // *Europ. J. Immunol.* — 2002. — V. 32 (2). — P. 477–485.

Krassas G.E. Thyroid eye disease in children and adolescents: new therapeutic approaches // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2001. — V. 14. — P. 97–100.

Krassas G.E., Dumas A., Kaltsas T. et al. Somatostatin receptor scintigraphy before and after treatment with somatostatin analogues in patients with thyroid eye disease // *Thyroid.* — 1999. — V. 9. — P. 47–52.

Krassas G.E., Dumas A., Pontikides N. et al. Somatostatin receptor scintigraphy and octreotide treatment in patients with thyroid eye disease // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 1995. — V. 42. — P. 571–580.

Krassas G.E., Kahaly G.J. The role of octreoscan in thyroid eye disease // *Europ. J. Endocrinol.* — 1999. — V. 140. — P. 373–375.

Krassas G.E., Kaltsas T., Dumas A. et al. Lanreotide in the treatment of patients with thyroid eye disease // *Europ. J. Endocrinol.* — 1997. — V. 136. — P. 416–422.

Krassas G.E., Pontikides N., Dumas A. et al. The effect of long-term somatostatin analogue treatment on free and total insulin-like growth factor (IGF) I, II and IGF binding protein-1, -2 and -3 serum levels in euthyroid patients with active thyroid eye disease // *Hormones.* — 2004. — V. 3. — P. 191–197.

Luo O.L., He W.M., Tang L., Chen L.J. Radiation therapy for thyroid-associated ophthalmopathy // *Zhonghua Jan Ke Za Zhi.* — 2006. — V. 42 (3). — P. 218–221.

Major B.J., Cures A., Frauman A.G. The full length and splice variant thyrotropin receptor is expressed exclusively in skeletal muscle of extraocular origin: a link to the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1997. — V. 230 (3). — P. 493–496.

Marcocci C., Bartalena L., Bogazzi F. et al. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. — 1989. — V. 120. — P. 473–478.

Marcocci C., Bartalena L., Tanda M.L. et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — V. 86. — P. 3562–3567.

Marcocci C., Bartalena L., Rocchi R. et al. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — V. 88. — P. 3561–3566.

Marino M., Morabito E., Brunetto M.R. et al. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy // *Thyroid.* — 2004. — V. 14. — P. 403–406.

McIntosh R.S., Asghar M.S., Weetman A.P. The antibody response in human autoimmune thyroid disease // *Clin Sci.* — 1997. — V. 92 (6). — P. 529–541.

Miller A., Sikorska H., Salvi M. et al. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the measurement of autoantibodies against eye muscle membrane antigens in Graves' ophthalmopathy // *Acta Endocrinologica.* — 1986. — V. 113. — P. 514–522.

Mourits M.P., Prummel M.F., Wiersinga W.M. et al. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy // *Clin. Endocrinol. Oxf.* — 1997. — V. 47. (1). — P. 9–14.

Mourits M.P., van Kempen-Harteveld M.L., Garcia M.B. et al. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study // *Lancet.* — 2000. — V. 355. — P. 1505–1509.

Nishidac Y., Tian S., Inberg B. et al. Significance of orbital fatty tissue for exophthalmos in thyroid-associated ophthalmopathy // *Craefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2002. — V. 240 (7). — P. 515–520.

Nugent R.A., Belkin R.I., Neigel J.M. et al. Graves' orbitopathy: correlation of CT and clinical findings // *Radiology.* — 1990. — V. 177. — P. 675–682.

Ott M., Breiter N., Albrecht C.F. et al. Can contrast enhanced MPJ predict the response of Graves' ophthalmopathy to orbital radiotherapy? // *Brit. J. Radiol.* — 2002. — V. 75 (894). — P. 514–517.

Otto E., Forster G., Kuhlemann K. et al. TSH-receptor in endocrine autoimmunity // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1996. — V. 14 (15). — P. 77–84.

Owecki M., Sowinski J. Acute myocardial infarction during high-dose methylprednisolone therapy for Graves' ophthalmopathy // *Pharm. World. Sci.* — 2006. — V. 28 (20). — P. 73–75.

Perros P., Crombie A.L., Matthews J.N. et al. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — P. 1993. — V. 38. — P. 67–372.

Perros P., Dickinson A.J., Kendall-Taylor P. Clinical presentation and natural history of Graves' ophthalmopathy // In: *Thyroid Eye Disease* / Ed. R. Bahn. — Boston: Kluwer Academic Publishers, 2001. — P. 119–138.

Perros P., Kenall-Taylor P. Medical treatment for thyroid — associated ophthalmopathy // *Thyroid.* — 2002. — V. 12. — P. 241–244.

Perros P., Krassas G.E. Orbital irradiation for thyroid-associated orbitopathy: conventional dose, low dose or no dose? // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2002. — V. 56. — P. 689–691.

Perros P., Dickinson A.J. Ophthalmopathy // In: Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text / L.E. Braverman, R.D. Utiger. — 9th ed. — Boston: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. — P. 474–487.

Pfeilschifter J., Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption // Clin. Endocrinol. — 1996. — V. 45. — P. 477–481.

Prummel M.F., Wiersinga W.M., Mourits M.P. et al. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy // Arch. Intern. Med. — 1990. — V. 150. — P. 1098–1101.

Prummel M.F., Wiersinga W.M. Smoking and risk of Graves' disease // J.A.M.A. — 1993. — V. 269. — P. 479–482.

Prummel M.F., Terwee C.B., Gerding M.N. et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — V. 89. — P. 15–20.

Rasmussen A.K., Nygaard B., Feldt-Rasmussen U. I and thyroid-associated ophthalmopathy // Europ. J. Endocrinol. — 2000. — V. 143 (2). — P. 155–160.

Salvi M., Vannucchi G., Campi I. et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: on open study // Europ. J. Endocrinol. — 2007. — V. 156 (1). — P. 33–40.

Shine B., Fells P., Edwards O.M. et al. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking // Lancet. — 1990. — V. 335. — P. 1261–1263.

Smith T.J. Orbital fibroblasts exhibit a novel pattern of responses to proinflammatory cytokines: potential basis for the pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy // Thyroid. — 2002. — V. 12 (3). — P. 197–203.

Smith T.J., Koumas L., Gagnon A. et al. Orbital fibroblast heterogeneity may determine the clinical presentation of thyroid-associated ophthalmopathy // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — V. 87 (1). — P. 385–392.

Somer D., Ozkan S.B., Ozdemir H. et al. Color Doppler imaging of superior ophthalmic vein in thyroid-associated eye disease // Jpn. J. Ophthalmol. — 2002. — V. 46 (3). — P. 341–345.

Stadlmayr W., Spitzweg C., Bichlmair A.M. et al. TSH-receptor transcripts and TSH receptor-like immunoreactivity in orbital and pretibial fibroblasts of patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial myxedema // Thyroid. — 1997. — V. 7 (1). — P. 3–12.

Stan M.N., Garrity J.A., Bradley E.A. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy // Drags. — 2006. — V. 66 (13). — P. 1685–1700.

Talstedt I., Lundell G., Blomberg H. et al. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves'ophthalmopathy after radioiodine treatment // *Europ. J. Endocrinol.* — 1994. — V. 130. — P. 494–497.

Taurog A., Dorris M., Doerge D.R. Evidence for a radical mechanism in peroxidase — catalyzed coupling. I. Steady-state experiments with various peroxidases // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1994. — V. 315. — P. 82–89.

Terwee C.B., Gerding M. Quality of life measurement in patients with Graves'ophthalmopathy // In: *Thyroid eye disease / Ed. R.S. Bahn.* — Boston: Kluwer Academic Publishers, 2001. — P. 163–183.

Tomlinson J.W., Durani OPM, Bujalska I.J. et al. The role of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 in adipogenesis in thyroid-associated ophthalmopathy // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 2010. — V. 95. — P. 398–406.

Trokel S., Kazim M., Moore S. Orbital fat removal. Decompression for Graves orbitopathy // *Ophthalmology.* — 1993. — V. 100. — P. 674–682.

Utech C.I., Khatibnia U., Winter P.F. et al. MR T2 relaxation time for the assessment of retrobulbar inflammation in Graves'ophthalmopathy // *Thyroid.* — 1995. — V. 5. — P. 185–193.

Valyasevi R.W., Erickson D.Z., Harteneck D.A. et al. Differentiation of human orbital preadipocyte fibroblasts induces expression of functional thyrotropin receptor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — V. 84. — P. 2557–2562.

Venditi P., Balestrieri M., Di Meo S. et al. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidativ stress in rat tissues // *J. Endocrinol.* — 1997. — V. 155. — P. 151–157.

Weetman A.P. Thyroid-associated eye disease: pathophysiology // *Lancet.* — 1991. — V. 338 (6). — P. 25–28.

Wemeau J.L., Caron P., Beckers A. et al. Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with graves'orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — V. 90. — P. 841–848.

Wiersinga W.M., Bartolena L. Epidemiology and prevention Graves'ophthalmopathy // *Thyroid.* — 2002. — V. 12 (10). — P. 855–860.

Wiersinga W.M., Prummel M.F. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy — current understanding // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — V. 86. — P. 501–503.

Wiersinga W.M., Prummel M.F., Terwee C.B. Effects of Graves'ophthalmopathy on quality of life // *J. Endocrinol. Invest.* — 2004. — V. 27. — P. 259–264.

Yassur I, Ben Simon GJ, Rosen N. Thyroid orbitopathy // *Harefuah.* — 2003. — V. 142. — P. 377–380; 396.

Zyang O., Yang Y.M., Lv X.Y. Association of Graves'ophthalmopathy with the polymorphisms in promoter and exon 1 of cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 gene // *J. Zhejiang. Univ. B.* — 2006. — V. 7 (11). — P. 887–891.

ОЖИРЕНИЕ — ЭПИДЕМИЯ XXI В.

А.С. Аметов

9.1. Ожирение как социально значимая проблема

Согласно данным ВОЗ, в настоящее время на нашей планете насчитывается более 1,6 млрд лиц старше 15 лет с избыточной массой тела (ИМТ 25,0–29,0 кг/м²) и более 400 млн человек, страдающих ожирением (ИМТ > 30 кг/м²). Таким образом, количество лиц, так или иначе сталкивающихся с проблемой ожирения, составляет примерно $\frac{1}{4}$ всего населения нашей планеты.

Так, распространенность ожирения в США составляет 56%, в Великобритании — 52%, в Израиле — около 50% женщин и 60% мужчин имеют избыточную массу тела или ожирение. При этом нужно подчеркнуть, что Россия по этому показателю существенно не отличается от вышеперечисленных «ведущих» стран.

В европейских же странах отмечают наименьший процент лиц с ожирением, например во Франции и Швейцарии. Однако даже по самым скромным консервативным подсчетам существует мнение, что около 50% всех жителей западного мира имеют или избыточную массу тела, или ожирение, причем распространенность заболевания постоянно увеличивается.

В этой связи необходимо обратить внимание на данные М.Е. Lean (2000), представившего ситуацию с ожирением в европейских странах (рис. 9.1).

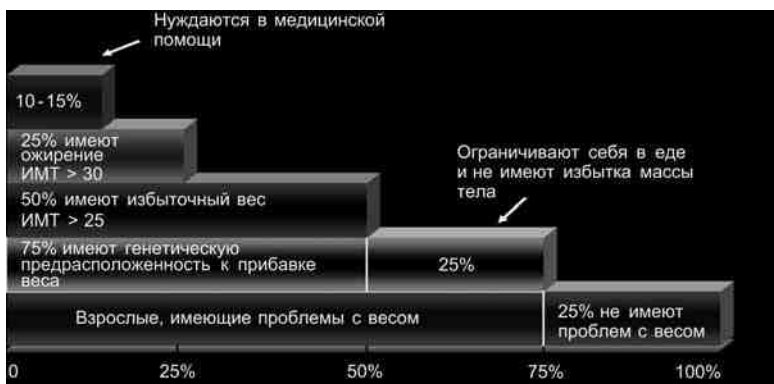


Рис. 9.1. Соотношение взрослых лиц, имеющих проблемы с избыточной массой тела, в общей популяции

Как видно из рис. 9.1, 10–15% больных ожирением в европейской популяции нуждаются в постоянной медицинской помощи.

Причем эксперты ВОЗ предполагают практически двукратное увеличение количества лиц с ожирением к 2025 г., что по сравнению с данными за 2000 г. составляет 45–50% взрослого населения США, 30–40% — Австралии, Великобритании и более 20% населения Бразилии.

Необходимо особо подчеркнуть, что до недавнего времени ожирение в основном ограничивалось промышленно развитыми странами. В настоящее время его распространенность растет и в городских центрах стран с развивающейся экономикой.

Действительно, не будет преувеличением классифицировать ожирение как одну из основных проблем здравоохранения во всем мире, достигающую в настоящее время эпидемиологических значений.

Было доказано, что жировая ткань — центральный орган в процессах старения и предопределении сокращения продолжительности жизни. Более высокая частота развития ожирения, особенно в молодом возрасте, возможно, относится к причине потенциального снижения продолжительности жизни, ожидающегося во всем мире в XXI в. Ожирение, в основном его абдоминальная форма, считается ведущим фактором риска не только для развития СД 2, нарушений липидного обмена и гипертонической болезни, но оно также приводит к развитию коронарной недостаточности и определенных типов онкологических заболеваний.

При проведении эпидемиологических исследований ИМТ — относительный показатель соотношения массы тела к росту (масса тела в килограммах, разделенная на квадратичный рост в метрах) — часто используется в качестве идентификатора для оценки избыточной массы тела. Для описания относительных рисков (RRs) смертности и заболеваемости применяются следующие градации ИМТ — низкая масса тела (ИМТ < 18,5 кг/м²), избыточная (ИМТ от 25 до < 30 кг/м²), ожирение I степени (ИМТ от 30 до < 35 кг/м²), ожирение II степени (ИМТ 35 до < 40 кг/м²), и ожирение III степени (ИМТ > 40 кг/м²), которые сравнивались с группой людей с нормальной массой тела (ИМТ от 18,5 до < 25 кг/м²). Частота распределения RRs смертности относительно групп, сформированных по ИМТ, имеет U- или J-образные формы, кривую с минимумом смертности при ИМТ = 25 кг/м². Нужно отметить, что риск смертности увеличивался как с повышением ИМТ > 25 кг/м², так и при снижении его ниже 25 кг/м².

Говоря о последствиях ожирения (которые могут быть механическими, метаболическими, а также механическими и метаболическими — табл. 9.1), необходимо упомянуть, что результатом ожирения в 2000 г. в США стали 280 тыс. смертей и увеличение затрат в области здравоохранения США на 117 млрд долларов. Причем в 80% случаев такая высокая смертность отмечена при ИМТ > 30 кг/м².

С учетом рассмотренного ранее в США проведено большое проспективное исследование, в котором приняли участие более 1 млн взрослого населения. Так, было показано, что наиболее безопасным показателем ИМТ считается для женщин 22,0–23,4 кг/м², для мужчин — 23,5–24,9 кг/м². А ИМТ 25 кг/м² и более для женщин и 26,5 кг/м² и выше для мужчин — статистически достоверное указание на увеличение риска смертности. Данные, полученные в Великобритании, свидетельствуют, что наиболее безопасным ИМТ, относительно защиты от сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и смерти от любой причины считается ИМТ 20,0–23,9 кг/м².

Таким образом, единственное заболевание, ущерб от которого сопоставим с ожирением, — это «только» избыточная масса тела, также тесно связанная с риском развития других заболеваний. Известно, что избыточная масса тела часто ведет к увеличению риска возникновения целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Отсюда было сделано определение, что избыточная масса тела (ИМТ =

Последствия ожирения

Последствия		
механические	метаболические	механические и метаболические
Боли в спине Промышленные и дорожные аварии Несдержанность эмоций Незаживление ран Отеки, целлюлит	Инсулинорезистентность СД 1/нарушенная толерантность к глюкозе Гиперлипидемия Ишемическая болезнь сердца Камни в пузыре Гирсутизм Рак молочной железы, матки, предстательной железы Нарушения менструального цикла Бесплодие	Гипертензия Варикозное расширение вен Остеоартриты Одышка Респираторная недостаточность Синдром апноэ во сне Потливость

24,9–29,9 кг/м²) — независимый и наиболее значимый фактор риска по сравнению с повышенным артериальным давлением или курением.

Данные литературы последних лет особо подчеркивают, что ожирение ассоциируется с развитием нарушения липидного обмена (гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией как натошак, так и после еды, снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышением содержания ЛПНП, а также в сыворотке крови аполипопротеинов В). При ожирении также отмечают снижение активности различных как тканевых, так и плазменных липопротеиновых липаз.

Известно, что на фоне ожирения (как в сочетании с СД 2, так и без него) повышены уровни фибриногена, VII фактора свертываемости крови, плазминогена и ингибитора активатора плазминогена 1.

«Вклад» ожирения в развитие сердечно-сосудистых заболеваний представляется комплексным, и очевидным подтверждением этого факта считается установленная прямая зависимость между избыточной массой тела и повышением частоты развития не только ишемической болезни сердца, но и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Ожирение приводит к ускоренному прогрессированию заболеваний суставов, а также целого ряда заболеваний, сопро-

вождающихся гипоксией (апноэ во время сна), дыхательной недостаточностью, в результате чего у пациентов развивается синдром гипервентиляции.

Итак, у лиц с избыточной массой тела и ожирением значительно чаще диагностируются сахарный диабет (5–20%), гипертензия (34–64%), заболевания желчного пузыря (35–45%) и остеоартрит (4,5–17%). Причем установлено, что эпидемиологические связи между избыточной массой тела и СД 2 очень прочные. И, очевидно, неслучайно в международной литературе в настоящее время укоренился термин *Diabesity*. Так, более чем $\frac{2}{3}$ пациентов с СД 2 имеют ИМТ > 27 кг/м², а более 50% — ИМТ > 30 кг/м².

Среди других опасных состояний, развивающихся на фоне ожирения, выделяют бесплодие, камни в желчном пузыре, боли в спине и ряд злокачественных процессов.

В литературе есть указания на наличие существенной зависимости между ожирением и новообразованиями, особенно в гормонально-зависимых тканях. Так, среди опухолей, наиболее распространенных у лиц с ожирением, преобладают следующие локализации — молочные железы, матка, предстательная железа, кишечник, пищевод, почки и легкие.

Эксперты ВОЗ использовали ИМТ для установления взаимосвязи между ожирением и онкологическими заболеваниями. Так, исследование по предотвращению раковых заболеваний II стадии *The Cancer Prevention Study II (CPS II)* изучало риск смертности от рака в США у мужчин и женщин с ожирением. По результатам этого исследования было выявлено, что ожирение связано со значительным повышением показателя смертности от различных видов рака, включавших рак пищевода, колоректальный рак, рак печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, груди, эндометрия, шейки матки, яичников, почек, мозга, предстательной железы; неходжкинской лимфомы и различных видов миелом [Flegal K.M. et al., 2012].

Последующий метаанализ 221-й базы данных обнаружил повышенную частоту развития множества подобных опухолей из-за увеличения ИМТ, например рака щитовидной железы (как у мужчин, так и у женщин) и злокачественной меланомы у мужчин [Boyle J.P. et al., 2010]. Было выявлено, что избыточная масса тела и ожирение в целом дают прирост заболеваемости раком примерно на 20% [Inzucchi S.E. et al., 2012]. Наиболее сильную взаимосвязь отметили между наличием

ем ожирения и раком эндометрия: Международное Агентство по изучению рака/*International Agency for Research on Cancer* (МАИР/IARC) установило, что ожирение стало причиной около 39% случаев рака эндометрия [Inzucchi S.E. et al., 2012].

В то время как ожирение в целом влияет на рост онкологической заболеваемости, есть и исключения, самым заметным из которых выделяют рак легких. Несколько исследований достоверно доказали, что существует обратное взаимоотношение между ожирением и развитием рака легких и выживаемостью при наличии рака легких; видимо, эта обратная взаимозависимость возможна при очень сильной взаимосвязи между курением и раком легких [Erkel R.H. et al., 2004; Banak H.R. et al., 2013].

Также достаточно сложным считается влияние ожирения на возникновение рака предстательной железы: в исследовании медицинских работников США/*The U.S. Health Professionals study* было обнаружено, что у мужчин с ожирением в возрасте до 60 лет при наличии семейной истории заболевания был более низкий риск развития рака предстательной железы [Аметов А.С., 2012]. Обратная корреляция между риском развития рака предстательной железы и ожирением у мужчин, возможно, связана с более низким уровнем андрогенов у мужчин с ожирением. Однако на более поздних стадиях рак предстательной железы уже не зависит от уровня андрогенов, и более высокие показатели смертности от рака предстательной железы могут быть обусловлены какими-то другими факторами, также зависящие с ожирения.

Также важно, что ожирение определяется как чрезмерное накопление энергии в виде жира, оказывающего негативное влияние на здоровье человека. Для людей с ожирением характерна повышенная смертность от сахарного диабета, сердечно-сосудистых, гастроэнтерологических и злокачественных заболеваний. Социальные и экономические последствия ожирения еще до конца не оценены. В то же время более полное знание биологических факторов, лежащих в основе развития ожирения, в итоге не только приведет к улучшению результатов терапии, но также поможет изменить общий подход в объяснении природы данного заболевания.

Исследования, проведенные в последние годы, произвели революцию в понимании физиологических и молекулярных механизмов, участвующих в регуляции массы тела. Открытие лептина

и его рецепторов, рецепторов меланокортина, а также механизмов воздействия некоторых гормонов-медиаторов, вовлеченных в поддержание массы тела, — все это помогло более глубоко постичь и разобраться в физиологических процессах, связанных с развитием ожирения. Современное понимание генетики и молекулярной биологии позволяет рассматривать этиопатогенез ожирения как комплексную проблему.

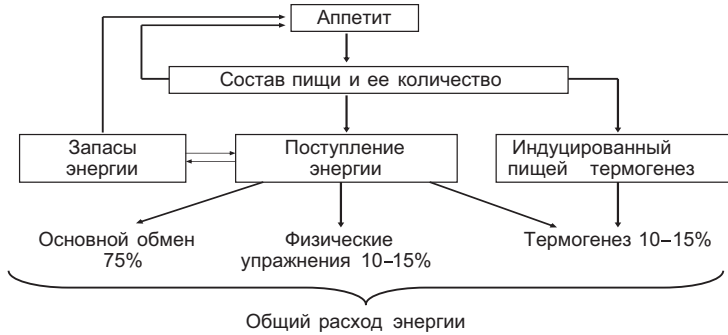
9.2. Причины ожирения

По данным литературы, главными причинами, способствующими развитию ожирения, считают «плохие» гены и «слишком хорошие» факторы окружающей среды. Отсюда генетическая предрасположенность к развитию ожирения служит предметом самых интенсивных исследований, показавших, что генетическая основа составляет 40–70% риска развития ожирения. Также было установлено, что более чем 250 хромосомных локусов, обнаруженных на Y-хромосомах, могут оказывать влияние на развитие фенотипа ожирения. Известно, что гены участвуют в регуляции аппетита, выборе пищи, гомеостазе энергии, толерантности к физической активности и т.д. Придавая большое значение генетической основе в развитии ожирения, тем не менее достаточно сложно объяснить прогрессирующее увеличение распространенности данного заболевания только генетическими дефектами.

В настоящее время не вызывает сомнения то, что факторы окружающей среды играют важную роль в драматическом увеличении количества лиц с ожирением на планете. К таким факторам относят неправильное и нерациональное питание, малоподвижный образ жизни, стресс и т.д.

При этом раньше длительное время существовало мнение, что ожирение развивается в основном в тех случаях, когда процессы поступления энергии с пищей превышают возможности организма к ее расходованию. Сегодня считается, что гомеостаз энергии представляет собой три основных составляющих: поступление энергии, расход энергии и запасы энергии:

- *поступление энергии* — поступление пищи;
- *расход энергии* — обмен веществ, упражнения, термогенез;
- *запасы энергии* — гликоген, жир.

Схема 9.1. **Баланс энергии в организме**

В этой связи важно обратить внимание, что поступление и расходование энергии представляют собой процессы интеграции множества самых различных факторов. Так, среди них в плане поступления пищи обсуждаются следующие: значимость общества, ЖКТ, жировая ткань, нервная система, эндокринная система, продукты обмена. В то же время в плане расходования энергии важную роль играют привычка, мотивация, жизненные обстоятельства, основной обмен, климатические факторы.

Рассматривая баланс энергии в организме (схема 9.1), следует отметить, что в процентном отношении большая часть энергии расходуется на поддержание параметров основного обмена. Тогда как на обеспечение процессов термогенеза и физической активности (если речь не идет о профессиональных спортсменах) расходование энергии происходит фактически одинаково.

В связи с рассмотренным ранее необходимо подчеркнуть, что теория устойчивого роста потребления и, наоборот, дефицита энергии, чрезвычайно упрощена, поскольку ожирению свойственно гетерогенное происхождение, включающее тесное взаимодействие различных генетических и окружающей среды факторов.

Генетические факторы. *Гипотеза «бережливого генотипа».* Одним из первых ученых, признавших важную роль генов в патогенезе сахарного диабета и ожирения, был James van Gundia Neel. В начале 1960-х годов он озвучил свою гипотезу «бережливого генотипа», которая была основана на том, что человеческий генофонд состоит из генов, содействующих выживанию в процессе эволюции. Neel предположил, что генетически детерминированный избыточный

выброс инсулина в ответ на прием пищи помогал снизить потери драгоценной глюкозы в голодные годы (гиперинсулинемия способствовала запасанию энергии в организме).

В настоящее же время систематическое переедание ассоциировано с чрезмерным повышением уровня инсулина, вследствие чего развивается так называемый «антагонизм инсулина в плазме». Правда, впоследствии циркулирующие антагонисты инсулина обнаружить не удалось, и таким образом, физиологическое обоснование данной гипотезы не получило должного подтверждения.

Однако предпосылки Ниловской генетики остаются в силе. Принято считать, что в 50–70% случаев именно гены определяют вариабельность массы тела и распределение жира в организме при определенных условиях окружающей среды. При этом все известные на сегодняшний день моногенные дефекты, вызывающие ожирение, приводят к нарушению тех процессов в гипоталамусе, которые контролируют прием пищи. И поэтому, хотя и принято считать, что генетические факторы, приводящие к ожирению, влияют на скорость метаболизма или способность калорий запасаться в виде жира, современные данные свидетельствуют о том, что, вероятно, генетические детерминанты сытости и голода не менее важны.

Таким образом, гипотеза «бережливого генотипа» предполагает, что те из нас, кто унаследовал экономные гены, имеют наибольший риск развития ожирения в современных условиях индустриализации и механизации. В общей популяции широко распространены различные аллели генов, связанные с ожирением. В большинстве случаев ожирение вызывается комплексным воздействием нескольких генов. Современные экологические условия (неограниченное количество продуктов питания, особенно рафинированных углеводов) и спровоцированная ими инсулинорезистентность перегружают бета-клетки до такой степени, что это приводит к нарушению их функции у тех из нас, у кого резервы их мощности изначально находятся в нижнем диапазоне [Zamora E. et al., 2013].

Гипотеза «отсутствия хищников». В свою очередь J. Speakman считал, что нет достаточных доказательств тому, чтобы наши предки переносили такой тяжелый голод, который быть мог стать основой для распространения «бережливого генотипа» [Martino J.L. et al., 2011].

Автор идеи выдвинул предположение о том, что если бы «экономные гены» были распространены в то далекое время, то это бы приводило к тому, чтобы наши предки сильно толстели между эпохами голода, но этому не существует ни единого подтверждения. К тому же он считал, что гипотеза «бережливого генотипа» не объясняет тот факт, почему так много людей поддерживают нормальную массу тела в наше время.

В качестве альтернативы автор предположил, что у наших предков преобладали гены, поддерживавшие массу тела в узком диапазоне, сокращая количество мутаций, приводящих к ожирению, для защиты от хищников. Хищники представляли серьезную угрозу для наших предков, а особи, страдающие ожирением, были, вероятно, наиболее привлекательной мишенью для них (менее подвижные и более калорийные).

Около 1 млн лет назад люди научились защищаться от хищников, чему способствовали знания о том, как управлять огнем и создавать каменные орудия. Это избавило людей от необходимости поддерживать массу тела в узком диапазоне. С тех пор случайные мутации, приводящие к ожирению, больше не удаляются из генофонда и постепенно распространяются путем случайного дрейфа генов, а не направленной селекции. Вероятно, этим и объясняется, почему так много людей в настоящее время поддерживают нормальную массу тела, несмотря на условия окружающей среды [Zamora E. et al., 2013].

Недавние исследования показали, что ожирение может начать формироваться на самых ранних этапах развития, например, во внутриутробном периоде. В связи с чем течение эмбрионального периода программирования будет активировать многие гормональные, физические и психологические процессы, которые, активно действуя в критические периоды жизни, могут способствовать формированию определенных, особых физиологических функций.

Следует отметить, что Barker и его коллеги первыми признали, что внутриутробные условия оказывают влияние на здоровье взрослой особи [Strum R., 2013]. Фетальный и неонатальный рост отличаются высокой пластичностью, что позволяет под влиянием внутренних и экологических факторов оптимально адаптировать фенотип потомства к современным экологическим условиям. По-

лучено множество доказательств тому, что питание плода влияет на его метаболический фенотип путем эпигенетической модификации экспрессии генов [Hammond R.A. et al., 2010].

Есть сведения, что избыточная масса тела матери и повышение в плазме ее крови уровней глюкозы и триглицеридов сильно влияют на массу тела плода и новорожденного и ИМТ у детей до 8 лет [Hainer V. et al., 2013]. Как ни парадоксально, девочки (но не мальчики) от матерей, которые перенесли голод во время беременности, также более подвержены ожирению в среднем возрасте [Romero-Coraal A. et al., 2006].

Таким образом, ожирение необязательно подразумевает генетическую предрасположенность. Скорее всего, факторы окружающей среды, вызывающие метаболические нарушения в организме родителей, изменяют профиль экспрессии генов в потомстве, формируя наследуемые черты, предрасполагающие к увеличению массы тела в последующих поколениях.

Наличие в одной семье одного или нескольких человек с тяжелым ожирением предполагает участие генетических факторов в развитии этого заболевания в раннем возрасте, что было подтверждено различными исследованиями. Риск развития тяжелого ожирения (ИМТ > 45 кг/м²) в 7 раз выше, если один из родителей страдает ожирением [Hammond R.A. et al., 2010]. Кроме того, исследования показали, что количество общего жира в организме наследуется в семье в 20–80% случаев. Что касается структуры тела, то в области бедер распределение жира наследуется приблизительно 28–61%, в области талии — 29–82%.

Согласно седьмому пересмотру генетической карты ожирения человека, в котором использовались данные, собранные до 2005 г., были выявлены 47 случаев моногенного ожирения, 24 случая Менделевских мутаций и 115 различных локусов, причастных к развитию полигенного ожирения. Карта ожирения демонстрирует наличие (за исключением хромосомы Y) во всех хромосомах генов, потенциально причастных к возникновению и развитию ожирения [Zamora E. et al., 2013].

В настоящее время на основании результатов 222 исследований, посвященных генам и ожирению, получены научные данные, позволяющие идентифицировать более 40 генов в качестве потенциальных индукторов возникновения ожирения [Inzucchi S.E. et al.,

2012]. Пятнадцать из этих генов тесно связаны с объемами жира в теле человека. Одним из генов, потенциально участвующих в развитии ожирения в раннем возрасте, считается ген FTO. Этот ген, как полагают, вызывает прогрессивное увеличение массы тела у людей, у которых он избыточно экспрессируется [Inzucchi S.E. et al., 2012]. Как правило, его экспрессия больше происходит в области гипоталамуса, отвечающей за функцию аппетита и насыщения. Кроме того, было отмечено, что в случае острого лишения пищи, экспрессия гена FTO изменяется, это означает, что он потенциально влияет на уровень аппетита и ощущение сытости [Inzucchi S.E. et al., 2012].

Рацион питания и физическая активность. Достижения пищевой биотехнологии привели к тому, что любые продукты стали доступны в течение всего года. Это, в сочетании с почти неограниченным доступом большей части населения к продуктам, привело к ряду изменений в обычном рационе людей. Таким образом, произошло увеличение потребления пищи животного происхождения и газированных напитков, которые обеспечивают 20–30% от общей суточной калорийности.

По данному вопросу высказывали свое мнение многие авторы. Один из них, Gonzalez Jimenez (2010), предположил, что общее количество калорий, состав пищи, вкусовое разнообразие, а также размер и количество приемов пищи могут быть факторами, тесно связанными с ожирением [Banak H.R. et al., 2013].

Сохранилось не очень много данных насчет того, сколько калорий употребляли в пищу люди в XIX и начале XX в., но здравый смысл подсказывает, что с тех пор их количество значительно выросло. Продовольственная и сельскохозяйственная организация/*Food and Agriculture Organization* (FAO) ООН сообщает о продолжающемся увеличении суточного потребления калорий на 20–25% во всем мире с 1960 г. Кроме того, изменился качественный состав пищи: углеводы стали рафинированными, потребление натрия резко повысилось, а калия, наоборот, уменьшилось, в пище снизилось содержание клетчатки, а насыщенные жиры вытеснили полиненасыщенные.

Другие факторы, которые необходимо учитывать, включают текущий образ жизни, в котором часто не хватает времени на приготовление пищи и люди используют полуфабрикаты, и употребление напитков, богатых углеводами, таких как искусственные фрукто-

Схема 9.2. Основные факторы, влияющие на ожирение



вые соки и газированные напитки. Как результат, формируется неправильный и практически неуправляемый рацион питания.

Помимо перечисленных выше причин, рост распространенности ожирения в последние 25 лет частично связан с прогрессивным снижением уровня физической активности. Считается, что ежедневная физическая активность относится к преобладающему фактору в поддержании массы тела [Martino J.L. et al., 2011]. Тем не менее любая физическая активность, связанная с расходом энергии, заслуживает особого внимания, потому что в большинстве случаев она связана с регулированием массы тела. Ниже приводится схема 9.2, отражающая основные факторы риска развития ожирения.

Согласно первому закону термодинамики, ожирение развивается в результате дисбаланса между расходом и поступлением энергии. Организм человека получает энергию с основными питательными веществами: углеводами, белками и жирами. Углеводы — это первые источники энергии. Когда потребление углеводов превышает необходимое количество, углеводы превращаются в жир, а если углеводы отсутствуют или поступают в небольшом количестве, то мобилизуются жиры для использования их в качестве производства энергии. В этом процессе, называемом липолиз, жир пре-

образуется в жирные кислоты и глицерин. Избыточное количество поступающих калорий вносит изменения во внутренний энергобаланс, и образующаяся химическая энергия в основном используется жировой тканью.

Если потребление энергии (ПЭ) больше общего расхода энергии (ОРЭ), то неизбежно происходит увеличение жировой ткани, которая всегда связана с увеличением массы тела, при этом контроль ОРЭ играет значительную роль. Масса тела может изменяться в зависимости от ПЭ и ОРЭ, которая равна базальному расходу энергии (БРЭ) плюс энергия, потраченная на физическую активность (ЭА) и энергия, использованная на термогенез (ЭТ) [Аметов А.С., 2012]:

$$\text{ОРЭ} = \text{БРЭ} + \text{ЭА} + \text{ЭТ}.$$

Инсулинорезистентность как фактор эволюции. Около 2 млн лет назад рацион питания наших предков существенно изменился от преобладания углеводов в сторону увеличения массовой доли белков и жиров.

Человеческий мозг потребляет около 25% от общих энергозатрат организма и использует при этом преимущественно глюкозу. Таким образом, изменение рациона питания позволило мозгу расти (ненасыщенные жирные кислоты служат основным строительным элементом для нервной ткани) и одновременно создало прямую угрозу для жизни и здоровья мозга вследствие гипогликемии. Семнадцать лет назад Miller и Colagiuri предположили, что инсулинорезистентность возникла для преодоления этой экологической угрозы [Keesidid T. et al., 2010].

Возможно, что инсулинорезистентность возникла как механизм адаптации, особенно в зимний период, когда было мало пищи — для того чтобы глюкоза поступала в первую очередь в мозг. В этом контексте сезонный круговорот жира (накопление летом в качестве подготовки к голодной зиме), характерный для диких млекопитающих и наших предков, приобретает особое значение: ведь жировая ткань играет важную роль в патогенезе инсулинорезистентности. «Сельскохозяйственная» революция вновь привела к тому, что углеводы стали преобладающим макроэлементом в рационе человека. Последующая индустриализация сделала пищу общедоступной круглогодично. В этих обстоятельствах инсулино-

резистентность больше не считают преимуществом, напротив, она приводит к гипергликемии и сахарному диабету [Zamora E. et al., 2013].

Важную роль в общем гомеостазе энергии играют различные факторы, влияющие на регуляцию аппетита. В современной литературе выделяют орексигенные (от греч. *orexis* — аппетит) и анорексигенные факторы.

К факторам, стимулирующим аппетит (орексигенные), относят AgRP, нейропептид γ , меланоконцентрирующий гормон, орексин, эндоканнабиноиды, активированная протеинкиназа (AMPK), грелин, а также T_3 .

Факторы, подавляющие аппетит (анорексигенные): α -, β -меланостимулирующие гормоны (α - и β -MSH), кокаин-амфетамин-регулирующий транскрипт (CART), нейротропный фактор, производимый головным мозгом (BDNF), несфатин 1, лептин, инсулин, холецистокинин, ГПП 1, оксинтомодулин, пептид YY, панкреатический полипептид, глюкоза, длинноцепочечные жирные кислоты (LCFAs), синтаза жирных кислот (FAS), а также α -лептин.

Орексигенные факторы. Не сомневаясь в важности каждого из перечисленных ранее факторов, стимулирующих аппетит, мы посчитали необходимым обратить ваше внимание лишь на некоторые, наиболее изученные, из них.

В первую очередь в настоящее время активно изучаются орексины A и B, которые еще называются гипокретинани 1 и 2. Известно, что эти факторы способствуют усилению аппетита, особенно при введении их интрацеребровентрикулярно (ICV).

Несомненно, большой интерес привлекают к себе эндоканнабиноиды, которые реализуют свое действие на ЦНС, взаимодействуя с каннабиноидными CB-1-рецепторами. Эндоканнабиноиды регулируют поступление пищи на уровне гипоталамуса.

Известно, что антагонист CB-1-рецептора способствует умеренному снижению массы тела у лиц с избыточной массой тела и ожирением, приводя таким образом к уменьшению сердечно-сосудистых факторов риска. Однако усилия по внедрению в клиническую практику препарата Римонабант закончились большой неудачей в связи с высокой частотой суицидальных попыток у лиц, использовавших препарат с целью снижения массы тела или прекращения зависимости от никотина.

9.3. Классификация ожирения

Ожирение принято разделять на центральное и периферическое. При «центральной форме» ожирения, которое также называют «мужским» типом, жир откладывается в верхней части тела (грудь и живот). Центральное ожирение более стойко ассоциировано с нарушением липидного и углеводного обмена, а также с такими заболеваниями, как сахарный диабет, подагра, атеросклероз, остеоартроз, сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно гипертонии и некоторыми видами рака. Периферический, или «женский», тип ожирения характеризуется отложением жира в области бедер и чаще встречается у женщин.

В зависимости от этиологии ожирение подразделяют на моногенное ожирение, синдромное ожирение и полигенное (общее) ожирение. Моногенное ожирение — аутомная форма, характеризующаяся крайне тяжелым ожирением в отсутствие задержек в развитии. Существует около 20 отдельных генов, изолированное нарушение которых приводят к аутомной форме ожирения [Rissetti L. et al., 1997]. Интересно, что все эти мутации влияют на лептин/меланокортиновые пути в ЦНС. Таким образом, именно повышение аппетита и снижение чувства насыщения имеют решающее значение в регуляции гомеостаза энергии и развитии ожирения в этих случаях.

Синдромное ожирение возникает вследствие дискретных генетических дефектов или хромосомных аномалий в нескольких генах и может иметь аутомный характер наследования или быть сцеплено с X-хромосомой. Такие пациенты страдают ожирением в сочетании с умственной отсталостью, дисморфизмом и пороками развития. Среди одной из известных форм синдромного ожирения выделяют синдром Прадера–Вилли. Однако наиболее распространенной формой ожирения считают полигенную форму, которая развивается в результате длительного положительного энергетического баланса и запасаания избытка энергии в жировой ткани [Kalupahana N.S. et al., 2011]. Баланс между потреблением и расходом энергии зависит от сложного взаимодействия генетических, экологических и социальных факторов.

Положительный энергетический баланс также может быть вторичным по отношению к системным нарушениям: при гипо-

тиреозе уменьшается потребность в энергии, инсулинома приводит к ожирению путем повышения потребности в энергии при повторяющихся гипогликемиях. К другим этиологическим факторам ожирения относят компульсивное обжорство, диеты с высоким гликемическим индексом, малоподвижный образ жизни, применение некоторых лекарственных, в том числе психотропных, препаратов.

9.4. Диагностика ожирения

Индекс массы тела — классический индекс, широко используемый в рутинной клинической практике и оценивающий общее количество жировой ткани. Данный индекс пропорционален плотности тела человека, т.е. отношению массы тела и его объема. Значение ИМТ позволяет стратифицировать классы ожирения (табл. 9.2). Чем выше значение ИМТ, тем большими, как правило, становятся и объем депо висцеральной жировой ткани, и интенсивность оказываемого ею негативного воздействия. ИМТ наиболее часто используемый индекс для оценки ожирения в рандомизированных клинических исследованиях.

Между тем однозначно четкая корреляция между ИМТ и степенью метаболических нарушений не прослеживается. Даже отмечаются «парадоксальное» уменьшение сердечно-сосудистой смертности и менее тяжелое течение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с избыточной массой тела и первым классом ожирения в сравнении с пациентами, имеющими нормальную массу тела [Hainer V. et al., 2013]. Тем не менее в исследовании M. Guasch-Ferre ИМТ расценивался как наиболее точный предиктор развития артериальной гипертензии у пожилых [Romero-Coraal A. et al., 2006].

Имеются расовые и этнические различия в определении нормальных значений ИМТ. Так, у пациентов азиатского происхождения границы классов ожирения закономерно смещаются в сторону снижения, так как процент висцерального жира оказывается избыточным при более низком ИМТ [Banak H.R. et al., 2013]. Таким образом, ИМТ оценивает лишь тучность (общее ожирение), не делая различие между жировой и мышечной тканью.

Окружность талии. При рассмотрении заболеваемости и частоты встречаемости СД 2 внимание исследователей было обраще-

Таблица 9.2

Оценка массы тела с помощью ИМТ

Масса тела	ИМТ, кг/м ²
Дефицит массы тела	< 17,9
Нормальная масса тела	18,0–24,9
Избыточная масса тела	25,0–29,9
Ожирение I степени	30,0–34,9
Ожирение II степени	35,0–39,0
Ожирение III степени	> 40,0

но на группу пациентов с ИМТ, соответствующем «нормальным значениям» при клинически выраженных метаболических нарушениях. В результате эксперты выявили, что пациенты этой группы имели избыточное количество висцеральной жировой ткани и более высокое значение ОТ. Предположение об увеличении объема депо висцерального жира при повышении ОТ легло в основу разработки критериев метаболического синдрома, опубликованных в американском доказательном клиническом руководстве Adult Treatment Panel III (АТР-III — краткое название 3-го руководства, 2001), согласно которым ОТ не должен превышать 80 см у женщин и 94 см у мужчин.

При ретроспективной оценке данных рандомизированных клинических исследований было выявлено, что ОТ относится к более надежному предиктору развития кардиоваскулярных осложнений и смертности, чем ИМТ [Zamora E. et al., 2013; Martino J.L. et al., 2011]. ОТ оказался также лучшим предиктором утолщения *intima media* общей сонной артерии, маркера развития атеросклероза [Kelesidis T. et al., 2010]. Показано, что ОТ также наиболее точный предиктор развития СД 2 в сравнении с ИМТ, при этом риск развития СД 2 достоверно повышался при ОТ > 93 см у мужчин и ОТ > 82 см у женщин. Важно отметить, что даже при нормальном ИМТ риск развития СД 2 у женщин с ОТ > 88 см в 4 раза выше в сравнении с ОТ < 80 см [Kuehnen P. et al., 2011].

Отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) традиционно рассматривается как маркер гиноидного (< 0,85) и андройдного (> 1,0) распределения жировой ткани. Избыточное

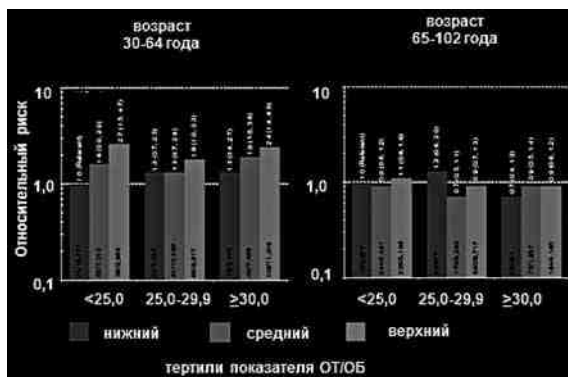


Рис. 9.2. Относительный риск общей смертности в группе лиц среднего возраста (*левая гистограмма*) и пожилых (*правая гистограмма*):

данные третьего национального исследования в США/*Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) Mortality Study* (13 065 участников).

Адаптировано согласно J.P. Reis и соавт. [Boyle J.P. et al., 2010]

количество висцеральной жировой ткани и повышенный кардио-и цереброваскулярный риск ассоциируются именно с андройдным ожирением [Risetti L. et al., 1997; Kalupahana N.S. et al., 2011]. Клиническая значимость данного показателя в настоящее время постепенно снижается в связи с внедрением и валидацией других антропометрических индексов.

На рис. 9.2 представлено распределение относительного риска смертности в зависимости от ИМТ в группе лиц среднего и пожилого возраста, в соответствии с которым более выраженное негативное влияние высокого ИМТ на показатели смертности отмечался у лиц возрастной группы 30–64 лет. У пожилых людей более высокий ИМТ увеличивал риск смерти незначительно. Во всех возрастных группах ИМТ и ОТ/ОБ оказывали независимое влияние на показатели смертности [Boyle J.P. et al., 2010].

Отношение окружности талии и роста (ОТ/Рост). Использование метода регрессионного анализа показало, что данный индекс может служить лучшей скрининговой моделью оценки кардиоваскулярного риска, превосходя значимость ИМТ и ОТ.

Статистический анализ, включивший более 300 тыс. взрослых пациентов, представителей разных этнических групп, продемонстрировал значительно более сильную корреляцию в отношении

индекса ОТ/Рост в сравнении с ОТ и ИМТ при СД 2, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваниях и их осложнениях [Cumming D.E. et al., 2007]. В профильном исследовании, в котором приняли участие 7447 испанских пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, убедительно показано, что в группе пожилых пациентов индекс ОТ/Рост (данные рандомизированного клинического исследования P11EB1MEO) является наиболее точно оценивающим риск развития СД 2, обнаружения гиперликемии, атерогенной дислипидемии и метаболического синдрома [Romero-Coraal A. et al., 2006]. У 2952 корейских граждан, имеющих нормальные значения ИМТ и ОТ, выявлена сильная корреляция между ОТ/Рост и сердечно-сосудистым риском [DeFronzo R.A., 2010].

Важно отметить, что индекс ОТ/Рост не предполагает взвешивание пациента и имеет очень простую интерпретацию: «окружность талии не должна превышать половины роста пациента».

Индекс ожирения тела/The Body Adiposity Index (BAI). Был предложен R.N. Bergman в 2011 г. для оценки процента жировой ткани без необходимости коррекции на пол и возраст.

Индекс вычисляют по формуле:

$$BAI = (ОБ, см)/(Рост, м)^{-1,5} - 18.$$

При расчете BAI не предусматривается определение массы тела пациента и использование каких-либо инструментальных приборов.

Для разработки индекса использованы данные рандомизированного клинического исследования BetaGene, в которое были включены пациентки мексиканского происхождения с гестационным сахарным диабетом в предшествующий исследованию 5-летний период, а также их сибсы. Впервые индекс был применен в исследовании Triglyceride and Cardiovascular Risk in African-Americans (TARA) и продемонстрировал высокую конкордантность с процентным содержанием жировой ткани [Pirro M et al., 2002]. Ограничением для использования индекса стали его разработка и проверка соответствия лишь среди афроамериканцев и мексиканцев.

Индекс формы тела/A Body Shape Index (ABSI). Предложен для оценки риска смертности и имеет невысокую корреляцию с ростом, массой тела и ИМТ.

Индекс рассчитывают по формуле:

$$ABSI = OT / (ИМТ^{2/3} \times Рост^{1/2}).$$

Антропометрический индекс позволяет предсказать степень риска преждевременной смерти.

Индекс разработан в ходе оценки данных исследования National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (1999–2004), включившем 14 105 человек, 828 из которых умерло в продолжение 5 лет. При создании ABSI была принята во внимание прямо пропорциональная зависимость между смертностью и ОТ. Более высокое значение ABSI свидетельствует о повышенном риске смерти [Sharma S. et al., 2011]. В исследовании NHANES принимали участие представители белой расы, афроамериканцы и мексиканцы. При анализе этнических подгрупп была выявлена корреляция смертности и индекса ABSI у представителей белой расы и афроамериканцев, в то время как у мексиканцев подобная зависимость не прослеживалась.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия/Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) рассматривается в качестве «золотого стандарта» оценки распределения жировой ткани и позволяет определить **процент общей жировой ткани, процент висцеральной жировой ткани**. Высокая стоимость исследования, лучевая нагрузка и длительность процедуры ограничивают использование этого метода в рутинной клинической практике.

В некоторых рандомизированных клинических исследованиях метод DEXA был использован для оценки эффективности тестируемого препарата в отношении снижения массы тела. При оценке горизонтальных послойных изображений в некоторых исследованиях выявлено, что процент содержания жировой ткани соответствует ее процентному содержанию в срезе L4–L5. Другие исследователи предлагают отдавать предпочтение срезу, проходящему через L1–L2. При автоматическом подсчете процента общего депо жировой ткани и его компарментов учитывается площадь сечения среза с плотностью от –50 до –250 ЕдН.

Биоимпедансометрия позволяет мониторировать состав тела человека при прохождении тока заданной частоты, скорость проведения которого различна в жировой и мышечной ткани. Важно, что метод позволяет оценить процентный состав мышечной, общей

жировой и висцеральной жировой ткани. Ограничениями метода считаются искажение результатов при наличии отеков и патологии кожи (например, гипергидроз, гиперкератоз), а также невозможность применения биоимпедансометрии у лиц с имплантированными кардиостимуляторами и эндопротезами, а также у пациентов с нарушениями сердечного ритма и беременных.

Жировая ткань. Известно, что жировая ткань состоит из белой и коричневой с бурой жировой ткани. *Коричневая жировая ткань* больше «специализируется» на производстве тепла, нежели на организации запасов «горючего». Коричневая жировая ткань состоит из многоступенчатых жировых капелек и большого количества митохондрий. Симпатические нервы иннервируют коричневую жировую ткань очень хорошо, что обеспечивает прямую невральную стимуляцию производства тепла через адренорецепторы. Процесс производства тепла защищает нас от холода и обеспечивает регуляцию баланса энергии.

Бурая и коричневая жировая ткань была впервые обнаружена у мелких млекопитающих и младенцев, и ее значение расценивалось как необходимость адаптации для защиты от холода и поддержания постоянной температуры тела. Однако исследования, длившиеся более 30 лет, выполненные во время аутопсии взрослых, указали на наличие коричневых адипоцитов вокруг артерий шеи. Роль этих бурых адипоцитов у взрослых оставалась невыясненной до тех пор, пока не применили функциональные методы визуализации, в том числе позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с аналогом глюкозы (фтордезоксиглюкоза, ФДГ) [Boyle J.P. et al., 2010; Inzucchi S.E. et al., 2012]. Первоначально эти ФДГ-горячие точки были серьезной проблемой для физиков-ядерщиков и врачей-онкологов, так как расценивались как симптомы распространения (метастазы) онкозаболевания. Затем, когда данные ПЭТ сопоставили с биопсией, установили, что коричневая жировая ткань существует и у взрослых и представляет собой физиологически активную ткань.

Обратите внимание, что индуцированное холодом воздействие многократно увеличивает поглощение глюкозы в надключичной складке, предполагая, что если коричневая жировая ткань полностью активирована, то она обладает потенциалом потреблять и/или «сжигать» энергию, эквивалентную нескольким килограммам жира в течение года [Erkel R.H. et al., 2004].

Важно отметить, что за последние несколько лет состоялось повторное открытие коричневой жировой ткани, и это стимулировало стремление ученых установить пути и пусковые механизмы, вызывающие развитие коричневой жировой ткани и ее метаболическую активацию.

В частности, в исследованиях В.М. Spigelman (2013) было описано открытие *иризина* — ключевого регуляторного гормона метаболизма глюкозы и третьего типа (!) жировой ткани — бежевые жировые клетки. В своих публикациях автор отметил, что у взрослых людей существуют значительные депо коричневой жировой ткани, которая нами до сих пор явно недооценивалась. В этой связи в настоящее время важно понять роль и место коричневой жировой ткани в регулировании гомеостаза энергии и найти пути к увеличению ее объемов.

За последние годы были открыты множество регуляторов функционирования жировой ткани, включая ИРС-1, PPAR, PDB1 α , PDB1 β и PRDm16. В частности, было показано, что PRDm16 осуществляет контроль за процессом конверсии коричневого жира в мышечную ткань и, наоборот, мышечной ткани в коричневый жир.

Открытие третьего типа жировой ткани помогло понять взаимодействия коричневого и белого жира. Так, принципиально важно, что повышение уровня PRDm16 способствует превращению белого жира в бежевый, и этот процесс получил название «коричневения». Как результат — у экспериментальных животных улучшалась толерантность к глюкозе. Таким образом, было показано, что бежевый жир улучшает состояние метаболического здоровья, и самое важное, что процесс «коричневения» можно стимулировать физическими упражнениями. На самом деле в течение длительного времени была известна положительная роль физической активности, включая улучшение толерантности к глюкозе, однако механизмы реализации этих изменений были недостаточно понятны.

Современные исследования показали, что экспрессия гена коактиватора PGC-1 α служила регулятором митохондриального биогенеза и играла ведущую роль в метаболических улучшениях в ответ на физическую активность. Причем экспрессия PGC-1 α усиливалась в ответ на различную физическую нагрузку и у экспериментальных животных, и у человека. Более того, PGC-1 α наряду с ключевой ролью в конверсии белого жира в коричневый стимули-

ровал захват глюкозы и ангиогенез, реализуя антидистрофическую и антиатрофическую активность.

В настоящее время установлена молекула Fndc 5 — коммерчески доступный внутриклеточный протеин. Исследователи назвали его иризином в честь греческой богини Ирис. В.М. Spigelman (2013) показал, что уровень иризина у лиц с ожирением повышается на 40–60% в ответ на физические упражнения. Таким образом, было сделано заключение, что иризин вызывает реакцию «коричневения», защищая организм человека от развития метаболических заболеваний.

Белая жировая ткань занимает основное место запаса избыточной энергии в человеческом организме. Она состоит из адипоцитов, внеклеточного матрикса, сосудов, нервов и других типов клеток: преадипоцитов, фибробластов, стволовых клеток и иммунных клеток, таких как макрофаги и Т-лимфоциты. Жировая ткань секретирует большое количество биологически активных пептидов, которые известны под общим названием «адипокины» [DeFronzo R.A., 2010].

Белая жировая ткань — это белые адипоциты, которые представляют собой высокоспециализированные клетки, являющиеся основной составляющей жировой ткани у человека. Как известно, в первую очередь белая жировая ткань предназначена для создания запасов энергии, поэтому она состоит прежде всего из триглицеридов, с наиболее эффективной формой сохранения энергии [Hauner R., 1999]. Иными словами, белые адипоциты имеют форму круглой печати и могут быть легко выделены вследствие их способности держаться на поверхности, отличающей их от других типов клеток.

Белая жировая ткань осуществляет долгосрочное резервирование энергетического «топлива» в виде аккумуляции в подкожном депо в периоды непринятия пищи. Действие белой жировой ткани сравнимо с действием термоса.

Белая жировая ткань играет большую роль в метаболической регуляции как энергетического равновесия, так и сосудистого гомеостаза. Однако это не пассивный проводник для сохранения и расходования энергии, отвечающий за сдвиги в энергетическом балансе [Trauhurn P., Beattie J.H., 2001]. В случае, когда необходима энергия, она не берется из циркулирующего топлива или запасов

углеводов, а мобилизуется из белой жировой ткани через процессы липолиза и расщепления триглицеридов в глицерин и неэстерифицированные жирные кислоты. Эти процессы происходят при участии симпатической нервной системы, регулирующей липолиз. Хотя следует отметить, что убедительных данных, свидетельствующих о симпатической иннервации белой жировой ткани нет [Landsberg L., 1992; Bartness T.J., Bamshad M., 1998].

Как известно, у худых людей белые адипоциты имеют определенные размеры, в среднем их диаметр составляет около 70 μm ; у лиц, страдающих тяжелой формой ожирения, диаметр приблизительно до 120 μm .

Ожирение у человека в основном характеризуется *гипертрофией* жировых клеток. Однако у лиц с тяжелой, выраженной формой ожирения имеет место дополнительное увеличение числа жировых клеток вследствие привлечения «спящих» преадипоцитов, количество которых достаточно обильно во всех тканях жировых депо.

Таким образом, существует возможность нарастания избытка массы жировой ткани в результате гиперплазии адипоцитов, а также образования новых белых жировых клеток из клеток-предшественников. Процесс превращения преадипоцита во взрослый адипоцит происходит достаточно быстро, например, в случаях стимуляции адипогенными гормонами, такими как глюкокортикоиды, инсулин и T_3 [Hauner H. et al., 1989].

Длительное время существовало мнение, что преадипоциты структурно неактивны, в результате они получили название «спящие преадипоциты». Однако в последнее время было показано, что преадипоциты — клетки-предшественники — обладают эндокринными и паракринными функциями (табл. 9.3).

Обсуждая функции взрослых жировых клеток и преадипоцитов, следует помнить, что адипоциты представляют собой высокодифференцированные клетки, несущие ответственность за целый ряд важнейших для организма человека функций:

- запасы энергии/метаболизм;
- иммунные;
- механические;
- температурные;
- эндокринные/паракринные.

Эндокринная/паракринная функция белой жировой ткани

Преадипоциты	Адипоциты
ИЛ-6	Лептин
Ароматаза	Адипонектин
Пигмент	Резистин
Ингибитор активатора плазминогена 1	Ангиотензиноген
Эпителиальный фактор	Адипсин
	Гаптоглобин

Интересно отметить, что адипоцит может изменяться в диаметре более чем в 20 раз и более чем в 1 тыс. раз в объеме! Установлено, что каждый адипоцит может хранить (содержать!) до 1,2 мкг триглицеридов. Эта функция обеспечивается двумя ферментами: липопроотеинлипазой и белком, стимулирующим ацилирование под воздействием инсулина и хиломикронов. Известно, что концентрация триглицеридов, находящихся внутри адипоцитов, обычно не превышает 0,6 мкг в одной клетке, тогда как среднее количество адипоцитов в теле человека составляет в среднем $30\text{--}60 \times 10^9$ и каждый из них содержит 0,5 мкг триглицеридов. В этом случае можно предположить, что общий объем жировой ткани в организме человека составляет 15 кг, или 135 000 ккал [Hainer V. et al., 2013].

Следует отметить, что в настоящее время нет большого прогресса в понимании и идентификации сигналов, поступающих из увеличенных в размерах жировых клеток, как, впрочем, и недостаточно сведений о регуляции процесса формирования адипоцитов у человека.

Несмотря на наше беспокойство наличием ожирения и «нежелательности» наличия жира, белая жировая ткань выполняет множество, иногда критических, очень важных, физиологических функций [Trayhurn P., 2000].

Когда речь идет о продуктах секреции адипоцитов, чаще всего в этом списке упоминают эстрогены, ангиотензиноген, простагландины, фактор некроза опухоли- α , цитокины, лептин, ИФР-1, ингибитор активатора плазминогена 1 и др. Однако если обсуждать продукты секреции адипоцитов через призму их принадлеж-

ности к тому или иному классу биологически активных веществ, то можно составить более полное представление касательно многогранных функций жировой ткани. В этом случае среди *адипоцитокинов, продуцируемых белой жировой тканью*, выделяют:

- лептин;
- адипонектин;
- резистин;
- ангиотензиноген;
- интерлейкин 6;
- протеин, стимулирующий ацетилирование;
- ингибитор активатора плазминогена 1;
- тканевый фактор;
- фактор некроза опухоли альфа;
- протеинсвязывающий ретинол;
- адипсин.

Наряду с адипоцитокинами белая жировая ткань содержит целый ряд рецепторов, обеспечивающих реализацию гормональных сигналов для большинства известных гормонов. Например, адипоцит имеет более 200 тыс. рецепторов к инсулину на одну клетку. Фактически это означает, что жировая ткань участвует в реализации функции практически всех эндокринных желез. Таким образом, к *рецепторам, продуцируемым белой жировой тканью*, относятся:

- инсулин;
- глюкагон;
- тиреотропный гормон;
- гормон роста;
- ангиотензин II;
- гастрин/холицистокинин B;
- желудочный ингибирующий пептид;
- адипонектин;
- витамин D;
- интерлейкин 6;
- эстроген;
- лептин;
- PPAR γ ;
- глюкокортикоиды;
- фактор некроза опухоли альфа;
- прогестерон;

- андроген;
 - ядерный фактор каппа В (NFκB).
- Список факторов, был бы неполон, если не вспомнить про энзимы и транспортеры, продуцирующиеся белой жировой тканью.

Метаболизм липидов обеспечивается:

- липопротеинлипазой;
- аполипопротеином Е;
- протеинсвязывающим жирные кислоты (ЖК) адипоцитом.

Метаболизм стероидов обеспечивается:

- ароматазой;
- 11-HSD-1;
- 17-HSD.

И, наконец, обеспечение метаболизма глюкозы за счет:

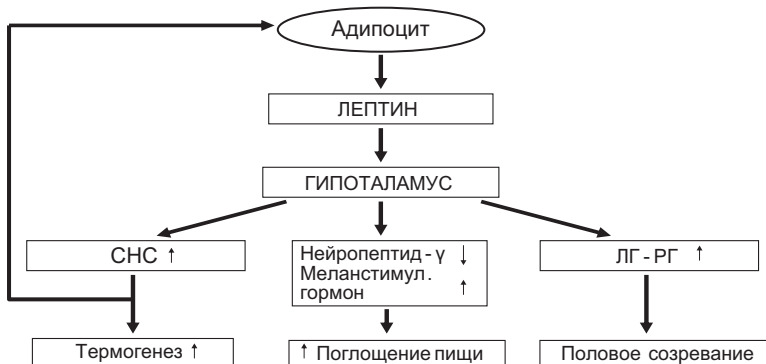
- субстрата инсулиновых рецепторов 1 и 2;
- Глют 4;
- протеинкиназы В;
- киназы 3α.

Лептин. Рассматривая наиболее изученные адипоцитокины, нужно отметить, что открытие лептина и генов, регулирующих его производство в адипоцитах, вызвало революцию в понимании регулирования поступления/расхода энергии и, таким образом, в изучении ожирения.

Ген лептина (Ob) локализуется на 7q 31.3 хромосоме [Hainer V. et al., 2013] и состоит из трех экзонов, разделенных на два интрона. Экзоны 2 и 3 содержат области, кодирующие синтез лептина. Через этот гормон гипоталамус контролирует энергетический гомеостаз в теле.

Лептин индуцирует активацию катаболической эффекторной системы. Эта система снижает аппетит (анорексигенное действие), стимулируя тем самым расход энергии, и отключает анаболическую эффекторную систему, цель которой состоит в увеличении массы тела (через повышение аппетита), способствуя тем самым липолизу жировой ткани. Лептин оказывает свое анорексигенное действие через его рецептор, расположенный в нейронах воронкообразного ядра гипоталамуса. Активация рецептора лептина вызывает комплекс определенных механизмов, включающих в себя снижение секреции нейропептида Y, самого мощного эндогенного стимулятора аппетита. Параллельно происходит снижение секре-

Схема 9.3. Роль лептина в осуществлении информационной связи между белой жировой тканью и гипоталамусом (по M.J. Stock, 2000)



Stock, 1998

ции агути-связанного белка. Этот белок является антагонистом рецепторов меланокортина 1 и 4, которые, в свою очередь, регулируют аппетит.

Также лептин через гипоталамус влияет на симпатическую нервную систему, стимулируя высвобождение тиреотропного гормона. Кроме того, норадренергические рецепторы также модулируют массу тела через лептин, стимулируя α_1 - β_3 -рецепторы, уменьшая потребление и увеличивая расход энергии.

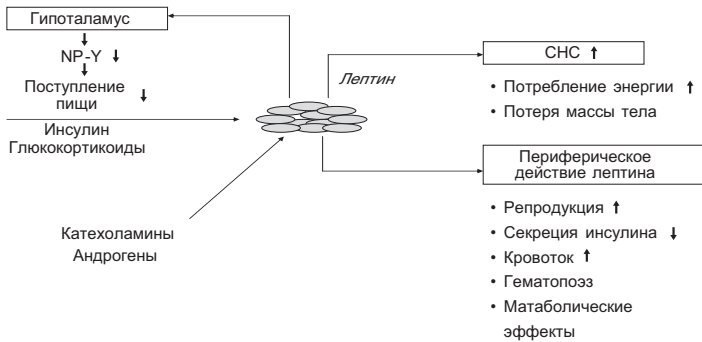
Таким образом, лептин — гормон, секретируемый адипоцитами и действующий на гипоталамус, влияет на поступление пищи и целый ряд эндокринных функций, являясь частью афферентного пути регуляции гомеостаза энергии. Уровни лептина в циркуляции пропорциональны общей жировой массе тела. Введение лептина приводит к драматическому снижению поступления пищи и снижению массы тела.

Важно подчеркнуть, что в исследовании Y.V. Zhang (1994) было впервые показано, что лептин — гормон, который осуществляет информационную связь между адипоцитами и головным мозгом (схема 9.3).

Кроме того, в настоящее время известно, что лептин:

- производится жировыми клетками;
- структурально считается иммунным фактором — цитокином;
- имеет трехмерную структуру, аналогичную цитокину;

Схема 9.4. Центральная роль лептина в регуляции поступления пищи и активности симпатической нервной системы



NP-γ — нейропептид гамма.

- имеет рецепторы, принадлежащие к суперсемейству цитокинов;
- повышает фагоцитарную активность макрофагов;
- вызывает 10-кратное увеличение Т-лимфоцитов;
- лечение лептином восстанавливает иммунные нарушения, вызванные голоданием.

Различные аспекты активности лептина, включая регуляцию поступления пищи, стимулирование функции симпатической нервной системы и периферические эффекты представлены на схеме 9.4.

Начиная с 1994 г. в мировой литературе было опубликовано большое количество научных работ, в которых авторы доказали участие лептина в реализации самых различных функций органов и систем, происходящих в организме человека, назвав при этом абсолютно неслучайно лептин «молекулой десятилетия».

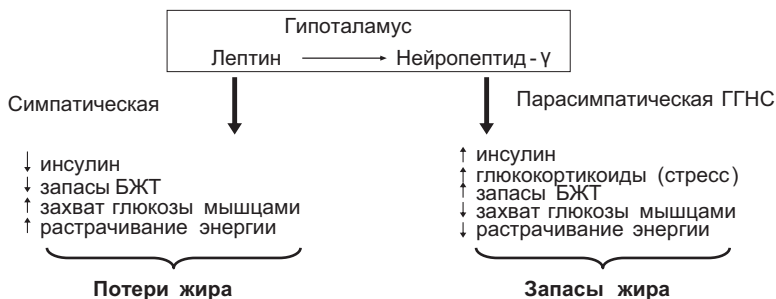
Мы также посчитали важным привести несколько примеров, с одной стороны, подтверждающих огромный интерес ученых самых различных специальностей к лептину, с другой — свидетельствующих о важной роли лептина в реализации многих функций в организме человека (табл. 9.4). В качестве примера приводим некоторые из публикаций, подтверждающих огромный интерес к лептину ученых самых различных специальностей.

Определенный интерес также представляют данные, касающиеся функциональных взаимоотношений между лептином и ней-

Роль лептина в организме человека

Функции лептина	Авторы, изучавшие роль лептина
Регуляция репродукции	Cherhab F.F., 1996
Регуляция АД	Frihbeck G., 1999
Регуляция гематопоэза и иммунология	Cioffi J.A., 1996
Регуляция остеогенеза	Sierra M.R., 1998
Регуляция ангиогенеза	Ducy P., 2000
Влияние на атеросклероз	Reilly M.P., 2004
Влияние на развитие рака молочной железы, лимфомы	Rose D.P., 2004

Схема 9.5. Функциональные взаимоотношения между ЦНС (гипоталамус) и периферией (no B. Jeanrenaud, 1999)



БЖТ — белая жировая ткань. ГНС — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система.

ропептидом γ (NP- γ) на уровне гипоталамуса. Обращают на себя внимание различные конечные результаты применительно к созданию запасов жира (энергии) или, наоборот, расходованию энергии в случае стимуляции симпатической нервной системы или парасимпатической, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (схема 9.5).

Первоначально существовала точка зрения, согласно которой ожирение наступает на фоне дефицита лептина. Однако в настоящее время выделены формы ожирения с нормальным и даже с по-

Схема 9.6. **Возможная роль лептина в патогенезе ожирения**



вышенным уровнем лептина. Отсюда роль лептина в патогенезе ожирения нуждается в дальнейшем изучении (схема 9.6).

По мнению ученых, *лептин*, наряду с *инсулином*, считается *гормоном ожирения*, так как соответствует следующим критериям.

1. Уровень каждого из них в плазме пропорционален содержанию жира в теле; каждый из них транспортируется в головной мозг через гематоэнцефалический барьер.
2. Рецепторы для каждого из них обнаружены в головном мозге, концентрируясь в гипоталамусе.
3. Введение в головной мозг каждого из них вызывает дозозависимое снижение поступления пищи, усиление расходования энергии и уменьшение массы тела.
4. Сокращение активности каждого из них в головном мозге вызывает увеличение поступления пищи, уменьшение расходования энергии и повышение массы тела.
5. Инсулин, с периодом полужизни в плазме 3 мин, доставляет поминутное обновление информации о процессах метаболизма через сигналы, которые пропорциональны общему объему жира тела.
6. Лептин, с периодом полужизни 45 мин, обеспечивает головной мозг более стабильной информацией о запасах жира в теле.
7. Терапевтические вмешательства, которые селективно усиливают активность инсулина и лептина в головном мозге, предположительно считают эффективными средствами для снижения массы тела.

Первоначально лептин рассматривался как сигнал насыщения, и классическая схема «доза–ответ» предполагала зависимость между уровнем лептина и подавлением желаяния приема пищи. Интересно отметить, что, спустя много лет после создания липостатической теории регуляции энергетического баланса, впервые был поставлен вопрос о возможности обратного развития ожирения путем *действия или бездействия* всего лишь одной молекулы — *лептина*.

Также нужно указать на факт разработки и создания на основе рекомбинатной технологии генно-инженерного лептина, и в литературе уже имеются публикации, подтверждающие возможность применения этого препарата в клинике.

Как мы говорили ранее, наряду с созданием запасов энергии в форме триглицеридов, жировая ткань активно секретирует целый ряд биологически активных веществ. Среди наиболее известных из них выделяют адипонектин и резистин.

Адипонектин. Интересно отметить, что одновременно, но независимо друг от друга, четыре исследовательские группы идентифицировали адипонектин как белок, экспрессированный в первую очередь на жировой ткани. Адипонектин относится к наиболее обильному генетическому продукту жировой ткани, насчитывая 0,01% от общего количества всех протеинов, с концентрацией его в плазме от 5,0 до 30 мг/мл.

На сегодняшний день активно обсуждаются следующие результаты исследований, свидетельствующие о том, что уровень адипонектина снижен при ожирении, артериальной гипертензии, нарушенной толерантности к глюкозе и СД 2. Известно также, что введение адипонектина снижает массу тела, подавляет уровень СЖК, стимулирует окисление жирных кислот в мышцах, подавляет продукцию глюкозы печенью и, наконец, потенцирует действие инсулина. В этой связи выделяют три основные биологические функции адипонектина — противоатерогенную, противовоспалительную и противодиабетическую (рис. 9.3).

Адипонектин участвует в регуляции липидного и углеводного обмена, повышает чувствительность к инсулину, участвует в регуляции потребления пищи и массы тела и защищает от хронического воспаления. Уменьшение массы тела приводит к росту уровней адипонектина, при ожирении и инсулинорезистентности наблю-



Рис. 9.3. Действие адипонектина (по M. Chandran и соавт., 2003)

дают спад его уровня. Исследования показывают, что снижение уровня адипонектина ассоциировано с инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и высоким риском развития СД 2 вне зависимости от объема жировой массы. Например, сывороточные уровни адипонектина (адипокины, секретируемые исключительно жировой тканью) положительно коррелируют с чувствительностью к инсулину у людей и грызунов. Более того, люди с высоким уровнем адипонектина имеют намного низкий риск развития СД 2.

Резистин — новый, богатый цистеином протеин с молекулярной массой 12,5 кДа, секретируемый адипоцитами.

В исследованиях было отмечено повышение уровня резистина при ожирении и инсулинорезистентности. Особый интерес представляли данные о том, что введение резистина в эксперименте вызывало развитие нарушений толерантности к глюкозе, тогда как экспрессия гена резистина активно подавлялась препаратами из группы тиазолидиндионов [Steppan C.M. et al., 2001].

Несмотря на то что преимущественно адипоциты являются источником провоспалительных цитокинов при ожирении, преадипоциты, макрофаги и стволовые клетки, расположенные в жировой ткани, могут способствовать повышению уровней этих цитокинов.

Точная причина начала воспаления жировой ткани пока не известна, однако существует несколько версий на этот счет. В состоянии положительного энергетического баланса объем жировой ткани увеличивается, чтобы вместить большие количества триглицеридов. В основном это происходит за счет ремоделирования внеклеточного матрикса и адипогенеза. Патологическое расширение жировой ткани приводит к травме адипоцитов, смерти и воспалению. В экспериментальных исследованиях было показано, что увеличение массы жировой ткани сопровождается уменьшением кровоснабжения жировой ткани, что приводит к гипоксии тканей, вызывая экспрессию, в том числе и воспалительных генов.

Чрезмерное накопление триглицеридов в адипоцитах приводит к нарушению регуляции секреции адипокинов. В первую очередь это выражается в дисбалансе между про- и противовоспалительными адипокинами. Таким образом, ожирение приводит к хроническому вялотекущему воспалению жировой ткани, которое затем переходит в общее системное воспаление с развитием всех сопутствующих ожирению заболеваний.

Данные последних исследований свидетельствуют также и об участии Т-клеток в воспалении жировой ткани при ожирении. S. Nishimura и соавт. (2009) показали, что CD8 (+)-Т-клетки инфильтрируют жировую ткань у мышей, которых кормили пищей с высоким содержанием жира, с одновременным сокращением количества CD4 (+)-хелперов и регуляторных Т-клеток.

Принято считать, что при ожирении воспалительный процесс протекает во всех метаболических клетках, в том числе адипоцитах, клетках печени и миоцитах. Исследования, проводимые на мышах и людях, показывают, что переедание может спровоцировать острый воспалительный ответ. У мужчин и женщин с ожирением по сравнению со стройными людьми жировая ткань и печень характеризуются повышенной активацией трех киназ, способных индуцировать экспрессию провоспалительных цитокинов.

Эти киназы в свою очередь воздействуют на транскрипционные программы через транскрипционные факторы активатора протеина 1 (AP-1), NF-κB и интерфероновый регуляторный фактор (IRF), включая активацию экспрессии генов воспалительных медиаторов. Качество пищи также влияет на выраженность иммунного ответа: диета, богатая фруктами и клетчаткой, вызывает менее выраженный

воспалительный ответ по сравнению с аналогичной едой по калоражу с высоким содержанием жиров. Тип потребляемых в пищу жиров также имеет значение. Например, NF-κB пути в висцеральной жировой ткани активируются через 2 ч после того, как грызунов покормили пищей, богатой насыщенными жирными кислотами.

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α). Это провоспалительный цитокин, который обладает множеством эффектов на жировую ткань, в том числе влияет на метаболизм липидов и работу инсулина. Уровень ФНО-α возрастает при ожирении и снижается с потерей массы тела. Увеличение ФНО-α стимулирует секрецию других провоспалительных цитокинов (ИЛ-6) и снижает уровень противовоспалительных цитокинов, таких как адипонектин. Опытным путем доказано что ФНО-α индуцирует апоптоз адипоцитов и способствует инсулинорезистентности путем ингибирования сигнального пути субстрата инсулинового рецептора 1. Кроме того, ФНО-α обладает способностью ингибировать адипогенез.

Интерлейкин 6 (ИЛ-6). Основным источником циркулирующего ИЛ-6 служат макрофаги, инфильтрирующие жировую ткань. ИЛ-6 играет важную роль в регуляции гомеостаза энергии во всем организме и развитии воспаления. Более того, рецептор ИЛ-6 присутствует в нескольких областях мозга, таких как гипоталамус, в котором он контролирует аппетит и потребление энергии.

Также жировая ткань выступает основным источником ИЛ-6. Причем в литературе есть данные, указывающие на то, что ожирение связано с возрастанием ИЛ-6. В равной степени это относится и к СД 2, при котором тоже обнаружен повышенный уровень ИЛ-6.

В настоящее время известна способность ИЛ-6 подавлять уровень липопротеинлипазы и, наоборот, усиливать синтез триглицеридов печенью. Также интересны данные, что преадипоциты содержат большее количество ИЛ-6, чем адипоциты. В практическом смысле важны факты о том, что глюкокортикоиды подавляют, а β-агонисты стимулируют секрецию ИЛ-6.

Система ренин-ангиотензин. Известно, что система ренин-ангиотензин вовлечена в регуляцию кровотока и АД на местном и системном уровнях.

Результаты исследований последних лет установили, что ангиотензиноген синтезируется и секретируется адипоцитами, а также конвертируется в ангиотензин 2 с помощью ангиотен-

зин-конвертирующего фермента [Schling P. et al., 1999]. Роль системы ренин-ангиотензин применительно к влиянию на жировую ткань окончательно не установлена. Ангиотензин 2 может быть вовлечен в систему контроля за ростом жировой ткани. Ангиотензин 2 стимулирует дифференциацию предшественника жировой клетки во взрослый адипоцит. Существуют данные о том, что ангиотензин 2 значительно увеличивает содержание триглицеридов, а также увеличивает скорость образования лептина в адипоцитах. Особый смысл приобретают результаты исследований, где было показано, что назначение антагониста рецептора ангиотензина 2 — лозартана приводило к уменьшению массы жира и размеров адипоцита.

Сегодня проводятся исследования, посвященные изучению вопроса, каким образом связаны продукция ангиотензина 2 адипоцитами и частота развития гипертензии при ожирении. В то же время было бы трудно доказать, что гиперпродукция ангиотензина 2 адипоцитами может иметь существенное влияние на развитие системной гипертензии. Исследования продолжаются.

Не стоит забывать и об эфферентной парасимпатической нервной системе, которая тоже участвует в регулировании массы тела: система модулирует метаболизм в печени, секрецию инсулина, и опорожнение желудка.

Обонятельные и вкусовые раздражители пищи также принимают участие в поступлении энергии. Эти стимулы представляют собой периферические сигналы, которые в свою очередь обобщаются и обрабатываются в нервной системе, высвобождая нейротрансмиттеры, модулирующие потребление пищи. Наиболее широко изученный нейротрансмиттер — серотонин. Рецепторы серотонина регулируют количество потребляемой пищи. Стимуляция рецепторов на уровне гипоталамуса уменьшает общее потребление, в первую очередь жирной пищи.

Также в регулировании потребления пищи активно участвует меланоцитостимулирующий гормон. Он синтезируется в дугообразном ядре, проникает в желудочковую систему головного мозга, взаимодействует с рецепторами головного мозга 3-го и 4-го типа и приводит к снижению аппетита и увеличению термогенеза [Kelesidis T. et al., 2010]. Его функции до сих пор изучаются, и он может стать одним из ключевых элементов в лечении ожирения.

Другая биомолекула, участвующая в модуляции потребления пищи — нейропептид Y, считается самым мощным нейромедиатором с анаболическим действием.

Кишечные пептиды также регулируют прием пищи. Пептиды, такие как холецистокинин, гастрин-высвобождающий пептид и бомбезин снижают потребление пищи. А инсулин, в свою очередь обладающий анаболическим эффектом, способствует поглощению глюкозы и накоплению липидов в тканях.

Стимулирует потребление пищи и грелин. О нем будет сказано более подробно.

Грелин представляет собой 28-аминокислотный пептид, производимый в желудке, и до сих пор единственный известный орексигенный гормон. Известно, что наряду со стимулированием секреции гормона роста введение грелина приводит к увеличению потребления пищи [Tchop M., Smilly D.L., 2000; Wren A.M. et al., 2001].

Грелин проявляет свой орексигенный эффект путем стимулирования аркуатных нейронов нейропептида γ и агути-подобного пептида (NP- γ и AgRp). Грелин иногда называют «гормоном голода». Уровень грелина повышается в состоянии голода и снижается после еды [Cummins D.E. et al., 2001]. В этой связи предполагается, что если грелин выступает как орексигенный фактор, то его с успехом можно использовать для лечения кахексии и анорексии. В частности, было показано, что острое введение грелина приводило к увеличению поглощения пищи у лиц с кахексией вследствие рака [Neavy N.M. et al., 2004], хронической почечной [Wynne K. et al., 2005] и хронической сердечной [Nagaya N. et al., 2004] недостаточности.

Интересно, отметить, что уровень грелина достоверно снижен у лиц с ожирением и, наоборот, повышен при потере массы тела [Cummins D.E. et al., 2002]. Скорее всего, низкие уровни грелина у лиц с ожирением позволяют предположить, что этот гормон не вовлечен в патогенез ожирения. Однако грелин может быть частью отрицательной обратной связи для ограничения аппетита при ожирении [Tchop M. et al., 2001]. Кроме того, антагонисты грелина могут иметь ограниченную эффективность в лечении ожирения. Так, есть публикации, свидетельствующие, что обестатин в случае его периферического или центрального введения снижал поступление пищи и массу тела [Zhang Y.V. et al., 2005]. Однако последующие ис-

следования на эту тему не подтвердили вышеуказанных результатов [Holst B. et al., 2007; Nogueiras R. et al., 2007]. Очевидно, будущие исследования позволят нам более точно определить функциональную роль обестатина-23-аминокислотного протеина, кодируемого геном грелина и связывающегося с рецептором G-протеина (93K39).

Глюкагоноподобный пептид 1. В результате экспрессии гена препроглюкагона в энтероэндокринных L-клетках ЖКТ образуется препроглюкагон. Затем после посттрансляционного отщепления образуется целый ряд пептидов, включая ГПП 1 и оксинтомодулин.

Секреция ГПП 1 L-клетками кишечника происходит после потребления питательных веществ (углеводов и жиров) и количество выделенного пептида пропорционально калорийности пищи. В исследовании, проведенном E. Näslund и P. Hellström (2007), было выявлено, что у пациентов с ожирением на фоне подкожного введения ГПП 1 перед каждым приемом пищи в течение 5 дней уменьшилось количество потребляемой пищи на 15%, что привело к потере массы тела на 0,5 кг.

Будучи мощным инкретином, наряду со стимуляцией секреции инсулина, ГПП 1 ингибирует поступление пищи [Turton M.D. et al., 1996; Holst J.J. et al., 1987].

Известно, что *n. vagus* играет важную роль, способствуя реализации аноректических эффектов ГПП 1.

Эксендин 9-39 в свою очередь считается мощным антагонистом рецепторов ГПП 1, а его введение интрацеребровентрикулярно (ICV) усиливает поступление пищи и массу тела. В связи с чем существует предположение, что ГПП 1 может играть физиологическую роль в регуляции аппетита. Не противоречат этому факты, свидетельствующие, что ГПП 1 выделяется в циркуляцию вслед за поступлением в организм пищи и прямо пропорционально количеству калорий [Ghatei M.A. et al., 1983]. В этой связи неожиданными стали результаты исследований, которые продемонстрировали, что у ГПП 1 «нокаутированных» мышей были отмечены нормальные поступление пищи и масса тела [Scrocchi L.A. et al., 1996].

Таким образом, благодаря своим аноректическим и инкретиновым эффектам ГПП 1 применяют в качестве идеального лечебного препарата для больных СД 2.

Оксинтомодулин. 37-Аминокислотный пептид, который также образуется путем посттрансляционного отщепления из моле-

кулы препроглюкагона. Однако оксинтомодулин не связывается с рецептором глюкагона и не имеет глюкагоноподобной активности. Подобно ГПП 1, оксинтомодулин выделяется вслед за поступлением пищи. Оксинтомодулин снижает поступление пищи в случае ICV или периферического введения [Dakin C.L. et al., 2004].

По данным литературы, оксинтомодулин вызывает, с одной стороны, убавление массы тела в связи с сокращением поступления пищи, с другой — усиление расходования энергии [Dakin C.L. et al., 2002]. Результаты клинических исследований показали, что острое внутривенное введение оксинтомодулина уменьшает поступление еды и вызывает снижение массы тела, наряду с ростом потребления энергии [Wynne K. et al., 2005; Cohen M.A., 2003].

Глюкозозависимый инсулинопотропный полипептид. Данный пептид тоже относится к желудочно-кишечному пептиду, участвующему в процессе насыщения, и способен индуцировать секрецию инсулина при повышенном уровне глюкозы в крови. У мышей с дефицитом рецепторов к глюкозозависимому инсулинопотропному полипептиду развивался фенотип, устойчивый к диете; это наводит на мысль, что этот пептид играет не последнюю роль в патогенезе центрального ожирения.

Пептид YY (ПУУ, или тирозин-тирозин-пептидный гормон из семейства панкреатического полипептида). ПУУ синтезируется не только L-клетками дистального отдела ЖКТ (в толстой и прямой кишке), но также присутствует в желудке, поджелудочной железе и в некоторых областях ЦНС [Erkel R.H. et al., 2004]. В условиях голодания уровень ПУУ в плазме низкий, но увеличивается в течение 15–30 мин после приема пищи.

Необходимо отметить, что пептид YY и панкреатический полипептид, выделяясь из L-клеток ЖКТ при хроническом введении, снижают поступление пищи и массу тела.

Холецистокинин. Вызывает сокращение желчного пузыря и секрецию панкреатических ферментов вслед за поступлением пищи. Известно, что холецистокинин — первый гормон ЖКТ, который оказывает влияние на поступление пищи. Так, холецистокинин, выделяемый постпрандиально, подавляет поступление пищи [Rissilef H.R. et al., 1981]. Считается, что анорексигенный эффект холецистокинина реализуется опосредованно, через рецепторы хо-

лецистокинина на блуждающем нерве с последующими сигналами в ствол головного мозга. Показано, что антагонисты холецистокинина способствуют усилению поступления пищи у человека. Однако терапевтический потенциал холецистокинина для терапии ожирения невелик в связи с быстрым развитием толерантности к анорексигенным эффектам холецистокинина [Crawley Y.N., 1983].

В настоящее время, что очень важно, выделяют шесть специализированных жировых депо: подкожное, глубокое абдоминальное, ретроорбитальное, мезотериальное, парааортальное и сальниковое. Причем уже известно, что каждое из специализированных жировых депо обладает определенными особенностями функций.

Исследования, выполненные в течение нескольких последних лет, показали, что тяжесть осложнений ожирения, таких как нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, совсем не обязательно коррелируют со степенью выраженности накопления общего жира. В то же время они связаны с распределением жира в теле пациента. Так, высокое отношение талия/бедро служит выражением наличия ожирения верхней части тела, или абдоминального ожирения. Однако необходимо отметить, что «талиа» указывает как на абдоминальное, подкожное, так и на абдоминально-висцеральное ожирение. С помощью МРТ можно решить этот вопрос величины соотношения площадей висцеральной и подкожной жировой ткани (ПВЖ/ППЖ): более 0,4 будет *свидетельствовать о висцеральном ожирении*.

Висцеральное ожирение, синдром висцерального жира, определенные с помощью МРТ, тесно связаны с наличием болезни коронарных артерий сердца. Так, по данным литературы, основанным на анализе МРТ у больных с болезнью коронарных сосудов сердца, отмечено значительное увеличение объема именно висцерального жира, наряду с дислипидемией, нарушением углеводного обмена и повышением АД.

Необходимо отметить, что половые гормоны могут играть одну из ведущих ролей, определяющих распределение жира. Висцеральное ожирение намного чаще встречается у мужчин, нежели у женщин, при отсутствии разницы в возрасте и ИМТ.

Тесная взаимосвязь обнаружена также между возрастом и висцеральным ожирением. Среди пищевых факторов высокое содержание сахара в пище также способствует прогрессирующей

нию висцерального ожирения. Генетические факторы нельзя исключить из рассмотрения, так как нередко случаи, когда признаки висцерального ожирения встречаются в пределах одной и той же семьи.

В настоящее время висцеральное ожирение рассматривается в качестве основного фактора риска развития СД 2 и ассоциированных с ожирением метаболических нарушений, к которым относятся дислипидемия, артериальная гипертензия, а также атеросклеротические процессы, обуславливающие высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Доказана положительная роль снижения массы тела, способствующего профилактике нарушений углеводного обмена, а у пациентов с СД 2 на фоне висцерального ожирения, как правило, сопровождающегося достижением хорошего гликемического контроля.

Наиболее общей гипотезой механизма взаимодействия висцерального жира с риском развития вышеперечисленных заболеваний считается повышение СЖК в портальной системе.

Известно, что висцеральный жир может быть дренирован по системе портальной вены, таким образом имея уникальный доступ к печени. Избыточная доставка СЖК в печень приводит к нарушению ее функции, вызывая гиперинсулинемию, дислипидемию и гипергликемию, обычно сопровождающих висцеральное ожирение.

Увеличение размера депо висцерального жира может способствовать усилению липолиза и повышению СЖК, что приводит к длительному взаимодействию СЖК с печеночными и внепеченочными тканями, что затем вызывает нарушения в действии инсулина (схема 9.7).

Кроме того, существуют так называемые региональные отличия в регуляции липолиза по отношению к таким гормонам, как инсулин и катехоламины. Так, антилиполитический эффект инсулина снижается, в то время как липолитический эффект катехоламинов повышается в висцеральной жировой ткани по сравнению с подкожным жиром. При висцеральном ожирении эти региональные различия еще больше нарастают, так как имеет место снижение липолиза в подкожном жире, вызванное катехоламинами и, наоборот, повышение — в висцеральном жире [Arner P., 2000]. Общая схема развития событий при участии СЖК представлена на схеме 9.8.

Схема 9.7. Рабочая гипотеза механизма развития болезней, связанных с висцеральным ожирением

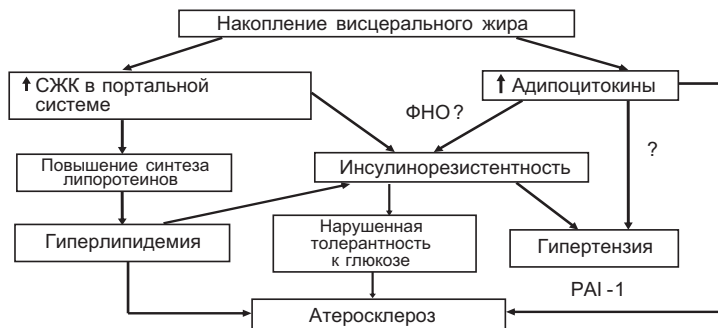
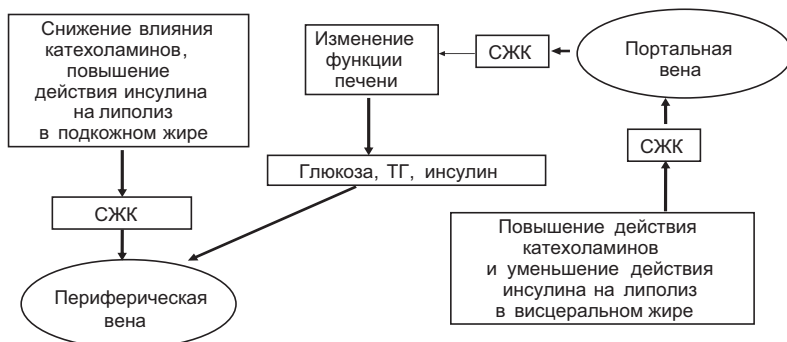


Схема 9.8. Патофизиологическая роль СЖК в мобилизации жировой ткани в случае висцерального ожирения



Механизмы вовлечения в развитие висцерального ожирения не известны. Однако можно сказать с определенной вероятностью, что в этот процесс задействован целый ряд молекулярных, клеточных и гормональных факторов:

- экспрессия рецепторов глюкокортикоидов и стероидных гормонов выше при висцеральном, нежели подкожном жире;
- повышение уровня кортизола, отмечаемое при абдоминальном ожирении, способно стимулировать накопление висцерального жира, так как глюкокортикоиды играют важную роль в дифференциации жировых клеток;

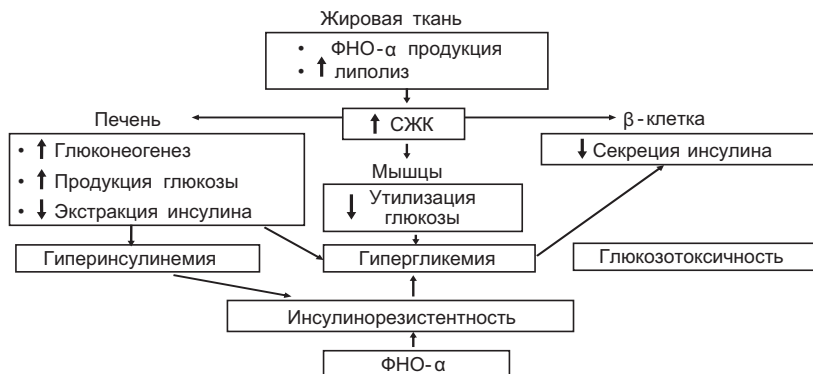
- продукция и секреция лептина (гормона, который позволяет коре головного мозга «чувствовать» жир тела) снижены больше при висцеральном, нежели при подкожном ожирении.

Аккумуляция преимущественно висцерального жира достоверно коррелирует с выраженной гиперинсулинемией, высокой частотой нарушения толерантности к глюкозе, развитием атерогенных сдвигов в плазме крови, в то время как лица с низким накоплением висцеральной жировой ткани характеризуются практически нормальным метаболизмом. Почему именно висцеральное накопление жира так опасно — до конца неясно. Однако уже установлено, что в зависимости от места расположения жировая ткань характеризуется различной липолитической активностью и метаболическими последствиями. Висцеральная жировая ткань обладает значительно более высокой базальной и индуцируемой катехоламинами липолитической активностью, в результате чего высвобождается большое количество СЖК, подвергающихся усиленному, «предпочтительному» окислению, что ведет к нарушению нормального окисления глюкозы и действия инсулина на уровне периферических тканей. Повышенный уровень СЖК снижает способность печени связывать и высвобождать инсулин, и это усиливает имеющуюся гиперинсулинемию. Способность к окислению всех липопротеидов, за исключением ЛПВП, также значительно возрастает.

Необходимо отметить, что жир верхней половины тела постоянно видоизменяется и разрушается. Значительное количество СЖК, проходя через печень, способствует формированию избытка липидов. В то же время часть СЖК влияет на распад инсулина в печени (пока не известно, каким путем). В обычных условиях более 80% инсулина, секретируемого поджелудочной железой и направленного в печень, разрушается и употребляется печенью для своих нужд и никогда не выходит за ее пределы. Однако присутствие возросшего количества СЖК в портальной системе некоторым образом влияет на печеночное разрушение инсулина, позволяя ему проникать в общий кровоток и поднимать уровень инсулина на периферии.

Несколько сообщений было сделано о том, что инсулинорезистентность при висцеральном ожирении усиливается за счет повышенного поступления СЖК. Висцеральный жир характеризуется усиленным липозом и увеличением выброса СЖК, особенно в портальную циркуляцию.

Схема 9.9. Возможная роль СЖК при сахарном диабете



Особый интерес в этом плане представляет порочный круг при приобретенном ожирении — низкая чувствительность к инсулину на уровне периферических тканей приводит к поднятию уровня инсулина в циркулирующей крови. В ответ на гиперинсулинемию усиливается аппетит, вызывающий гиперфагию, и в результате прогрессирует ожирение.

Выше представлена схема 9.9, иллюстрирующая опасность липотоксичности, связанной с повышением уровня СЖК.

Важно подчеркнуть, что в соответствии с гипотезой о «липотоксичности», хроническое поднятие уровня СЖК может иметь прямое токсическое действие на β -клетки поджелудочной железы путем увеличения скорости образования оксида азота [Unger R.H., Grundy S., 1985; Unger R.H., Zhou Y.T., 2001].

Существуют серьезные доказательства на основании экспериментальных и клинических исследований, что если мы можем предотвратить развитие ожирения или начнем лечить его на самых ранних стадиях развития, то риск развития СД 2 существенно уменьшится. Опасность возникновения СД 2 уменьшается на 50% при снижении массы тела на 5 кг, а смерть, связанная с диабетом, уменьшается на 40% [Colditz G.A. et al., 1995; Williamson D.F. et al., 1995].

С учетом всех возможных последствий ожирения, которые уже были нами перечислены, очевидно, речь должна идти об использовании новой терминологии: не просто избыточная масса тела, а *метаболическое ожирение(!)* (схема 9.10).

Схема 9.10. Роль адипоцитов в развитии метаболического ожирения (по Y.R. Sowers и соавт., 2004)

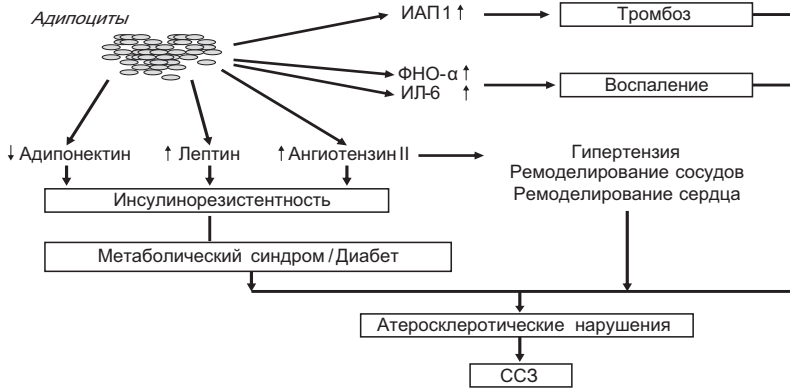
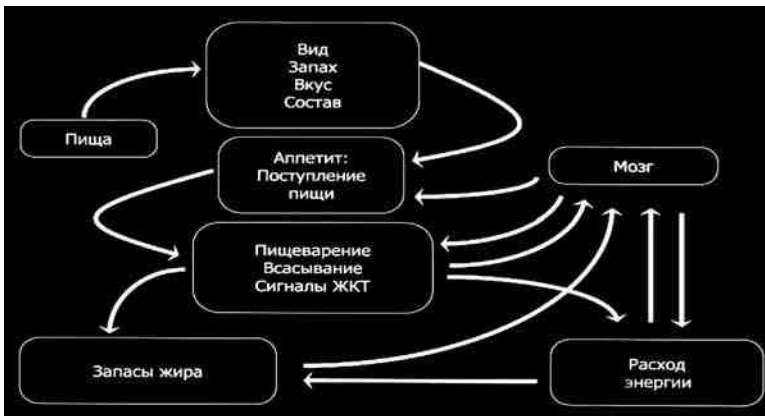


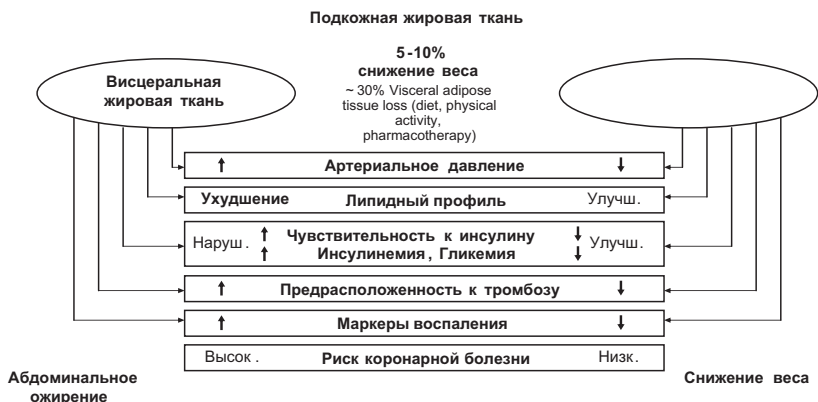
Схема 9.11. Регуляция жирового обмена



Следует особо отметить, что в настоящее время активно разрабатывается концепция так называемого метаболически здорового и метаболически нездорового ожирения. Критерии диагностики также усиленно изучаются.

Подводя итоги необходимо сказать, что регулирование объема и функции жировой ткани в организме человека представляет собой комплексную, многосигнальную, многоуровневую и многофакторную систему (схема 9.11).

Схема 9.12. Потенциальные преимущества от умеренной (5–10%) потери массы тела (no J.P. Despres, 2001)



В то же время потенциальные преимущества даже от умеренной потери массы тела очевидны (схема 9.12).

9.5. Лечение ожирения

Важно учитывать, что лечение ожирения, так же как и терапия СД 2, должно быть пожизненным. Причем большое значение в достижении положительных результатов имеет пропаганда здорового образа жизни. Также участие междисциплинарной команды (эндокринолог, диетолог, психолог, инструктор по физической культуре и т.д.) считается оправданным и чрезвычайно необходимым.

Терапевтические цели у лиц с ожирением необходимо формулировать следующим образом:

- 1) снижение массы тела и поддержание достигнутого результата;
- 2) коррекция факторов сердечно-сосудистого риска;
- 3) здоровый образ жизни;
- 4) высокое качество жизни.

Согласно рекомендациям ВОЗ, людям с ожирением рекомендуется в качестве первоначальной цели снизить массу тела на 10% с помощью диеты и увеличения физической активности. Изменение образа жизни считается основой лечения людей с избыточной массой тела и ожирением.

Модификация образа жизни. В целом изменение образа жизни включает в себя диету и физические упражнения. Задача врача: установить реальные целевые показатели массы тела.

Первым разумным этапом считается объяснение пациенту, что он должен стремиться к потере массы тела в рамках 0,5–1 кг/нед. Избавиться от лишних килограммов можно при соблюдении диеты с потреблением 1000–1500 ккал/сут. Все люди с избыточной массой тела худеют при сокращении суточного калоража. Причем, как правило, скорость потери лишних килограммов по этой схеме постепенно уменьшается через 6 мес., после чего наступает плато.

Второй важный этап снижения массы тела — поддержание достигнутого веса, и эта стадия порой вызывает большие затруднения, нежели первая. Для лечения тяжелого ожирения могут быть использованы и очень низкокалорийные диеты, содержащие менее 800 ккал/сут. Причем снижать массу тела с помощью таких диет можно только под постоянным наблюдением врачей.

Физические упражнения относятся к неотъемлемой части здорового образа жизни. Регулярные физические упражнения снижают риск развития ишемической болезни сердца, сахарного диабета, ожирения, рака толстой кишки и остеопороза. При артериальной гипертонии физические упражнения могут привести к снижению на 10 мм рт. ст. систолического и 8 мм диастолического АД. Также физические упражнения увеличивают концентрацию ЛПВП и снижают ЛПНП, тем самым уменьшая риск атеросклероза. Наиболее плодотворными считаются такие упражнения, которые не требуют специальных условий и могут быть включены в повседневную активность, например ходьба на работу.

Влияние модификации образа жизни на здоровье особенно ярко было продемонстрировано данными двух исследований (Программа профилактики диабета/*Diabetes Prevention Program — DPP* и финское исследование по профилактике диабета/*Finnish Diabetes Prevention Study — DPS*): снижение риска развития СД 2 на 58% в результате модификации образа жизни по сравнению с плацебо.

Исследования, рассмотренные выше, послужили поводом для начала нового поиска под названием «Действия для здоровья при сахарном диабете»/*Action for Health in Diabetes Look (AHEAD)* — первого проспективного рандомизированного исследования, в котором было изучено влияние снижения массы тела в сочетании

с увеличением физической активности, а также зафиксировано уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, в том числе острого инфаркта миокарда и инсульта.

В исследование были включены 5145 человек с СД 2, рандомизированные в две группы: 1) интенсивной модификации образа жизни по образцу DPP; 2) диабетической поддержки и терапевтического обучения. Через 1 год участники первой группы похудели в среднем на 8,6% от первоначальных показателей по сравнению с 0,7% во второй группе ($p < 0,001$) [Ryan D.H. et al., 2003]. Спустя 4 года пациенты в группе интенсивной модификации образа жизни удерживали потерю массы тела в 4,7% по сравнению с 1,0% в группе диабетической поддержки и терапевтического обучения. Кроме того, в группе интенсивной модификации образа жизни наблюдалось значительное улучшение физической формы, уровней гликированного гемоглобина, холестерина ЛВПВ и систолического АД.

Если с помощью модификации образа жизни не удастся добиться результата, то для людей с ИМТ > 30 , а также для лиц с ИМТ > 27 кг/м² должна быть рассмотрена возможность фармакотерапии.

Фармакотерапия ожирения. В настоящее время в нашей стране существуют два препарата, разрешенные для клинического применения в качестве лекарственного средства, — орлистат (Ксеникал) и сибутрамин (Редуксин). Интересно отметить, что Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов/Food and Drug Administration (FDA, США) разрешены для использования в клинике также только эти два препарата.

Орлистат — ингибитор панкреатических липаз, предотвращающий гидролиз и всасывание примерно 30% жиров, содержащихся в пище. Орлистат (Ксеникал) — ингибитор желудочных и панкреатических липаз, уменьшающий всасывание жиров в кишечнике.

Пациенты, принимающие этот препарат, обязательно должны придерживаться комплексного лечения, включающего модификацию образа жизни и диету. Орлистат относится к дорогостоящему препарату, который используется только для мотивированных пациентов (потерявших более 2,5 кг в предыдущем месяце и имеющих ИМТ > 30). Это лекарство назначается в дозе 120 мг и принимается 3 раза в день во время приема пищи.

Метаанализ, включивший 16 исследований с 10 тыс. участников, которые принимали орлистат или плацебо в течение как ми-

нимум 1 года, сообщает о потере массы тела в среднем на 2,9 кг по сравнению с плацебо [Kelley D.E. et al., 2004]. В связи с основным механизмом действия препарат может оказывать ряд побочных эффектов на ЖКТ, в том числе вызывать боли в животе, вздутие живота, метеоризм, стеаторею и диарею. Выраженность этих побочных эффектов уменьшают с помощью ограничения жиров в суточном рационе до 15 г/сут. Таким образом, усиливается приверженность к диете со сниженным содержанием жира. Важно отметить, что после 4 лет лечения олистатом в исследовании, посвященном профилактике диабета, не было зафиксировано никаких серьезных побочных эффектов.

Сибутрамин — это селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, препарат центрального действия для снижения объема потребляемой пищи. Препарат назначают 1 раз в день (обычно утром) в дозе 10 мг или 15 мг.

В метаанализе, включившем 7 исследований с 2838 участниками, получавшими сибутрамин в течение как минимум 1 года, средняя потеря массы тела по сравнению с плацебо составила 4,2 кг. Наибольшее избавление от лишних килограммов наблюдалась в сочетании с модификацией образа жизни [Hung Y.J. et al., 2005]. Среди самых часто встречаемых побочных эффектов отмечали повышение АД и ЧСС, запоры, сухость во рту и бессонницу. В данных случаях у пациентов, получающих сибутрамин, необходимо регулярно контролировать АД и ЧСС.

Опасения по поводу безвредности сибутрамина возникли в результате исследования «Влияние сибутрамина на сердечно-сосудистую систему»/ *Sibutramine Cardiovascular OUTcomes* (SCOUT), посвященного оценке безопасности применения данного препарата у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД 2 [James W.P. et al., 2010]. В группе сибутрамина был зафиксирован более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с плацебо (11,4 против 10,0%), но при этом следует учитывать, что повышение риска наблюдалось у лиц с ССЗ в анамнезе. Поэтому необходимо помнить, что сибутрамин противопоказан людям с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе (ишемической болезни сердца, инсультом, транзиторной ишемической атакой), аритмиями, застойной сердечной недостаточностью, заболеваниями периферических сосудов и неконтролируемой артериальной гипер-

тензией. Сибутрамин был отозван с европейского рынка в январе 2010 г., однако продолжает использоваться в США и России.

В мае 2013 г. были подведены итоги Всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы мониторинга безопасности применения препарата Редуксин (сибутрамин + + микрокристаллическая целлюлоза) для снижения массы тела и сохранения достигнутого уменьшения ее при 6-месячном курсе медикаментозной терапии больных с алиментарным ожирением в рутинной клинической практике («Весна»), которая проводилась при поддержке компании «Промомед».

Мультицентровая фармакоэпидемиологическая программа «Весна» проходила в условиях повседневной отечественной медицинской практики лечения ожирения, т.е. применялись только рутинные методы обследования пациентов. Препарат Редуксин назначался строго в соответствии с инструкцией.

В программе приняли участие 1520 врачей различных специальностей: эндокринологи, терапевты, гастроэнтерологи, гинекологи, неврологи и кардиологи из 52 городов России от южных регионов до Сибири.

В программе «Весна» были поставлены следующие цели:

- эффективность препарата Редуксин, которая оценивалась по динамике ИМТ, антропометрических показателей (масса тела; окружность талии) и пищевого поведения;
- мониторинг безопасности 6-месячного применения Редуксина в рутинной клинической практике, а также оценка влияния 6-месячной терапии Редуксином на состояние здоровья и качество жизни пациентов, получавших сибутрамин в ходе первичных и повторных курсов медикаментозной терапии алиментарного ожирения.

В наблюдательную программу были включены мужчины и женщины от 18 до 60 лет с диагнозом «алиментарное ожирение» как принимавшие, так и не использовавшие ранее сибутрамин. Некоторые из них ранее получали другие виды терапии по поводу ожирения или процедуры, направленные на снижение массы тела. Требовалось получение письменного информированного согласия больного на предоставление персональных данных.

В программу не входили следующие категории пациентов:

- 1) имевшие противопоказания и ограничения к лечению Редук-

- сином согласно инструкции по медицинскому применению препарата;
- 2) участвовавшие в других клинических исследованиях лекарственных препаратов за 30 дней до включения в программу «Весна»;
 - 3) неспособные выполнять рутинные визиты к врачу в течение 6 мес.;
 - 4) использовавшие препараты, содержащие сибутрамин более 6 мес. перед введением в программу; 5) с плохой переносимостью сибутрамина в суточной дозе 10 мг или принимавшие более 15 мг/сут сибутрамина в анамнезе.

Препарат применялся согласно инструкции в суточной дозе 10–15 мг.

За год в программу «Весна» было включено 34 719 пациентов из 52 городов России. Наибольшее количество пациентов (43%) проживали в Москве и Московской области. Все пациенты соответствовали критериям включения. Женщин было 56,9% (18 679), мужчин — 43,1% (14 149). Средний возраст пациентов $40,17 \pm 11,4$ лет.

Исходные характеристики популяции наблюдения: ИМТ $34,60 \pm 4,76$ (25,00–64,81), масса тела $95,79 \pm 14,88$ кг (60,00–210,00 кг), окружность талии $103,83 \pm 14,43$ см (60,00–190,00 см).

Среди пациентов, принимавших участие в программе, 28,6% имели сопутствующие заболевания: контролируемая артериальная гипертензия — 8,6%; другие сердечно-сосудистые заболевания — 1,1%; сахарный диабет — 11,4%, заболевания ЖКТ — 6,1%. Сопутствующих заболеваний не отмечалось вообще, поэтому не было зарегистрировано у 71,4% пациентов.

Приверженность наблюдению и лечению по программе «Весна» составила 90,7% из числа всех пациентов. Общая длительность приема препарата Редуксин для одного пациента составляла около 6 мес.

Динамика ИМТ, окружности талии, массы тела, пищевого поведения. До начала лечения преобладала группа с ИМТ 30–34,9 — (47,0%), после 6 мес. терапии препаратом Редуксин наиболее многочисленной отметили группу с ИМТ 25–29,9 (48%) (рис. 9.4).

Уменьшение окружности талии составило 10,4%, снижение массы тела — 14,3%.

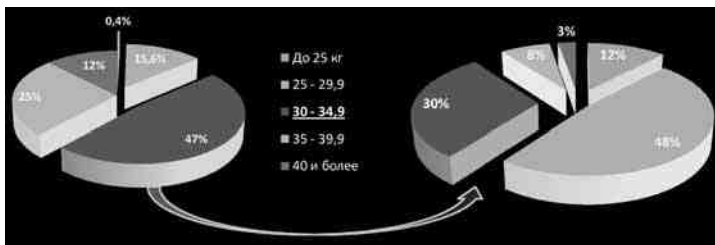


Рис. 9.4. Структура распределения ИМТ среди пациентов до лечения и после 6 мес. терапии

Таблица 9.5

Динамика пищевого поведения

Критерий	До начала участия в наблюдательной программе, %	После 6-месячной терапии препаратом Редуксин, %
Нет чувства голода (параметр расценивать как <i>испытывают контролируемое чувство голода</i>)	5	77
Испытывают чувство голода несколько раз в день	53	22
Испытывают чувство голода постоянно	42	1

При условном делении всех пациентов на группы по пищевому поведению, наблюдающихся у врача в течение программы, зарегистрировано значительное изменение численности каждой группы (табл. 9.5).

Динамика изменения дозы препарата Редуксин. Во время проведения наблюдательной программы начальной дозой для 89,7% наблюдавшихся пациентов была доза 10 мг, количество больных, которые нуждались в повышении дозы с 10 мг на 15 мг в ходе 6-месячной терапии, составило 71,4% (21 269).

Начальную дозу 15 мг использовали у 2533 (7,7%) пациентов. Количество наблюдавшихся, применявших пониженную дозу с 15 мг до 10 мг, составило 3% (920).

Количество пациентов, которым подобранная изначально доза не нуждалась в последующей коррекции, было 6643 (22,3%).

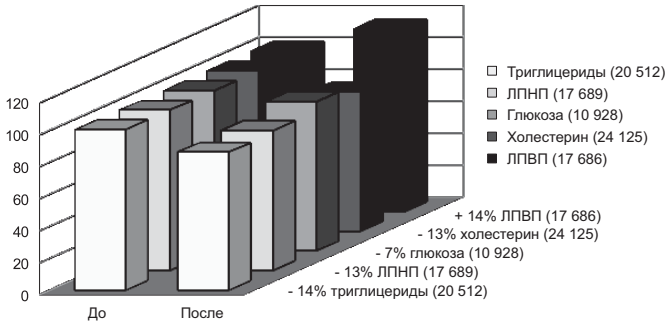


Рис. 9.5. Лабораторные показатели до и после приема препарата Редуксин

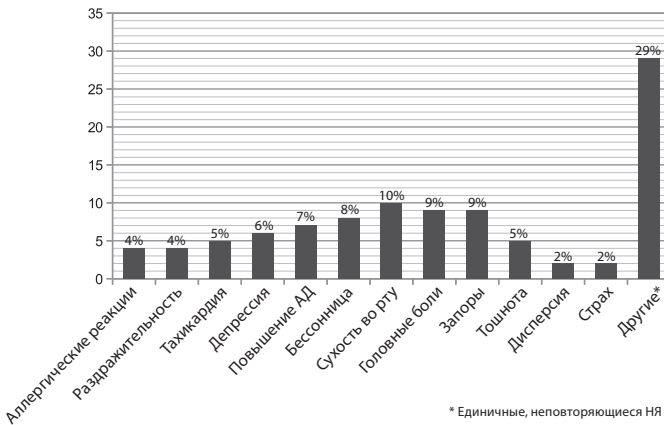


Рис. 9.6. Слабовыраженные побочные явления от препарата Редуксина

Оценка влияния на лабораторные показатели препарата Редуксин. Имелось благоприятное изменение показателей липидограммы, увеличение антиатерогенных ЛПВП на 14%, снижение триглицеридов на 14% и ЛПНП и общего холестерина на 13% (рис. 9.5).

Безопасность препарата Редуксин. При оценке динамики показателей сердечно-сосудистой деятельности (АД и ЧСС) было зарегистрировано снижение в среднем следующих показателей: систолического АД — на 3,78 мм рт. ст., диастолического АД — на 2,75 мм рт. ст., ЧСС — на 3 уд./мин.

Общее количество пациентов, имевших нежелательные проявления, составило 921 человек (2,8%). Серьезных побочных эффектов

обнаружено не было. К наиболее возникаемым нежелательным явлениям отнесли единичные неповторяющиеся (29%). Среди более частых побочных эффектов были жалобы на сухость во рту (у 10% пациентов), запоры (у 9% человек), головная боль (у 9% больных), нарушения сна (у 8% наблюдаемых) (рис. 9.6). Как правило, эти проявления выражались в слабой степени и уменьшались по мере продолжения приема препарата. У подавляющего большинства больных не потребовалось отмены препарата из-за побочных эффектов.

Досрочно завершили участие в программе 281 пациент по различным причинам: нежелательные явления — 0,83%; недостаточная эффективность — 0,21%; отказ от лечения по другим причинам, например, из-за высокой стоимости препарата, — 0,02%; планируемая беременность — 0,08%.

Наблюдательная программа «Весна» во многом содействовала внедрению практики рациональной терапии лекарственными препаратами, содержащими сибутрамин, в России. Контроль обоснованности назначения препарата врачами, необходимость систематической оценки состояния пациента в процессе лечения способствовало профилактике целого ряда осложнений фармакотерапии ожирения (злоупотребление препаратом, необоснованное назначение и др.). Программа стала первым серьезным шагом по управлению и профилактике рисков применения лекарственных препаратов для лечения ожирения и избыточной массы тела. Обучение и постоянный контакт со специалистами здравоохранения, активный мониторинг безопасности, пострегистрационные исследования считаются неотъемлемыми требованиями вывода на рынок новых лекарственных средств в России, США и Европе.

Принципиально важно отметить, что ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ начал широкомасштабную всероссийскую наблюдательную неинтервенционную Программу мониторинга безопасности применения препарата Редуксин (сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза) для снижения массы тела при терапии больных с алиментарным ожирением в клинической практике («ПримаВера»). Цель программы — мониторинг эффективности и безопасности терапии Редуксином, а также содействие внедрению рациональных подходов терапии ожирения.

Таким образом, создается прекрасная практика преемственности или эстафетности в проведении программ по профилак-

тике и управлению рисками терапии препаратами сибутрамина. Важным компонентом программы «ПримаВера» стал образовательный модуль, нацеленный на формирование навыков обоснованного назначения лекарственных препаратов для лечения ожирения, а также эффективного контроля состояния пациентов, получающих данную терапию. Проведение подобных программ с последующим распространением практики лечения ожирения позволит улучшить качество жизни больных с избыточной массой тела и ожирением.

Мы рассмотрели лишь некоторые аспекты, связанные с эпидемией нашего времени, — ожирением. Необходимо отметить, что, с одной стороны, жировая ткань играет важную физиологическую роль в организме человека. С другой стороны, ожирение, действительно, крайне опасное для здоровья состояние, требующее медицинского вмешательства и постоянного контроля, так как сопряжено с развитием целого ряда заболеваний. Вне всякого сомнения, только объединение усилий ученых самых различных специальностей, интенсификация исследований, связанных в первую очередь с окончательным определением роли и места жировой ткани в организме человека, позволят разрабатывать адекватные меры лечения и профилактики этого комплексного заболевания.

«Ожирение — бомба замедленного действия, которую следует обезвредить» [Bray G.A., 1998].

Литература

Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. — М., 2012. — С. 14–39.

Aaron K. Outsmarting diabetes // Cornell Engineering Magazine [electronic resource]. — 2003. FALL [accessed 2005 Apr 20]. URL: http://eng-2k-web.engineering.cornell.edu/engrMagazine/magazine.cfm?issue=FALL2003&page_number=1§ion=feature4.

Arner P. Hunting for human obesity genes? Look in the adipose tissue! // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2000. — V. 24 (4). — P. 57–62.

Banak H.R., Kaufman J.S. The obesity paradox explained // Epidemiology. — 2013. — V. 24 (3). — P. 461–462.

Bartness T.J., Bamshad M. Innervation of mammalian white adipose tissue: implications for the regulation of total body fat // Amer. J. Physiol. — 1998. — V. 275 (5 Pt. 2). — P. 1399–1411.

Boström P., Wu J., Jedrychowsky M.P. et al. A PHCI- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis // Nature. — 2012. — V. 481. — P. 463–468.

Bouillon R. The future of endocrinology and the endocrinologist of the future // Horm. Res. — 2001. — V. 56 (Suppl. 1). — P. 98–105. DOI:10.1159/000048144.

Boyle J.P., Thompson T.Y., Gregg E.W. et al. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence // Popul. Health Metr. — 2010. — V. 8. — P. 29.

Bray G.A., Popkin B.M. Dietary fat intake does affect obesity! // Amer. J. Clin. Nutr. — 1998. — V. 68 (6). — P. 1157–1173.

Chandran M., Phillips S.A., Ciaraldi T. et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? // Diabet. Care. — 2003. — V. 26 (8). — P. 2442–2450.

Chehab F.F., Lim M.E., Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin // Nat. Genet. — 1996. — V. 12 (3). — P. 318–320.

Cioffi J.A. et al. Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction // Nature Med. — 1996. — V. 2. — P. 585–589.

Cohen M.A., Ellis S.M., Le Roux C.W. et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — V. 88 (10). — P. 4696–4701.

Colditz G.A., Willett W.C., Rotnitzky A. et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women // Ann. Intern. Med. — 1995. — V. 1 (7). — P. 481–486.

Crawley J.N., Beinfeld M.C. Rapid development of tolerance to the behavioural actions of cholecystokinin // Nature. — 1983. — V. 21 (302). — P. 703–706.

Cummings D.E., Overduin J. Gastrointestinal regulation on food intake // J. Clin. Invest. — 2007. — V. 117. — P. 12–23.

Cummings D.E., Purnell J.Q., Frayo R.S. et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans // Diabetes. — 2001. — V. 50 (8). — P. 1714–1719.

Cummings D.E., Weigle D.S., Frayo R.S. et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery // New Engl. J. Med. — 2002. — V. 23 (21). — P. 1623–1630.

Dakin C.L., Small C.J., Batterham R.L. et al. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats // Endocrinology. — 2004. — V. 145 (6). — P. 2687–2695.

Dakin C.L., Small C.J., Park A.J. et al. Repeated ICV administration of oxyntomodulin causes a greater reduction in body weight gain than in pair-fed rats // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2002. — V. 283 (6). — P. 1173–1177.

DeFronzo R.A. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes*. — 2009. — V. 58 (4). — P. 773–795. doi: 10.2337/db09-9028.

DeFronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture // *Diabetologia*. — 2010. — V. 53 (7). — P. 1270–1287.

Desai T.A., Hansford D.J., Ferrari M. Micromachined interfaces: new approaches in cell immunoisolation and biomolecular separation // *Biomol. Eng.* — 2000. — V. 17 (1). — P. 23–36.

Després J.P., Lemieux I., Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients // *B.M.J.* — 2001. — V. 24 (7288). — P. 716–720.

Erkel R.H., York D.A., Rossner S. et al. VII Prevention Conference Obesity, a World Wide Epidemic Related to Heart Disease and Stroke. Executive Summary // *Circulation*. — 2004. — V. 110. — P. 2968–2975.

Flegal K.M., Carroll M.D., Kit B.K. et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults 1999–2010 // *J.A.M.A.* — 2012. — V. 307 (5). — P. 491–497.

Freitas Jr. R.A. Exploratory Design in Medical Nanotechnology: A Mechanical Artificial Red Cell // *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Immobil. Biotech.* — 1998. — № 26. — P. 411–430.

Ghatei M.A., Uttenthal L.O., Christofides N.D. et al. Molecular forms of human enteroglucagon in tissue and plasma: plasma responses to nutrient stimuli in health and in disorders of the upper gastrointestinal tract // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1983. — V. 57 (3). — P. 488–495.

González J.E., Aguilar C.M.J., García G.C.J. et al. Influence of family environment of the development of obesity and overweight in a population of school children in Granada (Spain) // *Nutr. Hosp.* — 2012. — V. 27 (1). — P. 177–184.

Hainer V., Aldhoon-Hainerova I. Obesity paradox does exist // *Diabet. Care*. — 2013. — V. 36 (Suppl. 2). — P. 276–281.

Hammond R.A., Levin R. The economic impact of obesity in the United States. *Diabetes, Metabolism and Obesity // Targets and Therapy*. — 2010. — V. 3. — P. 285–295.

Haugen F., Norheim F., Lian H. et al. IL-7 is expressed and secreted by human skeletal muscle cells // *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2010. — V. 298 (4). — C807–C816. DOI: 10.1152/ajpcell.00094.2009. Epub 2010 Jan 20.

Hauner H. The impact of pharmacotherapy on weight management in type 2 diabetes // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1999. — V. 23 (7). — P. 12–17.

Hauner H., Entenmann G., Wabitsch M. et al. Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium // *J. Clin. Invest.* — 1989. — V. 84 (5). — P. 1663–1670.

Holst B., Egerod K.L., Schild E. et al. GPR39 signaling is stimulated by zinc ions but not by obestatin // *Endocrinology*. — 2007. — V. 148 (1). — P. 13–20.

Holst J.J., Orskov C., Nielsen O.V. et al. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut // *FEBS Lett.* — 1987. — V. 26 (2). — P. 169–174.

Hung Y.J., Chen Y.C., Pei D. et al. Sibutramine improves insulin sensitivity without alteration of serum adiponectin in obese subjects with Type 2 diabetes // *Diab. Med.* — 2005. — V. 22 (8). — P. 1024–1030.

James W.P., Caterson I.D., Coutinho W. et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects // *New Engl. J. Med.* — 2010. — V. 2 (10). — P. 905–917.

Jeanrenaud B., Cusin I., Rohner-Jeanrenaud F. From Claude Bernard to the regulatory system between the hypothalamus and the periphery: implications for homeostasis of body weight and obesity // *C R Seances Soc. Biol. Fil.* — 1998. — V. 192 (5). — P. 829–841.

Jones S.A., Horiuchi S., Topley N. et al. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease // *J. FASEB.* — 2001. — V. 15. — P. 43–58.

Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabet. Care.* — 2012. — V. 35 (6). — P. 1364–1479.

Ishibashi J., Seale P. Medicine. Beige can be slimming // *Science.* — 2010. — V. 328. — P. 1113–1114.

Kalupahana N.S., Claycombe K.J., Moustaid-Moussa N. (n-3) Fatty Acids Alleviate Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance: Mechanistic Insights // *Adv. Nutr.* — 2011. — V. 2 (4). — P. 304–316.

Kelesidis T., Kelesidis I., Chou S. et al. Narrative Review: The Role of Leptin in Human Physiology: Emerging Clinical Applications // *Ann. Inter. Med.* — 2010. — V. 152. — P. 93–100.

Kelley D.E., Kuller L.H., McKolanis T.M. et al. Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes // *Diabet. Care.* — 2004. — V. 27 (1). — P. 33–40.

Kuehnen P., Laubner K., Raile K. et al. Protein phosphatase 1 (PP-1)-dependent inhibition of insulin secretion by leptin in INS-1 pancreatic β -cells and human pancreatic islets // *Endocrinology*. — 2011. — V. 152. — P. 1800–1808.

Landsberg L. Obesity and hypertension: experimental data // *J. Hypertens. Suppl.* — 1992. — V. 10 (7). — P. 195–201.

Lean M.E. Obesity: burdens of illness and strategies for prevention or management // *Drugs Today (Barc.)*. — 2000. — V. 36 (11). — P. 773–784.

Lidell M.E., Betz M.J. Brown adipose tissue and its therapeutic potential // J. Intern. Med. — 2014. — V. 276 (4). — P. 364–377. DOI: 10.1111/joim.12255. Epub 2014 Apr 28.

Martino J.L., Stapleton R.D., Wang M. et al. Extreme obesity and outcomes in critically ill patients // Chest. — 2011. — V. 140. — P. 1198–1206.

Meier J.J., Bonadonna R. Role of reduced β -cell mass versus impaired β -cell function in the pathogenesis of type 2 diabetes // Diabet. Care. — 2013. — V. 36 (Suppl. 2). — S113–S119. DOI: 10.2337/dcS13-2008PMCID: PMC3920783. Published online 2013 Jul 17.

Meigs J.B., Wilson P.W., Fox C.S. et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — V. 91 (8). — P. 2906–2912. Epub 2006 May 30.

Nagaya N., Moriya J., Yasumura Y. et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure // Circulation. — 2004. — V. 14 (24). — P. 3674–3679.

Näslund E., Hellström P.M. Appetite signaling: from gut peptides and enteric nerves to brain // Physiol. Behav. — 2007. — V. 10 (1–2). — P. 256–262.

Nevay N.M., Bloom S.R. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus // Clinical. Endocrinology. — 2004. — V. 60 (2). — P. 153–160–164.

Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity // Nat. Med. — 2009. — V. 15 (8). — P. 914–920.

Nogueiras R., Pfluger P., Tovar S. et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents // Endocrinology. — 2007. — V. 148 (1). — P. 21–26.

Pedersen B.K. Muscles and their myokines // J. Exper. Biol. — 2011. — V. 214. — P. 337–346. DOI:10.1242/jeb.048074.

Pirro M. et al. Plasma free fatty acid levels and the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study Atherosclerosis // Atherosclerosis. — 2002. — V. 160 (2). — P. 377–384.

Radwant M.A., Aboul-Enein H.Y. The effect of oral absorption enhancers on the in vivo performance of insulin-loaded polyethylcyanoacrylate nanospheres in diabetic rats // J. Microencapsul [electronic resource]. — 2002 [accessed 2005 Apr 2]. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11837977&query_hl=3&itool=pubmed_docsum.

Rissetti L., Massillon D., Barzilai N. et al. Short-term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action // J. Biol. Chem. — 1997. — V. 272. — P. 27758–27763.

Robertson R.P. Beta-cell deterioration during diabetes: what's in the gun? // Trend. Endocrinol. Metab. — 2009. — V. 20 (8). — P. 388–393. DOI: 10.1016/j.tem.2009.05.004. Epub 2009 Sep 11.

Romero-Coraal A., Monitori V.M., Somers V.K. et al. Association of body-weight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies // *Lancet*. — 2006. — V. 368. — P. 666–678.

Ryan D.H., Espeland M.A., Foster G.D. et al. Look AHEAD (Action for Health in Diabetes): design and methods for a clinical trial of weight loss for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes // *Control. Clin. Trials*. — 2003. — V. 24 (5). — P. 610–628.

Scarpulla R.C., Vega R.B., Kelly D.P. Transcription integration of mitochondrial biogenesis // *Trends Endocrinol. Meta*. — 2012. — V. 23. — P. 459–466.

Schling P., Mallow H., Trindl A., Löffler G. Evidence for a local renin angiotensin system in primary cultured human preadipocytes // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. — 1999. — V. 23 (4). — P. 336–341.

Scrocchi L.A., Brown T.J., McClusky N. et al. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene // *Nat. Med*. — 1996. — V. 2 (11). — P. 1254–1258.

Seale P., Contro H.M., Estall J. et al. Prdm 16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice // *J. Clin. Invest*. — 2011. — V. 121. — P. 96–105.

Sharma S., Mells J.E., Fu P.P. et al. GLP-1 analogs reduce hepatocyte steatosis and improve survival by enhancing the unfolded protein response and promoting macroautophagy // *PLoS ONE*. — 2011. — V. 6 (9). — P. e25269.

Sowers J.R. Insulin resistance and hypertension // *Amer. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*. — 2004. — V. 286 (5). — P. 1597–1602.

Sierra M.R. Biological action of leptin as an angiogenic factor // *Science*. — 1998. — V. 281. — P. 1683–1686.

Spigelman B.M. Banting lecture 2012. Regulation of Adipogenesis: Toward New Therapeutics for Metabolic Disease // *Diabetes*. — 2013. — V. 62. — P. 1774–1782.

Starling E. Croonian lecture: On the chemical correlation of the functions of the body // *Lancet*. — 1905. — V. 2. — P. 339–341.

Stefan N., Häring H.U. The role of hepatokines in metabolism // *Nat. Rev. Endocrinol*. 2013. — V. 9 (3). — P. 144–152. DOI: 10.1038/nrendo.2012.258. Epub 2013 Jan 22.

Steppan C.M., Bailey S.T., Bhat S. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes // *Nature*. — 2001. — V. 409. — P. 307–312.

Stock M.J. Endocrine functions of adipose tissue: view from the chair // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. — 2000. — V. 24 (4). — P. 45–46.

Sturm R. Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986–2000 // *Arch. Intern. Med*. — 2003. — V. 163 (18). — P. 2146–2148.

Stützer I., Esterházy D., Stoffel M. The pancreatic beta cell surface proteome // *Diabetol.* — 2012. — V. 55 (7). — P. 1877–1889. DOI: 10.1007/s00125-012-2531-3PMCID: PMC3369137. Published online 2012 Mar 31.

Suzuki Y., Tanihara M., Nishimura Y. et al. A new drug delivery system with controlled release of antibiotic only in the presence of infection // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1998. — V. 42. — P. 112–116.

Trayhurn P. The biology of obesity // *Proc. Nutr. Soc.* — 2005. — V. 64 (1). — P. 31–38.

Trayhurn P., Beattie J.H. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ // *Proc. Nutr. Soc.* — 2001. — V. 60 (3). — P. 329–339.

Tschöp M., Smiley D.L., Heiman M.L. Ghrelin induces adiposity in rodents // *Nature.* — 2000. — V. 407 (6806). — P. 908–913.

Turton M.D., O'Shea D., Gunn I. et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding // *Nature.* — 1996. — V. 4 (379). — P. 69–72.

Unger R.H., Grundy S. Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes // *Diabetologia.* — 1985. — V. 28 (3). — P. 119–121.

Unger R.H., Zhou Y.T. Lipotoxicity of beta-cells in obesity and in other causes of fatty acid spillover // *Diabetes.* — 2001. — V. 50 (1). — P. 118–121.

Van Marken Lichtenbelt W.D., Vanhommelring J.W., Smulders N.M. et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men // *New Engl. J. Med.* — 2009. — V. 360. — P. 1500–1508.

Williamson D.F., Pamuk E., Thun M. et al. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40–64 years // *Amer. J. Epidemiol.* — 1995. — V. 15 (12). — P. 1128–1141.

Wren A.M., Seal L.J., Cohen M.A. et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — V. 86 (12). — P. 59–92.

Wynne K., Giannitsopoulou K., Small C.J. et al. Subcutaneous ghrelin enhances acute food intake in malnourished patients who receive maintenance peritoneal dialysis: a randomized, placebo-controlled trial // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 2005. — V. 16 (7). — P. 2111–2118.

Wynne K., Stanley S., McGowan B. et al. Appetite control // *J. Endocrinol.* — 2005. — V. 184 (2). — P. 291–318.

Zamora E., Lupon J., de Antonio M. et al. The obesity paradox in heart failure: Is etiology a key factor? // *Int. J. Cardiol.* — 2013. — V. 166. — P. 601–605.

Zhang J.V., Ren P.G., Avsian-Kretchmer O. et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake // *Science.* — 2005. — V. 11 (5750). — P. 996–999.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Т.Ю. Демидова

10.1. Современное представление о метаболическом синдроме

Метаболический синдром — это комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового метаболизма, системной гемодинамики, обусловленный нарушением регуляции различных генов, влиянием внешнесредовых факторов и ассоциированный с высокой сердечно-сосудистой смертностью. Пациенты с метаболическим синдромом характеризуются высоким риском развития сердечно-сосудистых, неврологических, иммунных, почечных и эндокринных заболеваний, в том числе и СД 2, что определяет огромный научный и практический интерес к этой проблеме во всем мире. По данным ряда исследований, этот риск количественно определяется, как более чем 4-кратное повышение опасности развития СД 2 и одновременное 30% увеличение опасности развития сердечно-сосудистых заболеваний, что сопряжено с максимально высокой смертностью, превосходящей инфекционные заболевания, травмы и болезни, связанные с курением.

По данным ВОЗ и различных ассоциаций, занимающихся изучением этого симптомокомплекса, распространенность метаболического синдрома в мире сильно варьирует и может в среднем составлять от 14 до 24%. Данные о распространенности метаболического синдрома существенно разнятся, в зависимости от выбранных критериев определения метаболического синдрома,

менявшихся на протяжении ряда лет, этнических различий исследуемых популяций, а также пола и возраста субъектов исследования. Так, согласно данным исследования IN-TERHEART, проводившегося в 52 странах мира, уровень распространенности метаболического синдрома во всем мире составил 26%. По данным Третьего национального исследования *The Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) (1988–1994, США), распространенность метаболического синдрома (на основании критериев 3-го доклада группы экспертов Национальной образовательной программы по холестерину/*Third Report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* (NCEP-ATP III) (США, 2011)) была в пределах от 16% у мужчин афроамериканцев до 37% у латиноамериканских женщин. Распространенность метаболического синдрома в популяции выходцев из Южной Азии примерно на 25% выше, чем у канадцев европейского происхождения, в то время как в китайской популяции распространенность его достигает 50%. Однако если эти уровни распространенности пересчитать с поправкой на ИМТ, то заболеваемость данным синдромом в популяции выходцев из Южной Азии будет в 2,5 раза выше, чем среди европейцев. Тем не менее некоторые характерные общие особенности прослеживаются достаточно четко. Метаболический синдром достоверно чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и вероятность его развития увеличивается с возрастом. Среди больных с нарушенной толерантностью к глюкозе или ожирением его распространенность намного выше и составляет около 50%, а среди больных СД 2 его частота встречаемости приближается к 80%. Было подсчитано, что риск возникновения метаболического синдрома возрастает до 55% с увеличением на пол-единицы ИМТ и на 12% при увеличении инсулинорезистентности, которую вычисляли с помощью модели оценки гомеостаза/*homeostasis model assessment* (НОМА) по индексу инсулинорезистентности (НОМА-IR).

Впервые, в 1988 г., на основании проведенных физиологических исследований G. Reaven и соавт. (1999) выдвинули концепцию синдрома X (*syndrome X*), предположив, что снижение действия инсулина (инсулинорезистентность) с последующим развитием компенсаторной гиперинсулинемии может создавать общую основу для развития нарушения толерантности к глюкозе/СД 2, артериальной гипертензии и дислипидемий (в основном снижения уровня ЛПВП

и повышения уровня триглицеридов), тем самым объединив эти нарушения в понятие синдрома. Несмотря на то что взаимосвязь многочисленных метаболических нарушений была выявлена несколько десятилетий назад, G. Reaven и соавт. впервые сформулировали идею о едином патогенезе этих нарушений, указали на ведущую роль генетически детерминированной инсулинорезистентности. В исходное определение синдрома X ожирение включено не было, поскольку расценивалось как самостоятельный фактор риска развития инсулинорезистентности, как независимое состояние, которому сопутствуют многочисленные сердечно-сосудистые заболевания. Однако через год N. Kaplan дополнил понятие «синдром X» ожирением, которому отвел ключевую роль, подчеркнув, что ожирение является наиболее ранним и опасным нарушением, инициирующим развитие как СД 2-го типа, так и сердечно-сосудистой патологии, и назвал этот синдром «смертельным квартетом», подчеркнув высочайшую смертность, в первую очередь от сердечно-сосудистых заболеваний. В последующем этот синдром стали называть «синдромом инсулинорезистентности», «метаболический синдром», «синдром нового мира» и др., дополняя его все новыми и новыми компонентами.

Компоненты метаболического синдрома, обычно включаемые в современные определения этого состояния)

1. Инсулинорезистентность.
2. Гиперинсулинемия.
3. Ожирение: висцеральное (центральное), а также общее ожирение.
4. Дислипидемия: повышение уровня триглицеридов, снижение ЛПВП, небольшое уплотнение частиц ЛПНП.
5. Нарушение функции адипоцитов.
6. Нарушение толерантности к глюкозе или СД 2.
7. Жировая инфильтрация печени (неалкогольный жировой гепатоз, жировой гепатоз).
8. Первичная артериальная гипертензия: повышение систолического и диастолического АД.
9. Нарушение функции эндотелия (*подробно см. пар. 10.3, п. «Нарушение функции эндотелия»*).
10. Нарушение функции почек: микро- и макроальбуминурия.
11. Синдром поликистозных яичников.
12. Воспаление: повышение уровня С-реактивного белка и других маркеров воспаления.

13. Гиперкоагуляция: повышение уровня фибриногена и ингибитора активатора плазминогена 1.
14. Атеросклероз, приводящий к повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Несмотря на различные названия, взгляд на суть синдрома и до настоящего времени остается прежним, в основе метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность — фундаментальный патогенетический фактор, предопределяющий сочетание его различных компонентов. На сегодняшний день «синдром X» практически везде принято называть «метаболический синдром», за исключением Американского колледжа эндокринологов/*American College of Endocrinologists* (ACE), который сохранил название «синдром инсулинорезистентности» [Tuomilehto J. et al., 2001].

Этиология метаболического синдрома на сегодняшний день, изучена недостаточно, и, возможно, в его основе лежат гетерогенные патогенетические механизмы, связанные с влиянием многих генетических факторов, что может объяснить многообразие клинических проявлений. Достоверно известно, что развитие метаболического синдрома вызвано избыточным накоплением массы жировой ткани (преимущественно висцеральной), малоподвижным образом жизни, повышенной калорийностью питания, а также злоупотреблением жирной пищей. Данные внешнесредовые факторы, по-видимому, способствуют реализации генетической предрасположенности, которая, как считается, лежит в основе инсулинорезистентности, ожирения и хронического воспаления. Несмотря на то что каждое из этих трех состояний может рассматриваться в качестве первопричины развития метаболического синдрома, все они настолько тесно взаимосвязаны друг с другом, что провести четкие границы между ними почти невозможно.

На сегодняшний день существует множество классификаций метаболического синдрома, принципиально отличающихся друг от друга пониманием роли и места инсулинорезистентности, ожирения и СД 2.

Первая попытка создания общих критериев для определения метаболического синдрома была предпринята Консультативной группой ВОЗ (*WHO Consultative Group*), выделившей в качестве основного, ведущего критерия данного синдрома состояние инсулинорези-

стентности и/или нарушения углеводного обмена [Katzmarzyk P.T., 2003]. В дальнейшем принципиальные изменения этих критериев произошли после публикации 3-го доклада NCEP-АТР III (табл. 10.1) (14). Этот новый диагностический подход основан на совместном выявлении трех или более изменений показателей окружности талии, уровня триглицеридов, ЛПВП, систолического и диастолического АД, а также уровня гликемии натощак.

Таким образом, следует отметить существенные различия в критериях определения метаболического синдрома по ВОЗ и АТР III. В определении ВОЗ к основным критериям относятся толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность, а в определении АТР III учитывается только уровень глюкозы натощак и не оценивается инсулинорезистентность. Кроме того, берут во внимание только уровень глюкозы плазмы натощак, а «вклад» постнагрузочной гипергликемии в развитие ССЗ, при этом не выявляется и не оценивается.

Обновленный вариант определения NCEP АТР III затем был принят специальной группой экспертов по инсулинорезистентности ACE/Task Force on the Insulin Resistance. Это измененное определение включает оценку нарушения уровня глюкозы натощак и/или нарушения толерантности к глюкозе (во время 75 г перорального глюкозотолерантного теста). Кроме того, в качестве факторов, которые повышают вероятность развития синдрома инсулинорезистентности, были определены следующие: ИМТ > 25 кг/м² или окружность талии более 104 см у мужчин и более 89 см у жен-

Таблица 10.1

Критерии метаболического синдрома*

Организация	Фактор риска	Показатель
ВОЗ (1999)	Ведущими критериями выделяются толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность	СД 2, нарушенная толерантность к глюкозе и гликемия натощак (НТГ и НГН), или ИР (НОМА > 2,77) + ≥ 2 из следующих: <ul style="list-style-type: none"> • ОТ/ОБ > 0,90 у мужчин, ОТ/ОБ > 0,85 у женщин • ТГ ≥ 1,7 ммоль/л или ЛПВП < 0,90 ммоль/л у мужчин, ЛПВП < 1,0 ммоль/л у женщин • АД ≥ 140/90 мм рт. ст. • Микроальбуминурия: СКФ ≥ 20 мкг/мин Альбумин/креатинин ≥ 30 мг/г

Организация	Фактор риска	Показатель
NCEP ATP III (2001)	<p>Диагностические критерии метаболического синдрома включают 5 факторов риска. Наличие 3 или более данных факторов риска расценивается как метаболический синдром</p>	<p>≥ 3 из следующих</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гликемия натощак ≥ 6,1 ммоль/л • Висцеральное ожирение: ОТ > 102 см у мужчин, ОТ > 88,0 см у женщин • ТГ ≥ 1,7 ммоль/л • ХС-ЛПВП < 0,91 ммоль/л у мужчин, < 1,16 ммоль/л у женщин • АД ≥ 130/85 мм рт. ст.
ACE (2003)		<p>≥ 1 из следующих</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, СПКЯ, неалкогольная жировая болезнь печени, акантокератодермия • Семейный анамнез СД 2, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца • Гестационный сахарный диабет в анамнезе или НТГ • Неевропейская раса • Малоподвижный образ жизни • ИМТ > 25 кг/м² и/или ОТ > 102 см у мужчин, ОТ > 87,5 см у женщин • Возраст > 40 лет <p>и ≥ 2 из следующих</p> <ul style="list-style-type: none"> • ТГ ≥ 1,7 ммоль/л • ХС-ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин, < 1,2 ммоль/л у женщин • АД ≥ 130/85 мм рт. ст. • Гликемия натощак ≥ 6,1 ммоль/л, или ППГ ≥ 7,8–11,1 ммоль/л, исключая СД
IDF (2005)	<p>Центральное ожирение признается важным определяющим фактором метаболического синдрома, окружность талии занимает главное место в новом определении и становится существенным составным компонентом синдрома</p>	<p>Висцеральное ожирение: окружность талии для европейцев ОТ > 94 см у мужчин ОТ > 80 см у женщин</p> <p>+ 2 из следующих</p> <ul style="list-style-type: none"> • ТГ ≥ 1,7 ммоль/л или специфическое лечение • ХС-ЛПВП < 0,9 ммоль/л у мужчин, < 1,1 ммоль/л у женщин <p>или специфическое лечение</p> <ul style="list-style-type: none"> • АД ≥ 130/85 мм рт. ст. или специфическое лечение • Гликемия натощак ≥ 5,6 ммоль/л (рекомендуется глюкозотолерантный тест) или диагностированный СД 2, или специфическое лечение

*G. Reaven (1988) впервые описал синдром X в Бантинговской лекции (Banting Lecture) на ежегодном собрании ADA.

щин; малоподвижный образ жизни; возраст старше 40 лет; не европейская раса; СД 2 в семейном анамнезе, гипертония или сердечно-сосудистые заболевания и/или синдром поликистозных яичников в анамнезе, диабет беременных, акантокератодермия и неалкогольный жировой гепатоз.

В 2005 г. IDF сформулировала международный консенсус по диагностике метаболического синдрома, в котором ключевым диагностическим критерием признано висцеральное ожирение. При этом было предложено оценивать его в клинической практике по окружности талии, а также выдвинуты новые, более строгие, с учетом расовой принадлежности, характерные для каждого региона, пороговые значения этого показателя, как для мужчин, так и для женщин. Таким образом, висцеральное ожирение становится основным ведущим показателем для постановки диагноза метаболического синдрома.

Самое последнее определение было представлено Американской ассоциацией сердца/*American Heart Association* и Национальным институтом сердца, легких и крови/*National Heart, Lung and Blood Institute* (АНА/NHLBI). Согласно этому определению для диагностики метаболического синдрома должно соблюдаться 3 из 5 критериев, уже описанных в определении АТР III, но пороговые оценочные показатели были изменены. В частности, добавлены показатели окружности талии, специфичные для отдельных этнических групп.

Как можно заметить, большинство характеристик являются общими для всех предложенных диагностических подходов. В каждое определение, наряду с характеристикой висцерального ожирения, входит оценка повышенного АД и нарушений обмена глюкозы, триглицеридов и холестерина. В то же время необходимо отметить наличие и многих других факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, хотя они и не были включены в критерии диагностики метаболического синдрома: провоспалительные и протромботические состояния, определяемые по повышенным уровням высокочувствительного С-реактивного белка, ингибитора активатора плазминогена 1, по гиперфибриногенемии, повышенной агрегации тромбоцитов, а также нарушение функции эндотелия, повышение уровня мочевой кислоты, микроальбуминурия/протеинурия, синдром поликистозных яичников и неалкогольный жировой гепатоз и др.

Как отмечалось ранее, согласно определениям АТР III, IDF и последнему определению АНА/ННЛВІ в качестве ведущей причины развития метаболического синдрома указывается висцеральное ожирение. Это подразумевает, что особое внимание должно быть уделено снижению влияния факторов окружающей среды и борьбе с ожирением. В определениях ВОЗ и Европейской группы по изучению инсулинорезистентности/*The European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIRS) подчеркивается особая роль инсулинорезистентности, которая может проявляться независимо от сопутствующего ожирения, что позволяет определить иную нишу терапевтического воздействия для профилактики метаболического синдрома и коррекции уже развившегося симптомокомплекса, открывает возможности применения инсулинсенбилизирующих лекарственных препаратов в большой популяции предположительно пока еще «здоровых» людей.

10.2. Инсулинорезистентность

Понятие «инсулинорезистентность» впервые предложил J. Reaven в качестве определения широко распространенного патогенетического фактора, способствующего развитию нарушения толерантности к глюкозе/СД 2, снижению уровня ЛПВП, повышению уровня триглицеридов и гипертонии, в рамках синдрома X.

Инсулинорезистентность — это снижение физиологической реакции инсулинчувствительных тканей на действие инсулина при его достаточной концентрации, которое выявляется не только у людей, страдающих ожирением, артериальной гипертензией, СД 2, но и у 25% здоровой популяции.

До настоящего времени отсутствуют единые критерии оценки инсулинорезистентности. С конца 70-х годов XX в. для определения инсулинорезистентности начал использоваться так называемый *клэмп-метод*, при проведении данного исследования в вену одновременно вводят растворы глюкозы и инсулина и в динамике определяют уровень глюкозы. При этом вводится постоянное количество инсулина, а количество глюкозы изменяют для поддержания нормального ее уровня. При достижении устойчивого уровня зугликемии количество вводимой глюкозы будет соответствовать скорости захвата глюкозы тканями, т.е. отражать инсулинозависимую

ленный метаболизм ее в тканях. В настоящее время этот метод является «золотым стандартом» для определения инсулинорезистентности, но сложность метода ограничивает его применение. Поэтому многие ученые пытаются найти более простые в применении маркеры инсулинорезистентности.

Сложные механизмы, вызывающие инсулинорезистентность, остаются до конца не изученными, несмотря на многочисленные исследования, ведущиеся в этом направлении. Клеточные механизмы инсулинорезистентности, приводящие к развитию СД 2, метаболических отклонений и сердечно-сосудистых заболеваний могут быть различны. Однако в первую очередь связывание инсулина с рецептором клетки ассоциировано с цепью механизмов, усиливающих утилизацию глюкозы тканями. Связывания инсулина с рецептором приводит к активации киназы рецептора, что провоцирует аутофосфорилирование рецептора и каскад дальнейших биохимических реакций. Они включают передвижение белков-транспортеров глюкозы из цитоплазмы к мембране клетки и активацию ферментных систем, обеспечивающих окисление и запасание глюкозы в тканях.

В развитии нарушенной чувствительности к инсулину могут иметь значение многие факторы: мутации генов субстрата инсулинового рецептора 1, гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, β_3 -адренорецепторов, факторов некроза опухолей альфа, лептина, разобщающего протеина 1. Кроме того, установлены молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина: увеличение экспрессии Rad-белка и разобщающего протеина 1 — ингибитора тирозинкиназы инсулинового рецептора в мышечной ткани, снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров 4 глюкозы (GLUT-4) в мышечной ткани.

Итак, утилизация и депонирование глюкозы в мышечных клетках регулируются путем активации субстрата инсулинового рецептора 1, фосфоинозитол-3-киназы и Akt-сигнальных путей, в то время как Ras/MAP-киназный путь задействован в основном в регуляции роста клеток.

Следует отметить, что главным образом развитие инсулинорезистентности обусловлено нарушениями в субстрате инсулинового рецептора 1/фосфоинозитол-3-киназном сигнальном пути, в то время как Ras/MAP-киназный путь остается восприимчи-

вым к действию инсулина. Это имеет большое значение, поскольку инсулин, помимо своего влияния на метаболизм, участвует в регуляции многих других функций даже в таких тканях, которые не могут быть строго отнесены к инсулинозависимым. Так, чувствительность к инсулину могут проявлять эндотелиальные клетки сосудов, которые экспрессируют все белки инсулинового сигнального пути. В эндотелиоцитах сигнальные пути субстрата инсулинового рецептора 1, фосфоинозитол-3-киназы и Akt ответственны за транскрипцию eNO-синтетазы, за образование окиси азота и в конечном счете за вазодилатацию. Таким образом, состояние инсулинорезистентности, при котором задействуется этот сигнальный путь, может дать легкое объяснение взаимозависимости между инсулиноопосредованным нарушением утилизации глюкозы в метаболически активных тканях и вызываемой инсулином вазодилатацией.

MAP-киназный путь в большей степени вовлечен в процесс регуляции роста мышечных клеток, чем эндотелиальных. Активация MAP-киназного пути усиливает пролиферативный ответ на воздействие некоторых факторов роста, таких как ангиотензин II и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), а также стимулирует транскрипцию генов эндотелиальных рецепторов и ингибитора активатора плазминогена 1. В результате избирательного нарушения фосфоинозитол-3-киназного сигнального пути на фоне инсулинорезистентности и сопутствующей компенсаторной гиперинсулинемии развивается гиперактивация Ras/MAPK-сигнальных путей, что в свою очередь способствует развитию атеросклероза.

Более того, инсулинорезистентность существенно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в связи с сопутствующим атерогенным липидным профилем. Инсулин не только регулирует процесс расщепления жиров и концентрацию СЖК в крови, но и участвует в регуляции обмена ЛПОНП, ЛПВП и ЛПНП. У здоровых людей он подавляет секрецию ЛПОНП, а также активирует их распад посредством стимуляции липопротеинлипазы. В условиях инсулинорезистентности увеличивается поступление в печень СЖК и глюкозы, что способствует усиленному образованию ЛПОНП. Более того, нарушается супрессия гена *apoB100*, что также способствует секреции ЛПОНП, а не их распаду.

Таким образом, гипертриглицеридемия возникает в результате избыточного синтеза в печени ЛПОНП и нарушения их периферической деструкции. Инсулинорезистентность также ассоциирована с нарушением липолиза липопротеинов с высоким содержанием триглицеридов, что приводит к уменьшению концентрации ЛПВП из-за сниженного транспорта Apo-белков и фосфолипидов. В дополнение медленный распад ЛПОНП позволяет воздействовать на эти частицы белку-переносчику эфиров холестерина. Наконец активация печеночной липазы, которая характерна для инсулинорезистентности, приводит к уменьшению концентрации ЛПВП и увеличивает их клиренс. Типичная картина крови, наблюдаемая при инсулинорезистентности, представляет собой сочетание гипертриглицеридемии и низкого уровня ЛПВП. Хотя инсулин не оказывает непосредственного воздействия на уровень ЛПВП в сыворотке крови, он влияет на содержание липидов в ядре липопротеина. Снижение действия инсулина на уровне печени вызывает относительное снижение уровня эфиров холестерина и повышение концентрации триглицеридов, что приводит к уменьшению и уплотнению частиц, повышая риск развития атеросклероза.

Один из важнейших механизмов развития инсулинорезистентности в скелетных мышцах — нарушение взаимодействия между окислительной способностью митохондрий и гликолизом, ухудшение локального кровообращения вследствие спазма резистивных сосудов.

Инсулинорезистентность тканей тесно взаимосвязана с углеводным метаболизмом. Так, нарушение действия инсулина в скелетных мышцах ассоциируется с уменьшением количества медленно сокращающихся миофибрилл, метаболизм которых характеризуется выраженным окислительным фосфорилированием.

С одной стороны, полагают, что в ответ на первичную инсулинорезистентность развивается гипергликемия с компенсаторной гиперинсулинемией, адекватной уровню глюкозы крови. Нарушение равновесия *инсулин-глюкоза* может быть обусловлено снижением концентрации инсулина в результате существенного падения секреторной способности β -клеток либо в следствие их длительной гиперфункции, либо глюкозотоксичного действия.

С другой стороны, установлено, что адипоциты сальника и брыжейки, легко подвергающиеся липолизу, обуславливают

массивное поступление СЖК в портальную систему. В гепатоцитах избыточные концентрации СЖК утилизируются для синтеза триглицеридов, а также вовлекаются в глюконеогенез путем активации пируваткарбоксилазы и фосфоэнолпируваткарбоксикиназы, благодаря обеспечению этого процесса энергией (АТФ). СЖК препятствуют нормальному процессу связывания инсулина с гепатоцитами, что отражается на ингибирующем влиянии последнего в отношении продукции глюкозы печенью. В результате печень секретирует в кровоток избыточное количество глюкозы, а гипергликемия приводит к развитию гиперинсулинемии, которая в свою очередь усиливает инсулинорезистентность. На основании экспериментальных данных можно говорить и о непосредственной взаимосвязи гиперкалорийного питания, в частности избыточного поступления алиментарных жиров, с развитием инсулинорезистентности.

Жировая ткань. К важной составляющей патогенеза инсулинорезистентности относится жировая ткань. Избыточное накопление жировой ткани в висцеральной области связано с развитием гиперинсулинемии и, как следствие, инсулинорезистентностью, нарушением углеводного обмена, гипертриглицеридемией, повышением уровня ЛПНП и снижением ЛПВП. При висцеральном ожирении отмечается более выраженная, чем при периферическом типе, симпатическая активация, что подтверждается повышением уровня норадреналина в плазме и увеличением концентрации в крови адренергических нейромедиаторов, что сопряжено с развитием нарушений в сердечно-сосудистой системе в результате гиперadrenergического состояния.

Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, богаче иннервирована и имеет более широкую сеть капилляров. Висцеральные адипоциты характеризуются высокой плотностью β -адренорецепторов, кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкой плотностью α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Эти особенности определяют высокую чувствительность висцеральных адипоцитов к липолитическому действию катехоламинов и низкую — к антилиполитическому действию инсулина. Благодаря этим особенностям висцеральная жировая ткань может оказывать воздействие на активность инсулина в мышцах, печени, а также в сосудах.

Следует подчеркнуть, что метаболические нарушения в основном связаны с усиленным липолизом и увеличением уровня СЖК в плазме, однако генез этого состояния может быть различным. Так, при СД 2 неспособность инсулина контролировать интенсивность обмена СЖК обусловлена инсулинорезистентностью, т.е. снижением способности инсулина угнетать липолиз. А при ожирении повышение уровня СЖК объясняется выраженным избытком массы жировой ткани, а не инсулинорезистентностью адипоцитов.

Кроме повышения уровня СЖК в крови, как при диабете, так и при ожирении определяется эктопическое накопление жировой ткани. Было показано, что повышенное отложение триглицеридов в мышцах и печени тесно взаимосвязано со степенью чувствительности к инсулину этих тканей. Повышенная доступность СЖК может препятствовать действию инсулина на уровне различных тканей-мишеней. Этот эффект первоначально объяснялся конкуренцией СЖК и глюкозы за субстрат в рамках цикла Рэндли (*Randle cycle*). Вкратце его суть состоит в повышении концентрации СЖК, приводящей к усилению β -оксигенации и ингибированию пируватдегидрогеназы, как следствие повышенного синтеза ацетил-СоА. Это снижает интенсивность обмена в цикле Кребса и приводит к накоплению гликолитических субстратов, что в конечном счете проявляется в ингибировании гексокиназы и транспорта глюкозы. В последующем эксперименты на животных и *in vivo* показали, что СЖК могут непосредственно ингибировать транспорт глюкозы, фосфорилирование, а также синтез гликогена.

Нарушение действия инсулина в мышцах может быть усилено сопутствующим воздействием на сосуды, поскольку СЖК способны понижать синтез окиси азота и, следовательно, ослаблять вызываемую инсулином вазодилатацию.

Наконец СЖК могут оказывать токсический эффект на β -клетки поджелудочной железы, вызывая нарушение секреции инсулина и снижение их массы. СЖК также являются сильными активаторами протеинкиназы С посредством мембранного синтеза диацилглицерола. Активация протеинкиназы С регулирует процесс транскрипции и активации ядерного фактора каппа В, понижения активности $I\kappa B\alpha$ и повышения активности ИККа и ИКК β .

Нарушение функции адипоцитов. Кроме того, инсулинорезистентность и метаболические нарушения могут быть следствием синтеза и секреции адипоцитами многочисленных цитокинов (адипоцитокинов — гормонов жировой ткани — лептина, резистина и адипонектина), которые оказывают влияние на действие инсулина. Так, при ожирении или СД 2 у людей происходит зависимое от ИМТ повышение уровня *лептина* и нарушение чувствительности к его действию, отмечена связь гиперлептинемии с инсулинорезистентностью. Достоверно изучена роль инсулина в реализации основных периферических эффектов лептина, не говоря о том, что инсулин принимает участие в регуляции синтеза лептина. В то же время показана возможность угнетения лептином секреции инсулина через активацию АТФ-чувствительных кальциевых каналов.

В дополнение к этому в β -клетках были обнаружены рецепторы к лептину, что подтверждает участие лептина в изменении их секреторной способности. Нарушения взаимодействия лептина и инсулина ассоциировано с хронической гиперинсулинемией. Хотя основной точкой приложения действия лептина является головной мозг, через который осуществляется регуляция потребления пищи и энергии, лептин также активно участвует в обменных процессах на уровне скелетных мышц и печени, в поджелудочной железе и других тканях. Лептин действует не только как гормон насыщения, у него имеются дополнительные функции провоспалительного фактора и проагрегационного фактора тромбоцитов, что вносит «вклад» в развитие состояния субклинического воспаления.

Резистин оказывает антагонистическое действие на чувствительность к инсулину.

Адипонектин повышает чувствительность к инсулину, улучшает поступление глюкозы в мышцы и способствует окислению жирных кислот в мышцах, снижает синтез глюкозы в печени (путем подавления действия печеночных ферментов глюконеогенеза) и снижает внутриклеточную концентрацию триглицеридов. Кроме того, адипонектин ингибирует многие этапы воспалительного процесса.

Снижение уровня адипонектина в сыворотке наблюдалось у пациентов со всеми компонентами метаболического синдрома, определявшегося по критериям АТР III. Более того, уровень адипонектина был обратно связан с количеством факторов метаболического синдрома. Снижение активности адипонектина может быть

основной причиной развития инсулинорезистентности. Понижение активности адипонектина возникает в результате комплексного взаимодействия генетической изменчивости гена адипонектина и внешних факторов, вызывающих ожирение, а также вследствие снижения чувствительности рецепторов адипонектина, ответственных за ожирение. Уровень адипонектина в крови имеет отрицательную корреляцию со степенью выраженности общего ожирения и висцерального типа жировоголожения, с концентрацией глюкозы плазмы натощак и толерантностью к глюкозе, а со степенью утилизации глюкозы, вызываемой инсулином, наблюдается прямая зависимость.

По последним данным, адипонектин представляется компонентом новой сигнальной сети между адипоцитами, инсулиночувствительными тканями и сосудами. Жировая ткань также служит основным источником продукции воспалительных белков, таких как ФНО- α , ИЛ-6 и гаптоглобин. ФНО- α ингибирует активность тирозинкиназы инсулиновых рецепторов, хотя в основном он оказывает аутокринный эффект. Назначение рекомбинантного ИЛ-6 усиливает глюконеогенез в печени с последующим развитием гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии. Интересно отметить, что проспективные исследования установили, что повышение уровня ИЛ-6 в плазме и снижение концентрации адипонектина связаны с увеличенным риском развития диабета.

Таким образом, жировая ткань активно влияет на чувствительность к инсулину у людей благодаря секреции СЖК и адипоцитокинов, тем самым оказывая воздействие на опосредованную инсулином утилизацию глюкозы периферическими тканями, на синтез глюкозы в печени, инсулинорезистентность, а также на функцию эндотелия и сердечно-сосудистую систему.

Также метаболический синдром характеризуется *гиперсимпатикотонией*, которая имеет неблагоприятное прогностическое значение. Симпатическая нервная система вовлечена в процессы регуляции энергетического обмена посредством коррекции термогонного ответа на прием пищи. Она также участвует в гомеостатическом контроле АД, изменяя ЧСС, минутный объем сердца и периферическое сосудистое сопротивление. Адренергические факторы могут оказывать трофическое воздействие на миокард. В целом повышенная адренергическая активность оказывает влия-

ние на такие органы, как сосуды, сердце, мозг и почки, которое играет ведущую роль в патогенезе заболеваний отдельных компонентов метаболического синдрома. Повышенная активность симпатической нервной системы дополнительно усугубляет уже имеющий место высокий риск сердечно-сосудистых и метаболических нарушений.

Взаимосвязь между известными на сегодняшний день компонентами метаболического синдрома лучше всего объясняется взаимодействием множественных и лишь отчасти независимых патофизиологических процессов.

10.3. Гиперинсулинемия в развитии патологических состояний

Многочисленными работами показано, что компоненты метаболического синдрома объединены не только ожирением, инсулинорезистентностью, но и гиперинсулинемией. По мнению большинства исследователей, именно инсулинорезистентность тканей, врожденная либо возникшая в результате действия внешнесредовых факторов или возраста, приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, прирост гиперинсулинемии в свою очередь вызывает еще большую инсулинорезистентность и т.д.

Однако накоплено много сообщений и о том, что гиперсекреция инсулина может быть первична и быть следствием дисфункции β -клеток поджелудочной железы и развития (либо усугубления) инсулинорезистентности на фоне гиперинсулинемии. Так, например, значительное повышение уровня островкового амилоидного полипептида/*islet amyloid polypeptide* (IAPP) сочетается с выраженной гиперинсулинемией и может играть решающую роль в развитии инсулинорезистентности. Экспериментальные данные свидетельствуют, что неадекватная секреция IAPP и инсулина может приводить к повреждению механизма секреции инсулина, что будет проявляться в еще более резком возрастании уровня инсулина.

Некоторые авторы ведущей причиной гиперинсулинемии при ожирении расценивают снижение печеночного клиренса инсулина. Причина этого падения не ясна, но клиренс значительно возрастает при уменьшении массы тела. Пристальное внимание обращено на явления резистентности к лептину и взаимодействию лептина с инсулином, которое сопровождается гиперинсулинемией.

Также отмечается влияние гиперкалорийного питания как мощного фактора, стимулирующего развитие гиперинсулинемии.

В 1963 г. открытие цикла «глюкоза—жирная кислота» П. Рэндлом показало, что повышение уровней глюкозы сопровождается торможением липолиза. При адекватном поступлении глюкозы в мышечную ткань поддерживается равновесие между процессами липолиза и липогенеза. Избыточная утилизация глюкозы в мышечной ткани приводит к повышению уровня СЖК, т.е. активации липолиза. В условиях инсулинорезистентности происходит недостаточное поступление глюкозы в мышцы, и мышечная ткань переключается на использование СЖК, при этом невостребованная глюкоза на фоне нормальных или избыточных уровней инсулина накапливается в жировых клетках в виде триглицеридов. Превращение глюкозы в жиры — строго инсулинозависимый процесс, соответственно, при гиперинсулинизме имеют место не только стимуляция липогенеза, но и ингибирование липолиза, через регуляцию уровня циклического аденозинмонофосфата, а также активация процессов синтеза СЖК в печени.

Независимая роль инсулина в поддержании ожирения, артериальной гипертензии и атерогенезе убедительно доказана многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями и продолжает интенсивно изучаться. На настоящий момент четко установлено множество механизмов, посредством которых хроническая гиперинсулинемия может способствовать развитию патологических изменений в миокарде, почках, повышению АД, развитию нарушений метаболизма углеводов и жиров. Из них далее рассмотрим следующие.

Повышение реабсорбции натрия (Na) почками. Инсулин повышает ренальную реабсорбцию натрия, что в свою очередь увеличивает общее количество натрия во всем организме и, в частности, его внутриклеточную концентрацию, повышая объем циркулирующей крови. Кроме того, в результате этого нарастает чувствительность васкулярных гладкомышечных клеток к ангиотензину II и норэпинефрину, что вызывает вазоконстрикцию и способствует развитию артериальной гипертонии.

Исследования с помощью микропунктуры позволили выделить локус антинатрийуретического эффекта инсулина на уровне проксимального и дистального сегментов нефрона. Предположительно,

эффект инсулин-опосредованного повышения реабсорбции натрия зависит от количества употребляемой соли и осуществляется за счет изменения количества рецепторов к инсулину в канальцах нефрона. Экспериментальные работы показали, что в нормотензивных условиях количество рецепторов к инсулину имеет обратную корреляцию с употреблением соли, это физиологический путь ограничения задержки натрия при возрастании экстрацеллюлярного объема жидкости. При гипертензии, гиперинсулинемии этот механизм нарушен, и при возрастании объема циркулирующей крови продолжается задержка натрия. Работы убедительно показали, что мероприятия, способствующие улучшению чувствительности к инсулину — снижение массы тела, физические упражнения, сопровождались уменьшением как базального, так и постпрандиального уровней инсулина, способствовали натрийурезу и изменению показателей системной гемодинамики.

Повышение активности симпато-адреналовой активности.

Инсулин играет ключевую роль во взаимосвязи потребления пищи и симпатически обусловленной тратой энергии. Результаты экспериментальных исследований подтвердили: острое и хроническое повышение концентрации инсулина в крови стимулирует активность симпатической нервной системы и повышает концентрацию катехоламинов в крови. После приема пищи секреция инсулина увеличивается. При этом инсулин стимулирует утилизацию и метаболизм глюкозы в регуляторных клетках, анатомически связанных с вентромедиальными ядрами гипоталамуса. Увеличение потребления глюкозы в этих нейронах ведет к уменьшению их угнетающего воздействия на гипоталамус и ствол головного мозга. В результате расположенные там центры симпатической регуляции растормаживаются и центральная активность симпатической нервной системы нарастает. Дополнительные доказательства, подтверждающие стимулирующий эффект инсулина на симпатическую активность, получены при испытаниях соматостатина. Этот гормон, угнетающий эндогенную секрецию инсулина, приводит к снижению концентрации норадреналина в плазме и уменьшению уровня АД у больных с гиперинсулинемией.

Установлено, что в условиях гиперинсулинемии и инсулинорезистентности при ожирении активность периферической симпатической нервной системы значительно повышена в почках

и снижена в сердце. При этом уровень симпатической активности в скелетной мускулатуре тем выше, чем больше масса тела, ИМТ и процент жира в организме.

Почечная гиперсимпатикотония усиливает задержку натрия, жидкости, изменяет почечную гемодинамику, увеличивает выделение ренина, приводя в результате к нарушениям системной гемодинамики и функции миокарда.

Почечная гиперсимпатикотония нарастает и в следствие влияния гипергликемии на экспрессию гена ангиотензиногена II в почечной ткани. В норме инсулин подавляет стимулирующий эффект гипергликемии на экспрессию гена ангиотензиногена в клетках проксимальных канальцев почек и препятствует увеличению секреции ангиотензиногена. При инсулинорезистентности этот эффект инсулина не реализуется, экспрессия гена растормаживается и секреция ангиотензина II усиливается. В высоких концентрациях ангиотензин II связывается с рецепторами в резистивных сосудах и AT-1-рецепторами в нейромышечных синапсах скелетной мускулатуры, в почках, контролирующих выделение норадреналина, что ведет к нарастанию ренальной гиперсимпатикотонии и повышению АД.

Длительное повышение мышечной симпатической активности вызывает уменьшение капиллярной сети мышц, снижает количество медленно сокращающихся мышечных волокон, определяющих уровень чувствительности организма к инсулину. Ухудшение кровотока скелетных мышц, являющихся главным потребителем глюкозы в организме, приводит к понижению транспорта глюкозы в мышцах и дальнейшему нарастанию показателей инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии. Более того, гиперсимпатикотония усиливает секрецию ренина в почках, приводя к активации всей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Повышение активности данной системы многие авторы отмечают при инсулинорезистентности и метаболическом синдроме.

Увеличение внутриклеточного содержания Na^+ и Ca^{2+} . Инсулин регулирует ряд механизмов трансмембранного транспорта ионов, с помощью которого поддерживается нормальное внутриклеточное содержание электролитов и рН клетки. Повышение концентрации инсулина приводит к стимуляции протонного насоса, тем самым увеличивая как вход в клетку Ca , так и рН цитоплазмы, что приводит к экспрессии генов, развитию клеточной трансформа-

ции, в том числе с их ростом, гипертрофией и гиперплазией. Увеличение внутриклеточного Ca^{2+} и Na^+ внутри гладкомышечных клеток сосудов сопровождается повышением чувствительности клеток к прессорному действию норадреналина и ангиотензина, что может привести к повышению сосудистого сопротивления и АД.

Протоновый насос на сегодня — единственный генетический маркер эссенциальной артериальной гипертензии, его активация коррелирует с уровнем АД; более того, показано, что активация протонового насоса характерна именно для инсулинорезистентных пациентов с высоким уровнем гиперинсулинемии. Возможные механизмы влияния инсулина на мембранный транспорт подробно изложены Ю.В. Постновым. Инсулин регулирует также Na^+ - K^+ -АТФ-азный и Ca^{2+} -АТФ-азный насосы. При выраженной гиперинсулинемии эти насосы становятся резистентными к действию инсулина, что приводит к гиперактивности сосудов и гипертензии. Базисом для возникновения артериальной гипертензии служит нечувствительность сосудистой стенки к вазодилатирующим эффектам инсулина, которую обеспечивает инсулинорезистентность.

Пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. Инсулин является мощным фактором, стимулирующим клеточный рост и клеточную пролиферацию, это убедительно доказано на культурах гладкомышечных клеток приматов и человека. Кроме того, инсулин способствует высвобождению ИФР-1, оказывает выраженное стимулирующее воздействие на рост соединительной ткани и сердечной мышцы.

В исследованиях было показано, что плазма пациентов с гиперинсулинемией содержит повышенное количество этого фактора. Логично предположить, что стимулирующий эффект инсулина и ИФР-1 может способствовать развитию гипертрофии стенок артерий и путем сужения их внутреннего диаметра способствовать гипертрофии миокарда. Кроме того, инсулин увеличивает потребления кислорода в стенках интимы, что приводит к развитию ее ригидности, уменьшает просвет артериол, это в свою очередь приводит к увеличению общего периферического сопротивления, подъему АД и гипертрофии миокарда. В условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии реализуются повреждающие сосудистые эффекты инсулина: через митоген-активированную протеинкиназу за счет стимуляции различных факторов роста,

что ведет к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, продукции ими ингибитора активатора плазминогена-1, усилению процессов сосудистого ремоделирования и атерогенеза.

Инсулин как противовоспалительный гормон. Инсулин демонстрировал ингибирование нескольких провоспалительных транскрипционных факторов, таких как ядерный фактор каппа В, в то время как нарушение активности инсулина вследствие инсулинорезистентности должно приводить к повышению активности этих провоспалительных транскрипционных факторов. Инсулин также подавляет связывающую активность ядерного фактора каппа В и образование реактивных форм кислорода, повышение экспрессии IкВ, снижает концентрацию в плазме молекул адгезии, матриксной металлопротеазы 9, жирового фактора и ингибитора активатора плазминогена 1, повышает общий противовоспалительный, антиоксидантный, антиагрегационный профибринолитический эффекты. Лечение инсулином больных сахарным диабетом вызывает снижение уровня С-реактивного белка и моноцитарного хемотоксического белка 1, а также ингибирование выраженного повышения уровня провоспалительных цитокинов, связанного с тяжелой гипергликемией. На модели крыс было продемонстрировано подавляющее действие инсулина на высвобождение таких медиаторов, как ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактор подавления миграции макрофагов и ФНО- α . Резистентность к противовоспалительным эффектам инсулина может быть дополнительным механизмом, способствующим повышению уровня провоспалительных цитокинов в крови, что приводит к стойкому слабовыраженному воспалению. Следует отметить, что в физиологических условиях инсулину присущ вазопротективный эффект, за счет активации фосфоинозитол-3-киназы в эндотелиальных клетках, что приводит к экспрессии гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NO-синтазы), высвобождению NO эндотелиальными клетками и инсулин-обусловленной вазодилатации.

Структурные и функциональные изменения органов-мишеней. Многочисленные длительные, крупномасштабные исследования установили, что для метаболического синдрома характерны структурные и функциональные изменения, развивающиеся на уровне таких органов-мишеней, как миокард, сосудистая стенка, почки и др. Ряд таких параметров, как толщина стенки левого желудочка

или масса левого желудочка, ригидность стенок артерий или артериол, нарушение функции эндотелия и повышенное выделение белка с мочой (микро- и макроальбуминурия), были предложены в качестве маркеров повреждения органов-мишеней при метаболическом синдроме. Так, для лиц с метаболическим синдромом характерны более высокие показатели толщины стенки и массы миокарда левого желудочка, а также развитие его гипертрофии по концентрическому типу, даже при устранении патогенетического вклада артериальной гипертензии. По сравнению с эксцентрической формой, концентрическая гипертрофия левого желудочка изменяет его без увеличения индекса массы левого желудочка или толщины стенки, а также связана с повышением риска развития ССЗ и коррелирует со значительным повышением смертности от всех причин. У таких больных чаще выявляется и другое отклонение — расширение левого предсердия, клинические проявления которого представляются мощным и независимым фактором риска развития инсульта, фибрилляции предсердий и застойной сердечной недостаточности.

Увеличение толщины стенки артерий. При метаболическом синдроме чаще наблюдается увеличение толщины стенки артерий, сопровождающееся снижением их растяжимости и упругости, причем индекс ригидности артерий увеличивается с нарастанием компонентов метаболического синдрома. Эти изменения происходят равномерно, не только на уровне крупных и средних артерий, но и на уровне артериол, с размером просвета менее 400 мкм, выявляются независимо от возраста, способствуют ускоренному формированию атеросклеротических бляшек и последующему прогрессированию процесса атерогенеза. При этом поражение коронарной зоны вызывает развитие ишемической болезни сердца, которая имеет самостоятельный неблагоприятный прогноз, а поражение зоны сонных артерий способствует увеличению толщины комплекса интима-медиа (его значение выше 1,3 мм связывают с наличием атеросклероза), что может быть четким прогностическим признаком возникновения инсульта и инфаркта миокарда у больных с гипертонией. На когорте больных с метаболическим синдромом убедительно доказана взаимосвязь толщины комплекса интима-медиа сонных артерий 0,9 мм и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Вместе с тем должна учитываться роль и других изменений, таких как дисфункция эндотелия, нарушение процессов коагуляции крови,

а также роль проатерогенного профиля у пациентов с метаболическим синдромом.

Нарушение функции эндотелия. Под термином «эндотелиальная дисфункция» понимают дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов — с другой.

Эндотелий сосудов представляет собой гормонально активную ткань, которая является одновременно передающей поверхностью и барьером между кровью и тканями.

Эндотелий выполняет четыре главные циркуляторные функции: 1) расширение и сужение сосудов; 2) регуляцию проницаемости сосудов; 3) регуляцию лейкоцитарной адгезии и взаимодействие сосудов и тромбоцитов; 4) сосудистое ремоделирование. Накопление в эндотелии констрикторных факторов может способствовать пролиферативному влиянию на интиму и медию сосудов, нарушению структуры барорецепторов и повышению сосудистого тонуса.

Среди ведущих проявлений эндотелиальной дисфункции выделяют нарушение эндотелийзависимой вазорелаксации сосудов и повышенную адгезивность эндотелиальной выстилки сосудов, его повышенную проницаемость, способствующих прогрессирующую атерогенеза.

В качестве ведущего этиологического фактора эндотелиопатии у больных с метаболическим синдромом рассматривается инсулинорезистентность, а также ее ключевые последствия — гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемии. Так, гипергликемия активирует в эндотелиальных клетках фермент *протеинкиназа С*, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелийзависимую релаксацию сосудов. Активируются процессы перекисного окисления, продукты которого угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия. Системная гипертензия посредством увеличения механического давления на стенки сосудов нарушает архитектуру эндотелиальных клеток, повышает их проницаемость, усиливая секрецию сосудосуживающего эндотелина 1 и ремоделирование стенки сосудов. Дислипидемия повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, что дает начало формированию атеромы.

Все перечисленные выше метаболические нарушения путем повышения проницаемости эндотелия для липопротеинов, ускоренной пролиферации гладкомышечных клеток, экспрессии адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, приводят к повреждению микрососудов сетчатки, почек и других органов, а также к формированию атеросклеротических изменений в крупных артериях. Таким образом, повреждения артерий при метаболическом синдроме проявляются в виде полифакториальных нарушений, включающих неврологические, метаболические и гемодинамические расстройства.

Первичная артериальная гипертензия. Заслуживает внимания высокая частота развития артериальной гипертензии при метаболическом синдроме и, особенно большое прогностическое значение повышения систолического давления. Так, например, Фрамингемское исследование показало, что риск развития сердечной недостаточности и заболеваний периферических сосудов был в 2–6 раз выше у пациентов с изолированным повышением систолического давления, чем у больных с изолированным подъемом диастолического давления. Похожие результаты были получены и в исследовании MRFIT. Именно повышение систолического давления, а не диастолического, оказывает наиболее значимое воздействие на функциональные и морфологические свойства сердечно-сосудистой системы поскольку:

- 1) на уровне сердца является той «нагрузкой», которая способствует развитию структурных изменений в сердце (гипертрофии);
- 2) на уровне периферических сосудов способствует механическому повреждению и гипертрофии стенок сосудов, тем самым приводя к нарушению функции эндотелия.

Сочетанное влияние на сосудистую стенку повышенного АД, нарушенной функции эндотелия и реологических свойств крови, углеводного и липидного обменов, а также активизация симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводят к морфологическим изменениям сосудистой стенки и структурно-функциональным нарушениям органов и систем.

Нарушение функции почек: микроальбуминурия. Для метаболического синдрома характерно нарушение ряда метаболических переменных, отражающих функцию почек. Нарушения почечной

функции диагностируются на основании повышенного уровня креатинина в сыворотке крови, снижения его клиренса или выявления повышенной экскреции с мочой альбумина.

Надо подчеркнуть, что микроальбуминурия считается наиболее ранним и чувствительным маркером поражения внутрисосудов и самым сильным предиктором возникновения явной диабетической нефропатии. Кроме того, микроальбуминурия представляется мощным прогностическим фактором высокого риска ишемической кардиомиопатии, гипертрофии левого желудочка и других сердечно-сосудистых заболеваний, повышения ригидности сосудов или эндотелиальной дисфункции, даже с поправкой на все известные факторы риска атеросклероза. Распространенность микроальбуминурии коррелирует с длительностью и степенью тяжести гипертензивного состояния, часто связана с нарушениями функции других органов-мишеней.

10.4. Диагностика, терапевтическое изменение образа жизни

Существует несколько способов оценки нарушения функции органов-мишеней, однако многие из них, такие как исследование артериолярных изменений, оценка дисфункции эндотелия, нарушения депонирования кальция или ригидности сосудов, являются невыполнимыми в повседневной клинической практике. Прогностически значимыми и удобными для использования проявили себя такие методы, как электрокардиографическое определение гипертрофии левого желудочка, ультразвуковое определение толщины стенки сонной артерии, а также выявление микроальбуминурии. Все указанные выше данные в совокупности позволяют заключить, что степень риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2 в результате метаболического синдрома гораздо выше, чем шанс их проявления при воздействии каждого отдельного нарушения.

Согласно рекомендациям NCEP АТР III, основным мероприятием при лечении метаболического синдрома остается терапевтическое изменение образа жизни — изменение диеты, снижение массы тела, физическая активность, отказ от курения. В трех исследованиях — Финское исследование по профилактике диабета/*Finnish Diabetes Prevention Study* (DPS), Программа профилактики

диабета/*Diabetes Prevention Program* (DPP) и *Da Qing Trial* — отмечается польза терапевтического изменения образа жизни у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе.

В исследовании DPS терапевтическое изменение образа жизни приводило к значимому снижению риска развития СД 2 на 60% по сравнению с контролем. В DPP-исследовании, посвященном профилактике и коррекции компонентов метаболического синдрома, было установлено, что через 3,2 года происходило значимое снижение частоты метаболического синдрома по сравнению с группой плацебо среди испытуемых, имевших этот диагноз на момент включения в программу (53%). У пациентов без метаболического синдрома на старте (47%) изменение образа жизни снижало частоту его развития в период последующего наблюдения на 41% в сравнении с плацебо.

В исследовании *Da Qing Trial* общая частота возникновения сахарного диабета через 6 лет наблюдения составила 67,7% (59,8–75,2%), в контрольной группе она достигала 43,8% (35,5–52,3%), в группе с физической нагрузкой — 41,1% (33,4–49,4%) и в группе больных с диетой и физической нагрузкой — 46,0% (37,3–54,7%).

В исследовании NHANES III риск развития метаболического синдрома был ниже у испытуемых с хорошей физической активностью, некурящих, с относительно низким потреблением пищи, богатой углеводами, и с умеренным употреблением алкоголя, а также у тех, кто поддерживал ИМТ в нормальном диапазоне.

Все полученные результаты убедительно доказывают необходимость рекомендаций больным с метаболическим синдромом изменения образа жизни. Особое внимание уделяется динамике массы тела. Уменьшение массы тела улучшает все измененные при метаболическом синдроме показатели: снижает уровень общего холестерина и триглицеридов, повышает уровень ЛПВП, снижает АД и уровень глюкозы, а также уменьшает инсулинорезистентность. Более важен тот факт, что снижение массы тела связано с уменьшением риска сердечно-сосудистой смертности и летальности в результате остальных заболеваний.

Интересно отметить, что одно лишь соблюдение диеты, направленной на снижение массы тела, независимо приводит к снижению смертности в результате остальных заболеваний. Уменьшение массы тела на 7–10% в течение 6–12 мес. становится реальной задачей, которая связана с целым рядом преимуществ.

Практические советы по изменению образа жизни

Нарушение	Повышение	Снижение
Центральное ожирение	Физической активности	Массы тела путем понижения калорийности пищи
Гипертриглицеридемия	Физической активности Потребления полиненасыщенных жирных кислот ряда омега-3	Массы тела путем понижения калорийности пищи Общего потребления углеводов Высокого гликемического индекса пищи Потребления алкоголя
ЛПНП	Физической активности Потребления мононенасыщенных жирных кислот	Массы тела путем понижения калорийности пищи Курения
Гипертония	Физической активности Потребления фруктов и овощей Молочных продуктов со сниженным содержанием жира	Массы тела путем понижения калорийности пищи Потребления насыщенных жиров Потребления натрия Потребления алкоголя
Нарушение уровня глюкозы	Физической активности Пищевых волокон (более 30 г/питание)	Массы тела путем понижения калорийности пищи Общего потребления углеводов Высокого гликемического индекса пищи

Особенное значение придается долгосрочному поддержанию сниженной массы тела. Эта цель может быть достигнута с помощью регулярной физической нагрузки. Практические советы по изменению образа жизни для пациентов с метаболическим синдромом представлены в табл. 10.2.

Поскольку инсулинорезистентность — ключевой, неотъемлемый компонент метаболического синдрома, применению инсулинсенсбилизирующих лекарственных препаратов придается огромное значение. Есть все основания полагать, что снижение инсулинорезистентности само по себе может уменьшить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2.

В настоящее время в качестве инсулинсенсбилизирующих лекарственных средств используются метформин и глитазоны (табл. 10.3).

Таблица 10.3

Основные эффекты метформина и тиазолидиндионов

Фактор риска	Метформин	Тиазолидиндионы
Инсулино-резистентность	↓ Путем инсулинзависимого и инсулиннезависимого механизма	↓ В основном путем активации PPAR-γ-рецепторов
Гиперинсулинемия	↓ Уровня инсулина натощак и проинсулина	↓ Уровня инсулина натощак и проинсулина
Висцеральное ожирение	↓ Висцерального ожирения	↓ Висцерального ожирения
	↓ Массы тела	↑ Подкожного жира
		↑ Массы тела
Гипергликемия	↓↓ HbA _{1c}	↓ HbA _{1c}
	↓ Заболеваемости СД 2 (исследование DPP)	↓ Заболеваемости СД 2 (исследование DREAM)
Дислипидемия	↓ ТГ	↓ ТГ и ЛПНП (пиоглитазон)
	↑ ЛПВП	↑ ЛПВП
Артериальное давление	↔↓ АД	↓ АД
Коагуляция	↑ PAI-1	↓ PAI-1
	↓ Фибриногена	↓ Фибриногена
	↓ Агрегации тромбоцитов	
Воспаление	↓ С-реактивного белка	↓ С-реактивного белка
		↓ ФНО-α, ИЛ-6
Атеросклероз	↓ Уровня молекул адгезии	↓ Уровня молекул адгезии
	↓ Дифференцировки моноцитов	↓ Моноцит-аттрактантных белков
	↓ Частоты инфаркта миокарда (исследование UKPDS)	↓ Уровня матриксной металлопротеиназы (ММР-9)
		↓ Сосудистой пролиферации в гладких мышцах
		↓ Рестеноза

Примечание: ТГ — триглицериды; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1; PPAR-γ — γ-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом; «↑» — повышение; «↓» — снижение.

Метформин. Наиболее изученным и широко назначаемым на протяжении многих лет препаратом стал метформин, который в основном

рекомендован для лечения СД 2. На сегодняшний день многочисленные клинические испытания позволили оценить его терапевтическую значимость и расширить круг показаний к назначению.

Метформин улучшает чувствительность тканей к инсулину за счет усиления инсулинстимулированного фосфорилирования тирозина инсулиновых рецепторов, увеличения их количества на мембранах клеток, повышения активности фосфоинозитол-3-киназы, а также уменьшения экспрессии ферментов глюконеогенеза (глюкозо-6-фосфатазы, фосфатидилпируваткиназы) и симпатической активности.

Доказано его воздействие на выраженность компенсаторной гиперинсулинемии (базальной, стимулированной), продукцию глюкозы печенью, а также усиление утилизации глюкозы, преимущественно жировой и мышечной тканями.

Метформин обладает анорексигенным действием, способностью замедлять всасывание белков и жиров, что приводит к снижению массы тела, несколько усиливает анаэробный гликолиз в тонком кишечнике.

Значительный вклад в кардиопротективное действие метформина вносит его влияние на метаболизм СЖК и липидов. Препарат уменьшает уровень СЖК и их окисление в тканях, уровень триглицеридов и ЛПОНП, снижается также уровень общего холестерина и ЛПНП. Метформин может также снижать проникновение липидов в клеточные и внеклеточные компоненты атероматозных бляшек и уменьшать сосудистую пролиферацию в гладкой мускулатуре при экспериментах на клеточной культуре. Воздействие на уровень ЛПВП неоднозначно: по данным разных авторов, он остается неизменным или незначительно повышается. Кардиопротективный эффект препарата объясняется также его способностью снижать риск тромбообразования за счет уменьшения уровня ингибитора активатора плазминогена 1, фактора свертывания VII, угнетения агрегации тромбоцитов и различных молекул адгезии сосудистых клеток, включая молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1).

Подтверждено положительное воздействие на функцию эндотелия и диастолическую дисфункцию. Кроме того, есть данные, что метформин снижает гликацию, реактивный окислительный стресс и агрегацию тромбоцитов, а также замедляет дифференциацию моноцитов в макрофаги в сосудистой стенке. Описаны свойства метформина улучшать релаксацию сосудов и оказывать гипотензивное действие.

Тиазолидиндионы — группа препаратов, которые представляют собой синтетические лиганды γ -рецепторов, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR- γ), обладающие высокой липофильностью. PPAR- γ рецепторы относятся к суперсемейству ядерных гормональных рецепторов, которые контролируют экспрессию генов в ядрах клеток жировой и мышечной тканей, сердечной мышце, моноцитах, печени, почках и др. Активация PPAR- γ изменяет экспрессию генов, отвечающих за адипогенез, метаболизм СЖК, активность глюкокиназы, фосфодиэстеразы, липопротеинлипазы и других ферментов, передачу инсулинового сигнала и транспорт глюкозы (GLUT-4, GLUT-1).

Основной эффект глитазонов проявляется в усилении поглощения глюкозы мышечной и жировой тканями, а также снижении глюконеогенеза в печени, уровня СЖК в плазме крови. Глитазоны оказывают также протективное действие в отношении β -клеток, что может быть связано не только с уменьшением липотоксичного действия СЖК, но и непосредственного воздействия глитазонов на процессы апоптоза и пролиферации β -клеток. Усиление пролиферации β -клеток и снижение их гибели при применении розиглитазона доказано в экспериментальных работах. Глитазоны оказывают выраженный положительный эффект на многие факторы риска развития ишемической болезни сердца, включая снижение сердечно-сосудистого профиля риска, уровня лейкоцитов, матричной металлопротеиназы 9, С-реактивного белка и ингибитора активатора плазминогена 1. Глитазоны повышают экспрессию ряда цитокинов, в частности уровень адипонектина, основного медиатора, влияющего на чувствительность к инсулину, а также на функцию сосудистого эндотелия.

Есть данные, что тиазолидиндионы продемонстрируют положительное воздействие на дислипидемический профиль у больных с СД 2, хотя при этом наблюдается различие между пиоглитазоном и розиглитазоном. Первый из этих двух препаратов снижает уровень триглицеридов и повышает уровень ЛПВП, а также оказывает лишь незначительный эффект на уровень ЛПНП. В отличие от пиоглитазона, розиглитазон вызывает умеренное повышение уровня ЛПНП. Однако эти частицы становятся большими по размеру и менее плотными. Из-за сопутствующего повышения уровня ЛПВП не отмечается существенных изменений отношения ЛПНП/ЛПВП,

поэтому атерогенный эффект этих липопротеинов снижается. Отмечалось также умеренное снижение АД.

В отличие от метформина при употреблении глитазонов может возникать прибавка массы тела. Несмотря на то что масса подкожного жира повышается, масса висцерального и эктопического (т.е. мышечного и печеночного) фактически снижается. Поскольку именно висцеральный жир служит фактором, влияющим на повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, увеличение жировой ткани при использовании глитазонов считается доброкачественным.

Для коррекции компонентов метаболического синдрома используются и *другие классы фармакологических препаратов*, например гипотензивные, гиполипидемические средства и др. Некоторые группы лекарственных средств, применяющихся для лечения клинических проявлений метаболического синдрома, также могут оказывать влияние на чувствительность к инсулину. Так, улучшение действия инсулина было подтверждено на фоне ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, поскольку они оказывают непосредственное воздействие на инсулиновую сигнализацию и повышают мембранный транспорт глюкозы (GLUT-4). Олмесартан повышает чувствительность к инсулину благодаря воздействию на фактор некроза опухолей альфа в скелетных мышцах, контролируя развитие окислительного стресса, воспалительных изменений в микросудах и улучшая функцию эндотелия. В недавних исследованиях было показано, что ирбесартан и телмисартан могут слегка активировать PPAR- γ -рецепторы, что способно вызывать снижение окислительного стресса, улучшение функции эндотелия и уровня ИЛ-6 в крови. Похожим образом было продемонстрировано, что в дополнение к понижению уровня триглицеридов в сыворотке и улучшению функции эндотелия назначение фибратов повышает чувствительность к инсулину как у пациентов с СД 2, так и у больных с метаболическим синдромом.

Большие ожидания связаны с разработкой новых лекарственных препаратов, так называемых PPAR-агонистов, которые смогли бы одновременно активировать PPAR- γ - и PPAR- α -рецепторы. Предположительно, одновременная стимуляция двух ядерных рецепторов может оказывать более широкий спектр фармакологических эффектов. Поскольку ожирение является важнейшим пу-

сковым фактором развития метаболического синдрома, препараты для борьбы с ожирением могут рассматриваться в качестве еще одного способа лечения пациентов с этим расстройством. Однако, к сожалению, в клиническую практику пока еще не было внедрено высоко эффективного средства лечения.

Таким образом, метаболический синдром — это широко распространенное заболевание, и его характерные компоненты являются очевидной мишенью для лечения, направленного на снижение риска развития СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

Anoop M., Naval K. Vikram. Insulin resistance syndrome (metabolic syndrome) and Asian Indians // *Current Science*. — 2002. — V. 83 (12). — P. 1483–1496.

Bray G.A., Edelstein S.L., Crandall J.P. et al. The Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // *Diabet. Care*. — 2012. — V. 35. — № 4. — P. 731–737.

Brotman D.J., Girod J.P. The metabolic syndrome: A tug-of-war with no winner. Cleveland Clinic // *J. Med.* — 2002. — V. 69 (12). — P. 990–994.

Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *New Engl. J. Med.* — 2002. — V. 346. — P. 393–403.

Esler M., Rumantir M., Wiesner G. et al. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes // *Amer. J. Hypertens.* — 2001. — V. 14. — P. 304–309.

Franklin S., Khan S. et al. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart-disease? The Framingham Heart Study // *Circulation*. — 1999. — V. 100. — P. 354–360.

George L., Bakris M.D. Optimal Management of Hypertention and Obesity in the Metabolic Syndrome. A Monograph for continuing. — Illinois: Medical Education Credit, 2001.

Ginsberg N.H., Huang L.S. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis // *J. Cardiovasc. Risk*. — 2000. — V. 7. — P. 325–331.

Grundey S.M. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome // *Amer. J. Cardiol.* — 1999. — V. 83. — P. 25–29.

Kannel W. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study // *Amer. J. Hyper.* — 2000. — V. 13 (Pt. 2). — S3–S10.

Katzmarzyk P.T., Leon A.S., Wilmore J.H. et al. Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 2003. — V. 35. — P. 1703–1709.

Lindstrom J., Ilanne-Parikka P., Peltonen M. et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study // *Lancet.* — 2006. — V. 368. — P. 1673–1679.

Mclaughlin T., Abbasi F., Cheal K. et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — V. 139. — P. 802–809.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). The 4th Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // *Circulation.* — 2002. — V. 106. — P. 3143–3421.

Reaven G., Laws A. Insulin Resistance. The Metabolic Syndrome X. Totowa. — NJ: Humana Press, 1999. — P. 51–81.

Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R. et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy american women // *Circulation.* — 2003. — V. 107. — P. 391–397.

Stamper J., Stamper R., Neaton J. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks // *Arch. Intern. Med.* — 1993. — V. 153. — P. 598–615.

Stokes J., Kannel W., Wolf P. et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham study: 30 years of follow-up // *Hypertension.* — 1989. — V. 13 (Suppl. 1). — P. I-13–I-18.

The Diabetes Prevention Program Research Group. Role of Insulin Secretion and Sensitivity in the Evolution of Type 2 Diabetes in the Diabetes Prevention Program Effects of Lifestyle Intervention and Metformin // *Diabetes.* — 2005. — V. 54. — № 8. — P. 2404–2414.

The Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-Year Cost-Effectiveness of Lifestyle Intervention or Metformin for Diabetes Prevention: An intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS // *Diabet. Care.* — 2012. — V. 35. — № 4. — P. 723–730.

Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // *New Engl. J. Med.* — 2001. — V. 344. — P. 1343–1350.

Yusuf S. INTER-HEART: a study of risk factors for first myocardial infarction in 52 countries and over 27,000 subjects. Paper presented at the European Society for Cardiology Congress 2004, 29 August–1 September, Munich, Germany / Summary prepared by Murphy M.S.A. www.cardiosource.com.

РАЦИОНАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2

А.С. Аметов, Х.Х. Шарафетдинов, О.А. Плотникова,
Н.А. Черникова

Не стоит более вопрос — кормить
или не кормить больного.
Как и чем кормить — вот вопрос.

Арвид Вретлинд

11.1. Современные представления о лечебном питании при сахарном диабете

Рациональное (лечебное) питание — это фундамент, на котором основывается комплексная терапия сахарного диабета. *Многочисленные исследования и клинические наблюдения, проведенные во многих странах мира, убедительно демонстрируют, что правильно организованное и построенное на современных научных основах рациональное питание играет важную роль в оптимизации гликемического контроля, достижении компенсации метаболических нарушений, снижении риска развития сосудистых осложнений, улучшении качества жизни пациентов с сахарным диабетом. Изменяя характер питания, можно регулировать обмен веществ в организме и тем самым активно воздействовать на течение болезни. Накопленный опыт свидетельствует, что диетотерапия — постоянно действующий и фактически беззатратный метод лечения, который позволяет повысить эффективность комплексного лечения сахарного диабета и уменьшить потребность в дорогостоящих сахароснижающих препаратах.*

Питание — это сложный процесс поступления, переваривания и усвоения в организме пищевых веществ. Великий физиолог И.П. Павлов говорил, что *питание осуществляет древнюю связь, соединяющую все живые существа, в том числе и человека, со всей окружающей природой. «Пища, которая попадает в организм и здесь изменяется, распадается, вступает в новые комбинации и вновь распадается, олицетворяет собой жизненный процесс во всем его объеме».* Из множества естественных факторов внешней среды, оказывающих на человека постоянные воздействия, только пища превращается в организме человека из внешнего во внутренний фактор, являясь единственным источником энергии и строительного материала для формирования сложных структур организма. Известно, что еще врачи и мыслители Древней Греции и Рима посвящали целые трактаты лечебным свойствам пищи. В правильном питании они видели источник здоровья, силы, бодрости и красоты. Врач Древней Греции Гиппократ, живший в 460–377 гг. до н.э., обращал большое внимание на лечебно-профилактическое действие пищи: *«Сделайте пищу лекарством, и лекарством станет пища».*

Современная наука о питании — это наука о превращении пищи в организме в энергию и структуры тела человека, наука об основных законах жизнедеятельности организма, которая рассматривает пищу как источник не только основных пищевых веществ (белки, жиры, углеводы) и незаменимых факторов питания (витамины, микроэлементы, незаменимые аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты), но и целого ряда жизненно необходимых минорных биологически активных компонентов (флавоноидов, индолов, фитостеролов и др.), играющих важную роль в регуляции функциональной активности органов и систем организма, а также в снижении риска развития алиментарно-зависимых заболеваний. Вот почему так важно знать правила и принципы рационального питания.

Рациональное питание (лат. *rationalis* — разумно обоснованный, целесообразный) — это правильно организованное и своевременное снабжение организма хорошо приготовленной, питательной и вкусной пищей, обеспечивающей полное удовлетворение физиологических потребностей организма в энергии, макро- и микронутриентах, необходимых для осуществления нормальной жизнедеятельности. Синонимом термина «рациональное питание» служит термин «здоровое питание», который стал международным

и широко используется в нашей стране в настоящее время. Здоровое питание, основанное на потреблении разнообразных пищевых продуктов с учетом пола, возраста, физической активности, национальных традиций, способствует сохранению и укреплению здоровья, профилактики заболеваний, активному долголетию.

В соответствии со статьей 39 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», **лечебное питание** — питание, обеспечивающее удовлетворение физиологических потребностей организма человека в пищевых веществах и энергии с учетом механизмов развития заболевания, особенностей течения основного и сопутствующего заболеваний и выполняющее профилактические и лечебные задачи. Лечебное питание как неотъемлемый компонент лечебного процесса и профилактических мероприятий включает в себя пищевые рационы, которые имеют установленный химический состав, энергетическую ценность, состоят из определенных продуктов, в том числе специализированных продуктов лечебного питания, подвергаемых соответствующей технологической обработке.

Достижение хорошей компенсации обменных процессов невозможно без правильной организации и грамотного планирования питания, обеспечивающего снабжение организма необходимым количеством энергии и пищевых веществ, что позволяет удовлетворить потребности человека в отдельных эссенциальных (незаменимых) нутриентах. Дефицит или избыток макро- и микронутриентов обуславливает как непосредственное возникновение заболеваний (анемия, ожирение, эндемический зоб и др.) и снижение сопротивляемости организма к острым респираторным и инфекционным заболеваниям, так и создает условия для развития той или иной патологии (заболевания сердечно-сосудистой системы, обмена веществ, органов пищеварения и др.).

При построении диетического рациона для пациента с сахарным диабетом должны быть учтены многие факторы, гарантирующие полноценность и сбалансированность их питания: выбор продуктов, их химический состав, количественные пропорции пищевых веществ, способ кулинарной обработки продуктов, применение поваренной соли и других вкусовых веществ, режим приема пищи и т.д. [Аметов А.С., 2007; Одуд Е.А., 2005; Справочник по диетологии, 2002].

Современные представления о лечебном питании при сахарном диабете не несут глобальных запретов, при этом в их основу положены знания биохимических законов, определяющих превращения пищевых веществ в организме здорового человека и особенности обменных процессов в организме больного, страдающего сахарным диабетом. Необходимо качественное обучение пациентов принципам лечебного питания с формированием у них правильных привычек в отношении питания и физической активности, позволяющих ему в союзе с врачом активно участвовать в лечебном процессе и эффективно управлять своим заболеванием. Вместе с тем анализ эффективности лечебных мероприятий при СД 2 свидетельствует о недостаточном использовании метода диетотерапии в клинической практике. По данным ФГБНУ «НИИ питания», только 7% больных с СД 2 постоянно соблюдают рекомендуемую диету. У основной массы больных выявляются избыточная калорийность рационов питания, высокое потребление животного жира и холестеринсодержащих продуктов, дефицит пищевых волокон, ряда витаминов и микроэлементов. Нарушения структуры фактического питания и химического состава рациона являются неблагоприятным фактором, снижающим эффективность лечебно-профилактических мероприятий при СД 2 [ADA, 2007].

Общепризнанно, что в зависимости от типа сахарного диабета цели и задачи лечебного питания принципиально отличаются.

При СД 2 главная цель диетотерапии, которая рассматривается как необходимая составная часть лечения при любом варианте медикаментозной сахароснижающей терапии, заключается в достижении и поддержании нормальной массы тела, что приводит к уменьшению инсулинорезистентности и улучшению компенсации углеводного обмена при этом заболевании. Без диетотерапии любое лечение обречено на низкую эффективность или неудачу.

При СД 1 питание пациента может быть полностью либерализовано, т.е. обученный больной может потреблять разнообразную пищу. Главная цель в данном случае состоит в том, чтобы научить пациента правильно подбирать дозу инсулина соответственно той пище, которую он потребляет.

К общим целям лечебного питания при сахарном диабете относят:

- обеспечение организма необходимыми пищевыми веществами и энергией;
- уменьшение избыточной массы тела и степени ожирения;
- снижение и поддержание необходимого уровня базальной и постпрандиальной гликемии;
- достижение оптимального уровня липидных показателей крови (общего холестерина, ЛПНП, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛПВП, триглицеридов);
- снижение и/или нормализацию АД;
- предупреждение острых метаболических нарушений (гипогликемии, лакто- и кетоацидоза);
- снижение риска поздних осложнений, в том числе риска сердечно-сосудистых заболеваний;
- улучшение качества жизни пациентов.

Многочисленные эпидемиологические исследования показывают, что избыточное потребление жира и насыщенных жиров ассоциируется с повышенным риском развития нарушенной толерантности к глюкозе, более высоким уровнем базальной гликемии и инсулинемии. Увеличение пропорции насыщенных жирных кислот в сывороточных липидах и фосфолипидах в мышцах тесно связано со снижением чувствительности к инсулину и повышенным риском СД 2. Напротив, увеличение потребления полиненасыщенных жирных кислот омега-3 сопровождается повышением чувствительности к инсулину и снижением риска развития СД 2.

Недостаточное поступление с пищей пищевых волокон в структуре питания населения ассоциируется с риском развития алиментарно-зависимых заболеваний, в том числе и с СД 2. Долгое время пищевые волокна рассматривались в качестве ненужного балласта, от которого старались освободить пищевые продукты для повышения их пищевой и биологической ценности. Неуклонное снижение потребления натуральных растительных продуктов (зерновых, овощей, фруктов, хлеба грубого помола) и повышение потребления рафинированных привело к значительному уменьшению количества пищевых волокон в рационах питания, что стало характерной чертой питания населения России в последние годы. Исследования последних лет показывают, что потребление продуктов с низким гликемическим индексом, независимое от содержания пищевых волокон, не только сопровождается меньшим гликемическим от-

Степень доказанности влияния алиментарных факторов на риск развития СД 2 (Приказ Минздрава России, 2003)

Степень доказанности	Повышают риск	Снижают риск
1. Убедительное влияние	Избыточная масса тела и ожирение, особенно абдоминального типа	Снижение массы тела при ее избытке и ожирении
2. Возможное влияние	Насыщенные жиры	Пищевые волокна
3. Предполагаемое влияние	Общее количество потребляемых жиров Трансизомеры жирных кислот	Полиненасыщенные жирные кислоты семейства омега-3 Продукты с низким гликемическим индексом
4. Недостаточно данных	Злоупотребление алкоголем	Витамин Е Хром Магний

ветом по сравнению с потреблением продуктов с высоким гликемическим индексом, но и ассоциируется с заметным улучшением гликемического контроля у больных СД 2.

Недостаточно изученными остаются вопросы, касающиеся протективной роли некоторых микронутриентов, в том числе магния, хрома и витамина Е, в развитии и прогрессировании этого заболевания.

Степень доказательности воздействия алиментарных факторов, способствующих возникновению СД 2, представлена в табл. 11.1.

Наряду с высококалорийным питанием, избыточным потреблением животных жиров и рафинированных углеводов, малоподвижный образ жизни и значительное уменьшение физической активности становятся основными причинами увеличения количества больных ожирением, при котором β -клетки не могут в течение длительного времени адекватно секретировать достаточное количество инсулина для компенсации инсулинорезистентности. Значительное снижение физической активности рассматривается в качестве одной из причин роста заболеваемости СД 2 в мире. Однако повышение физической активности ассоциируется не только с улучшением чувствительности к инсулину у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе, но и со снижением частоты заболеваемости СД 2.

11.2. Общие принципы диетотерапии при СД 2

Общепризнанно, что оптимально сбалансированная диета больных СД 2 базируется на принципах строгого контроля энергетической ценности диеты, количества и качественного состава белка, жира, углеводов, адекватного содержания витаминов, макро- и микроэлементов, соответствующих потребностям каждого конкретного больного [ADA, 2007; WHO, 2003]. В свете последних данных нутрициологии (наука о питании здорового и больного человека) рекомендуется обогащение рациона пищевыми волокнами, преимущественное использование в диете продуктов и блюд с низким гликемическим индексом, уменьшение гликемического индекса диеты за счет обогащения рациона нутриентами, снижающими постпрандиальную гликемию [ADA, 2007; WHO, 2003]. Большое значение в модуляции послепищевой гликемии придается изменению технологической обработки продуктов и блюд.

В рационе больных СД 2 обеспечивается необходимое количество и оптимальное соотношение всех основных пищевых веществ, таких как белки, жиры и углеводы, а также микронутриентов (витаминов, минеральных веществ, микроэлементов), так как недостаточное или избыточное потребление одного из них может привести к нарушению контроля диабета. *Питание считается сбалансированным, если в сутки человек потребляет не менее 50% углеводов, не более 30% жиров и до 20% белков* [Аметов А.С., 2003; Справочник по диетологии, 2002]. При медикаментозной терапии инсулином или пероральными сахароснижающими препаратами особое значение приобретают контроль за содержанием углеводов в рационе, при сочетании сахарного диабета и ожирения — контроль энергетической ценности диеты, при диабетической нефропатии учитывают количество потребляемого белка, а при сочетании сахарного диабета с атеросклерозом на фоне нарушений липидного обмена обеспечивают целенаправленную модификацию жирового состава диеты.

Важнейшим принципом планирования питания при СД 2 считается выбор определенных продуктов, которые включаются в диетический рацион.

**Рекомендуемый некоторыми международными и национальными
диабетическими организациями ряда стран уровень потребления
основных пищевых веществ**

Пищевые вещества, % от энергетической ценности диеты	Диабетическая организация			
	ADA	EASD	Diabetes UK	CDA
Белки	15–20	10–20	≤ 1 г/кг массы тела	15–20
Жиры	Индивидуальный подбор	25–35	< 35	≤ 30
Насыщенные жирные кислоты (НЖК)	< 7	< 10	< 10	≤ 10
Мононенасыщенные жирные кислоты (МНЖК)	Индивидуальный подбор	60–70 для углеводов и <i>cis</i> -МНЖК	10–20 <i>cis</i> -МНЖК	Следует включать в рацион при любой возможности
Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК)	~ 10	≤ 10	<i>n</i> -6 < 10 <i>n</i> -3, рыба 1 или 2 р/нед.	< 10
Углеводы	Индивидуальный подбор, высокое содержание пищевых волокон, низкий GI	Индивидуальный подбор, 45–60 (углеводы + жиры в целом); высокое содержание пищевых волокон, низкий GI	45–60 Особое значение придается продуктам с низким GI	50–60 Преимущественное потребление продуктов с низким GI

Принимая во внимание потребности пациентов с диабетом в пищевых веществах и энергии, некоторые международные и национальные диабетические организации ряда стран разработали рекомендации по уровню потреблению основных пищевых веществ (табл. 11.2). Среди этих организаций — ADA, Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD), Диабет Великобритании (Diabetes UK) и Канадская диабетическая ассоциация (CDA).

Как следует из табл. 11.2, имеются незначительные различия в рекомендуемом соотношении макронутриентов, а также в определении уровня их потребления (как например, для белка), но в целом в рекомендациях нет разногласий относительно содержания в диете белков, жиров, насыщенных, моно- и полиненасыщенных жирных кислот и углеводов.

11.2.1. Энергетическая ценность диеты. Углеводы

Повышение калорийности питания и энергетический дисбаланс оказывают выраженное влияние на состояние углеводного и липидного обмена, уровень АД, систему гемостаза. Увеличение избыточной массы тела и развитие ожирения на фоне высококалорийного питания, особенно висцеральный тип ожирения, сопровождаются компенсаторной гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к углеводам, вплоть до манифестации СД 2. Установлено, что при ожирении I степени риск развития СД 2 увеличивается в 3 раза, при средней степени ожирения — в 5 раз, при ожирении III степени — более чем в 10 раз. Повышение калорийности питания при СД 2 не только сопровождается нарастанием гипергликемии, но и приводит к подъему уровня атерогенных фракций липидов крови — общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов, что существенно увеличивает риск сосудистых осложнений. В частности, риск ишемической болезни сердца при сочетании таких факторов, как избыточная масса тела и диабет, увеличивается в 15 раз. Артериальная гипертензия в 2–3 раза чаще сочетается с увеличением избыточной массы тела и ожирением, обусловленных избыточно калорийным питанием.

Вместе с тем установлено, что при снижении массы тела у больных сахарным диабетом повышается чувствительность периферических тканей к инсулину, снижается гиперинсулинемия и уменьшается продукция глюкозы печенью, что позволяет существенно уменьшить значимость тех факторов риска, которые лежат в основе сосудистых осложнений диабета. Показано, что уменьшение массы тела на 5 кг сопровождается снижением уровня гликированного гемоглобина на 7% и гликемии натощак на 15%. Потеря 10 кг массы тела сочетается со снижением уровня общего холестерина на 10%, холестерина ЛПНП на 15%, триглицеридов на 30% и увеличением содержания холестерина ЛПВП на 8%. На каждый

потерянный 1% избыточной массы тела систолическое давление снижается на 1 мм рт. ст., диастолическое — на 2 мм рт. ст. Потеря избыточной массы тела на 9 кг уменьшает смертность, связанную с диабетом, на 30–40%. Таким образом, снижение массы тела относят к первостепенной задаче для достижения компенсации метаболических нарушений у больных СД 2.

Общепризнано, что основным требованием при построении диетического рациона больных СД 2 с избыточной массой тела и ожирением является ограничение калорийности диеты, степень снижения которой определяется индивидуально и зависит как от выраженности ожирения, наличия сопутствующих заболеваний и возраста больных, так и от их физической активности.

Оптимальным следует считать умеренное ограничение калорийности диеты, составляющее 500–1000 ккал/сут: рекомендуется использование диет с калорийностью в 1500 ккал/сут (мужчины) и 1200 ккал/сут (женщины). Потребность в энергии может определяться по результатам непрямой калориметрии с учетом физической активности пациента. Увеличение отрицательного энергетического баланса на фоне повышения физической активности больных (плавание, дозированная ходьба, лечебная физкультура) обеспечивает снижение массы тела в среднем на 0,5–1 кг/нед. Равномерное распределение калорийности диеты в основные и дополнительные приемы пищи позволяет благоприятно влиять на нарушения углеводного, липидного и других видов обмена при СД 2.

В целях повышения энергетического дисбаланса для активации потери массы тела рекомендуется использование *гипокалорийных разгрузочных дней* 1–2 р/нед.: «мясного» дня — 400 г отварного мяса, приготовленного без соли, с включением овощного (кроме картофеля) гарнира (по 100 г), мясо равномерно распределяется в течение дня; «рыбного» дня — вместо мяса используется рыба в том же количестве; «творожного» дня — 500 г свежего, лучше обезжиренного творога (делится на 5 равных порций) со 100 мл молока или обезжиренного кефира или некрепкого чая. В дни разгрузок необходимо уменьшить дозу пероральных сахароснижающих средств и инсулина с целью снижения риска возникновения гипогликемии.

Длительное ограничение калорийности (менее 1200 ккал/день) не имеет больших преимуществ перед умеренной степенью калори-

ческой редукции, хуже переносится и чаще нарушается больными, однако может сопровождаться гипогликемией и обострением сопутствующих заболеваний (язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменной болезни и др.).

У больных СД 2 с нормальной массой тела калорийность рациона должна соответствовать физиологическим потребностям с учетом энергозатрат организма, что составляет в среднем 2000–2500 ккал/день для этого контингента больных.

УГЛЕВОДЫ относятся к обязательным компонентам пищи, играющим важную роль в питании человека, сохранении здоровья и профилактике основных заболеваний.

Основное значение углеводов — обеспечение потребностей организма в энергии, которая освобождается в результате непрерывно протекающих процессов биологического окисления. Незначительная их часть откладывается (депонируется) в виде запасов (гликогена) в печени, мышцах и других тканях, но эти запасы невелики. Известно, что при окислении 1 г углеводов в организме образуется 4 ккал. Углеводы служат также пластическим материалом: они входят в состав многих гормонов, ферментов, протромбина и других биологически активных веществ. Кроме этого, углеводы пищи служат основным фактором, определяющим величину постпрандиальной гликемии у больных сахарным диабетом.

Углеводы в зависимости от степени полимеризации подразделяются на три основные группы: сахара, олигосахариды и полисахариды (табл. 11.3).

Моносахариды — простые представители углеводов, не расщепляющиеся при гидролизе, представлены в питании глюкозой (виноградный сахар), фруктозой, галактозой. В свободном виде глюкоза постоянно содержится в крови в определенной концентрации, обеспечивая энергетическим материалом различные клетки, органы и системы организма. Источники моносахаридов — многие фрукты, ягоды, мед. К числу дисахаридов, которые наиболее важны для человека, относятся сахароза, лактоза, мальтоза. Сахароза (тростниковый сахар) состоит из одной молекулы глюкозы и одной молекулы фруктозы, на которые она распадается под влиянием ферментов пищеварительного тракта. Основными источниками сахарозы служат сахар, кондитерские изделия, варенье, мороженое, сладкие напитки. Лактоза (молочный сахар) со-

Классификация углеводов

Группа	Подгруппа	Производные
Сахара (1–2 мономера)	Моносахариды	Глюкоза, фруктоза, галактоза
	Дисахариды	Сахароза, лактоза
	Полиолы	Сорбит, маннит
Олигосахариды (3–9 мономеров)	Мальтоолигосахариды	Мальтодекстрины
	Другие олигосахариды	Раффиноза, стахиоза, фруктоолигосахариды
Полисахариды (более 9 мономеров)	Крахмал	Амилоза, амилопектин, модифицированные крахмалы
	Некрахмальные полисахариды	Целлюлоза (клетчатка), гемицеллюлоза, пектин

стоит из соединенных молекул глюкозы и галактозы, на которые она расщепляется перед всасыванием в кишечнике ферментом лактазой. Лактоза содержится в молочных продуктах. Мальтоза, или солодовый сахар, состоит из двух молекул глюкозы, содержится в меде, экстракте из солода (патоке мальтозной), пиве. Моно- и дисахариды обладают сладким вкусом, в связи с чем их называют также сахарами.

Олигосахариды представлены соединениями, содержащими небольшое количество мономеров. Значимыми в биологическом плане выступают мальтодекстрины, фрукто-олигосахариды и др.

Важнейшая группа углеводов — **полисахариды** (греч. «поли» — много), или сложные углеводы, образованы из большого числа мономеров, в качестве которых выступают остатки моносахаридов. Полисахариды подразделяются на перевариваемые и неперевариваемые.

К **перевариваемым полисахаридам** относят крахмал растений и животный крахмал (гликоген), которые сравнительно легко расщепляются ферментами пищеварительной системы с образованием глюкозы. Переваривание крахмала начинается в ротовой полости под действием фермента слюны — амилазы, завершается в кишечнике под действием его пищеварительных соков и сока поджелудочной железы. Крахмалами, составляющими около 80–90% всех

углеводов в питании человека, богаты зерновые продукты, мука пшеничная и ржаная, хлеб и хлебобулочные изделия, крупы, макаронные изделия, бобовые, картофель. В последние годы широкое применение в пищевой промышленности находят модифицированные крахмалы, которые по своим свойствам (гидрофильность и др.) отличаются от свойств натурального крахмала пищевых продуктов.

Неперевариваемые полисахариды — полисахариды, основным свойством которых считается их неперевариваемость ферментами пищеварительного тракта. Эту группу веществ называют *пищевыми волокнами*, включающими в себя целлюлозу (клетчатку), гемицеллюлозу, пектиновые вещества. Роль пищевых волокон в организме велика: они участвуют в формировании объема съеденной пищи, способствуют возникновению во время еды чувства сытости, необходимы для нормального функционирования кишечника, для предупреждения запоров, участвуют в удалении из организма конечных продуктов обмена. Недостаток пищевых волокон в питании сопровождается ростом функциональных нарушений ЖКТ и ассоциируется с развитием заболеваний нарушенного обмена, таких как сахарный диабет, желчекаменная болезнь, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и др. Пищевые волокна принято подразделять на растворимые и нерастворимые. **Растворимые волокна** (пектины, гемицеллюлозы, камеди и др.) содержатся преимущественно в овощах, фруктах, бобовых; **нерастворимые волокна** (целлюлоза и др.) — в зерновых продуктах.

Одним из основных требований, предъявляемых к диетотерапии при сахарном диабете, считается резкое ограничение или исключение из рациона быстро всасываемых рафинированных моно- и дисахаридов. Как известно, содержащиеся в пище моно- и дисахариды играют существенную роль в модуляции послепищевой гликемической реакции у больных сахарным диабетом, при этом различия в скорости всасывания и метаболизме простых сахаров обуславливают разную степень повышения послепищевой гликемии после их потребления. Наиболее быстрое и резкое повышение уровня сахара в крови отмечается после потребления глюкозы или сахарозы. Фруктоза всасывается медленнее, быстрее метаболизируется в печени, и, как показывают исследования, потребление фруктозы приводит к существенно меньшему повы-

шению послепищевой гликемии у больных СД 2 по сравнению с потреблением того же количества глюкозы или сахарозы. Абсорбция фруктозы в кишечнике повышается, если она потребляется вместе с другими сахарами или крахмалом. Однако побочные эффекты фруктозы — повышение уровня триглицеридов, мочевой кислоты, лактата — лимитируют ее применение в лечебном питании при сахарном диабете. Количество фруктозы в диете при СД 1 регламентируется и не превышает 0,75 г/кг массы тела в день.

Традиционно используемые в диетотерапии сахарного диабета такие сахарозаменители, как сорбит, ксилит и др., в значительно меньшей степени повышают уровень глюкозы в крови у больных сахарным диабетом по сравнению с простыми сахарами (глюкозой, сахарозой). Однако из-за неблагоприятного влияния полиолов на функциональное состояние ЖКТ (урчание, вздутие, тяжесть в животе, поносы) рекомендуемая доза ксилита и сорбита составляет 30–40 г/день, на один прием — не более 15 г. В последние годы большой научный и практический интерес представляют данные об относительно новом сахарозаменителе — изомальте, представляющего собой смесь двух дисахаридных спиртов — глюкоманнита и глюкосорбита. Изомальт используется при производстве кондитерских изделий для больных сахарным диабетом более чем в 40 странах мира.

На рис. 11.1, 11.2 представлена динамика постпрандиальной гликемии у больных СД 2 при потреблении моно- и дисахаридов, полиолов и кукурузной патоки.

Как видно из рис. 11.1, потребление фруктозы в количестве 30 г сопровождается заметно меньшим повышением постпрандиальной гликемии по сравнению с эквивалентным количеством сахарозы или меда. Как известно, метаболизм фруктозы в организме осуществляется более простым способом, чем глюкозы, и на первом этапе превращения фруктозы во фруктозо-1-фосфат не зависит от инсулина. Этим обстоятельством, а также значительно более медленным всасыванием фруктозы сравнительно с глюкозой в кишечнике объясняется снижение постпрандиальной гликемии после потребления фруктозы. Потребление сахарозы, представляющей собой дисахарид, в состав которого наряду с фруктозой входит глюкоза, сопровождается достаточно выраженной послепищевой гликемической реакцией у наблюдаемых больных, преимуществен-

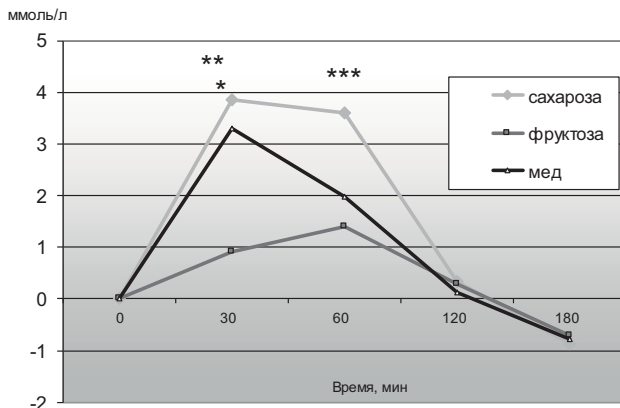


Рис. 11.1. Динамика постпрандиальной гликемии (в ммоль/л от исходного уровня) у больных СД 2 при потреблении фруктозы, сахарозы и меда:

* $p < 0,001$ — различие между потреблением фруктозы и сахарозы;

** $p < 0,01$ — различие между потреблением фруктозы и меда;

*** $p < 0,05$ — различие между потреблением сахарозы и меда

но через 30 и 60 мин после нагрузки. При потреблении меда (одного из основных пищевых источников свободной фруктозы) уровень глюкозы в крови повышается в большей степени через 30 мин после нагрузки, чем при потреблении фруктозы.

Как видно из рис. 11.2, потребление сорбита и изомальта сопровождается заметно меньшим повышением постпрандиальной гликемии у больных СД 2 по сравнению с кукурузной патокой, содержащей 55% моно- и дисахаридов и 45% крахмала, часто используемой при производстве кондитерских изделий.

Химическая структура крахмала также играет существенную роль в модуляции постпрандиальной гликемии у больных СД 2. Крахмал представляет собой полимер глюкозы (гомополисахарид), состоящий из двух соединений: амилозы и амилопектина. Амилоза имеет преимущественно линейную структуру, амилопектин — полимер с высокоразветвленной цепью. Соотношение двух составных частей крахмала различно в разных углеводсодержащих продуктах, но обычно амилозы в большинстве крахмалов меньше, чем амилопектина.

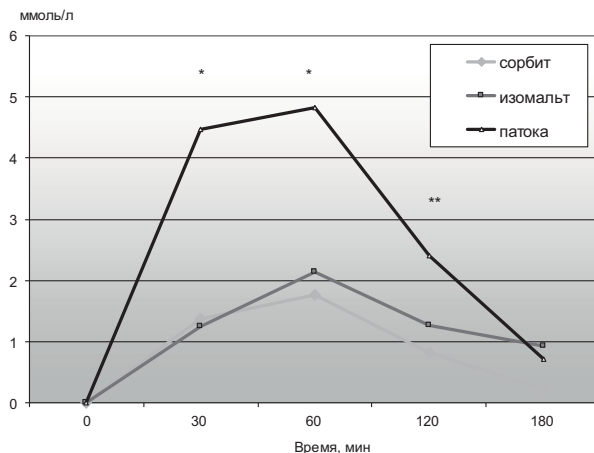


Рис. 11.2. Динамика постприанальной гликемии (в ммоль/л от исходного уровня) у больных СД 2 при потреблении сорбита, изомальта и кукурузной патоки:

* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$ — различие между потреблением сорбита и патоки; изомальта и патоки

Скорость переваривания крахмала зависит от соотношения в его структуре амилозы и амилопектина, так как амилоза расщепляется медленнее амилопектина. Поэтому различия в соотношении амилозы и амилопектина в продуктах влияют на величину послепищевой гликемической реакции: бобовые, содержащие в структуре крахмала 30–40% амилозы, вызывают меньший послепищевой гликемический ответ по сравнению со злаковыми, которые состоят из 15–25% амилозы. Сырой крахмал, имеющий вид гранул, также как крахмал необработанных продуктов, нерастворим в воде и мало доступен для переваривания гидролитическими ферментами. В процессе нагревания в присутствии воды гранулы крахмала набухают и распадаются (желатинизация), что обеспечивает доступность крахмала для ферментов пищеварительного тракта.

Между степенью желатинизации, скоростью гидролиза крахмала и выраженностью гликемической реакции существует прямая зависимость. Длительное время полагали, что крахмал легко переваривается и абсорбируется в тонком кишечнике. Последние данные нутрициологии показывают, что определенная часть крахмала злаковых и бобовых (до 20%) не подвергается воздействию гидролитических

Современная классификация различных типов крахмала

Типы крахмала	Источник	Скорость гидролиза крахмала в тонкой кишке
Быстро перевариваемый крахмал (RDS)	Большинство традиционно приготовленных продуктов	Быстрая и полная
Медленно перевариваемый крахмал (SDS)	Большинство сырых продуктов Макаронные изделия	Медленная, но полная
Резистентный крахмал (RS ₁ , RS ₂ , RS ₃)	Необработанные или частично обработанные злаковые и бобовые Сырой картофель, незрелые бананы Некоторые традиционно приготовленные продукты (хлеб, картофель и др.) при их длительном хранении, высушивании и т.д.	Крахмал не доступен для переваривания

ферментов, увеличивая в кишечнике количество неабсорбированных компонентов пищи. Эта фракция крахмала, которая не учитывается при определении пищевой ценности углеводсодержащих продуктов, получила название *резистентного крахмала* (табл. 11.4).

Поскольку углеводы единственные из пищевых веществ, способные непосредственно повышать уровень глюкозы в крови, то при формировании углеводного состава диеты при СД 2 особое внимание следует уделить обеспечению адекватного количества и качественного составу углеводов. В диете обеспечивается общее количество углеводов, составляющее 50–55% от общей калорийности рациона, с преимущественным содержанием сложных медленно всасывающихся углеводов и максимальным ограничением или исключением быстро всасывающихся моно- и дисахаридов.

При формировании углеводной части рациона для больных СД 2 следует учитывать также влияние сложных и простых углеводов на липидные показатели крови. Не отмечено нарастания гиперлипотеинемии при использовании в качестве источника углеводов крахмала. Избыточное потребление рафинированных сахаров (глюкоза, сахароза и др.) сопровождается неблагоприятными изменениями липидного спектра крови. Глюкоза, увеличивая всасывание жира, стимулирует пищевую гиперлипотеинемиию. Исключение



Рис. 11.3. Основные продукты-источники углеводов в диете больных СД 2

из рациона рафинированных углеводов сопровождается снижением сывороточного уровня ЛПОНП и триглицеридов — независимых факторов риска сосудистых осложнений при СД 2.

Таким образом, в диете больных СД 2 необходимо обеспечить общее количество углеводов, составляющее 50–55% от общей калорийности диеты, с преимущественным содержанием сложных медленно всасывающихся углеводов и максимальным исключением быстро всасывающихся рафинированных моно- и дисахаридов. К преимущественным источникам углеводов в диете больных СД 2 относятся растительные продукты — зерновые, крупы, овощи и фрукты (рис. 11.3).

Пищевые волокна — неоднородная группа высокомолекулярных биополимеров растительного происхождения с разной химической структурой и различными физико-химическими свойствами, определяющими их биологическое действие. К пищевым волокнам относятся целлюлоза, гемицеллюлозы, пектин, камеди (гумми), лигнин. Биологические эффекты пищевых волокон в значительной мере зависят от их влагоудерживающей, сорбционной, ионообменной активности. Пищевые волокна оказывают гипогликемическое и гипохолестеринемическое действие, корректируют моторно-эвакуаторную функцию толстой кишки, микробную экологию кишечника и литогенный потенциал желчи.

Гипогликемическое и гиперхолестеринемическое действие оказывают преимущественно гелеобразующие или растворимые пищевые волокна, такие как пектин, растворимые гемицеллюлозы, камеди. Добавление к углеводной нагрузке растворимых пищевых волокон сопровождается снижением постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии, уменьшением глюкозурии, повышением толерантности к углеводам у больных сахарным диабетом.

Гипогликемический эффект растворимых пищевых волокон объясняется различными механизмами, в том числе замедлением моторно-эвакуаторной функции желудка и увеличением времени транзита пищевого комка по тонкому кишечнику; уменьшением доступности углеводов для пищеварительных ферментов; снижением секреции и уменьшением активности ферментов поджелудочной железы; влиянием пищевых волокон на секрецию гастроинтестинальных гормонов; улучшением периферической чувствительности к инсулину; образованием в толстой кишке короткоцепочечных жирных кислот, подавляющих глюконеогенез в печени. Поэтому гуар и пектин традиционно используются в диетотерапии при сахарном диабете [Одуд Е.А., 2005]. Лигнин, целлюлоза не оказывают гипогликемического эффекта, у пшеничных отрубей этот эффект менее выражен, чем у ячменных.

Основные источники пищевых волокон: натуральные растительные продукты — зерновые, крупы, овощи, фрукты, ягоды. В качестве дополнительных источников пищевых волокон в диетологической практике используются пищевые отруби (пшеничные, ржаные, ячменные, овсяные), химически чистый пектин, метилцеллюлоза, гумми, β -глюкан. Широкое включение в диету круп (овсяной, гречневой, перловой, пшенной), диетических сортов хлеба из цельного зерна с добавлением пищевых волокон, овощей (кроме картофеля), фруктов, ягод, добавление 2–5 столовых ложек отрубей позволяет полностью обеспечить потребность больных СД 2 в пищевых волокнах, которая составляет 30–40 г/день. При показании количество пищевых волокон в диете может быть увеличено до 60 г/сут преимущественно за счет дополнительных источников растворимых пищевых волокон (химически чистый пектин, метилцеллюлоза, β -глюкан). Избыточное потребление пищевых волокон (более 60 г/сут), особенно растворимых, сопровождается снижением всасывания незаменимых макро- и микроэлементов — кальция, магния, железа, меди, цинка и ряда водорастворимых витаминов.

11.2.2. Гликемический индекс продукта и блюда. Жиры. Белки

В последние годы при построении диетических рационов для больных СД 2, наряду с обеспечением оптимальной сбалансированности углеводного состава и их равномерным распределением во все приемы пищи, большое значение придается снижению

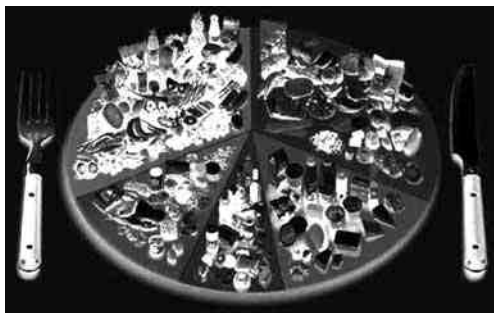
послепищевой гликемической реакции за счет преимущественного использования в диете продуктов и блюд с низким гликемическим индексом. Клинический опыт свидетельствует, что послепищевой гликемический эффект продукта не всегда зависит от его химического состава и содержания углеводов. Послепищевая гликемическая реакция для каждого углеводсодержащего продукта настолько индивидуальна, что исследуется экспериментально. Для количественной оценки послепищевой гликемической реакции любого пищевого продукта предложен такой *показатель, отражающий скорость усвоения углеводов из кишечника в кровь, как гликемический индекс продукта*. Чем быстрее расщепляется продукт, тем выше его гликемический индекс.

С помощью гликемического индекса сравнивают гликемический эффект различных пищевых продуктов, содержащих равное количество углеводов, и классифицируют их в зависимости от выраженности послепищевых гликемических действия. Преимущественное использование в диете продуктов и блюд с низким гликемическим индексом — современная тактика диетотерапии, позволяющая добиться лучшей компенсации метаболических нарушений при СД 2 [Приказ Минздрава России, 2003].

Гликемический индекс продукта определяется как отношение площади под гликемической кривой, полученной после потребления пищевого продукта, содержащего 50 г углеводов к площади под гликемической кривой, полученной после потребления пищевого стандарта (глюкоза или пшеничный хлеб), умноженное на 100.

По общепринятой методике для определения гликемического индекса в качестве пищевого стандарта используется традиционный пшеничный хлеб в количестве, соответствующем 50 г углеводов. Гликемический индекс пшеничного хлеба принят за 100%. Исходя из этого, все углеводсодержащие продукты делятся на продукты с низким гликемическим индексом, равным 55% и менее, средним — в пределах 56–69% и с высоким — выше 70%. Чем выше гликемический индекс продуктов и блюд, тем быстрее и больше после их употребления в крови увеличивается содержание глюкозы, требующей для своего усвоения инсулина. При низких значениях гликемического индекса продуктов и блюд глюкоза в кровь поступает медленнее, более равномерно, что требует меньшего количества инсулина.

Исследования последних лет показывают, что на величину



- Вид углеводов
- Процесс переваривания
- Тип пищевых волокон
- Содержание сахара
- Содержание жира
- Содержание белка
- Кислотность
- Степень обработки пищи
- Способ кулинарной обработки пищи

Рис. 11.4. Факторы, влияющие на гликемический индекс углеводсодержащего продукта

гликемического индекса углеводсодержащего продукта, наряду с количеством углеводов, существенное влияние оказывают их качественный состав, количество и качественный состав белка, жира, пищевые волокна, содержащихся в продуктах, наличие в них так называемых антинутриентов (сапонинов, лектинов, танинов, ингибиторов α -гликозидазы и др.), способы технологической обработки продуктов и т.д. (рис. 11.4).

Так, существенные различия в динамике постпрандиальной гликемии у больных СД 2 отмечаются после потребления одного и того же количества углеводов из разных продуктов, из одних и тех же продуктов, но с различной технологической обработкой, при сочетании углеводов в продукте и блюде с другими пищевыми веществами (белок, пищевые волокна) и некоторыми биологически активными добавками к пище.

Практически все крупяные блюда в виде рассыпчатых каш вызывают меньшее повышение постпрандиальной гликемии по сравнению со стандартной углеводной нагрузкой пшеничным хлебом. Наиболее низкие значения гликемического индекса отмечены у гречневой и перловой (ячневой) каш, что, вероятно, связано с особенностями аминокислотного состава белка гречихи (высокое содержание аргинина, обладающего стимулирующим влиянием на секрецию инсулина) и высоким содержанием в перловой крупе растворимых гемицеллюлоз (β -глюкана) и хрома. Достаточно выраженное снижение постпрандиальной гликемии отмечено у новых сортов диетического хлеба из композитных мучных смесей с добавлением ячменной муки,

при обогащении хлебобулочных изделий пищевых волокон за счет включения ячменных отрубей, свекловичного жома и чесночного порошка. Меньшее повышение постпрандиальной гликемии вызывают макаронные изделия из пшеничной муки по сравнению с пшеничным хлебом, что обусловлено большей плотностью пшеничной муки в макаронах и меньшей доступностью крахмала для гидролитических ферментов по сравнению с хлебом.

Сравнительная оценка постпрандиальной гликемии у больных СД 2 под влиянием различных соотношений моно- и дисахаридов в напитках свидетельствует, что более предпочтительными для использования в диетотерапии больных СД 2 являются фруктовые напитки с мякотью (нектары), содержащие пищевые волокна, в том числе растворимые (пектин); они вызывают значительно меньшую постпрандиальную гликемию по сравнению с аналогичными соками без мякоти. Практически полное отсутствие гипергликемической реакции наблюдается после потребления прохладительных напитков с подсластителями (аспартам, цикламат, сахарин).

Проведенные исследования показывают, что целенаправленное снижение гликемического индекса диеты позволяет не только повысить эффективность диетотерапии в коррекции постпрандиальной и базальной гипергликемии, но и оптимизировать химическую структуру диеты за счет снижения в ней количества жира, увеличения содержания пищевых волокон, особенно растворимых, и уменьшения калорийности рациона, что способствует заметному восстановлению всего комплекса метаболических нарушений при СД 2.

Распределение продуктов по гликемическому индексу отражено в табл. 11.5.

Вывод из всего сказанного следующий: для людей с нормальной массой тела рекомендуется потребление продуктов с низким гликемическим индексом, не ограничивая при этом калорийность питания, а пациентам с избыточной массой тела или ожирением следует не только уменьшить энергетическую ценность рациона, но и преимущественно использовать в диете продукты и блюда с низким гликемическим индексом.

На научной конференции ADA в 2000 г. говорилось: «Данные о гликемическом индексе противоречат старым диетическим догмам, согласно которым большинство сладких продуктов и блюд вызывают более высокий и быстрый подъем глюкозы в крови, чем

Классификация углеводсодержащих продуктов в зависимости от величины их гликемического индекса (ГИ)

Продукты	ГИ	Продукты	ГИ
<i>Хлебобулочные изделия</i>		<i>Овощи, бобовые</i>	
Ржаной хлеб	53	Фасоль	43
Хлеб с ячменной мукой	61,6	Чечевица	44,4
Хлеб с добавлением пшеничных отрубей	79,4	Морковь	68
Хлеб с соевым белком	79,7	Свекла	91
Пшеничный хлеб	100	Картофель (отварной)	121
<i>Крупы, макаронные изделия</i>		<i>Фрукты, ягоды</i>	
Гречневая крупа	62,5	Вишня	32
Перловая крупа	68,6	Слива	34
Геркулес	86	Яблоки	52
Спагетти (вермишель)	60,3	Апельсин	62
Макароны	64,0	Бананы	83

крахмалосодержащие продукты». В разработанных ADA рекомендациях по питанию (2006) и в «Стандартах медицинской помощи при сахарном диабете» (2007), наоборот, было указано на отсутствие убедительных данных о том, что диета, составленная из продуктов с низким гликемическим индексом, уменьшает риск развития СД или доказано улучшает его течение. Тем не менее существуют доказательства того, что диета с низким гликемическим индексом достоверно снижает уровень гликированного гемоглобина на 0,43% по сравнению с диетами с высоким гликемическим индексом [Приказ Минздрава России, 2003].

ЖИРЫ. Одна из целей диетической терапии при СД 2 состоит из нормализации липидных показателей крови, повышенный уровень которых рассматривается в качестве ведущего патогенетического фактора в формировании атеросклеротического поражения сосудов. Среди наиболее характерных нарушений липидного спектра крови при СД 2 выделяют гипертриглицеридемию, сниженную концентрацию холестерина ЛПВП и качественные изменения ли-

попротеинов (изменение размера и плотности ЛПНП, окисленные ЛПНП). Повышение атерогенных и снижение антиатерогенных липопротеидов тесно связано с нарушенным углеводным обменом — гипергликемией, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, что приводит к увеличению риска развития атеросклероза при сахарном диабете, который в 4–5 раз выше, чем в общей популяции.

В течение длительного времени рекомендации относительно жировой части рациона больных сахарным диабетом характеризовались значительным увеличением общего количества жира в диете (более 40% от общей калорийности рациона). Многочисленные эпидемиологические исследования и клинические наблюдения убедительно показали, что несбалансированность жирового компонента диеты по количеству и по качественному составу жира не только повышает риск развития нарушенной толерантности к глюкозе и сахарного диабета, но и усугубляет метаболические нарушения при сахарном диабете, способствует возникновению и прогрессированию сосудистых осложнений.

Установлено, что увеличение потребления животного жира (40% от общей калорийности рациона), содержащего большое количество насыщенных жирных кислот и холестерина, особенно на фоне дефицита полиненасыщенных жирных кислот, коррелирует с увеличением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Избыточное поступление с пищей насыщенных жирных кислот и трансизомеров жирных кислот сопровождается повышением уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПОНП, ростом триглицеридов и снижением холестерина ЛПВП в крови, неблагоприятно влияет на метаболизм эссенциальных жирных кислот и синтез простагландинов.

Согласно современным рекомендациям, модификация жировой части рациона для больных СД 2 включает в себя:

- уменьшение общего количества жира до 30% от суточной калорийности;
- снижение количества насыщенных жирных кислот менее 7% от общей калорийности;
- уменьшение потребления холестерина до 200 мг/сут;
- обогащение диеты жирными кислотами (моно- и полиненасыщенными (из семейства ω -3)), фосфолипидами и фитостеринами;
- ограничение потребления трансизомеров жирных кислот.

Снижение количества насыщенных жирных кислот в диете больных СД 2 при одновременном уменьшении потребления холестерина считается важным условием для обеспечения гиполипидемического эффекта диетотерапии, особенно у больных СД 2 с повышенным уровнем холестерина ЛПНП в крови. Уменьшение потребления холестерина с пищей на 100 мг сопровождается снижением концентрации общего холестерина в крови: в среднем на 0,21–0,26 ммоль/л.

Мононенасыщенные жирные кислоты длительное время рассматривались в качестве жировых источников рациона, практически не оказывающих влияния на уровень липидов крови. Вместе с тем в работах последних лет показано, что замена части насыщенных жирных кислот мононенасыщенными или обогащение диеты последними приводит к столь же эффективному уменьшению содержания общего холестерина и холестерина ЛПНП, как и применение низкожировой диеты или диеты, обогащенной полиненасыщенными жирными кислотами.

Одновременно констатировано повышение уровня холестерина ЛПВП при увеличении в диете количества мононенасыщенных жирных кислот до 20% от общей калорийности рациона. Известно, что распространенность ишемической болезни сердца в странах Средиземноморского региона, население которых потребляет преимущественно оливковое масло (основной источник мононенасыщенные жирные кислоты), низкая, несмотря на увеличение общего количества жира в их пищевом рационе. На долю мононенасыщенных жирных кислот в диете больных СД 2 должно приходиться 10–15% от общей калорийности диеты.

Полиненасыщенные жирные кислоты относятся к незаменимым факторам питания, так как они не синтезируются в организме, а их дефицит вызывает значительные нарушения в структуре и функции клеточных мембран, внутриклеточном метаболизме, биосинтезе эйкозаноидов (простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов).

По своему химическому строению данные кислоты делятся на два основных класса: полиненасыщенные жирные кислоты семейств ω -6 и ω -3, различающиеся расположением первой двойной связи у 6-го или 3-го атома углерода. К числу таких кислот семейства ω -6 относится линолевая кислота (18:2 n-6), содержащаяся пре-

имущественно в растительных маслах (подсолнечное, кукурузное, хлопковое), и важнейший продукт ее метаболизма — арахидоновая кислота (20:4 n-6). Главными представителями полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -3 являются α -линоленовая кислота (18:3 n-3), содержащаяся в некоторых растительных маслах (льняное, соевое, рапсовое, горчичное и др.), орехах, зеленых овощах, и ее длинноцепочечные ненасыщенные аналоги — эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты, присутствующие в основном в жире морских рыб, млекопитающих, моллюсках, морских растениях, фитопланктоне.

Полиненасыщенные жирные кислоты обладают достаточно выраженным гиполипидемическим действием (снижают уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов в сыворотке крови, замедляют синтез ЛПНП в печени), а также уменьшают атерогенное действие рафинированных углеводов. Количество полиненасыщенных жирных кислот в диете растет до 7–9% от общей калорийности. Увеличение таких кислот в рационе свыше 10% нецелесообразно, учитывая высокую степень их ненасыщенности, что может быть причиной активации процессов перекисного окисления липидов в организме.

В последние десятилетия существенно возрос интерес к использованию в диетотерапии при алиментарно-зависимых заболеваниях полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -3, обладающих рядом важных биологических эффектов. Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями установлен достаточно выраженный терапевтический эффект данных кислот семейства ω -3, обусловленный их гиполипидемическим, гипотензивным, тромболитическим, противовоспалительным, иммунокорректирующим действием. По данным разных авторов, рекомендуемый уровень потребления полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -3 колеблется от 1–2 г/день до 1–2% от общей калорийности рациона. Согласно рекомендациям ADA (2006), в питании больных СД 2 желательно употребление жирной морской рыбы 2–3 р/нед. в любой кулинарной обработке, кроме жаренья и консервирования.

С повышенным риском развития нарушений липидного обмена и атеросклероза у больных СД 2 ассоциируется избыточное потребление трансизомеров жирных кислот. Последние образу-



Рис. 11.5. Основные продукты-источники жиров в диете больных СД 2

ются в процессе гидрогенизации полиненасыщенных жирных кислот при производстве маргаринов. В натуральном сливочном масле содержится от 0,6 до 4,2% трансизомеров жирных кислот, тогда как в твердых маргаринах, кулинарных и кондитерских жирах — свыше 10%. Их применяют в кондитерской промышленности для производства печенья, конфет, шоколадных паст, картофельных чипсов и других продуктов. В настоящее время широкое применение находит технология производства маргаринов с использованием процессов переэтерификации, при которых не происходит образования трансизомеров жирных кислот.

Обогащение диеты эссенциальными фосфолипидами сопровождается повышением гипополипдемического, гипотензивного и антиоксидантного эффекта диетотерапии. Адекватный уровень потребления фосфолипидов, основной источник которых — растительные масла, составляет 5–7 г/сут. Однако при рафинировании растительных масел большая часть фосфолипидов теряется, поэтому в диетотерапии в качестве их источника используются как нерафинированные растительные масла, обогащенные фосфолипидами, так и биологически активные добавки к пище, содержащие фосфолипиды.

Преимущественные источники жира в диете больных СД 2 — продукты животного происхождения (нежирные сорта мяса и птицы, речная и морская рыба, низкожирные молочные продукты, сливочное масло), растительные масла (подсолнечное, кукурузное,

оливковое, соевое, льняное) (рис. 11.5). *Следует помнить, что при окислении 1 г жира в организме образуется 9 ккал.*

БЕЛКИ (ПРОТЕИНЫ) — это жизненно необходимые и незаменимые вещества, без которых невозможны не только рост и развитие организма, но и сама жизнь. Важнейшая функция белков пищи заключается в обеспечении организма пластическим материалом для построения (или обновления) всех клеток, тканей и органов тела человека, образования ферментов, гормонов и других соединений, выполняющих в организме особо важные и сложные функции. Единственным источником пополнения запаса (фонда) аминокислот и обеспечения равновесия процессов синтеза и распада белка в организме служат пищевые белки — незаменимые компоненты пищевого рациона. Как источник энергии белки имеют второстепенное значение, так как могут быть заменены жирами и углеводами. *При окислении 1 г белка в организме образуется 4 ккал.* Пищевые белки выполняют важную защитную функцию, повышая устойчивость организма к действию различных инфекционных, токсических агентов, а также при нервно-психическом напряжении и стрессовых ситуациях.

При дефиците белка снижается ферментативная активность организма, возникают атрофические изменения эпителия кишечника, уменьшается интенсивность антителообразования, нарушается образование гормонов и как следствие этого нарушается работа сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, органов кроветворения и других систем организма.

Белки — это сложные органические соединения, состоящие из большого количества аминокислот (более 20). По своему значению для организма не все аминокислоты равноценны. Они делятся на незаменимые (эссенциальные) и заменимые аминокислоты.

Незаменимые аминокислоты названы так потому, что они в организме не синтезируются и обязательно должны содержаться в достаточном количестве в пище; заменимые аминокислоты могут синтезироваться в организме из других аминокислот. К незаменимым аминокислотам относятся валин, метионин, изолейцин, лейцин, триптофан, фенилаланин, треонин, лизин, а также гистидин для детей в возрасте до года. Они содержатся в наибольших количествах и наилучших соотношениях в белках животного происхождения (яйцо, молоко, мясо, рыба и т.д.), т.е. в белках высокой

биологической ценности, отличающихся сбалансированностью аминокислот, легкой перевариваемостью и хорошей усвояемостью.

Заменимые аминокислоты содержатся преимущественно в белке растительных продуктов (хлеб, крупа, бобовые), и в случае дефицита этих продуктов в рационе на синтез незаменимых аминокислот в организме расходуются заменимые аминокислоты.

Таким образом, чтобы обеспечить организм достаточным количеством незаменимых и заменимых аминокислот, в состав пищевого рациона должны входить как более полноценные (животные) белки, содержащие все незаменимые аминокислоты, так и менее полноценные (растительные) белки. Наиболее благоприятно соотношение животного и растительного белка в рационе 1:1.

При построении диетического рациона для пациентов СД 2 необходимо обеспечить адекватное количество белка и сбалансированность его качественного состава. В диете увеличивается содержание белка, соответствующее 15–20% от общей калорийности рациона. Качественный состав белка (соотношение животного и растительного белков) в диете изменяется в зависимости от общего количества белка, при его увеличении *соотношение животный:растительный белок* уменьшается с 1:1 до 1:2. Комбинация растительных продуктов (хлеб, крупы, бобовые, овощи) с продуктами животного происхождения (мясо, рыба, молочные продукты) позволяет сохранить биологическую ценность диеты и избежать дефицита эссенциальных аминокислот. Сочетание высокоуглеводных продуктов (зерновых и крупяных культур) с животными (мясо, рыба, молочные продукты) и растительными (чечевица, фасоль, соевые продукты) белками позволяет также уменьшить нарастание постпрандиальной гликемии и оказать благоприятное влияние на нарушенные липидные показатели крови у больных СД 2.

При развитии диабетической нефропатии содержание белка в рационе больных сахарным диабетом ограничивается. Степень ограничения количества белка в диете, его качественный состав определяются с учетом выраженности нарушений азотовыделительной функции почек.

На рис. 11.6 отражены предпочтительные источники белка в рационе пациентов, страдающих СД 2. К ним относятся продукты животного и растительного происхождения, такие как мясо, рыба, молочные продукты, яйца (яичный белок), крупы (гречневая, овся-



Рис. 11.6. Основные продукты-источники белка в диете больных СД 2

ная, перловая), зерновые, бобовые (чечевица, фасоль, горох, соевые продукты).

11.2.3. Особенности технологии приготовления блюд. Режим питания

Особенности технологической обработки продуктов и блюд состоят в ограничении или полном исключении в процессе приготовления пищи поваренной соли, удалении из мясных и рыбных продуктов экстрактивных веществ, использовании в качестве основных видов тепловой обработки отваривания, запекания и тушения. Все блюда, применяемые в диетотерапии, готовятся с ограничением поваренной соли (до 5 г/день). С этой целью вместо обычной поваренной соли берут заменители соли или специальные образцы соли с пониженным содержанием натрия. Для улучшения вкусовых качеств диетических блюд рекомендуется шире использовать зелень петрушки, укропа, салата, сельдерея и др., корень (петрушки, сельдерея), а также чеснок, лук, хрен при отсутствии противопоказаний со стороны органов ЖКТ, которые обогащают диету витаминами и минеральными веществами.

Удаление экстрактивных веществ из мясных и рыбных продуктов достигается предварительным отвариванием этих продуктов. При отваривании мяса, рыбы и птицы 40–50% содержащегося в них жира переходит в бульон, что способствует уменьшению общего количества жира в диете. Мясные и рыбные бульоны ограничиваются и используются для приготовления первых блюд 1–2 р/нед.

Важным условием эффективной диетотерапии при СД 2 считается соблюдение дробного режима питания, включающего 4–6-разовый прием пищи с равномерным распределением всех пищевых веществ, особенно углеводов, а также калорийности в течение дня, с исключением приема пищи в позднее вечернее или ночное время.

Основные принципы оптимизации диетотерапии при СД 2

1. Обеспечение адекватной калорийности рациона, соответствующее энергетическим потребностям организма. При наличии избыточной массы тела обязательное применение гипокалорийного варианта диеты (1200–1500 ккал/сут) с редукцией калорий, составляющей 500–1000 ккал/сут от физиологической потребности с учетом пола, возраста, уровня физической активности, что обеспечивает снижение массы тела в среднем на 0,5–1 кг/нед.
2. Оптимизация белкового состава диеты:
 - обеспечение содержания белка в диете, составляющее 80–90 г/сут или 15–20% от общей калорийности рациона;
 - оптимальная сбалансированность качественного состава белка в диете за счет включения белков животного и растительного происхождения;
 - обогащение диеты белком бобовых и другими источниками растительного белка.
3. Модификация жирового состава диеты:
 - уменьшение общего количества жира до 25–30% от суточной калорийности рациона;
 - снижение количества насыщенных жирных кислот до 7% и менее от общей калорийности;
 - оптимальная сбалансированность жирнокислотного состава рациона;
 - уменьшение потребления холестерина до 200 мг/сут и менее;
 - обогащение диеты поли- (семейства омега-3) и мононенасыщенными жирными кислотами;
 - обогащение диеты фосфолипидами и фитостеринами.
4. Модификация углеводного состава диеты:
 - общее количество углеводов составляет 50–55% от общей калорийности рациона с преимущественным содержанием сложных медленно всасывающихся углеводов и максимальным ограничением или исключением моно- и дисахаридов;

- повышение содержания в диете пищевых волокон (30–40 г/день), преимущественно растворимых;
 - снижение гликемического индекса диеты и преимущественное использование в диете продуктов и блюд с низким гликемическим индексом.
5. Обогащение рациона витаминами, в том числе витаминами антиоксидантами — А, Е, С, β-каротином как за счет традиционных продуктов (фрукты, овощи, ягоды, отвар шиповника, растительные масла, орехи, семечки), так и продуктов диетических, функциональных и специализированных продуктов, обогащенных витаминами, а также за счет регулярного применения поливитаминных препаратов.
 6. Обеспечение оптимального содержания и соотношения минеральных веществ в диете. При сопутствующей артериальной гипертензии ограничение потребления ионов натрия при одновременном обогащении рациона солями калия, магния, кальция. Степень ограничения натрия в диете определяется выраженностью гипертензивного синдрома. Контроль за сбалансированностью микроэлементного состава диеты.
 7. Включение в комплекс диетических мероприятий при СД 2 дополнительных источников биологически активных веществ (флавоноидов, катехинов и др.), оказывающих антиоксидантное действие.
 8. Правильная кулинарная обработка пищи, дробный режим питания с равномерным распределением пищевых веществ и калорийности в течение дня.
- Рекомендуемый набор продуктов и блюд для больных СД 2 представлен в табл. 11.6.

Таблица 11.6

Рекомендуемые и нерекомендуемые продукты и блюда для больных СД 2 с избыточной массой тела и ожирением

Продукт	Рекомендуется	Не рекомендуется
Хлеб и хлебобулочные изделия	Хлеб преимущественно ржаной и пшеничный из цельного зерна или с добавлением пищевых волокон; диетические сорта хлеба: с добавлением ячменной муки, обогащенные соевым белком, с включением янтарной кислоты	Сдоба, пироги

Лекция 11. Рациональное питание при сахарном диабете типа 2

Продукт	Рекомендуется	Не рекомендуется
Супы	Преимущественно вегетарианские или на костном бульоне из сборных овощей (борщи, щи, свекольники, окрошка), крупяные, гороховый, фасолевый, чечевичный. Некрепкие (вторые) мясные и рыбные бульоны разрешаются 1–2 р/нед.	Крепкие рыбные, мясные бульоны
Блюда из мяса и птицы	Нежирные сорта мяса и птицы — говядина, постная свинина, курица и индейка без кожи, кролик в отварном, заливном, запеченном, тушеном виде	Гусь, утка, внутренние органы животных (почки, сердце, легкие, мозги), колбасные изделия, острые, пряные, копченые закуски
Блюда из рыбы	Разнообразная речная и морская рыба — треска, навага, ледяная, скумбрия, палтус, мойва, судак, щука преимущественно в отварном, заливном, запеченном виде	Рыбные консервы
Овощи и зелень	Капуста белокочанная, цветная, брюссельская, кольраби, лиственный салат, баклажаны, кабачки, тыква, огурцы, помидоры, зеленый горошек, бобы, фасоль, чечевица, сладкий перец, лук, чеснок, свекла, морковь, топинамбур, редис, петрушка, укроп, сельдерей, кинза	Ограничивается картофель
Блюда из фруктов и ягод	Несладкие сорта фруктов и ягод — яблоки, груши, айва, апельсины, лимон, грейпфрут, гранат, вишня, слива, персики, абрикосы, смородина, брусника, малина, земляника, клюква, рябина в свежем и сушеном виде, в виде компотов, желе, киселей, без добавления сахара, с использованием сахарозаменителей и подсластителей	Виноград, бананы, инжир
Блюда из круп, макаронных изделий	Гречневая, овсяная, перловая, пшено, макаронные изделия в виде гарниров, разнообразных каш, пудингов, запеканок	
Блюда из яиц	Яйца куриные не более 4 шт./нед., всмятку в виде омлета, яичницы или для добавления в блюда	При гиперлипидемии — количество яиц ограничивается до 2 шт./нед.



Продукт	Рекомендуется	Не рекомендуется
Молоко и молочные продукты	Преимущественно обезжиренные или низкожирные — молоко, кисломолочные продукты (кефир, простокваша), творог в натуральном виде или в виде различных блюд (пудинги, суфле, запеканки). Сыры неострые, пониженной жирности, с низким содержанием холестерина	Сливочное мороженое
Жиры	Масло сливочное (крестьянское) ограничено до 20 г/день, масло растительное (подсолнечное, кукурузное, оливковое, соевое, льняное) в натуральном виде	Шпиг, сало, бараний, говяжий, свиной жир
Кондитерские изделия	Диетические с сахарозаменителями и подсластителями (печенье, вафли, мармелад, конфеты, галеты). В качестве заменителей сахара рекомендуются ксилит, сорбит, изомальт и др., подсластители — аспартам, сахарин, цикламаты и др.	Сахар, конфеты, шоколад и другие кондитерские изделия с добавлением сахарозы
Напитки	Чай, чай с молоком, чай с лимоном, кофейный напиток, фруктовые и ягодные соки без сахара, овощные соки, отвар шиповника, безалкогольные напитки с подсластителями, минеральная вода	Алкогольные напитки, соки и фруктовые воды с добавлением сахарозы
Продукты моря	Морская капуста, кальмары, мидии, гребешок, креветки, устрицы и др.	
Орехи	Грецкие, миндаль, фундук и др., а также семечки в натуральном виде и для добавления в блюда	

11.3. Нормативно-методическая база по организации лечебного питания при СД 2

Лечебное питание при СД 2 организуется в соответствии с приказом Минздрава России от 05.08.2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» (зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 12.09.2003 г. № 5073) с из-

Таблица 11.7

Стандартные диеты, применяемые при СД 2

№	Вариант стандартной диеты
1	Основной вариант стандартной диеты (ОВД)
2	Вариант диеты с повышенным количеством белка (высокобелковая диета, ВБД)
3	Вариант диеты с пониженным количеством белка (низкобелковая диета, НБД)
4	Вариант диеты с пониженной калорийностью (низкокалорийная диета, НКД)

менениями, внесенными приказами Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 07.10.2005 г. № 624, от 10.01.2006 г. № 2 и от 26.04.2006 г. № 316, а также приказа Минздрава России от 21.06.2013 г. № 395н «Об утверждении норм лечебного питания» [Приказ Минздрава России, 2003; 2013].

Стандартные диеты, применяемые при СД 2, разработаны ФГБНУ «НИИ питания» на основе современных данных науки о питании и с использованием научной концепции оптимального питания (табл. 11.7).

Таблица 11.8

Нормы лечебного питания (приказ Минздрава России от 21.06.2013 г. № 395н «Об утверждении норм лечебного питания», с измен. в оформл.)

Продукт лечебного питания	Нормы лечебного питания при соблюдении диеты							
	стандартной		с повышенным количеством белка (высокобелковая диета)		с пониженным количеством белка (низкобелковая диета)		с пониженной калорийностью (низкокалорийная диета)	
	Количество продуктов в граммах (на одного человека в сутки)							
	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто
Хлеб ржаной	150	150	150	150	100	100	100	100
Хлеб пшеничный	150	150	150	150	150	150	–	–
Мука пшеничная	10	10	10	10	15	15	5	5



Продукт лечебного питания	Нормы лечебного питания при соблюдении диеты							
	стандартной		с повышенным количеством белка (высокобелковая диета)		с пониженным количеством белка (низкобелковая диета)		с пониженной калорийностью (низкокалорийная диета)	
	Количество продуктов в граммах (на одного человека в сутки)							
	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто
Крахмал картофельный	5	5	5	5	5	5	–	–
Макаронные изделия	20	20	20	20	30	30	–	–
Крупы (рисовая, гречневая, пшенная, манная, овсяная); горох, фасоль, чечевица	80	80	80	80	80	80	10	10
Картофель	300	200	300	200	447	300	74,5	50
Овощи свежие (всего), в том числе:	366,7	290	366,7	290	366,7	290	501	400
Свекла	65	50	65	50	65	50	90	70
Морковь	70	55	70	55	70	55	90	70
Капуста белокочанная	187,5	150	187,5	150	187,5	150	250	200
Лук репчатый	24	20	24	20	24	20	24	20
Огурцы, помидоры (парниковые)	15,2	15	15,2	15	15,2	15	41	40
Другие овощи (кабачки, баклажаны, перец сладкий, капуста цветная, капуста брокколи, тыква, фасоль зеленая стручковая)	62,5	50	62,5	50	62,5	50	62,5	50

Лекция 11. Рациональное питание при сахарном диабете типа 2

Продукт лечебного питания	Нормы лечебного питания при соблюдении диеты							
	стандартной		с повышенным количеством белка (высоко- белковая диета)		с пониженным количеством белка (низко- белковая диета)		с пониженной калорийностью (низко- калорийная диета)	
	Количество продуктов в граммах (на одного человека в сутки)							
	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто
Овощи соленые и маринованные (капуста, огурцы)	18,8	15	18,8	15	18,8	15	18,8	15
Зелень (лук зеленый, петрушка, укроп)	20	14,8	20	14,8	20	14,8	20	14,8
Овощи консервированные (горошек зеленый, фасоль, кукуруза)	38	24,7	38	24,7	–	–	25	16,2
Фрукты свежие	150	150	150	150	300	300	300	300
Сухофрукты (курага, чернослив, изюм, компотная смесь)	20,4	20	20,4	20	20,4	20	20,4	20
Соки фруктовые, овощные	100	100	100	100	200	200	300	300
Говядина	127,7	90	177,3	125	56,7	40	127,7	90
Птица	25	22,2	25	22,2	–	–	25	22,2
Колбаса вареная, сосиски	12	12	12	12	–	–	–	–
Рыба, рыбопродукты, нерыбные продукты моря	59,1	32,5	77,3	42,5	–	–	59,1	32,5



Продукт лечебного питания	Нормы лечебного питания при соблюдении диеты							
	стандартной		с повышенным количеством белка (высоко- белковая диета)		с пониженным количеством белка (низко- белковая диета)		с пониженной калорийностью (низко- калорийная диета)	
	Количество продуктов в граммах (на одного человека в сутки)							
	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто
Творог	20,4	20	35,7	35	15,3	15	20,4	20
Сыр	16	15	16	15	–	–	16	15
Яйцо	1/2 шт.	1/2 шт.	1/2 шт.	1/2 шт.	1/4 шт.	1/4 шт.	1/2 шт.	1/2 шт.
Кисло-молочные напитки (кефир, йогурт, ряженка, простокваша, ацидофилин)	125	121	207	200	125	121	125	121
Молоко	211	200	211	200	105,5	100	211	200
Масло сливочное	20	20	20	20	40	40	10	10
Масло растительное	20	20	20	20	30	30	25	25
Сметана	15	15	15	15	15	15	10	10
Сахар, варенье, печенье, кондитерские изделия	50	50	50	50	60	60	–	–
Чай	2	2	2	2	3	3	2	2
Кофе, какао	1,4	1,4	1,4	1,4	–	–	1,4	1,4
Желатин	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Дрожжи прессованные	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	–	–
Соль	6	6	6	6	3	3	4	4
Томат паста, томат-пюре	3	3	5	5	5	5	5	5
Шиповник	15	15	15	15	15	15	15	15

Продукт лечебного питания	Нормы лечебного питания при соблюдении диеты							
	стандартной		с повышенным количеством белка (высокобелковая диета)		с пониженным количеством белка (низкобелковая диета)		с пониженной калорийностью (низкокалорийная диета)	
	Количество продуктов в граммах (на одного человека в сутки)							
	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто	Брутто	Нетто
Смесь белковая композитная сухая	27	27	36	36	18	18	24	24
Витаминно-минеральные комплексы (% от физиологической нормы)		50–100		50–100		50–100		75–100

Среднесуточный набор продуктов стандартных диет, применяемых при СД 2, представлен в табл. 11.8.

Наряду со стандартными диетами используются

1. *Специальные диеты*, модифицированные по химическому составу и энергетической ценности, в том числе за счет включения специализированных продуктов лечебного питания. К числу специальных диет относятся диетические рационы:
 - с повышенным количеством белка и исключением простых углеводов, обогащенные пищевые волокна, редуцированные по калорийности;
 - с включением продуктов энтерального питания с модифицированным белковым, жирно-кислотным, углеводным, витаминным и минеральным составом, имеющих низкие значения гликемического индекса.
2. *Персонализированные диеты*, разрабатываемые на основе оценки индивидуальной потребности больного в пищевых веществах и энергии, с учетом особенностей метаболизма и характера заболевания, пищевых предпочтений, а также прогностических (генетических) рисков возможных нарушений метаболизма и развития заболеваний, при которых требуется исключение

из рациона или введение в него отдельных пищевых продуктов, изменение технологии приготовления блюд и режима питания. К персонализированным диетам, применяемым при СД 2, относятся диетические рационы, разработанные на основе:

- данных суточного мониторинга базальной и пост-прандиальной гликемии в режиме реального времени;
- комплексной оценки витаминного, минерального, иммунного и антиоксидантного статуса пациентов СД 2 за счет включения в диету специализированных продуктов лечебного питания, в том числе продуктов с низким гликемическим индексом, повышенной пищевой плотностью, с включением витаминно-минеральных комплексов, диетических добавок, содержащих биологически активные вещества с антиоксидантным действием (флавоноиды, витамин С и др.) и др.

Специализированные продукты лечебного питания — это «пищевые продукты с установленным химическим составом, энергетической ценностью и физическими свойствами, доказанным лечебным эффектом, которые оказывают специфическое влияние на восстановление нарушенных или утраченных в результате заболевания функций организма, профилактику этих нарушений, а также на повышение адаптивных возможностей организма» (ст. 39 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ).

Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 августа 2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» (с изменениями на 21.06.2013 г.) в практику лечебного питания в медицинских организациях введены стандартные диеты, которые включают использование таких специализированных продуктов лечебного питания, как смеси белковые композитные сухие (СБКС) с доказанным лечебным эффектом.

Наиболее эффективны для использования в диетотерапии больных СБКС, имеющие следующую пищевую ценность на 100 г продукта: 40 г белка, 20 г жира, 30 г общих углеводов (в т.ч. 4 г пищевых волокон) и энергетическую ценность 444 ккал (без учета пищевых волокон). Их включение в состав стандартных диет способствует более быстрому усвоению макро- и микронутриентов, обеспечивает биологическую и пищевую ценность стандартных диет, играет важную роль в организации лечебного питания в современных условиях.

Литература

Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Доскина Е.В., Черникова Н.А. Алгоритмы диагностики и управления сахарным диабетом 2-го типа: Клин. рекоменд. для практик. вр. — М., 2007. — С. 13–14.

Аметов А.С. Сахарный диабет 2-го типа. Основы патогенеза и терапии. — М., 2003. — С. 69–73.

Балаболкин М.И. Диабетология. — М.: Медицина, 2000. — С.485–488.

Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Суркова Е.В. Обучение больных сахарным диабетом. — М., 1999. — С. 72–81.

Одуд Е.А. Планирование питания при сахарном диабете // РМЖ. — 2005. — Т. 13. — № 6. — С. 311–315.

Приказ Минздрава России от 05.08.2003 г. №330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации».

Приказ Минздрава России от 21.06.2013 г. №395н «Об утверждении норм лечебного питания».

Справочник по диетологии / Под ред. В.А. Тутельяна, М.А. Самсонова. — М.: Медицина, 2002.

Шарафетдинов Х.Х. Диетическая коррекция метаболических нарушений при сахарном диабете 2-го типа: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2000.

American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes // Diabet. Care. — 2007. — V. 30 (Suppl. 1). — P. 4–41.

Brand-Miller J., Hayne S., Petocz P. et al. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials // Diabet. Care. — 2003. — V. 26. — P. 2261–2267.

World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. WHO technical report series: 916. — Geneva: WHO, 2003.

АКРОМЕГАЛИЯ

А.С. Аметов, Е.В. Доскина

12.1. История, определение, этиология и патогенез акромегалии

История заболевания. Одно из первых описаний пациента с акромегалией можно найти в летописях времен Римской империи. Судя по записям летописцев, древнеримский император Максимиан-Фракс страдал акромегалией. Кисть художника древности донесла до нас облик еще одного больного, египетского фараона — Эхнатон (1372–1354 до н.э.), которому принадлежало сердце известной красавицы Нефертити (рис. 12.1).

В клинической медицине акромегалия известна уже более 100 лет. Французский невропатолог Пьер Мари (1853–1940) еще в 1886 г. впервые описал клиническую симптоматику патологии и предложил для ее обозначения термин, который используется и в настоящее время, «акромегалия». Однако первоначально акромегалия значилась как синдром П. Мари.

Термин «акромегалия» имеет греческие корни. Он происходит от двух слов — *άκρο* — конечность и *μεγáλο* — большой, т.е. в название уже представлен отличительный признак данной патологии от других.

Акромегалия — это нейроэндокринная патология, обусловленная хронической гиперпродукцией гормона роста (соматотропного гормона (СТГ), или соматотропина).



Рис. 12.1. Эхнатон — египетский фараон, супруг царицы Нефертити (1372–1354 до н.э.). «Первый» больной акромегалией

Наиболее частый возраст манифестации акромегалии составляет 20–40 лет, эта патология также может наблюдаться и после 50 лет, и даже у детей.

Частота развития акромегалии — на 1 млн населения приходится 50–70 случаев. Однако достаточно сложно оценить масштабы распространенности данной патологии в связи с тем, что с момента манифестации до верификации клинического диагноза может пройти до 15 лет. В настоящее время не выявлено четкой гендерной взаимосвязи в развитии данной патологией, однако некоторые авторы отмечают большую предрасположенность женщин к развитию заболевания и считают, что женщины болеют акромегалией в 1,4 раза чаще, чем мужчины.

Этиология. В настоящее время причинные факторы, способствующие развитию акромегалии, до конца не изучены. Однако в литературе описаны некоторые состояния, с которыми обычно связывают развитие акромегалии (табл. 12.1). В отдельных случаях спровоцировать развитие заболевания, т.е. гиперсекрецию СТГ, могут психические травмы, стрессовые состояния, острые и/или хронические инфекционные процессы (грипп, хронический тонзиллит, сыпной и брюшной тиф, эпидемический энцефалит и др.).

Патогенез. Основную роль в патогенезе акромегалии играет СТГ. У всех видов млекопитающих СТГ представляет собой одинокый пептид с двумя поперечными дисульфидными соединениями между цистеиновыми группами. В его состав у человека входит 191 аминокислота. Молекула СТГ содержит на восемь остатков меньше, чем молекула пролактина, и в отличие от последней имеет

Наиболее частые состояния, предшествующие акромегалии

Состояние	Вероятность возникновения, %
Полное здоровье	50
Патологии лор-органов (синуситы, отиты, рецидивирующие ангины и др.)	20
Черепно-мозговая травма	18
Повторные абортс или роды у женщин (особенно патологическое течение)	6

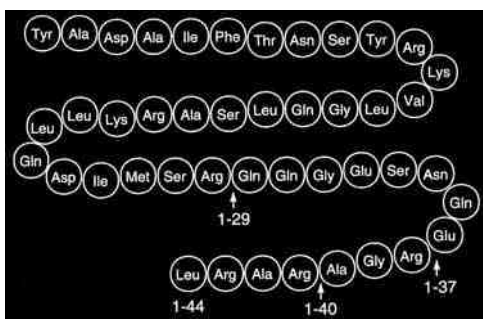


Рис. 12.2. Структура СТГ человека

не три, а два внутримолекулярных дисульфидных мостика. Структура СТГ представлено на рис. 12.2.

Молекулярная масса СТГ составляет 22 000 дальтон (Да). В кровотоке человеческого организма присутствуют и другие изоформы СТГ: *big* — димерная молекула (44 кДа) и *little* (20 кДа). Однако несмотря на меньший молекулярный вес последней изоформы, ее биологическая активность выше.

За нормальный синтез СТГ ответственен ген, локализованный в длинном плече 17-й хромосомы (17q22q24). Данный ген имеет двойное обозначение — *GH-1*, или *GH-N*. Он ответствен за кодирование аминокислотной последовательности прогормона, который в результате протеолиза превращается в активные формы СТГ.

У мужчин и женщин репродуктивного возраста выявлены различия в среднесуточной секреции СТГ. Так, у женщин среднего

возраста она составляет 47 мкг/л (около 0,6 МЕ/сут), а у мужчин — всего 15 мкг/л (около 0,2 МЕ/сут).

Как известно, на секрецию СТГ оказывают стимулирующее или подавляющее влияние и внешние, и внутренние факторы (табл. 12.2). К гормональным и химическим *стимуляторам* СТГ относятся соматолиберин (рилизинг-гормон), вещества, активирующие α_2 -адренорецепторы, β_2 -адреноблокаторы, агонисты дофамина, холиномиметики, глюкокортикоиды, половые стероиды (эстрогены и андрогены) и др. *Тормозящее влияние* на секрецию СТГ оказывают соматостатин, вещества, активирующие α_1 - и β_2 -адренорецепторы, агонисты дофамина, блокаторы холинорецепторов, тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды, ИФР-1 и др.

Также было выявлено, что секреция СТГ возрастает в лютеиновую фазу овариального цикла и на поздних сроках беременности, в то же время на ранних сроках она снижается, так же как и в период постменопаузы и при повышении уровня прогестерона.

Эффекты СТГ и ИФР-1. Гормон роста необходим для нормального постнатального роста, он принимает участие в углеводном, липидном, азотном, минеральном и других видах обмена веществ, в частности:

- 1) стимулирует транспорт аминокислот в мышечные клетки, а также усиливает синтез белка (независимо от влияния на транспорт аминокислот);
- 2) служит антагонистом инсулина. После введения СТГ возникает гипергликемия, проявляющаяся в результате сочетания сниженной периферической утилизации глюкозы и ее повышенной продукцией печенью в процессе глюконеолиза. Воздействуя на печень, СТГ увеличивает содержание в ней гликогена;
- 3) при инкубации жировой ткани с СТГ в исследованиях *in vitro* усиливается высвобождение СЖК и глицерола. Введение СТГ *in vivo* вызывает быстрое (в течение 30–60 мин) повышение содержания СЖК в крови и их окисление в печени. В условиях дефицита или недостаточности инсулина возможно возрастание кетогенеза;
- 4) стимулирует рост длинных костей в области эпифизарных пластинок у детей и аппозиционный (акральный) рост у взрослых. У детей он также усиливает образование хрящевой ткани;
- 5) обладает многими свойствами пролактина, так как он связывается с лактогенными рецепторами. В частности, СТГ способ-

Влияние различных веществ на секрецию гормона роста

Вещество	Влияние		Примечания
	Тормозящее	Стимулирующее	
Соматулин	-	+	В гипоталамусе образуются два вида гормона роста — релизинг гормона (ГР-РГ), состоящие из 40 (ГР-РГ 1–40) и 44 (ГР-РГ 1–44) аминокислотных остатков. ГР-РГ влияет не только на синтез, но и на секрецию ГР. Соматулин определяет преимущественно амплитуду секреторного импульса
Соматостатин	+	-	Циклический пептид, состоящий из 14 аминокислот. У млекопитающих присутствует второй вид соматостатина, состоящий из 28 аминокислот. Биологический эффект соматостатина реализуется посредством специфических рецепторов, ассоциированных с G-белком (в настоящее время выявлено 5 подтипов рецепторов — SSNR1, SSNR2, SSNR3, SSNR4, SSNR5). Данные рецепторы функционально сцеплены с различными внутриклеточными системами. Соматостатин модулирует время возникновения секреторного импульса, которое совпадает с прекращением ингибирующего воздействия нейропептида на соматотрофы. Возможно, он ингибирует эффекты ГР-РГ
Активаторы α_2 -адренорецепторов	-	+	Кроме стимулирующего эффекта, в различных условиях они могут модулировать действие ГР-РГ
Активаторы α_2 - и β_2 -адренорецепторов	+	-	Действие основано на ингибировании выброса ГР в ответ на стимуляцию ГР-РГ. Предполагается, что при активации данных рецепторов происходит стимуляция секреции соматостатина на уровне гипоталамуса
β_2 -Адреноблокирующие вещества	-	+	Усиливают выделение СТГ в ответ на стимуляцию ГР-РГ

Вещество	Влияние		Примечания
	Тормозящее	Стимулирующее	
Агонисты дофамина	+	+	Предполагается двухфазное взаимодействие агонистов дофамина с соматостатиновыми нейронами (1-я фаза — стимуляция за счет дофамин-индуцированного подавления α_2 -адренергической активности; 2-я фаза — уменьшение соматостатинового тонуса вследствие снижения центральной дофаминовой активности)
Блокаторы холинорецепторов	+/-	-	Ослабляют эффекты физиологических и фармакологических стимуляторов секреции СТГ
Холиномиметики	-	+	При введении (в экспериментальных условиях) холиномиметиков отмечалось усиление базальной секреции СТГ
Тиреоидные гормоны	+/-	-	На фоне гипотиреоза отмечается снижение спонтанной и стимуляционной секреции СТГ. Не исключается и прямое влияние тиреоидных гормонов на экспрессию гена СТГ
Глюкокортикоиды (ГК)	+	+	При кратковременном воздействии и/или в физиологической концентрации усиливают секрецию СТГ. ГК увеличивают число рецепторов к РГ-РГ. При гиперсекреции или экзогенном введении глюкокортикоиды снижают темпы выработки СТГ
Половые стероиды	-	+	Андрогены увеличивают амплитуду секреторных импульсов (частота и продолжительность остаются неизменными). Эстрогены повышают частоту пиков (однако они невысокие)
ИФР-1	+	-	Предполагается, что он ингибирует экспрессию гена СТГ на уровне транскрипции

ствует некоторой стимуляции молочных желез, лактогенезу и т.д.

- б) в жировой ткани на фоне физиологического воздействия СТГ происходит снижение усвоения глюкозы и усиливается липолиз, что приводит к уменьшению количества жировой ткани и т.д.

Гормон роста обладает интересной особенностью — имеет место суточная ритмичность: в ночное время, в фазу глубокого сна, секреция СТГ увеличивается в 2–5 раз.

ИФР-1 способствует увеличению размеров внутренних органов и их стимуляции. Более того, ИФР-1 влияет на хондроциты: он усиливает транскрипцию, синтез белков и включение хондроэтилсульфата, способствует увеличению размера и количества клеток, что в совокупности приводит к увеличению линейных размеров тела человека.

Гиперпродукции СТГ и акромегалия. В патогенезе акромегалии ведущая роль принадлежит гиперпродукции СТГ, которая может быть индуцирована рядом патологических нейроэндокринных процессов: аденома гипофиза, СТГ-секретирующие опухоли внегипофизарной локализации. Кроме этого, возможны случаи безопухолевой гиперсекреции гипоталамусом соматолиберина и т.д. Наиболее часто, в 40–50% случаев, встречается *аденома гипофиза — соматотропинома*. В 2% случаев диагностируется *СТГ-секретирующая опухоль внегипофизарной локализации*. Она может располагаться в различных внутренних органах — поджелудочной железе, легких, яичниках, средостении и др. Механизм ее возникновения, возможно, аналогичен СТГ-продуцирующей аденоме гипофиза. Один из возможных механизмов формирования соматотропиномы представлен на схеме 12.1.

Изучены далеко не все патогенетические и молекулярные механизмы развития онкологических процессов в гипофизе. Это не позволяет более детально выявить и структурировать все этапы формирования соматотропиномы.

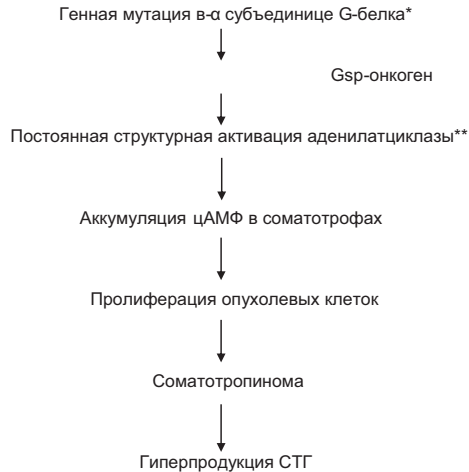
Также менее чем в 3% случаев причиной возникновения акромегалии может быть *повышенная секреция соматолиберина* (схема 12.2).

Многими исследователями высказываются предположения о возможном существовании *безопухолевой гиперсекреции гипоталамусом соматолиберина*. Одной из причин этой гиперсекреции могут быть различные воспалительные процессы в центральной нервной системе.

Основная направленность действия избыточной продукции СТГ представлена на схеме 12.3.

Таким образом, под влиянием различных факторов происходит длительная и систематическая гиперпродукция гормона роста, которая определяет основные проявления акромегалии.

Схема 12.1. Механизм формирования соматотропиномы



* На фоне генной мутации в α-субъединице G-белка (в нормальных условиях он воздействует на аденилатциклазную систему, которая играет центральную роль в функционировании клеток аденогипофиза, происходит активация образования *Gsp*-онкогена.

** Активация аденилатциклазы приводит к образованию цАМФ, что необходимо для адекватной трансдукции соматотрофов). На фоне этого происходит постоянная активация аденилатциклазы и отмечается утрата ингибирования аденилатциклазы. Это приводит к аккумуляции цАМФ в соматотрофах, что способствует пролиферации опухолевых клеток и росту соматотропиномы с дальнейшей гиперпродукцией СТГ.

Схема 12.2. Механизмы гиперсекреции соматолиберина

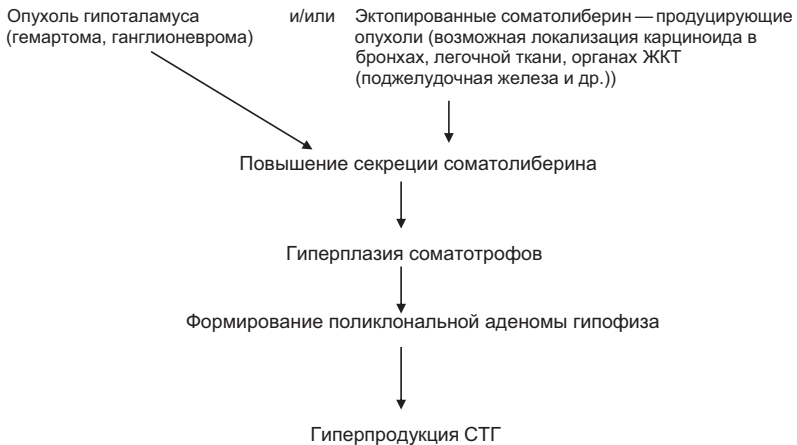
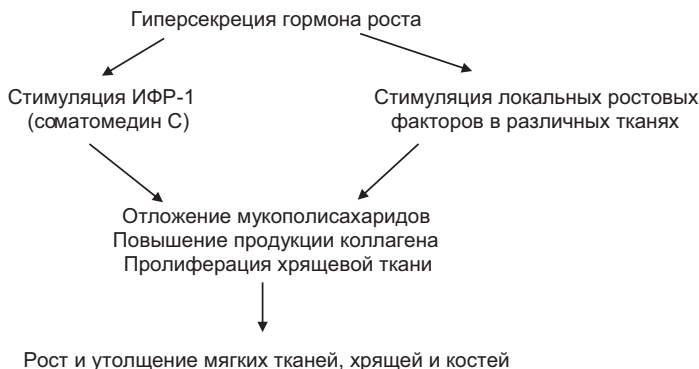


Схема 12.3. **Направленность действия гиперсекреции гормона роста хрящей и костей**



12.2. Акромегалия: клинические проявления и осложнения

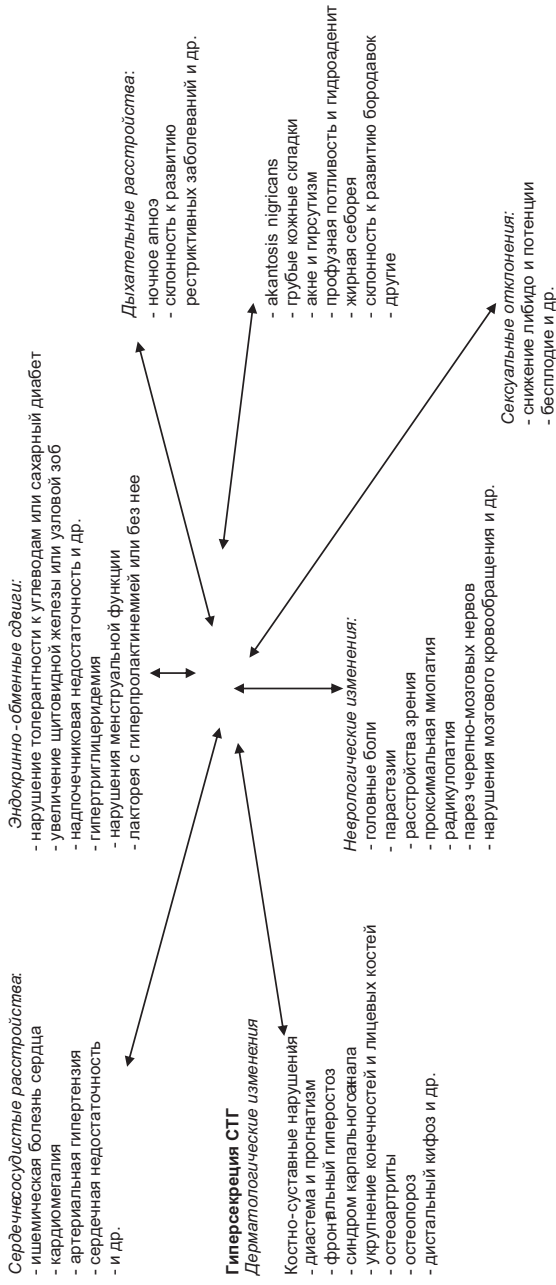
Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ 10), во всех статистических медицинских документах вне зависимости от вида осложнений и т.д. АКРОМЕГАЛИЯ И ГИПОФИЗАРНЫЙ ГИГАНТИЗМ шифруются как E 22.0, артропатия, связанная с акромегалией M 14.5.

Клиническая картина акромегалии отличается многообразием, что обусловлено вовлечением в патологический процесс многих органов и систем: костной, эндокринной, центральной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной и других, что представлено на схеме 12.4 и будет подробно рассмотрено далее.

Изменения центральной и периферической нервной системы. К ним относятся следующие нарушения:

- головные боли различной локализации и интенсивности (часто постоянные, изнуряющие) — у 60–90% пациентов. Генез таких болей пока до конца не изучен, однако на сегодня известен один из факторов, формирующий болевой синдром, — давление, оказываемое опухолью на окружающие ткани, и/или компрессия опухоли на диафрагму турецкого седла;

Схема 12.4. Клинические проявления и осложнения акромегалии



- проксимальная миопатия (несмотря на гипертрофию мышечных волокон, приводящую к увеличению мышечной массы), которая подтверждается электромиографическим исследованием, — у 50% больных;
- нарушения функции (парез) III, IV, V и IV пар черепно-мозговых нервов при значительном распространении опухоли латерально в кавернозные синусы — в 30–45% случаев. Клинически это может проявляться офтальмопатией, птозом, дисфункцией зрачков, болями по ходу тройничного нерва, снижением рефлексов. В ряде случаев при значительном супраселлярном распространении опухоли возможна обструкция III желудочка, что приводит к повышению внутричерепного давления и появлению отека соска зрительного нерва. По данным различных авторов, у 4–37% больных отмечаются нарушения зрения;
- синдром карпального канала вследствие сдавления срединного нерва в области запястья измененными мягкими тканями кисти — в 35–45% случаев. Клинически он может проявляться в виде ночных и утренних болей и онемения пальцев, чаще I, II, III (большой, указательный и средний пальцы соответственно), реже всех пальцев, одно- или двустороннее онемение пальцев рук;
- изменения в периферических нервах (сегментарная демиелинизация нервных волокон малого диаметра), проявляющиеся в виде снижения периферических рефлексов, парастезий, нарушения тактильных ощущений, а также болевых синдромов различной локализации (например, радикулопатия) — у 15–25% пациентов.

Изменения покровной системы (кожа и ее придатков). Среди данных нарушений выделяют:

- уплотнение кожи, особенно на поздних стадиях патологии (в разгар заболевания и при неэффективном лечении), с появлением глубоких складок, в частности на волосистой части головы, — у 98% пациентов. Также повышены выраженность и процесс образования морщин (за счет пролиферации соединительной ткани и накопления внутриклеточного матрикса);
- гипертрофию мягких тканей лица, изменения внешности — в 90–98% случаев. Пациенты указывают на характерное укруп-

нение носа, языка (проявляется в виде макроглоссии: язык увеличен и на нем видны отпечатки зубов), губ, надбровных дуг и др.;

- повышение активности потовых и сальных желез — у 62–24% пациентов. Клинически это проявляется в виде жирной себореи, гипергидроза (у пациента отмечается специфический, неприятный запах; в ряде случаев может наблюдаться профузная потливость);
- гидраденит (повышение функции потовых и сальных желез, которые увеличены не только в размере, но и количественно) — у 20–60% пациентов;
- *acne vulgaris* — у 60–40% больных;
- интерстициальный отек (связанный с увеличением содержания кислых мукополисахаридов) — у 30–60% пациентов. Отеки, как правило, локализуются в области лица и рук;
- гирсутизм и гипертрихоз — у 30–35% пациентов. Однако часть пациентов жалуется на усиленное выпадение волос (чаще это группа пациентов с изменениями тиреоидной функции);
- появление или увеличение числа бородавок (точная частота этих изменений не известна);
- гиперпигментацию («черный акантоз»/*akantosis nigricans*), наиболее выраженную в области кожных складок и местах повышенного трения (локтевые сгибы, подмышечные впадины, промежность, внутренние стороны бедер и др.) — у части пациентов (точное количество не известно).

У ряда больных изменяются ногтевые пластины: ногти становятся шероховатыми с неровной поверхностью, а в ряде случаев и более ломкими.

Изменения костно-мышечной и суставной системы. У всех больных акромегалией (особенно при длительном течении заболевания) отмечается укрупнение конечностей (кисти, пальцы, стопы увеличиваются, причем в основном в ширину: пациенты вынуждены часто менять перчатки, кольца, обувь). На поздних стадиях патологии этот признак становится доминирующим и определяющим, что подчеркивалось Г. Бушаном еще более 100 лет назад (1911) в описании внешних признаков акромегалии почти: «Кисти рук являются особенно увеличенными. Пальцы имеют вид несколько сплюснутых цилиндров. Увеличение идет

не далее запястья. Нижние конечности имеют сходный вид». Также к изменениям со стороны костно-мышечной и суставной системы относятся:

- фронтальный гиперостоз — у 60–80% пациентов;
- артропатии (развиваются в 68% случаев в результате гипертрофии хрящевой ткани) и остеоартриты (30–50%). Основным симптомом для обоих проявлений выделяют боли по типу радикулярных в суставах и позвоночнике;
- проксимальная миопатия (выявляется у 50% пациентов) с одновременным увеличением объема мышечной ткани, связанным с разрастанием соединительнотканых образований. При прогрессировании заболевания мышечные волокна склерозируются и дегенерируют;
- повышение физической силы и работоспособности при манифестации патологии, а по мере прогрессирования заболевания, наоборот, происходит их снижение (помимо прочего, это может быть связано со склерозированием и дегенерацией мышечных волокон) — у 30–60% больных;
- различные деформации скелета, в том числе дорзальный кифоз, — в 20–60% случаев;
- дестабилизация суставов, вследствие гиперпродукции коллагена — у 20–25% пациентов;
- деформация суставов со снижением объема движений (это связано с избыточной продукцией коллагена, постоянной стимуляцией остеобластов, что приводит к дегенеративным изменениям в околосуставных областях) — у 20% пациентов;
- признаки остеопороза и его осложнения (частота переломов увеличивается в связи с возрастом пациентов, длительностью и тяжестью течения акромегалии) — в 7–80% случаев.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Среди нарушений данной системы выделяют:

- изменения липидного профиля крови (повышены уровни ЛПВП, холестерина, триглицеридов, кетоновых тел и неэстерифицированных жирных кислот) за счет увеличения атерогенных фракций — у 90% пациентов. Особенно повышен уровень триглицеридов. Также одним из возможных пусковых механизмов развития дислипидемии может быть снижение активности печеночной триглицеридлипазы и липопротеинлипазы.

Выраженность изменений в липидном спектре крови коррелирует со степенью нарушений в углеводном обмене у больных акромегалией;

- акромегалическую кардиомиопатию — у 35–40% пациентов. Клиническими проявлениями кардиомиопатии: различные по локализации, интенсивности и продолжительности кардиалгии, нарушения ритма и проводимости, гипертрофические изменения полостей сердца, чаще левого желудочка (эти изменения могут быть также и следствием длительного неэффективного лечения артериальной гипертензии);
- стенокардические боли в области сердца — в 30–45% случаев. Однако ишемическая болезнь сердца (стенокардия) может быть и самостоятельным заболеванием;
- артериальную гипертензию (повышение АД в 3–4 раза превышает средние популяционные показатели) — у 25–50% пациентов. Генез ее, по-видимому, связан с задержкой натрия и воды. Однако артериальная гипертензия может проявляться и как самостоятельное заболевание, и в 10–20% случаев как осложнение вследствие нарушений мозгового кровообращения;
- одышку как кардиального, так и пульмонологического (дыхательного) генеза — у 28–30% пациентов.

Также к нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы относят микроангиопатию, прогрессирующий атеросклероз, дистрофические изменения миокарда и гипоксию.

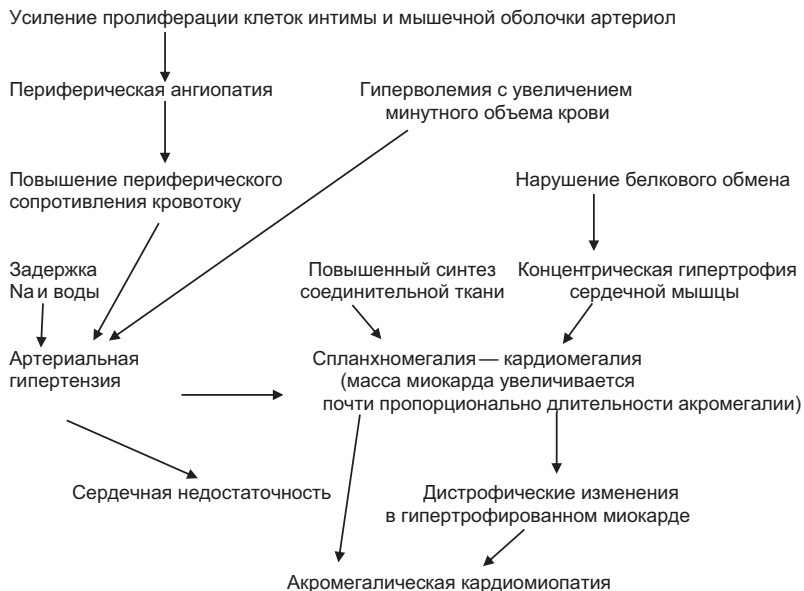
В 20% случаев усугубление симптоматики обусловлено присоединением атеросклероза (изменения в липидограмме коррелируют с нарушениями в углеводном обмене).

На схеме 12.5 представлен один возможных механизмов развития артериальной гипертензии и кардиомиопатии у больных акромегалией.

При ЭКГ-исследовании у 80–90% пациентов выявляются признаки гипертрофии левого желудочка, нарушения ритма сердца, атриовентрикулярная блокада (A-V-блокада), блокада ножек предсердно-желудочкового пучка (пучка Гиса), депрессия сегмента ST и изменения зубца T, его уплощение или инверсия и др.

При Эхо-КГ-исследовании диагностируются признаки гипертрофии различных полостей сердца, недостаточность кровоснаб-

Схема 12.5. **Механизмы развития артериальной гипертензии и кардиомиопатии**



жения и/или ишемические изменения, нарушения ритма сердца (регистрируемые при доплеровском исследовании) и др.

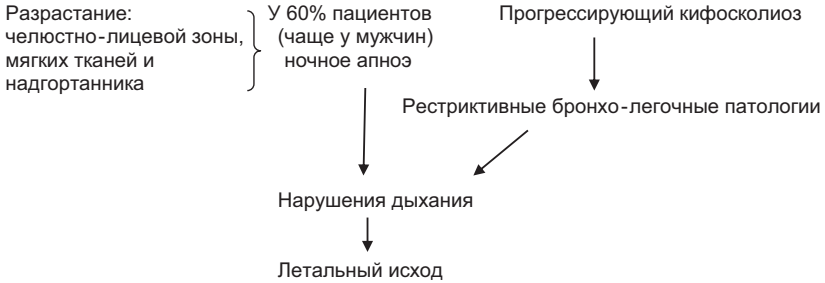
Однако эти патологические изменения не считаются специфичными или патогномичными только для акромегалии.

Показатели *липидограммы* у больных акромегалией в свою очередь отражают:

- сдвиг липопротеидного спектра плазмы в сторону α-липопротеидов;
- повышение содержания холестерина;
- рост неэстерифицированных жирных кислот;
- увеличение концентрации кетоновых тел;
- повышение уровня триглицеридов;
- снижение активности печеночной триглицерид- и липопротеинлипазы.

Изменения со стороны дыхательной системы. У больных акромегалией при вовлечении в патологический процесс дыхательной системы могут быть:

Схема 12.6. Патогенез нарушения дыхания у больных акромегалией



- ночное апноэ как обструктивное, так центрального генеза — у 35–60% пациентов (чаще всего у мужчин). Причины апноэ: разрастание костных структур челюстно-лицевой зоны, мягких тканей, надгортанника;
- рестриктивные бронхолегочные патологии — у 20–25% больных. Одной из причин данных изменений может быть прогрессирующий кефосколиоз;
- жалобы на одышку (она может быть как кардиального, так и пульмонального генеза) — у 30–45% пациентов;
- различные нарушения дыхания, которые обуславливают летальные исходы заболевания, — в 10–20% случаев. Смертность от данного осложнения акромегалии превышает общепопуляционные показатели смертности в 3 раза.

На схеме 12.6 представлен возможный механизм развития нарушения дыхания у больных акромегалией.

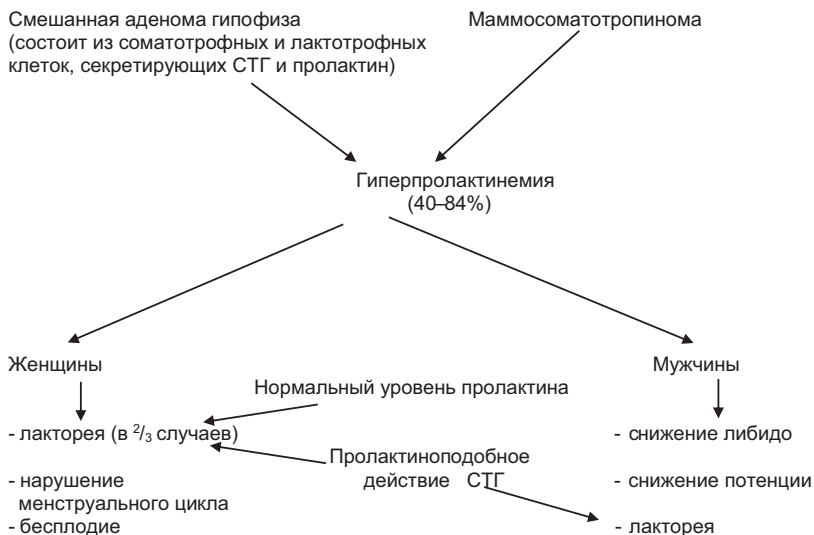
Изменения репродуктивной системы. Среди изменений данной системы выделяют:

- нарушения менструального цикла, наиболее часто проявляющиеся в виде олиго- или аменореи, — у 32–87% женщин;
- снижение либидо и потенции — у 27–46% мужчин;
- лакторею, в ряде случаев сопровождающуюся гиперпролактинемией, — у 20–40% пациентов;

На схеме 12.7 представлен возможный механизм развития нарушений репродуктивной системы у пациентов с акромегалией.

У женщин с гиперпролактинемией возможно отсутствие лакторей на фоне снижения уровня половых стероидов (эстрогенов).

Схема 12.7. Механизмы развития изменений репродуктивной системы у больных акромегалией



У больных с акромегалией, отягощенных гиперпролактинемией, часто отмечается «прогрессирующая» форма акромегалии, которая, как правило, развивается при манифестации патологии в молодом возрасте. Подобное состояние характеризуется прогрессирующим увеличением турецкого седла и большими размерами опухоли с тенденцией к инвазивному и супраселлярному росту. При этом часто отмечаются резистентность к стандартной терапии и склонность к рецидивирующему течению.

Изменения со стороны эндокринной системы. В щитовидной железе отмечаются изменения, характерные для клинической картины следующих патологий: АИТ, папиллярной цистоаденомы, микрофолликулярной аденомы. У 30–70% пациентов с акромегалией при пальпации или с помощью УЗИ выявлено превышение объема щитовидной железы. Увеличение может быть с узлообразованием или без него. Структурные изменения в щитовидной железе обусловлены прямым стимулирующим действием ИФР-1 на ткань органа. Как правило, структурные изменения не приводят к выраженным гипо- или гипертиреоидным состояниям. Однако при

массированном узлообразовании (особенно на фоне АИТ) или при непосредственном сдавлении опухолью гипофиза тиреотрофов развивается вторичный гипотиреоз.

В углеводном обмене возможны следующие изменения. Диабет у пациентов с акромегалией диагностируется в 25% случаев. Характерный отличительный признак диабета от «истинного сахарного диабета» проявляется в его резистентности к традиционным сахароснижающим препаратам, в частности к инсулину. Около 50–60% пациентов страдают нарушением толерантности к глюкозе. СТГ обладает контринсулярным действием, которое заключается в стимуляции гликогенолиза, торможении активности гексокиназы и утилизации глюкозы мышечной тканью, а также повышении активности инсулиназы печени. Островки Лангерганса увеличены в размерах и даже при выраженном диабете β -клетки содержат гранулы инсулина. Инсулярный аппарат при акромегалии характеризуется резистентностью к гипогликемическому действию инсулина и ускорением инсулиновой секреции, уровень которой коррелирует со степенью активности основного заболевания.

В липидном спектре крови наблюдаются сдвиги в сторону атерогенных фракций (см. ранее п. «Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы»).

Увеличение продукции СТГ способствует повышенной экскреции с мочой неорганического фосфора, натрия, калия, хлоридов и кальция. Однако потеря кальция в некоторой степени компенсируется за счет усиления его всасывания в ЖКТ в связи с повышенным содержанием паратормона. Гиперкальциурия, как правило, сопровождается уролитиазом, поэтому 6–12% пациентов с диагностированной акромегалией страдают почечнокаменной болезнью.

Нарушения функций надпочечников встречаются примерно в 11–20% случаев. Чаще всего у пациентов выявляется вторичная надпочечниковая недостаточность. Как правило, в манифестной стадии заболевания может развиваться клиническая картина гиперфункции, однако в дальнейшем, при «истощении коры надпочечников», наблюдаются симптомы гипокортицизма. Нередко у больных с акромегалией отмечают склонность к развитию *объемных образований эндокринных органов*.

Изменения офтальмологического характера. Данные нарушения наблюдаются у 4–10% пациентов.

Офтальмологические изменения проявляются в виде снижения остроты зрения (в тяжелых случаях возможна полная слепота), изменения полей зрения, моно- или битемпоральной гемианопсии (выпадение височных полей зрения, чаще двустороннее) с центральной скотомой или без нее, атрофии зрительных нервов, офтальмопатии, дисфункции зрачков и др. Проявления офтальмологической симптоматики обусловлено большими размерами аденомы, супраселлярным ростом опухоли, что приводит к сдавлению перекреста зрительных нервов. Более того, распространение опухоли гипофиза в кавернозные синусы может способствовать нарушению функций (парезу) III, IV, V и VI пар черепных нервов: ветви перечисленных нервов локализируются в кавернозных синусах. Клинически это может проявляться следующей симптоматикой: птозом, офтальмоплегией, снижением глазодвигательных рефлексов, а также болями по ходу тройничного нерва. При значительном росте опухоли возможна обструкция III желудочка, способствующая повышению внутричерепного давления и появлению отека соска зрительного нерва.

Изменения лор-органов. Наиболее характерными проявлениями акромегалии считаются появление низкого грубого голоса (обусловлено утолщением голосовых связок и расширением синусов), нарушение носового дыхания (из-за изменения строения лицевого скелета), в ряде случаев расстройство обоняния.

Изменения со стороны ЖКТ. Гастроэнтерологические заболевания у больных акромегалией наблюдаются редко. Однако у отдельных пациентов развиваются язвенная болезнь как желудка, так и двенадцатиперстной кишки, злокачественные новообразования различной локализации, нарушения функции печени. У больных акромегалией повышена склонность к камнеобразованию (может верифицироваться желчнокаменная болезнь с дискинезией желчных путей и др.). Также у таких пациентов обнаруживается висцеромегалия (увеличение внутренних органов пропорционально росту, как правило, не приводит к нарушению функций гипертрофированных органов).

Изменения почечно-выделительной системы. У 48–50% пациентов отмечается гиперфосфатемия, обусловленная повышением реабсорбции фосфора в почечных канальцах. Также у 6–12% пациентов выявляется почечнокаменная болезнь.

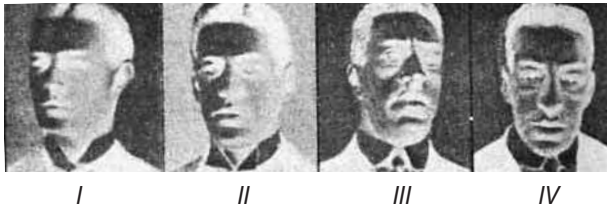


Рис. 12.3. Больной акромегалией (по Н. Cushing, 1912):

I — пациент в возрасте 24 лет, до манифестации заболевания; *II* — тот же пациент уже через 5 лет (29 лет); отмечаются самые ранние изменения (начало заболевания); *III* — пациенту 37 лет, видны явные изменения внешности, характерные для акромегалии; *IV* — мужчина через 13 лет, после появления первых признаков заболевания (42 года) отчетливо заметны все характерные изменения

Изменения в психическом статусе. Проявляются в виде апатии, вялости, сонливости, медлительности, снижении памяти, депрессии.

Различные изменения челюстно-лицевой области. У 16–73% пациентов возникают (или увеличиваются) диастема, прогнатизм (особенно нижней челюсти), что приводит к изменениям прикуса, а также к различным заболеваниям височно-нижнечелюстного сустава.

На рис. 12.3 представлен уже ставшим классическим случай заболевания акромегалией. На фотографиях прослеживается вся динамика развития патологического процесса.

Изменения в минеральном обмене. К ним относят нарушение фосфорно-кальциевого обмена, усиление реабсорбции фосфора в канальцах почечных нефронов, гиперфосфатемия, повышенное образование камней в почках.

12.3. Диагностика акромегалии

Инструментальная диагностика. При рентгенографии исследуют костные образования черепа, позвоночника, кистей и стоп, мягкие ткани стопы.

Рентгенографию черепа выполняют в правой и левой боковых проекциях. При анализе результатов необходимо выяснить размер и форму турецкого седла, структуру стенок турецкого седла,

Схема 12.8. Возможные изменения, фиксируемые при рентгенографическом исследовании черепа у больных акромегалией



наличие других изменений (например, признаки остеопороза, метастазирование и др.).

Также выявляют явные и косвенные признаки аденомы гипофиза (схема 12.8).

При рентгенографическом исследовании черепа выявляются истинный прогнатизм, увеличение межзубных промежутков (расхождение зубов), увеличение затылочного бугра, утолщение свода черепа, разрушенные стенки турецкого седла вследствие роста опухоли.

При рентгенографии позвоночника обнаруживаются следующие изменения:

- кифосколиоз;
- исчезновение «тали» в вентральных отделах грудных позвонков;
- множественные контуры с напластыванием новообразованной кости на старую;
- клювовидные выступы;
- паравертебральные артрозы.

Толщину мягких тканей стопы (ТМТС) определяют по простой методике: пучок рентгеновских лучей центрируется на среднюю точку линии, соединяющей медиальную лодыжку с нижней поверхностью стопы. Далее к линии, соединяющей передний и задний отростки пяточной кости, проводится перпен-

дикуляр до подошвенной поверхности стопы, который и является величиной ТМТС.

Нормальные показатели ТМТС: у мужчин — до 21 мм, у женщин — до 20 мм. Наименьшее значение ТМТС у больных акромегалией: у мужчин, и у женщин — 22 мм. В отличие от здоровых людей у больных акромегалией данный показатель не зависит от массы тела и возраста, но высоко коррелирует с уровнем гормона роста.

При рентгенологическом исследовании диагностируется увеличение размеров сустава в о б о б р а з е, однако при длительном стаже патологии возможно его уменьшение. Могут обнаруживаться угловые деформации суставов, обызвествление суставных поверхностей, субархноидальные кисты и др.

При исследовании органов грудной клетки удается определить увеличение и кальцификацию реберно-хрящевых сочленений, гипертрофию сердца, в ряде случаев кальцификацию аорты (однако этот признак не специфичен для акромегалии).

К другим рентгенологическим маркерам акромегалии относят:

- утолщение костей кистей и стоп;
- утолщение ногтевых фаланг пальцев;
- «пяточные шпоры» и аналогичные изменения в области локтевых суставов (встречается достаточно редко).

Важно подчеркнуть, что отсутствие рентгенологических признаков опухоли гипофиза при клинико-лабораторных проявлениях акромегалии не исключает самого заболевания и требует проведения дополнительных исследований.

КТ и МРТ. Показания для проведения КТ области турецкого седла.

1. Отсутствие четких рентгенологических признаков аденомы гипофиза.
2. Необходимость определения размеров аденомы гипофиза, характера ее расположения и взаимоотношение с другими анатомическими структурами.
3. Планируемое оперативное лечение.
4. Наличие осложнений (офтальмологические и др.).

Для улучшения визуализации аденомы при исследовании применяют специальные приемы контрастирования. В ряде случаев и этот метод не дает четких данных, позволяющих оценить наличие аденомы и характер ее распространения. Поэтому для постановки

окончательного диагноза к дополнению к КТ целесообразно проводить МРТ.

Особенности МРТ, которая:

- 1) проводится в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (сагиттальной, аксиальной и фронтальной), что позволяет получить дополнительную информацию об анатомо-топографических характеристиках и изменениях sellarной области;
- 2) практически не имеет лучевой нагрузки, поэтому данный метод используется при частом и/или динамическом наблюдении;
- 3) позволяет проводить четкую дифференциацию между пролиферативными процессами в гипофизе и кистозными изменениями;
- 4) дает четкие доказательства так называемого «пустого» турецкого седла.

Лабораторная диагностика. Данная диагностика заключается в исследовании:

- секреции гормона роста (СТГ) натощак;
- суточного ритма СТГ;
- уровня ИФР-1;
- экскреции СТГ.

Исследование секреции СТГ натощак. Как правило, у больных акромегалией уровень СТГ натощак повышен. Однако у 30–53% больных повышение СТГ отмечается умеренным или незначительным, а у 17% пациентов — в пределах нормальных значений;

Исследование суточного ритма СТГ. При активной стадии акромегалии диагностируется постоянно повышенное значение концентрации СТГ в течение 24 ч.

Кроме вышеперечисленных исследований, проводят «нагрузочные» пробы.

- **Пробы на стимуляцию секреции СТГ** — инсулиновая гипогликемия с тиролиберином и соматолиберином (доказано, что данные пробы не несут дополнительную информацию):
 - **с и н с у л и н о м.** Проба считается достоверной, если гликемия опускается ниже 2 ммоль/л;
 - **с т и р о л и б е р и н о м.** В норме реакция на тиролиберин отсутствует. При акромегалии (особенно в активной стадии) отмечается рост концентрации СТГ в течение исследования до 50–100% и более от базального уровня. Чаще всего

максимум фиксируют через 30–60 мин после начала теста; *Ложноположительные результаты возможны при патологиях почек, ментальной депрессии, нервной анорексии, заболеваниях гепатобилиарной системы, автономности аденомы (регуляция секреции СТГ не обусловлена допаминергическими механизмами);*

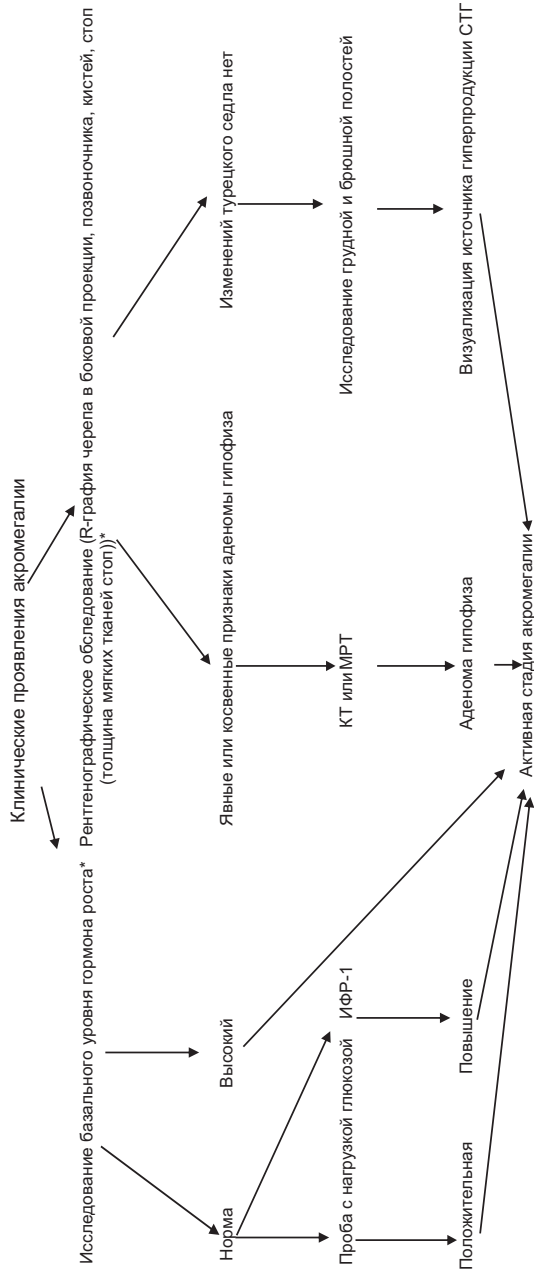
- с соматолиберин ом. При акромегалии отмечают гиперэргический характер секреции СТГ.
- *Пробы на подавление СТГ (оральный глюкозотолерантный тест и проба с парлоделом):*
 - с нагрузкой глюкозой. В норме в ответ на гипергликемию отмечается снижение уровня СТГ. При активной фазе акромегалии тест считается положительным, если уровень СТГ не опускается ниже 2 нг/мл в течение 2,5–3 ч. У 70% больных акромегалией данный тест оказывается положительным;
 - с парлоделом. Тест считается положительным, если через 4 ч уровень СТГ снижается на 50% и более от базального. *Эта проба позволяет определить эффективность следующей длительной терапии парлоделом.*

При наличии характерной симптоматики при проведении проб с парлоделом и тиролиберином, помимо определения уровня СТГ, целесообразно определить уровни и других тропных гормонов, например пролактина, тиреотропного гормона.

NB! При проведении проб с парлоделом и тиролиберином возможен парадоксальный результат наряду с исходным повышенным содержанием СТГ и пролактина, это может свидетельствовать о сочетанной аденоме гипофиза (например, соматопролактиноме). Поэтому необходимо продолжить диагностический поиск.

Исследование уровня ИФР-1. При акромегалии отмечается стабильное повышение уровня ИФР-1. Связь между гормоном роста и ИФР-1 носит взаимно логарифмический характер, а при концентрациях СТГ > 20 нг/мл кривая содержания ИФР-1 будет в виде так называемого «плато». Пояснить это возможно тем, что при данном уровне СТГ печень начинает максимально эффективно синтезировать ИФР-1. Уровень ИФР-1 зависит также от таких показателей, как пол, возраст и характер питания.

Схема 12.9. Алгоритм диагностики акромегалии



* Исследования проводятся параллельно.

Исследование экскреции СТГ. Определение уровня СТГ в моче чаще используется при обследовании детей. Преимущества метода состоят в безболезненном взятии материала и возможности неограниченного повтора анализа. Ночная экскреция СТГ с мочой коррелирует с суточной экскрецией, в связи с чем исследуют только утреннюю порцию мочи. Вместе с тем данный метод оценки секреции СТГ еще не стал рутинным в клинической практике. Это связано с тем, что концентрации СТГ в моче очень малы (ниже 1 % от уровня СТГ в крови) и для их измерения требуются чувствительные методы, а также с наличием значительного числа интерферирующих факторов, таких как нарушения функции почек.

Алгоритм диагностики акромегалии. В настоящее время Международным консенсусом по акромегалии (2002) разработаны критерии исключения акромегалии.

1. Случайный уровень СТГ < 0,4 нг/мл.
2. Нормальное значение ИФР-1.
3. Минимальный уровень СТГ на фоне проведения орального глюкозотолерантного теста менее 1 нг/мл (2,7 мЕд/л).
4. Средний интегрированный за сутки уровень СТГ < 2,5 нг/мл.
5. Визуализация аденомы.
6. Оценка проявлений и осложнений акромегалии.

На схеме 12.9 представлены этапы диагностического поиска и обследования пациентов с акромегалией.

12.4. Основные принципы лечения больных с акромегалией

Цели терапии

1. Устранение источника избыточной продукции СТГ.
2. Удаление и уменьшение объема опухолевого процесса.
3. Устранение клинических проявлений и осложнений акромегалии.
4. Профилактика рецидивов.
5. Нормализация СТГ (после орального теста с глюкозой) и ИФР-1.
6. Устранение клинических симптомов.
7. Улучшение качества жизни пациента.

Основные виды терапии: хирургическая, лучевая, медикаментозная.

Схема 12.10. Алгоритм лечения акромегалии, обусловленной микроаденомой гипофиза (вариант 1)



Схема 12.11. Алгоритм лечения акромегалии, обусловленной макроаденомой гипофиза (вариант 2)



В настоящее время, как правило, применяют схемы сочетанного, или комбинированного, лечения пациентов с акромегалией.

Выбор метода лечения зависит от:

- размера, характера и типа роста аденомы;
- состояния зрения;

- уровня гормонов СТГ;
- возраста пациента;
- наличия и тяжести сопутствующих заболеваний, а также основных проявлений и осложнений патологии;
- психологического настроя и мотивации пациента.

В мае 2000 г. интернациональная группа нейроэндокринологов и нейрохирургов разработала руководство по лечению больных акромегалией. В настоящее время в зависимости от вида аденомы — макро- или микроаденома — чаще всего используют следующие алгоритмы лечения больных акромегалией (схемы 12.10, 12.11).

12.4.1. Хирургическое лечение

Показания для проведения хирургического вмешательства при акромегалии

- **Абсолютные:** нарушение зрения, свидетельствующее о сдавлении опухолью зрительных нервов; макроаденома и озлокачествление аденомы.
- **Относительные:** супра-, пара- и инфраселлярный рост аденомы без нарушений зрения; микроаденома; СТГ > 50 нг/мл.

Противопоказания для хирургического лечения

- **Абсолютные:**
 - ✓ декомпенсация акромегалической кардиомиопатии с развитием нарушений сердечного ритма, декомпенсированной сердечной недостаточности и др.;
 - ✓ высокий анестезиологический риск ввиду развития у пациента тяжелых обструктивных заболеваний органов дыхания;
 - ✓ декомпенсированный и неконтролируемый диабет.
- **Относительные:** возраст пациента, категорический отказ, наличие психических нарушений.

Предоперационная подготовка

- Всестороннее обследование.
- Подбор адекватной сахароснижающей, кардиальной терапии (гипотензивной и лечение сердечной недостаточности и др.).
- Лечение гипоксии и специфическая терапия синдрома ночного апноэ.
- Применение длительнодействующих аналогов соматостатина.

Выбор метода. Как правило, при офтальмологических осложнениях нарушение зрения/полей зрения, а также при наличии макроаденомы или при распространении аденомы в кавернозные синусы проводят транскраниальную аденомэктомию, при интраселлярной локализации микроаденомы — трансфеноидальную аденомэктомию.

NB! В каждом конкретном случае выбор методики оперативно-го доступа определяется хирургом индивидуально.

Возможные послеоперационные осложнения (2–5% случаев): птоз, несхарный диабет, назальная ликворея, синуситы, гипопитуитаризм, вторичный гипотиреоз. Как правило, они обратимы, поэтому симптоматика быстро регрессирует. Степень восстановления зрения зависит от продолжительности предшествующей компрессии зрительных нервов и степени выраженности атрофии дисков.

Отсутствие ремиссии может быть обусловлено следующими причинами:

- возникновением истинного рецидива аденомы;
- неполным удалением опухоли;
- инвазией в твердую мозговую оболочку скоплений СТГ-продуцирующих аденоматозных клеток.

При отсутствии ремиссии после оперативного лечения (определяемого по биохимическим критериям и/или данным МРТ) возможно проведение повторного хирургического вмешательства с целью удаления резидуальной опухоли. В некоторых случаях пациентам с выраженными осложнениями акромегалии в предоперационном периоде назначают терапию лигандами соматостатических рецепторов.

В ряде исследований показано, что с помощью эндоскопии, нейронавигации, интраоперационного определения уровней тропных гормонов и МРТ можно улучшить результаты хирургического лечения и снизить частоту постоперационных осложнений. Однако достоверных показателей, доказывающих влияние перечисленных выше методов исследования на исход лечения, не отмечено.

В постоперационном периоде необходимо:

- в первые сутки определение базального уровня СТГ;
- через 7–14 дней — СТГ на фоне орального глюкозотолерантного теста (СТГ < 1 нг/мл — ремиссия);
- через 12 нед. — СТГ на фоне орального глюкозотолерантного теста, ИФР-1;

- если ИФР-1 уменьшился, но превышал возрастную норму через 9–12 нед. — повторное исследование;
- через 12 нед. — МРТ головного мозга.

12.4.2. Лучевая терапия

Показания:

- информированный добровольный отказ (оформляется письменно) пациента от хирургического вмешательства;
- сопутствующие патологии, не позволяющие осуществить хирургическое лечение;
- торпидное течение акромегалии;
- расположение опухоли в пределах турецкого седла;
- уровень СТГ до 20 нг/мл.

Однако сравнительная оценка эффективности оперативного и лучевых методов лечения пациентов с акромегалией показала, что оба метода (хирургическая и лучевая коррекция) дают практически равнозначные результаты.

NB! В каждом конкретном случае выбор метода лечения определяется не только индивидуальными особенностями течения заболевания, но и реальной возможностью реализации метода.

При акромегалии для облучения гипофиза применяются следующие методы:

- традиционная дистанционная гамма-терапия, при которой пациент получает на гипоталамо-гипофизарную область суммарную очаговую дозу 40–50 Гр (разовая очаговая доза 1,75–2 Гр/сеанс) или с двух боковых встречных полей, или многополюсно-конвергентным методом в течение 4–6 нед.;
- облучение фотонным излучением энергией 10–25 МэВ на медицинском ускорителе электронов с двух боковых (височных) полей. Благодаря лучшему дозированному распределению фотонного излучения в тканях нет необходимости прибегать к технически сложным методикам многополюсного облучения. Разовые и суммарные очаговые дозы составляют 2 Гр и 40–50 Гр соответственно;
- протонотерапия — облучение (однократное в дозе 13 Гр или либо двукратное в дозе 20 Гр) области гипофиза потоком тяжелых ядерных частиц (протонов);

- имплантация радиоактивного изотопа — внутригипофизарная имплантация иттрия-90 (^{90}Y). Данный метод в настоящее время практически не применяется;
- стереотактическая радиохирurgia (другое название — *гамма-нож*) — однократное облучение высокой дозой точно направленного ионизирующего излучения на опухоль с помощью специально разработанной для этой методики гамма-установки. Метод позволяет достичь полной деструкции опухоли за один сеанс.

В нашей стране реально доступна дистанционная гамма-терапия на универсальных гамма-терапевтических аппаратах, которыми оснащено большинство радиологических отделений в больницах Российской Федерации, и облучение на медицинских ускорителях.

Противопоказаний к лучевой терапии немного. Они ограничены наличием судорожного синдрома и неадекватным поведением больного, не позволяющим провести сеанс лучевой терапии.

После проведения лучевой терапии следует определить уровень СТГ и ИФР-1 (помня при этом об «отсроченности» эффекта), а через 6–9 мес. провести МРТ.

12.4.3. Медикаментозное лечение

Медикаментозная терапия целесообразна в следующих случаях:

- отсутствие информированного добровольного согласия (оформляется письменно) пациента на проведение хирургической или лучевой терапии;
- тяжелая сопутствующая патология, не позволяющая провести хирургическое или лучевое лечение;
- торпидное течение патологии;
- старческий возраст;
- невысокий уровень СТГ.

При наличии выше перечисленных факторов возможно назначение монотерапии лекарственными препаратами.

На практике, как правило, проводят сочетанную терапию: хирургическое и медикаментозное или лучевое и медикаментозное лечение.

Патогенетическая терапия в настоящее время представлена **агонистами дофамина, аналогами соматостатина и антагонистами рецепторов гормона роста.**

Таблица 12.3

Современные препараты, используемые для лечения больных акромегалией

Международное непатентованное название	Торговое название	Лекарственная форма	Страна и фирма-производитель
Бромокриптин (Bromocriptine)	Абергин	Таблетки 4 мг	Россия, Вилар ПЭЗ
	Парлодел	Таблетки 2,5 мг	Россия
			Швейцария, Novartis Pharma
	Бромэргон	Таблетки 2,5 мг	Словения, Лек д.д
	Бромокриптин Рихтер	Таблетки 2,5 мг	Венгрия, Gedeon Richter
Бромокриптин	Таблетки 2,5 мг	Украина, Киевский витаминный завод	
Квинаголид (Quinagolide)	Норпролак	Таблетки 25, 50, 75, 150 мг	Швейцария, Novartis Pharma, Нидерланды, Ferring Pharmaceutical B.V.
Соматостатин (Somatostatin)	Модустатин	Лиофилизированное сухое вещество 2 мг	Франция, Sanofi-Winthrop
	Стиламин	Сухое вещество для инъекций 2 мл, 250 или 3000 мкг соматостатина	Италия, Serono. Германия, Serono Pharma
	Паиреотид	Раствор для инъекций 0,3 мг/мл	Швейцария, Novartis-Pharma-Services-AG
Октреотид (Octreotide)	Октреотид	Раствор для инъекций 1 мл, 0,05, 0,1 и 0,3 мг/мл	Россия, ЗАО «Ф-Синтез»
	Октреотид-лонг ФС	Микросферы для приготовления суспензии	Россия, ЗАО «Ф-Синтез»
	Октреотид-депо	Лиофилизат для приготовления суспензии 10, 20, 30 мг с растворителем	Россия, ЗАО «Фарм-Синтез»
	Сандостатин	Раствор для инъекций 1 мл, 0,05, 0,1 и 0,5 мг/мл	Швейцария, Novartis Pharma



Международное непатентованное название	Торговое название	Лекарственная форма	Страна и фирма-производитель
Ланреотида ацетат (Lanreotide acetate)	Соматулин	Лиофилизированное сухое вещество для инъекций 30 мг	Франция, Beaufour Ipsen International
	Соматулин аутогель	Гель для подкожного введения пролонгированного действия 60, 90, 120 мг	Франция, Beaufour Ipsen International
Пегвисомант	Сомаверт	Лиофилизированное вещество для инъекций 10, 20 мг	США, Pfizer Inc.

Препараты, применяемые для терапии акромегалии, представлены в табл. 12.3 [Формулярная система; под ред. А.Г. Чучалина, 2013].

Агонисты допамина (агонисты дофаминовых рецепторов, или дофаминомиметики). К этой группе относят бромокриптин (абергин, парлодел и др.), квинаголид (норпролак) и каберголин (достинекс). Однако карбеголин в основном служит для лечения пролактинсекретирующей макро- или микроаденомы гипофиза (для акромегалии почти не используют).

Показания к применению агонистов дофамина: акромегалия, гиперпролактинемия, болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма (за исключением инициированного приемом лекарственных препаратов), доброкачественные заболевания молочных желез, пролактиномы, подавление лактации.

Противопоказания: гиперчувствительность, токсикоз у беременных, период естественной лактации, детский возраст (до 15 лет), выраженные патологии ЖКТ, психические заболевания.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, головная боль, головокружение, сонливость, периферический вазоспазм, ортостатическая гипотензия.

При передозировке могут наблюдаться спутанность сознания, психомоторное возбуждение, галлюцинации, сухость во рту, судорожный синдром и др.

Бромокриптин (парлодел). Препарат назначают по следующей схеме. Первый день 0,5 таб. (1,25 мг), далее в течение 4–5 дней

дозу препаратов постепенно увеличивают до 4 таб./день (10 мг) (1 таб. 4 раза с интервалом между приемом 6–8 ч). К концу недели доза может быть повышена до 8 таб. (2 таб. 4 раза с интервалом между приемом 6–8 ч). Возможно назначение и до 15–16 таб./сут. Для лучшей переносимости препарат целесообразно принимать во время еды.

При плохой переносимости высоких доз препарата его назначают в дозе 10 мг/сут. Оценка эффективности производится не ранее чем через месяц непрерывного лечения. Терапия длительная, часто пожизненная. Доза препарата на протяжении всего периода лечения может меняться. На ее величину влияют такие факторы, как наличие относительных противопоказаний, переносимость препарата, эффективность препарата, предшествующая терапия, наличие осложнений и т.д.

Бромокриптин (абергин). Препарат относят к группе длительно действующих агонистов дофамина. Состоит из двух модифицированных алкалоидов спорыньи — 2-бром- α -эргокриптина и 2-бром- β -эргокриптина. Препарат медленно всасывается из ЖКТ и длительное время (по сравнению с парлоделом) удерживается в тканях и органах.

Активная концентрация препарата в плазме крови достигается плавно, чем объясняется его хорошая переносимость.

Одна таблетка абергина содержит 4 мг активного вещества, точная доза может колебаться от 8 до 20 мг (2–5 таб.) 2–3 р/день.

Норпролак (квинаголид). Препарат представляет собой производное трициклических бензогуанолинов. Препарат может быть не эффективен, если у пациента отмечена нечувствительность к парлоделу.

У норпролака (квинаголида) бóльшая по сравнению с парлоделом продолжительность действия и менее выражены побочные эффекты. Показания и противопоказания аналогичны таковым для парлодела. Ограничения к назначению препарата: психические заболевания (в том числе в анамнезе), лактация и грудное вскармливание (применение препарата способствует снижению секреции молока).

Каберголин. Препарат дает те же эффекты, что и бромокриптин, но продолжительность его действия больше. Менее выражены побочные эффекты, что позволяет использовать его при непереносимости бромокриптина.

носимости бромокриптина. Каберголин обладает длительным периодом действия — до 72 ч, в связи с чем его назначают в меньших дозах от 1 до 3,5 мг (средняя доза 1,75 мг) в неделю, возможно 0,5 мг ежедневно.

Аналоги соматостатина. Практическое использование природного соматостатина невозможно в связи с коротким (менее 3 мин) периодом его полужизни. Кроме этого, возможна постинфузионная гиперсекреция гормонов: эффект рикошета.

Данная группа препаратов применяется в следующих ситуациях:

- неэффективность основных методов лечения (хирургического, лучевого или их комбинации);
- наличие противопоказаний для оперативного лечения или отказ пациента от него;
- отсутствие эффекта от применения парлодела, его аналогов или наличие противопоказаний для его применения;
- дополнительная подготовка к хирургическому лечению.

Противопоказания: гиперчувствительность.

В настоящее время из аналогов соматостатина продленного действия используются октреотид (Октреотид-депо, Октреотид-лонг ФС, Сандостатин LAR) и ланреотид (Соматулин аутожел).

Октреотид. Показания: лечение акромегалии у пациентов с отсутствием стойкого эффекта после хирургического, лучевого лечения или терапии агонистами допамина.

Оптимальная суточная доза препарата составляет 100 мкг, начальная доза — 50 мкг. Вводится он подкожно каждые 8 ч или 2–3 р/сут. Возможно увеличение суточной дозы до 1500 мкг. Перед введением ампулу с веществом необходимо согреть до комнатной температуры, препарат вводить медленно в интервалах между приемами пищи. Раствор для инъекций можно заменить изотоническим раствором хлорида натрия. Данный препарат можно комбинировать с парлоделом, в этом случае достигается оптимальный терапевтический эффект.

В настоящее время разработана и интраназальная форма октреотида с суточной дозой 500 мкг (что составляет по эффективности 100 мкг при подкожном введении). Побочные симптомы, как у всех интраназальных форм, могут проявляться в виде чихания, носового зуда, в редких случаях возможно развитие атрофического ринита.

Побочные эффекты: тошнота, головная боль, абдоминалгии, нарушения стула (диарея, стеаторея), менструальноподобные маточные кровотечения, артериальная гипертензия.

Октреотид — препарат пролонгированного действия для внутримышечного введения. Средняя доза составляет 20 мг (10–40 мг) 1 р/4 нед.

Перед введением препарата раствор необходимо согреть до комнатной температуры, что способствует уменьшению неприятных явлений в месте введения.

Побочные эффекты: местные реакции (боль, зуд, жжение, гиперемия, припухлость в месте инъекции), со стороны ЖКТ (диспепсия, анорексия, абдоминалгии, острый гепатит без холестаза и др.), изменения со стороны углеводного обмена (гипогликемия, снижение толерантности к глюкозе после приема пищи и др.). В редких случаях возможно выпадение волос.

Взаимодействия: Октреотид снижает всасывание циклоспорина и замедляет всасывание циметидина. У пациентов с сахарным диабетом, получающим инсулинотерапию, Сандостатин уменьшает потребность в инсулине.

Передозировка: в литературе описан случай внутривенного болюсного введения Октреотида взрослому больному в разовой дозе 1 мг. Были отмечены кратковременное снижение ЧСС, приливы крови к лицу, абдоминалгии спастического характера, диарея, тошнота, ощущение пустоты в желудке. В течение 24 ч все симптомы подверглись регрессу без каких-либо специфических мероприятий.

Ланреотид (Соматулин аутожелъ) — длительно действующий аналог соматостатина. Он в 85 раз активнее нативного гормона. В связи с тем что действующее вещество заключено в специальные биополимерные микросферы, в отличие от Сандостатина, длительность инъекционного курса, как правило, не превышает 2–3 мес. Чаще всего уже к середине 3-месячного курса применения препарата отмечается регресс симптоматики. В случае неудовлетворительного эффекта возможно увеличение количества инъекций, до 3 р/мес. каждые 10 дней. Режим применения: 30 мг (внутримышечно) каждые 14 дней.

В ряде исследований показано, что предоперационная подготовка пациента, заключающаяся в проведении 14-дневной терапии препаратами группы аналогов соматостатина, способствует

уменьшению размеров аденомы, изменению ее консистенции (она становится более мягкой) и улучшению общего состояния пациента. Все это позволяет производить хирургическое лечение более щадящим способом и снижать количество послеоперационных осложнений.

Приготовление суспензии (с использованием только прилагаемого растворителя) должно осуществляться непосредственно перед выполнением инъекции. Флакон взбалтывается плавными движениями до получения гомогенной суспензии молочного цвета.

Взаимодействия: Соматулин нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами. У больных сахарным диабетом при применении Соматулина необходимо снижать дозы инсулина.

Передозировка: как правило, не представляет угрозы для жизни. Возможны отклонения со стороны ЖКТ, электролитные нарушения.

Пегвисомант (Сомаверт). Это новый препарат для лечения акромегалии, используется с начала 2000 г. *Некоторые фармакологические свойства препарата* пегвисомант аналогичны свойствам гормона роста человека, генетически модифицированным с целью образования антагониста рецепторов гормона роста. Пегвисомант производится с применением технологии рекомбинантной ДНК в экспрессионной системе *E. coli*.

Пегвисомант связывается с GH-рецепторами на поверхности клетки, чем блокирует связывание гормона роста и препятствует внутриклеточной передаче эффектов гормона роста. Пегвисомант характеризуется высокой селективностью к рецепторам гормона роста и отсутствием перекрестной активности в отношении других цитокинных рецепторов, в том числе пролактина.

Угнетение действия гормона роста пегвисомантом приводит к снижению концентрации в сыворотке крови ИФР-1 и других белков, чувствительных к гормону роста, в частности свободного ИФР-1, кислотно-лабильной субъединицы ИФР-1 и протеина 3, который связывает ИФР-1.

Абсорбция пегвисоманта при подкожном введении происходит медленно и длительно. Максимальная концентрация пегвисоманта в сыворотке крови достигается не ранее чем через 33–77 ч после введения. Среднее значение степени абсорбции при подкожном введении составляет 57% аналогичной дозы при внутривенном введении. Кажущийся объем распределения пегвисоманта отно-

сительно небольшой (7–12 л). При подкожном введении в дозовых пределах 10–20 мг/сут среднее значение общего системного клиренса пегвисоманта при многократном введении составляет 28 мг/ч.

Почечный клиренс пегвисоманта практического значения не имеет и составляет менее 1% от общего системного клиренса. Пегвисомант медленно выводится из сыворотки крови со средним значением периода полувыведения 74–172 ч при однократном или многократном введении.

После однократного подкожного введения пегвисоманта при повышении дозы от 10 до 20 мг линейности фармакокинетики не выявлено. Почти линейная фармакокинетика наблюдается при равновесных концентрациях. Фармакокинетика пегвисоманта схожа у здоровых добровольцев и у больных акромегалией, однако у пациентов с более тяжелым состоянием наблюдается тенденция к повышению общего системного клиренса пегвисоманта, что требует повышения дозы препарата.

Показания: лечение больных акромегалией, у которых оперативное вмешательство и/или лучевая терапия были неэффективны, а лечение аналогами соматостатина не привело к нормализации концентраций ИФР-1 или плохо переносилось пациентами.

Начальная доза 80 мг вводится подкожно под врачебным наблюдением. В дальнейшем 10 мг Сомаверта растворяют в 1 мл воды для инъекций и вводят 1 р/сут путем подкожной инъекции.

Коррекцию дозы осуществляют с учетом уровня ИФР-1 в сыворотке крови. Концентрации ИФР-1 в сыворотке крови необходимо определять каждые 4–6 нед. Адекватная коррекция дозы должна проводиться в пределах 5 мг/сут для поддержки стабильной концентрации ИФР-1 в сыворотке крови с учетом стандартных возрастных нормативов и обеспечения оптимального клинического эффекта. Максимальная доза не должна превышать 30 мг/сут (за исключением начальной дозы). Какой-либо дополнительной коррекции дозы для лиц пожилого возраста не требуется.

Эффективность и безопасность Сомаверта у детей, а также у пациентов с нарушениями функций печени и почек не установлены. В начале лечения Сомавертом может повышаться чувствительность к инсулину. У некоторых больных сахарным диабетом существует риск развития гипогликемии при сопутствующем лечении инсулином или пероральными гипогликемизирующими средства-

ми в начале лечения Сомавертом. Таким образом, больных сахарным диабетом может потребоваться снижение дозы инсулина или пероральных гипогликемизирующих средств.

Противопоказания: повышенная чувствительность к пегвисоманту или другим компонентам препарата.

Побочные эффекты: в клинических исследованиях у пациентов, которые получали терапию пегвисомантом ($n = 160$), большинство побочных эффектов были незначительно или умеренно выраженными, непродолжительными и, как правило, не требовали отмены препарата. К наиболее частым побочным эффектам при лечении Сомавертом (наблюдались более чем у 5% больных акромегалией) относятся реакции в месте инъекции, потливость, головная боль, астения. Большинство реакций в месте инъекции представляли собой локальную эритему и болезненность, которые проходили при применении местного симптоматического лечения, несмотря на продолжение терапии Сомавертом. Также возможны диарея, запор, тошнота, рвота, вздутие живота, диспепсия, повышение показателей функциональных печеночных проб, сухость во рту, геморрой, повышение секреции слюны, заболевание зубов, гриппоподобное состояние, повышенная утомляемость, отек нижнего века, гипертермия, слабость, астения, ухудшение самочувствия, нарушение регенерации.

Взаимодействия: у пациентов, находящихся на инсулинотерапии или получающих пероральные гипогликемизирующие средства, может возникнуть потребность в снижении дозы этих препаратов в связи с влиянием пегвисоманта на чувствительность к инсулину.

Сомаверт имеет значительное структурное сродство с гормоном роста, что может вызывать развитие перекрестной реакции при использовании стандартных методов определения гормона роста. Поскольку концентрация Сомаверта в сыворотке крови при приеме его в терапевтических дозах в 100–1000 раз выше, чем концентрация гормона роста в сыворотке крови при акромегалии, выявление реальной концентрации гормона роста при применении стандартных методов его определения в указанном случае маловероятно. Поэтому стандартные методы для решения вопроса о продолжении терапии или коррекции дозы не рекомендуются.

Передозировка: данные о передозировке Сомаверта ограничены. В одном из описанных случаев острой передозировки, когда препарат применяли в дозе 80 мг/сут на протяжении 7 дней, у пациента отмечали незначительную общую слабость и сухость во рту. На протяжении недели после прекращения лечения наблюдались инсомния, усиление общей слабости, незначительная отечность ног, легкий тремор и увеличение массы тела. Через 2 нед. после прекращения лечения побочными эффектами, вероятно, связанными с применением Сомаверта, были лейкоцитоз и умеренно выраженное кровотечение из места инъекции. В случае передозировки применение Сомаверта следует прекратить и возобновить лишь тогда, когда уровень ИФР-1 нормализуется или приблизится к нормальным значениям.

На фоне терапии необходимы динамическое определение уровня СТГ для подбора адекватной дозы (каждые 2–3 мес.), проведение орального глюкозотолерантного теста и определение уровня ИФР-1 (каждые 3–4 мес.), МРТ (через 6–9 мес. терапии, далее после компенсации ежегодно) и рентгенологическое исследование (ежегодно).

Эффективность лечения оценивается по определенным критериям.

Критерии эффективности терапии:

- снижение уровня СТГ и ИФР-1 (определяется практически сразу после оперативного лечения (при адекватно проведенном оперативном лечении должно быть снижение показателей), контроль проводится через 3–6–12 мес., после лучевой терапии следует ожидать результатов только через 6 мес.);
- отсутствие роста по результатам КТ и МРТ (можно оценивать через 8–12 мес.);
- снижение тяжести или регресс симптоматики (в частности, симптома запястного канала, уменьшение головных болей, потливости и др.);
- восстановление толерантности к глюкозе;
- повышение качества жизни;
- повышение физической активности;
- отсутствие прогрессирования изменений со стороны скелета и замедление или остановка развития остеопороза.

Критерии ремиссии акромегалии:

Полная ремиссия:

- отсутствие клинических признаков активности течения акромегалии;
- уровень СТГ базальный менее 2,5 нг/мл;
- минимальное значение уровня СТГ при проведении орального глюкозотолерантного теста менее 1 нг/мл (менее 2,7 мЕд/л);
- нормальное значение уровня ИФР-1.

Неполная ремиссия:

- отсутствие клинических признаков активности течения акромегалии;
- минимальное значение уровня СТГ при проведении орального глюкозотолерантного теста менее 1 нг/мл (менее 2,7 мЕд/л);
- повышение уровня ИФР-1.

Отсутствие ремиссии:

- имеют место клинические признаки активности процесса акромегалии;
- минимальное значение уровня СТГ при проведении орального глюкозотолерантного теста более 1 нг/мл (более 2,7 мЕд/л);
- уровень ИФР-1 повышен.

Прогноз. При наличии доброкачественной опухоли (заболевание длится десятки лет) прогноз благоприятный. Адекватная терапия способствует длительной ремиссии. При злокачественной аденоме и наличии осложнений прогноз неудовлетворительный. Степень трудоспособности пациентов зависит от стадии и течения заболевания, а также наличия осложнений. Стойкая утрата трудоспособности связана в основном с развитием следующих состояний и осложнений акромегалии:

- вторичный пангипопитуитаризм (состояние, сопровождающееся снижением концентрации циркулирующих гипофизарных гормонов с последующим развитием клинической картины гипотиреоза, гипокортицизма и гипогонадизма различной степени выраженности, вплоть до развития комы, а также уменьшением продукции пролактина, обусловленные объемом оперативного вмешательства или лучевого воздействия);
- зрительные и неврологические нарушения;
- выраженные изменения костно-суставного аппарата;
- прогрессирование сердечно-легочной недостаточности;
- тяжелое течение сахарного диабета.

Литература

Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения / Под. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ФГБУЭНЦ, 2012.

Аметов А.С., Доскина Е.В. Акромегалия: современные подходы к диагностике и медикаментозной терапии // Фарматека. — 2006. — № 3 (118). — С. 90–96.

Аметов А.С., Доскина Е.В. Акромегалия: Практик. вр. // Мед. газ. — 2001. — № 74. — С. 75.

Андрусенко А.Б. Эндокринные заболевания и синдромы. Классификация. — М.: Знание, 1998. — С. 16–18.

Князев Ю.А., Беспалова В.А. Гормонально-метаболические диагностические параметры. — М.: Рус. вр., 2000. — С. 77–78.

Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр. — ВОЗ, 1997. — Т. 1–2.

Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Романцова Т.И. и др. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний. — М., 2005. — С. 15–29.

Молитвослова Н.Н. Рост длительно действующего аналога соамгостатина, соматулина, в лечении акромегалии // Фарматека. — 2005. — № 12. — С. 36–42.

Нейроэндокринология клинические очерки / Под ред. Е.И. Маровой. — Ярославль: ДИА-пресс, 1999. — С. 241–275.

Пронин В.С., Агаджанян С.Э., Гитель Е.П. и др. Особенности клинического течения акромегалии и лечебной тактики в зависимости от возраста пациентов при начале заболевания // Пробл. эндокринолог. — 2006. — № 3.

Пронин В.С., Агаджанян С.Э., Гурова О. Акромегалия: клиника, диагностика, лечение // Врач. — 2004. — № 3. — С. 20–25.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Вып. XVI / Под. ред. А.Г. Чучалина. — М.: Фонд «Здоровье», 2015. — С. 393–412.

Формулярная система: Федеральное рук-во / Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. — М., 2013. — Вып. 14.

Baldelli R., Colao A., Razzore P. et al. Two year follow-up of acromegaly patients treated with slow release lanreotide (30 mg) // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — № 85. — P. 4099–4103.

Colao A., Attanasio R. et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly // J. Clinical. Endocrinol. Metab. — 2006. — V. 91 (1). — P. 85–92.

Cozzi R., Barausse M. et al. Lanreotide 60 mg a longer-acting somatostatin analog: tumor shrinkage and hormonal normalization in acromegaly // Pituitary. — 2000. — V. 3. — P. 231–238.

Cushing H. The pituitary body and its disorders, clinical states produced by disorders of the hypophysis cerebri, by Harvey Cushing ... an amplification of the Harvey lecture for December, 1910, 319 illustrations. — Philadelphia; London: J.B. Lippincott Company, 1912.

Fahlbusch R., Buchfelder M., Kreutzer J. et al. Surgical management of acromegaly / Ed. J. Wass. — UK, Bristol: Bio scientifica, 2001. — P. 39–49.

Giustina A., Barkan A., Casanueva F.F. et al. Criteria for cure of acromegaly // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — V. 85. — P. 526–529.

Hennessey J.V., Jackson I.M.D. Clinical features of pituitary tumors // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — № 9. — P. 557–558.

Heron I., Thomas F., Kuhn J.M. et al. Pharmacokinetics and efficacy of a long-acting formulation of the new somatostatin analogue BIM 23014 in patients with acromegaly // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — V. 83. — P. 721–727.

Lamberts S.W.J., Van Der Leij A.J. et al. Octreotide // New Engl. J. Med. — 1996. — V. 334. — P. 246–254.

Lundin P., Engstrom B.E., Karlsson F.A. Long-term octreotide therapy in growth hormone-secreting pituitary adenomas: evolution with serial // Amer. J. Neuroradiol. — 1997. — V. 18. — P. 765–772.

Melmed S. Acromegaly // New Engl. J. Med. — 1990. — V. 320 (14). — P. 966–977.

Melmed S., Casanueva F.F., Cavagnini F. et al. Guidelines for acromegaly management consensus // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — V. 87 (9). — P. 4054–4058.

Melmed S., Jakson I., Kleinberg D. et al. Current treatment guidelines for acromegaly // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — V. 83. — P. 2646–2652.

Newman C.B., Melmed S., George A. et al. Octreotide as primary therapy of acromegaly // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — V. 83. — P. 3034–3040.

Fahlbusch R., Buchfelder M., Kreutzer J. et al. Surgical management of acromegaly. Handbook of acromegaly / Ed. J. Wass. — Bristol, UK: Bio scientifica, 2001.

Sacca L., Cittadini A., Fazio F. Growth hormone and heart // Endocrin. Rev. 1994. — V. 15. — P. 555–573.

Suliman M., Jenkins R., Ross R. et al. Long-term treatment of acromegaly with the somatostatin analogue SR- lanreotide // J. Endocrinol. Investigation. — 1999. — V. 22. — P. 409–418.

VanderLey A.J., Lamberts S. Medical therapy for acromegaly / Ed. J. Wass. — Bristol, UK: Bio scientifica, 2001. — P. 51–64.

Основные интернет-ресурсы

www.endocrincentr.ru/about/info_for_spec/standarts/

www.endo-society.org

www.hormones.gr

www.medlit.ru

www.medway.ru

www.medicinform.net

www.rosminzdrav.ru/

www.rusmg.ru

www.pharmateca.ru

www.sandostatin.com,

НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

И.И. Кочергина

13.1. Общее понятие о несахарном диабете. Антидиуретический гормон

Несахарный диабет (НСД) обусловлен поражением гипоталамо-гипофизарной области со снижением секреции антидиуретического гормона (АДГ, вазопрессина) или нечувствительностью к нему почечных канальцев и характеризуется полидипсией и полиурией с низкой плотностью мочи (1001–1005 г/л).

Несахарный диабет — относительно редкое эндокринное заболевание. Распространенность его составляет 1:15–17 тыс. стационарных больных, а вновь выявленные случаи — примерно 1:1 млн населения в год. Среди стационарных больных эндокринологических отделений встречаемость НСД минимальна — примерно 0,5–0,7% в год.

Синдром диабета был известен еще с глубокой древности под названием «синдром обильной мочи». Само слово *диабет* произошло от греческого «диабайно» — проходить сквозь, т.е. жидкость проходит сквозь организм человека, почти не изменяясь.

Как известно, вторая половина XVII и середина XX вв. ознаменовались значительными успехами в изучении диабета. Так, впервые:

- в 1674 г. Томас Уиллис разделил сахарный и несахарный диабет по вкусу мочи;
- в 1794 г. немецкий врач Иоганн Франк охарактеризовал различия в клинической картине этих заболеваний;

- в 1841 г. Лакомб описал семейную форму гипоталамического НСД;
- в 1901 г. Магнус и Шеффер обнаружили антидиуретическое действие экстракта задней доли гипофиза;
- в 1913 г. Фон ден Вельден и Фарини применили экстракт задней доли гипофиза для лечения НСД;
- в 1928 г. Камм выделил из экстракта задней доли гипофиза два похожих по структуре, но разных по действию гормона: вазопрессин и окситоцин;
- в 1949–1953 гг. Ливермор, Дю Виньо, Катсояннис и другие выделили в чистом виде, установили структуру, а затем осуществили синтез гормонов задней доли гипофиза — вазопрессина и окситоцина [Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989].

Антидиуретический гормон. Физиологическая роль АДГ заключается в регуляции водно-электролитного баланса организма. Постоянство объема жидкости, водной и электролитной среды поддерживаются в организме тремя основными механизмами: АДГ, ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, а также ощущением жажды (питьевой мотивацией), ведущей к потреблению воды (питьевому поведению).

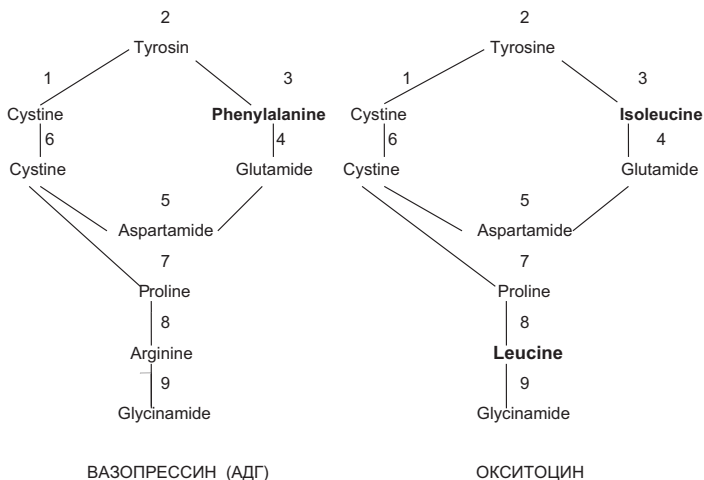
В ответ на уменьшение объема жидкости (гиповолемию) повышается секреция АДГ и ренин-ангиотензиновой системы. Ангиотензин стимулирует выброс АДГ и альдостерона (для задержки соли) и усиливает чувство жажды и потребление жидкости.

При этом АДГ играет важную регуляторную роль в задержке воды и поддержании осмолярности жидких сред организма, объема крови и АД. Кроме того, он участвует в секреции кортикотропин-рилизинг-гормона, механизмах памяти и реакции на стресс. Снижение секреции АДГ проявляется в виде клинического синдрома НСД.

По химической структуре АДГ представляет собой нано-пептид, который состоит из 9 остатков аминокислот и имеет молекулярную массу 1080 Да. Химическое название АДГ — аргинин-вазопрессин. Две молекулы цистеина в положении 1 и 6 соединены между собой дисульфидным мостиком (схема 13.1).

Пространственная структура вазопрессина представлена циклическим пентапептидом с трипептидной боковой цепью. Подобную структуру имеет и окситоцин, который отличается двумя аминокислотами, находящимися в положении 3 и 8 (см. схему 13.1).

Схема 13.1. Структурная формула вазопрессина



У здорового человека при нормальном балансе воды концентрация вазопрессина, измеренная радиоиммунологическим методом, составляет менее 5 пг/мл. Оптимальный антидиуретический эффект вызывают уже 2 пг чистого вещества. Этот показатель растет при дегидратации или увеличении осмолярности плазмы, и падает при увеличении объема циркулирующей жидкости или гипоосмолярности. Максимальная концентрация мочи наблюдается при содержании вазопрессина в плазме крови, составляющем 10–12 пг/мл.

Синтез и секреция АДГ. Данный гормон вырабатывается в нейросекреторных ядрах переднего гипоталамуса — супраоптическом, паравентрикулярном и супрахиазматическом. Супраоптическое ядро состоит в основном из нейронов, синтезирующих аргинин-вазопрессин. Паравентрикулярное ядро устроено сложнее, имеет многочисленные связи с различными отделами ЦНС и вырабатывает целый ряд нейрогормонов: АДГ, окситоцин, кортикотропин-рилизинг-гормон, соматостатин, энкефалины и др., поэтому при его повреждении наблюдается целый ряд эндокринных нарушений. В супрахиазматическом ядре вырабатывается лишь незначительное количество АДГ.

Схема 13.2. Синтез и секреция АДГ



Вначале синтезируется прогормон-АДГ (молекулярная масса 20 000 Да), который в составе нейросекреторных гранул продвигается по аксону в заднюю долю гипофиза (нейрогипофиз) со скоростью примерно 3 мм/ч. Секреция АДГ в кровь происходит путем экзоцитоза микровезикул в ответ на гиперосмолярность или под влиянием раздражения баро- и осморцепторов. Предполагают, что АДГ может выделяться не только в кровь, но и в спинномозговую жидкость. Нейросекреторные гранулы содержат ферменты, расщепляющие прогормон на АДГ и его транспортный белок — нейрофизин II, поэтому по количеству нейрофизина II можно судить о секреции АДГ (схема 13.2). Аналогично происходят синтез и секреция окситоцина с нейрофизинном I.

Разные факторы могут отдельно стимулировать синтез и секрецию вазопрессина и окситоцина. Например, кровопотеря вызывает выброс вазопрессина, а никотин и анестетики стимулируют

секрецию как вазопрессина, так и окситоцина, причем последнего — в большей степени.

При повреждении ножки гипофиза (травма, опухоль, кровоизлияние, операция, роды) нейросекреторные гранулы накапливаются выше места повреждения. Со временем здесь может произойти перестройка сосудов и восстановление секреции гормонов в кровь.

Регуляция секреции АДГ. Основным механизмом регуляции секреции АДГ — осмолярность плазмы. Дегидратация, введение солевых растворов, а также введение изоосмолярных растворов глюкозы стимулируют секрецию АДГ.

В головном мозге, гипоталамусе и задней доле гипофиза локализируются осморецепторы, обладающие чувствительностью к изменениям осмолярности плазмы. Осморецепторы мозга реагируют на колебания осмотического давления плазмы ответными сигналами либо к выбросу вазопрессина, либо к торможению его секреции.

У каждого человека имеется свой индивидуальный осмотический порог, т.е. та величина осмотического давления плазмы, при которой начинается секреция АДГ. Для каждого человека эта величина постоянна на протяжении жизни и контролируется с исключительной точностью (например, у одного она может быть равна 287,3 миллиосмолей на литр (мОсм/л), а у другого немного больше или меньше). Однако у однояйцевых близнецов осмотический порог практически одинаков [Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989].

Полагают, что нейрогипофиз содержит специфические натриевые рецепторы, так как секреция АДГ на введение растворов, содержащих натрий, более выраженная и стойкая, чем на введение бессолевых растворов, например глюкозы.

Также известно, что для физиологической стимуляции секреции АДГ большое значение имеют объем плазмы и кровяное давление (табл. 13.1).

Уменьшение объема крови или снижение АД стимулируют секрецию АДГ, тогда как увеличение объема плазмы и повышение АД, напротив, тормозят освобождение гормона.

Стимулируют секрецию АДГ и уменьшают диурез такие физиологические стимулы, как боль, стресс, сон, физическая нагрузка, а также некоторые наркотические вещества, особенно никотин,

Влияние различных факторов на секрецию АДГ

Секреция АДГ	
повышают	понижают
<ul style="list-style-type: none"> • Повышение осмолярности крови и других жидкостей организма • Уменьшение объема плазмы крови и внеклеточной жидкости • Повышение концентрации ионов натрия в спинномозговой жидкости • Снижение АД • Повышение температуры тела и/или гипоталамуса (перегревание) • Стимуляция системы ренин-ангиотензин • Введение бета-адрен- и холинергических стимуляторов • Никотин • Боль, некоторые формы стресса, сон • Тошнота, стимуляция рвотного центра, сокращение кишечника 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение осмолярности крови и других жидкостей организма • Увеличение объема плазмы крови и внеклеточной жидкости • Снижение концентрации ионов натрия в спинномозговой жидкости • Повышение АД • Понижение температуры тела и/или гипоталамуса (переохлаждение) • Угнетение системы ренин-ангиотензин • Введение бета-адреноблокаторов, антихолинергических средств и альфа-адреностимуляторов • Алкоголь • Глюкокортикоиды

морфин и барбитураты. Однако снижение осмолярности плазмы (гипоосмолярность), воздействие холода, алкоголь и некоторые лекарства, такие как фенитоин и глюкокортикоиды, блокируют секрецию АДГ и усиливают диурез.

Механизм действия АДГ. В основе механизма действия АДГ лежит стимуляция реабсорбции воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках почечного нефрона. Первичная моча в проксимальных канальцах имеет осмолярность, подобную плазме. Разные участки петли Генле по-разному реагируют на натрий и воду. Так, нисходящая часть петли Генле непроницаема для натрия и проницаема для воды. В результате увеличивается осмолярность мочи. Наоборот, восходящая часть петли Генле непроницаема для воды, но проницаема для натрия, за счет этого осмолярность падает по мере прохождения мочи вверх по канальцу. Жидкость, достигающая дистальных канальцев, становится

гипотонической по отношению к корковому интерстицию почки. Натрий и вода реабсорбируются в дистальных канальцах и собирательных трубочках.

Конечная концентрация мочи зависит от наличия или отсутствия АДГ. В присутствии гормона увеличивается реабсорбция воды, превышающая реабсорбцию натрия, и моча выделяется концентрированной. При дефиците АДГ выделяется разбавленная моча. При нормальной секреции АДГ осмолярность мочи всегда выше 300 мОсм/л и может увеличиваться даже до 1200 мОсм/л и выше, при его дефиците — осмолярность мочи обычно ниже 200 мОсм/л, причем чем меньше секреция АДГ, тем ниже осмолярность мочи. При полном отсутствии АДГ осмолярность мочи составляет примерно 30 мОсм/л.

Действие АДГ осуществляется через осмо- и барорецепторы, причем каждая из этих систем действует самостоятельно. Осморегуляция осуществляется в очень узких пределах. Изменение осмолярности плазмы всего на 1% уже вызывает корригирующую секрецию АДГ, тогда как в отношении объема крови подобная ответная секреция АДГ возникает при уменьшении объема крови на 7–15%, однако при кровопотере объемная реакция преобладает над осмолярной.

В зависимости от положения тела человека баро- и осморегуляция взаимодействуют по-разному. Так, у лежащего человека для поддержания одинаковой концентрации АДГ требуется более высокая осмолярность плазмы, чем в положении сидя или стоя. Если человек встает, жидкость скапливается в ногах, происходит перераспределение объема жидкости и секреция АДГ происходит при меньшей ее осмолярности. Интересно отметить, что у космонавтов в невесомости возрастает объем мочи, что связано с отсутствием накопления жидкости в ногах из-за отсутствия силы тяжести.

Быстрое повышение осмотического давления, обезвоживание организма, гиповолемия, высокая температура воздуха при низкой влажности вызывают активацию осмо- и барорецепторов, увеличение секреции АДГ, усиление реабсорбции воды в почечных канальцах и задержку жидкости. Это приводит к сокращению диуреза и повышению концентрации мочи. Напротив, увеличение объема жидкости в организме, гиперволемия, снижение осмолярности плазмы при водной нагрузке тормозят секрецию АДГ,

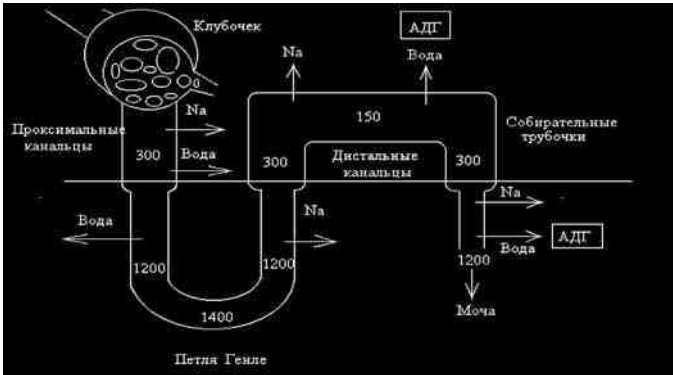


Рис. 13.1. Схема реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах и механизм действия АДГ на процесс концентрации мочи в норме и патологии

способствуя увеличению диуреза и снижению относительной плотности мочи.

Действие АДГ на клеточном уровне. На уровне клеток почек, печени, ЦНС, эндотелия сосудов, действие АДГ опосредуется через несколько видов рецепторов (V_1 -, V_2 -барорецепторы, осморорецепторы).

Почки. В клетках почечных канальцев АДГ действует через V_2 -барорецепторы, стимулируя реабсорбцию воды в дистальной части извитых канальцев почек и собирательных протоках, тем самым сохраняя воду (рис. 13.1).

Печень. В печени действие АДГ осуществляется через V_1 -барорецепторы, подобно действию глюкагона, катехоламинов, гистамина, ацетилхолина, ангиотензина II и др., и заключается в стимуляции распада гликогена и активации процессов глюконеогенеза.

Сосуды. АДГ действует через V_1 -баро- и осморорецепторы, вызывая сокращение гладкомышечного слоя сосудов и препятствуя падению давления при кровопотере, а также участвует в гомеостатическом поддержании АД при изменении положения тела.

ЦНС. АДГ действует на гипоталамические структуры и непосредственно на кору мозга через V_1 -баро- и осморорецепторы, участвуя в механизмах памяти, секреции кортикотропин-рели-

зинг-гормона, поведенческих реакциях при стрессе и тревоге. Он влияет на консолидацию памяти и мобилизацию хранимой информации (т.е. помогает запомнить и своевременно вспомнить необходимую информацию). Окситоцин обладает противоположным влиянием на память: стирает память и вызывает амнезию.

Механизм внутриклеточного действия АДГ заключается в активации комплекса кальций—кальмодулин, увеличении синтеза циклического аденозин-монофосфата (цАМФ) в присутствии ионов кальция и магния, а также в активации синтеза простагландинов E_2 . Повышение последних в свою очередь тормозит действие АДГ на активность аденилатциклазы и снижает антидиуретический эффект вазопрессина, участвуя тем самым в регуляции реакции на АДГ.

Период полужизни АДГ составляет в среднем около 7,3 мин (1,1–24,1 мин) как у здоровых лиц, так и у больных центральным или нефрогенным НСД. Инактивация АДГ происходит в основном в печени (примерно 50%) и почках (40%). Около 10% АДГ выводится с мочой в неизменном виде. При нефрогенном НСД из-за нарушения связи вазопрессина с рецепторами клеток почечных канальцев количество экскретируемого АДГ увеличивается. Иногда НСД может быть связан с повышенной инактивацией и/или разрушением АДГ в периферических тканях — почках, печени, плаценте (во время беременности). Усиленная ферментативная инактивация АДГ может привести к относительной недостаточности гормона.

13.2. Классификация несахарного диабета

Существует целый ряд этиологических классификаций НСД (В.В. Меньшиков, К.Я. Ляшко, 1967; Е.И. Марова, Л.К. Дзеранова, 1995 и др.). Чаще всего выделяют две основные формы заболевания — гипоталамический (центральный) и нефрогенный НСД. Выделяют также психогенный НСД, психогенную полидипсию или дипсогенный диабет.

Классификация клинического синдрома НСД

1. Центральный (гипоталамический, нейрогенный, вазопрессинчувствительный НСД):

- 1) с частичным выпадением секреции АДГ;
- 2) с полным выпадением секреции АДГ.

- 1.1. Первичный:
 - идиопатический;
 - наследственный;
 - аутоиммунный.
- 1.2. Вторичный:
 - при других заболеваниях.
2. **Нефрогенный НСД** (вазопрессинорезистентный)
- 2.3. Первичный:
 - наследственный (сцепленный с X-хромосомой);
 - врожденные дефекты почек.
- 2.4. Вторичный:
 - при других заболеваниях.
3. **Психогенный НСД** (психогенная полидипсия, дипсогенный диабет).
- 3.5. Идиопатическая форма.
- 3.6. Шизофрения.

Этиологическая классификация НСД

1. **Гипоталамическая форма НСД.** Центральная, нейрогенная, вазопрессиночувствительная НСД развивается при поражении супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса и связана с абсолютной недостаточностью секреции АДГ. Для этой формы характерна первичная полиурия с последующей жаждой. Гипоталамическая форма НСД встречается чаще, чем нефрогенная.
 - 1.1. **Истинный НСД**, связанный с органическим поражением гипоталамо-гипофизарной области:
 - травма черепа (случайная, хирургическая);
 - нейроинфекции (менингит, энцефалит);
 - сосудистые повреждения (спазмы, кровоизлияния, аневризмы).
 - 1.2. **Симптоматический НСД**, сопутствующий другим заболеваниям:
 - опухоли мозга (первичные, метастатические);
 - гемобластозы, лейкозы;
 - генерализованный ксантоматоз;
 - синдромы Симмондса, Шиена, Лоуренса и др.
 - 1.3. **Идиопатический НСД:**
 - спонтанный;
 - аутоиммунный.

1.4. Наследственный (семейный) НСД:

- аутосомно-доминантный;
- аутосомно-рецессивный.

2. Нефрогенный НСД. Обусловлен не дефицитом АДГ, а снижением чувствительности дистальных канальцев почек к действию АДГ, что, вероятно, связано с врожденными рецепторными или ферментативными нарушениями. При этом содержание эндогенного АДГ может быть нормальным или даже повышенным. Из-за неспособности почек концентрировать мочу симптомы заболевания не устраняются приемом АДГ. Это вазопрессин-резистентный НСД.

2.5. Наследственный (семейный) нефрогенный НСД, обусловленный врожденной канальцевой энзимопатией почек или анатомической неполноценностью почечного нефрона (врожденные уродства, дегенеративные процессы):

- аутосомно-рецессивный;
- сцепленный с X-хромосомой (проявляется только у мужчин).

2.6. Приобретенный нефрогенный НСД, связанный с различными заболеваниями почек:

- инфекционный (хронический пиелонефрит, гломерулонефрит);
- обструктивный (гипертрофия предстательной железы, обструкция мочеточника).

2.7. Симптоматический нефрогенный НСД, связанный с поражением почек при других заболеваниях:

- серповидно-клеточная анемия;
- амилоидоз;
- саркоидоз (гранулемы в почках);
- токсикоз (отравление литием, метоксифлюраном и др.);
- метаболические изменения (гипокалиемия, гиперкальциемия, гипергликемия).

2.8. НСД, связанный с повышенной инактивацией АДГ на периферии (в почках, печени, плаценте).

3. Психогенный НСД, психогенная полидипсия, дипсогенный диабет (развивается при патологических процессах в коре головного мозга, психогениях и связан с избыточным потреблением воды):

3.1. Идиопатическая форма.

3.2. Шизофрения.

13.3. Этиология, патогенез несахарного диабета. Патоморфология

Рассмотрим этиологию и патогенез трех основных форм заболевания НСД: центральный и нефрогенный НСД, психогенная полидипсия.

Центральный НСД. Причины развития центрального (гипоталамического) НСД весьма разнообразны. Он может быть наследственным семейным заболеванием или вызван любым фактором, способным нарушить морфологическую или функциональную целостность гипоталамо-гипофизарной системы, ответственной за синтез, хранение или секрецию АДГ. Также к причинам развития данной формы НСД относят воспалительные, дегенеративные, травматические, опухолевые, аутоиммунные и другие поражения ядер гипоталамуса, супраоптикогипофизарного тракта, воронки, ножки, задней доли гипофиза, нарушения ликвородинамики.

Истинный центральный НСД может возникнуть после перенесенных острых и хронических инфекций и заболеваний. Доля инфекций в развитии НСД составляет 4–10%. Среди них выделяют нейротропные вирусные инфекции (грипп, энцефалиты, базальные менингиты), острые инфекционные заболевания (ангина, скарлатина, коклюш, все виды тифов и др.), хронические инфекционные заболевания (туберкулез, бруцеллез, сифилис, малярия, ревматизм), клещевые и токсические энцефалиты, а также арахноэнцефалиты, развившиеся на фоне гнойных или негнойных отитов, мастоидитов, и септические состояния.

Особую роль в возникновении гипоталамического НСД, по данным многих исследователей, играют черепно-мозговая (сотрясение мозга, перелом основания черепа, внутричерепная гипертензия) и родовая травмы, хирургические вмешательства на гипофизе и гипоталамусе.

Несахарный диабет может развиваться после поражения электрическим током, переохлаждения, во время беременности, вскоре после родов или аборта, при сосудистых поражениях (спазмы, кровоизлияния, аневризмы) и т.д. По данным разных авторов, посттравматический НСД встречается в 15–20% случаев.

Симптоматический центральный НСД может быть связан с развитием первичной опухоли головного мозга, гипоталамуса

или гипофиза. Наиболее часто встречаются краниофарингеома, менингеома, глиома, тератома, метастазы бронхогенного рака легких, рака молочной, щитовидной железы и др. Аденомы гипофиза могут привести к сдавлению и атрофии задней доли гипофиза. Первичные опухоли нейросекреторной системы составляют 24–29% случаев НСД, метастазы — до 2–4%.

Гемобластозы (лейкоз, лимфогрануломатоз, эритромиелоз) могут привести к инфильтрации патологическими элементами крови клеток гипофиза и гипоталамуса, а отсюда и к развитию НСД.

Также симптоматический НСД встречается при других эндокринных заболеваниях или врожденных синдромах, связанных с поражением гипоталамо-гипофизарной области (адипозо-генитальная дистрофия, синдромы Симмондса—Шиена, Лоренса—Муна—Барде—Бидля, гипофизарный нанизм, гигантизм, акромегалия и др.). НСД наблюдается и при генерализованном ксантоматозе (болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена), саркоидозе и других заболеваниях.

В большинстве (50–60%) случаев причину НСД установить не удается. Это так называемый *идиопатический НСД*, развивающийся спонтанно. Этиология и патогенез идиопатической формы НСД неизвестны.

В последние годы описаны *аутоиммунные формы заболевания*, при которых в плазме крови обнаруживаются антитела к эндогенному вазопрессину и АДГ-секретирующим клеткам, а в ядрах гипоталамуса наблюдается лимфоидная инфильтрация с разрушением структур гипоталамуса.

Неполноценность гипоталамических структур может быть врожденной и передаваться по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типам наследования. В ряде случаев НСД способна синтезироваться генетически обусловленная извращенная структура АДГ. Распространенность *наследственной формы гипоталамического НСД* составляет, по данным разных авторов, 1–5%. Для *генетических (наследственных, семейных) форм НСД* характерно наличие заболевания у нескольких членов семьи, наблюдаемых в 3, 5 и даже 7 поколениях. Сочетание сахарного и несахарного диабета чаще встречается при семейных формах (DIDMOAD-синдром и др.).

Учитывая парность ядер гипоталамуса, поражение их может быть полным или частичным, в связи с чем клиническая картина НСД способна проявиться в разной степени — от стертых форм до тяжелой болезни. Чаще всего заболевание манифестирует лишь тогда, когда разрушены около 90% нейросекреторных клеток ядер гипоталамуса.

Нефрогенный НСД. Данная форма диабета обусловлена не дефицитом АДГ, а снижением чувствительности дистальных канальцев почек к действию АДГ из-за врожденных рецепторных или ферментативных нарушений. При этом содержание эндогенного АДГ может быть нормальным или даже повышенным. Из-за способности почек концентрировать мочу симптомы заболевания не устраняются приемом АДГ. Все это характеризует развитие вазопрессинрезистентного НСД.

Нефрогенный НСД наследуется аутосомно-рецессивным путем или сцепленным с полом. Патологический ген локализуется в X-хромосоме, поэтому женщины являются гетерозиготными носителями гена, а болеют в основном мужчины. В гетерозиготном состоянии заболевание не проявляется или имеется стертая форма болезни: несколько снижена концентрационная способность почек, увеличен диурез, имеет место небольшая жажда — до 3 л/сут, на которую больные обычно не обращают внимания и к врачу не обращаются. При аутосомно-рецессивном типе наследования наблюдаются «проскоки» через поколение, при гомозиготном наследовании патологического гена болеют как мужчины, так и женщины.

Болезнь обычно проявляется с рождения. В основе патогенеза лежат анатомическая неполноценность почечного нефрона (врожденные уродства, кистозно-дегенеративные изменения) или функциональный ферментативный дефект в эпителиальных клетках дистальных почечных канальцев, что приводит к нарушению внутриклеточной продукции цАМФ, снижению чувствительности к действию АДГ или нарушению системы простагландинов — натрийуретического гормона.

Приобретенный нефрогенный НСД может развиваться при длительно текущих хронических инфекциях (пиелонефрит), обтурации мочеточника конкрементом или сдавлении его увеличенной предстательной железой.

Симптоматический нефрогенный НСД наблюдается при различных других заболеваниях и интоксикациях, сопровождающихся повреждением дистальных канальцев почек (серповидно-клеточная анемия, саркоидоз, токсокароз, амилоидоз и др.).

Интоксикации, связанные с длительным приемом некоторых лекарственных препаратов, способствуют нарушению секреции АДГ. Так, при лечении маниакальных психозов широко применяются препараты лития, которые могут привести к отравлению. Литий действует на внутриклеточные почечные механизмы: блокирует аденилатциклазу и синтез цАМФ. В результате развивается относительная нечувствительность клеток почечных канальцев к АДГ и нарушается концентрационная функция почек.

Антибиотик диметилхлортетрациклин, избирательно действующий на концентрационную функцию почек, ингибирует аденилатциклазу и протеинкиназу в клетках почечных канальцев, чем блокирует АДГ-стимулированный синтез цАМФ и отменяет действие АДГ.

Аналоги вазопрессина (вазопрессиновая кислота и др.) конкурентно связываются с АДГ-рецепторами, препятствуя тем самым действию АДГ.

Изменение ионного окружения также может плохо повлиять на чувствительность почечных клеток к АДГ. Так, например, у больных с хронической гипокалиемией наблюдается нарушение концентрационной функции почек, что, по-видимому, связано с нарушением действия цАМФ в почечном эпителии.

Гиперкальциемия также изменяет действие АДГ, воздействуя на внутриклеточные почечные ферменты. Высокое содержание ионов Ca^{++} в среде, окружающей клетки, препятствует активации аденилатциклазы и нарушает агрегацию микротрубочек в клетках почечных канальцев, что приводит к снижению чувствительности к АДГ и уменьшению реабсорбции свободной воды.

Иногда НСД связан с повышенной инактивацией и разрушением АДГ в периферических тканях — почках, печени, и др. Усиленная ферментативная инактивация действия АДГ приводит к относительной недостаточности гормона. Возникнув во время беременности, НСД бывает транзиторным или принимает стабильное течение. Беременность же как ухудшает течение уже имеюще-

гося НСД, так и существенно не влияет на состояние больных, что приводит к развитию семейных форм заболевания.

Психогенная полидипсия. Психогенная полидипсия развивается при патологических процессах в коре головного мозга, психогениях. Причиной психогенной полидипсии становятся нарушения в формировании чувства жажды у больных с неустойчивой, лабильной нервной системой или психическими заболеваниями. Болезнь встречается преимущественно у женщин после наступления менопаузы.

В основе патогенеза психогенной полидипсии лежит первичное возникновение жажды на нервной почве, которая приводит к бесконтрольному потреблению воды. Жажда обусловлена функциональными или органическими нарушениями в центре жажды. Под влиянием большого количества жидкости и увеличения объема циркулирующей плазмы уменьшается осмотическое давление, что может привести (через систему осморцепторов) к вторичному снижению секреции АДГ и постепенному развитию центрального НСД. Полиурия с низкой относительной плотностью мочи возникает вторично. Концентрация натрия и осмолярность плазмы обычно остаются нормальными или несколько снижены. Самочувствие больных обычно удовлетворительное и при ограничении жидкости существенно не страдает, количество мочи при этом уменьшается, а относительная плотность и осмолярность мочи возрастают до нормальных величин. Однако при длительной полиурии почки могут постепенно утратить способность реагировать на АДГ максимальным повышением осмолярности мочи, при этом нормализации относительной плотности мочи может не произойти.

Патоморфология. При истинном центральном НСД наблюдаются дистрофические и атрофические изменения в ядрах гипоталамуса, волокнистом тракте, задней доле гипофиза, выражающиеся в тяжелом глиозе и атрофии волокон и крупных нейронов.

При аутоиммунных поражениях наблюдаются лимфоидная инфильтрация или замещение ядер гипоталамуса лимфоидной тканью.

При опухолевом поражении отмечаются разрушение ядер гипоталамуса опухолью или их сдавление с образованием отека. После травм и хирургических операций могут развиваться повреждение и атрофия клеток гипоталамуса, атрофия задней доли

гипофиза, нарушение воронки и ножки гипофиза. Если НСД возник из-за отека после нейрохирургической операции, то диабет может пройти по мере исчезновения отека — через несколько дней или недель.

При семейных и наследственных формах гипоталамического НСД наблюдаются уменьшение нейросекреторных нейронов и дегенеративные изменения клеток в супраоптическом и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса. Задняя доля гипофиза при этом может быть нормальной или уменьшенной, а нейросекреторный материал обычно не обнаруживается.

При нефрогенном НСД, вызванном врожденными дефектами почек (врожденные уродства, расширение почечных канальцев, гидронефроз), патологические изменения наблюдаются в почках, а ядра гипоталамуса не изменены или гипертрофированы. При приобретенном нефрогенном НСД, связанным с другими заболеваниями, в почках обнаруживаются нефросклероз, поликистоз, воспалительные изменения в почечных канальцах. При наследственном нефрогенном НСД (сцепленном с X-хромосомой), врожденной почечной ферментопатии, вазопрессинрезистентном НСД гистологические изменения в почках не выявляются. Гипоталамические структуры при этом могут быть не изменены или слегка гипертрофированы.

13.4. Клиническая картина несахарного диабета

Основные симптомы НСД: обильное мочеиспускание, нестерпимая жажда и связанное с этим нарушение сна. Заболевание одинаково часто встречается у мужчин и женщин, наблюдается в любом возрасте, но чаще возникает в 20–40 лет. Врожденные формы болезни могут проявиться у детей уже с первых месяцев жизни. Наследственный НСД (сцепленный с X-хромосомой) наблюдается только у мужчин и проявляется в виде нефрогенного НСД. Наследуется болезнь по рецессивному признаку, сцепленному с X-хромосомой, т.е. передают эту болезнь женщины, а болеют мужчины.

Центральный НСД обычно возникает остро, внезапно, реже симптомы нарастают постепенно. Течение болезни хроническое. Болезнь может проявляться частичной или полной недостаточно-

стью секреции АДГ. При частичном снижении секреции АДГ количество выпитой и соответственно выделенной жидкости при легкой форме заболевания достигает 3–5 л, при средней тяжести — 6–10 л, тяжелой форме заболевания — более 10 л/сут. При полном дефиците АДГ полиурия составляет 20–40 л/сут. Мучительная жажда не прекращается ни днем, ни ночью. Больной не может обходиться без воды 20–30 мин, он буквально не отходит от водопроводного крана, предпочитает пить холодную воду, так как она лучше утоляет жажду. У детей первым признаком болезни наблюдается никтурия (превышение ночного диуреза над дневным). Моча, как правило, обесцвечена, не содержит патологических элементов, относительная плотность всех порций очень низкая — 1000–1003 г/л, обычно не превышает 1005 г/л.

Компенсаторно блокируются все системы, выводящие жидкость: мало слез, слюны, нет потоотделения, плохо смачиваются слизистые, отсюда сухость кожи и слизистых, сухость в носу, назофарингиты, стоматиты, атрофические гастриты.

При полидипсии угнетается аппетит, резко снижается желудочная секреция, желчеобразование, моторика ЖКТ. Вследствие этого развиваются анацидный гастрит, колит, склонность к запорам. Из-за постоянного переполнения водой растягивается и опускается желудок, появляются боли в эпигастрии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы обычно не возникает нарушений, но при тяжелом течении заболевания бывают тахикардия, лабильный пульс, пониженное или неустойчивое АД. Отклонений со стороны функции легких и печени обычно нет.

Для НСД характерны психические и эмоциональные нарушения: головные боли, бессонница, раздражительность, эмоциональная неуравновешенность, вплоть до психозов, иногда снижение умственной активности, ухудшение памяти.

Некомпенсированная полиурия может привести к резкому обезвоживанию, электролитным и обменным изменениям. При этом сначала чувство жажды становится нестерпимым, а затем угасает вследствие тяжелых обменных нарушений в гипоталамусе. Появляются и быстро усиливаются головная боль, головокружение, тошнота, больные становятся крайне раздражительными, беспокойными, часто появляются галлюцинации, бред, резкое психомоторное возбуждение, бессонница, расстройство зрения, судороги

и другие симптомы церебральных нарушений, развиваются лихорадка, сгущение крови, коллапс. При лишении жидкости может наступить некроз канальцев почек.

Нарушений половой функции у женщин и мужчин, страдающих НСД легкой формы, обычно нет, они фертильны, но при тяжелой форме заболевания у женщин характерны нарушения менструальной функции, бесплодие, самопроизвольные выкидыши и мертворождения, у мужчин — снижение либидо и потенции.

При развитии заболевания в детском возрасте дети обычно отстают в росте, физическом и половом развитии. Они плохо едят, требуют только воду, плохо спят, страдают энурезом, раздражительны, плаксивы, капризны. Все это отрицательно сказывается на их психике и социальной адаптации. Дети малообщительны, патологически застенчивы, избегают контактов, плохо занимаются в школе, на уроках рассеяны, не могут сосредоточиться из-за постоянной жажды. Если родители незнакомы с течением заболевания, считают жажду капризом или прихотью ребенка, насильственно ограничивают потребление воды, то у ребенка развивается декомпенсация заболевания, появляются признаки обезвоживания, нарастают психические нарушения.

Если НСД развился на фоне опухоли мозга или после ее лечения (хирургического, рентгено- или телегамматерапии), то тяжесть проявления НСД и прогноз полностью зависят от течения опухолевого процесса, степени злокачественности и характера роста.

При поражении гипоталамической области воспалительным или травматическим процессом, наряду с НСД могут наблюдаться и другие эндокринные нарушения: ожирение, патология роста, галакторея, гипотиреоз, сочетание сахарного и НСД и др.

Для нефрогенного НСД характерны раннее начало заболевания (в первые 3 мес. жизни) и наличие тяжелой умственной отсталости в связи с частыми эпизодами дегидратации мозга с раннего детства.

Клинические проявления наследственного НСД: значительная вариабельность в пределах одной семьи.

Впервые семейную форму гипоталамического НСД у 5 мужчин и 3 женщин в двух поколениях описал Lacombe в 1841 г. Два поколения врачей Weil с 1884 по 1908 г. наблюдали и описали семью, в которой доминантное наследование болезни наблюдалось в 7 по-

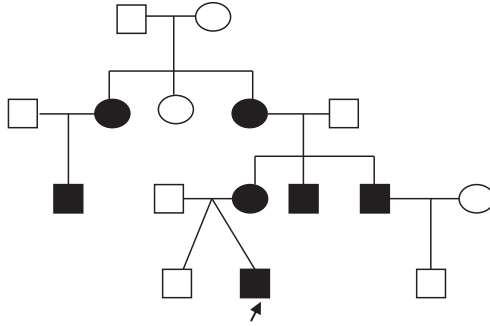


Рис. 13.2. Наследственный несахарный диабет. Родословная больного Б., 11 лет

колениях, было выявлено у 45 больных и 45 здоровых родственников и отмечалось как у мужчин, так и у женщин.

В эндокринологических отделениях Центральной клинической больницы №3 Министерства путей сообщения (ЦКБ №3 МПС) в течение 10 лет наблюдались 100 больных гипоталамическим НСД, у 5 пациентов (5% случаев) была обнаружена наследственная форма болезни [Зефинова Г.С. и др., 1982].

Ниже приводим наблюдения больных с наследственными формами НСД.

Наблюдение 1. Больной Б., 11 лет. С 2-летнего возраста выпивал в день 3–4 л холодной воды, диурез достигал 4–7 л/сут при относительной плотности 1003–1005 г/л. У многих родственников по линии матери с раннего детства наблюдались жажда и увеличение суточного количества мочи до 10–15 л, однако это их не беспокоило и к врачам они не обращались. Во время обследования одного из родственников случайно обнаружили НСД. Диагноз НСД установили и у всех остальных родственников. Лечение адиурекрином устраняло проявления НСД у всех родственников.

В этой семье НСД наблюдался в 3 поколениях у 3 женщин и 4 мужчин с наследованием по доминантному типу (рис. 13.2).

Наблюдение 2. Больной Ф., 40 лет. Диагноз НСД установлен в 39 лет, однако первые клинические признаки заболевания в виде полидипсии и полиурии до 10 л/сут наблюдались уже в 30-летнем возрасте.

Относительная плотность мочи 1001–1003 г/л. Под влиянием лечения хлорпропамидом по 0,25 г 2 р/день в сочетании с адиуре-

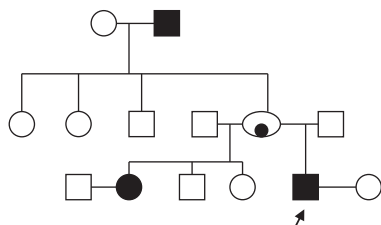


Рис. 13.3. Наследственный несахарный диабет. Родословная больного Ф., 40 лет

крином по 0,05 г 1 р/день количество суточной мочи уменьшалось до 1,5–2 л, а относительная плотность мочи увеличивалась до 1015–1020 г/л. У деда больного наблюдались полидипсия и полиурия до 8 л/сут, однако он больным себя не считал и ничем не лечился. У сводной сестры больного случайно при обследовании обнаружен НСД с полиурией до 4–6 л и относительной плотностью мочи 1003–1004 г/л. Применение хлорпропамида по 0,25 г/день привело к нормализации диуреза и повышению относительной плотности мочи до 1015–1020 г/л.

В данной семье НСД проявился в 1-м и 3-м поколениях у 2 мужчин и 1 женщины с наследованием по аутосомно-рецессивному пути, не сцепленному с X-хромосомой (рис. 13.3). Мать больного Ф. — носительница мутантного гена без клинических проявлений болезни.

Наблюдение 3. Больная Ш., 15 лет. Клинические признаки НСД наблюдались с раннего детства. Диагноз НСД установлен в 8 лет при диурезе 8 л и относительной плотности мочи 1001–1002 г/л.

Лечение хлорпропамидом по 0,125 г/сут уменьшало диурез до 2 л и повышало относительную плотность мочи до 1018 г/л. У матери больной, 3 сестер, брата и племянника с раннего детства наблюдались симптомы НСД: увеличение суточного количества мочи до 8–10 л, при относительной плотности 1001–1003 г/л. Лечение хлорпропамидом по 0,25–0,5 г/день приводило к нормализации диуреза и относительной плотности мочи и устранению симптомов НСД.

Несахарный диабет в данной семье наблюдался в 3 поколениях у 7 человек (5 женщин и 2 мужчин) при доминантном типе наследования (рис. 13.4).

Наблюдение 4 (рис. 13.5) [Войчик Э.А. и др., 1997]. Больная Н., 48 лет, с раннего детства выпивала по 14–16 л/сут воды, преимущественно холодной. До 22-летнего возраста не обследовалась, поскольку мать больной выпивала в сутки также до 10 л воды, что воспринимала

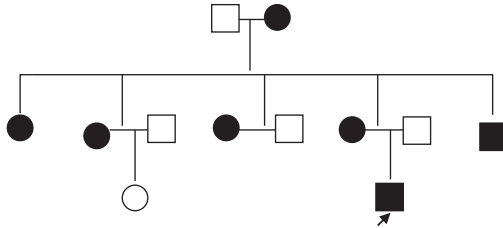


Рис. 13.4. Наследственный несахарный диабет. Родословная больной Ш., 15 лет

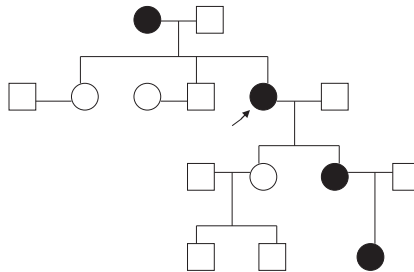


Рис. 13.5. Наследственный несахарный диабет. Родословная больной Н., 48 лет

лось как нормальное состояние. Во время первой беременности состояние ухудшилось: увеличилась жажда и выделение мочи с низкой относительной плотностью, что позволило врачам диагностировать НСД. В качестве лечения был назначен гипотиазид в дозе 25 мг/день, что не сопровождалось терапевтическим эффектом. Несмотря на увеличение дозы гипотиазида до 200 мг/день, жажда и суточное количество мочи не уменьшились. Других препаратов для лечения НСД больная не получала.

Больная имеет двух дочерей. Одна из них, от первой беременности, здорова. У другой, которая родилась при неосложненных родах с массой тела 2700 г, с годовалого возраста появились жажда и полиурия, с 4–5-летнего возраста девочка выпивала более 10 л холодной воды, однако она не обследовалась и не лечилась. Впоследствии в 19-летнем возрасте эта дочь больной родила девочку (внучку), которая также с раннего детства (с 3 мес.) страдает жаждой и полиурией (до 10 л). У внучки после обследования обнаружили НСД, лечение которого адиуретином по 2 капли в нос 2 р/день сопровождалось уменьшением количества мочи с 10 до 2 л. Мать наблюда-

емой нами больной девочки (внучки) также страдала полиурией и полидипсией, к врачам не обращалась. Для решения вопроса о наличии гипоталамического НСД была проведена проба с адииуретином (2 капли 2 раза), при которой жажда и полиурия уменьшились с 14 до 2 л/день.

У всех обследованных больных не было изменений функций внутренних органов и желез внутренней секреции. Общий анализ мочи, крови, содержание калия, кальция, холестерина, остаточного азота, белковых фракций крови были без отклонений от нормы. *Электрокардиограмма (ЭКГ), электроэнцефалограмма (ЭЭГ), рентгенограмма турецкого седла*, исследование полей зрения и глазного дна не выявили патологических изменений.

Как видно из приведенных наблюдений, при наследственном НСД заболевание возникает чаще всего в раннем детстве или в период полового созревания. У многих течение болезни не сопровождается значительным изменением самочувствия, в связи с чем пациенты в течение многих лет и даже десятилетий не обращаются к врачам.

Аналогичные наблюдения приводят А.Е. Meinders и J.B. Bulsma (1970). Авторы установили некоторые различия в клинических проявлениях НСД у мужчин и женщин и значительную внутрисемейную вариабельность степени тяжести и сроков возникновения болезни. Pender и Fraser отмечали выраженное ухудшение болезни во время беременности, что наблюдалось и у нашей больной, и улучшение после менопаузы.

В качестве примера аутосомно-рецессивного пути наследования можно привести **DIDMOAD-синдром**. Аббревиатура, обозначающая название синдрома, представляет собой первые буквы названий основных признаков заболевания: Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness. Так, DIDMOAD-синдром включает диабет несахарный, диабет сахарный, атрофию зрительных нервов и нейросенсорную глухоту.

Это заболевание впервые было описано в 1938 г. как синдром Вольфрама — по фамилии врача (Wolfram). Как DIDMOAD-синдром его назвали Д. Ричардсон и В. Гамильтон в 1977 г.

Симптомы несахарного и сахарного диабета проявляются уже в детстве. Атрофия зрительных нервов быстро приводит к полной слепоте. Могут наблюдаться катаракта, анемия, нару-

шение походки, нейросенсорная глухота, гипогонадизм, дилатация мочевых путей.

Несахарный диабет обычно характеризуется частичным дефицитом АДГ, а полиурия в значительной мере обусловлена плохой компенсацией сахарного диабета. У некомпенсированных больных сахарным диабетом высокая гликемия может сопровождаться повышенной осмолярностью сыворотки, что затрудняет диагноз НСД. Поэтому осмолярность крови необходимо определять после нормализации гликемии, а осмолярность мочи — на фоне аглюкозурии.

Г.С. Зефирова и соавт. (1978) описали 3 больных с сочетанием сахарного диабета и НСД с атрофией зрительных нервов. У одной из них наследственность не была отягощена, двое других были сибсами.

Ниже приводим истории болезни этих больных (наблюдения 5 и 6).

Наблюдение 5. Больная П., 19 лет. Поступила с жалобами на плохое зрение, периодически возникающие гипогликемические состояния, снижение слуха. Наследственность не отягощена. СД 1 выявлен в 4-летнем возрасте после перенесенных кори и коклюша. Лечилась инсулином. В 10-летнем возрасте к сахарному диабету присоединился НСД (полидипсия и полиурия до 10–12 л/сут). Ухудшение зрения с 13 лет, снижение слуха с 17 лет. Для компенсации сахарного диабета требовалось 60 Ед инсулина, НСД — 0,5 г хлорпропамида и 0,075 г адиурекрина в сутки.

Рост 160 см, масса тела 53 кг. Правильного телосложения, пониженного питания, скудное развитие вторичных половых признаков. Менструация была однажды в 16 лет. Патологии со стороны внутренних органов не выявлено. Общий и биохимический анализ крови, анализ мочи без особенностей. Уровень сахара в крови составил 6,7–8,9 ммоль/л, глюкозурия — 30–40 г/сут. ЭЭГ: дезорганизация альфа-ритма, наличие медленных волн. ЭКГ: синусовая тахикардия с аритмией. *Консультации специалистов:* окулист выявил атрофию зрительных нервов, гинеколог — тяжелый гипогонадизм, невропатолог — диабетическую полинейропатию, лор — двусторонний неврит слуховых нервов, снижение слуха тяжелой степени, показано ношение слухового аппарата. *Рентгенография черепа:* несколько усилен рельеф пальцевых вдавлений, турецкое седло не изменено. *На рентгенограмме органов грудной клетки и придаточных пазух носа патологии не выявлено.*

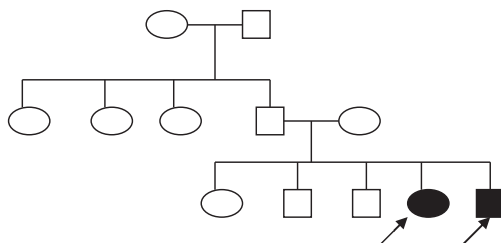


Рис. 13.6. DIDMOAD-синдром. Родословная sibсов К.

Наблюдение 6. Под наблюдением находились двое sibсов К.: сестра 17 лет и брат 15 лет с сахарным диабетом, НСД и атрофией зрительных нервов (рис. 13.6). У обоих больных вначале начался СД 1, на фоне которого развились жажда и полиурия до 8 л/сут, не корригирующаяся инсулином. Удельная плотность мочи имела тенденцию к снижению. Был диагностирован НСД. Полиурия и жажда быстро компенсировались 2–3 вдоханиями адиурекрина.

У обоих больных выявлена атрофия зрительных нервов, причем у сестры с резким снижением зрения и концентрическим сужением полей зрения. Как у сестры, так и у брата отмечались признаки гипогонадизма. Особенностью у обоих sibсов было лабильное течение сахарного диабета с частыми гипогликемиями и склонностью к кетоацидозу. Потребность в инсулине у сестры составляла 84 Ед, у брата — 48 Ед/сут.

В представленных случаях DIDMOAD-синдрома четко прослеживается наследственный характер. Заслуживает внимания выявление признаков гипогонадизма у всех трех больных с синдромом сахарного и несахарного диабета и атрофии зрительных нервов, а у одной из них — наличие нейросенсорной глухоты.

13.5. Диагностика и дифференциальная диагностика

В типичных случаях диагностика НСД не представляет трудностей и основывается на характерных симптомах полидипсии, полиурии и низкой относительной плотности мочи — 1001–1005 г/л. Проба по Зимницкому выявляет обильный диурез, низкую относительную плотность во всех порциях мочи и подтверждает диагноз НСД. Труднее установить генез заболевания. Для этого необходимы клинично-инструментальные и биохимические исследова-

дования. При дополнительном обследовании выявляются гиперосмолярность плазмы больше 300 мОсм/л (норма 290–320 мОсм/л), гипернатриемия выше 155 мэкв/л (миллиграмм-эквивалента/литр), гипоосмолярность мочи (100–200 мОсм/л).

Для выражения осмолярности биологических жидкостей организма существуют два термина, несколько различающихся между собой: осмолярность и осмоляльность [Тиц Н.У., 1986; Лисс В.Л. и др., 1996].

Осмолярность плазмы — это осмотическое давление плазмы, зависящее от количества диссоциированных молекул электролитов (ионов), недиссоциированных молекул (глюкоза, мочевины), белка, липидов. Осмолярность определяется методом прямой осмометрии, криоскопическим методом и измеряется в мОсм/л или рассчитывается по формуле:

$$\text{осмолярность плазмы (мОсм/л)} = 2 \times (\text{K} + \text{Na}) + \text{глюкоза} + \text{мочевина} + (\text{белок} \times 0,243)/8,$$

где K, Na — в мэкв/л (моль/л); глюкоза, мочевины — в ммоль/л; белок — в г/л.

Нормальные показатели: 290–320 мОсм/л.

Осмоляльность плазмы, мочи и других биологических жидкостей — это осмотическое давление, зависящее от количества ионов, глюкозы и мочевины. Определяется в мОсм/кг в крови и моче без учета белка.

Осмоляльность меньше осмолярности на величину *онкотического давления* плазмы, которое обусловлено растворенными в ней белками и липидами, и составляет в норме 12–16 мОсм/л. Осмоляльность рассчитывают по формуле:

$$\text{осмоляльность плазмы (мОсм/кг)} = 2 \times (\text{K} + \text{Na}) + \text{глюкоза} + \text{мочевина},$$

где K, Na — в мэкв/л; глюкоза, мочевины — в ммоль/л.

При осмолярности плазмы 310 мОсм/л и онкотическом давлении — 12–16 мОсм/л осмоляльность составляет 275–290 мОсм/кг. Осмоляльность крови и мочи различна в разные возрастные периоды [Тиц Н.У., 1986] и представлена в табл. 13.2.

Осмоляльность крови и мочи в разные возрастные периоды

Возраст	Осмоляльность, мОсм/кг	
	плазмы	мочи
Новорожденные	266	Для всех возрастов 50–1400
Дети и взрослые	275–295	
Лица старше 60 лет	280–301	

Для вычисления осмоляльности мочи две последние цифры удельной плотности мочи умножают на коэффициент, равный 33,3. [Тодоров Й., 1963].

У здорового человека осмоляльность мочи составляет в среднем 300–600 мОсм/кг, но может повыситься до 1200–1400 мОсм/кг. При НСД осмоляльность мочи меньше 300 мОсм/кг, обычно 100–200 мОсм/кг. В норме показатели осмолярности и осмоляльности мочи должны совпадать, так как у здорового человека белков и липидов в моче нет.

Пример расчета осмоляльности мочи. У здорового человека удельная плотность мочи составляет 1020 г/л. Осмоляльность мочи равна:

$$20 \times 33,3 = 666 \text{ мОсм/кг.}$$

У больного НСД удельная плотность мочи составляет 1003 г/л. Осмоляльность мочи равна:

$$3 \times 33,3 = 99,9 (\approx 100) \text{ мОсм/кг.}$$

Определение вазопрессина (АДГ) в сыворотке крови малоинформативно, так как для диагностики НСД важнее знать не абсолютные показатели концентрации гормона в плазме крови, а соотношение осмоляльности крови и мочи. Содержание АДГ в плазме крови, определенное радиоиммунологическим анализом (РИА) в сравнении с осмоляльностью плазмы, представлено в табл. 13.3 [Тиц Н.У., 1986].

У здорового человека при нормальном балансе воды концентрация вазопрессина, измеренная РИА-методом, невелика — менее

Содержание АДГ в плазме крови в сравнении с осмоляльностью плазмы

Осмоляльность плазмы, мОсм/кг	АДГ плазмы, пг/л
270–280	< 1,5
280–285	< 2,5
285–290	1–5
290–295	2–7
295–300	4–12

5 пг/мл. Этот показатель растет при дегидратации и повышении осмолярности плазмы и снижается при увеличении объема циркулирующей жидкости и гипоосмолярности. Максимальная концентрация мочи наблюдается при содержании вазопрессина в плазме крови, составляющем 10–12 пг/мл.

Для выявления генеза заболевания тщательно анализируют анамнез, данные рентгенологического, неврологического, офтальмологического, электроэнцефалограммы (ЭЭГ), эхоэнцефалограммы (ЭхоЭГ) и других исследований. При необходимости проводят КТ или МРТ головного мозга.

Дифференциальная диагностика. Для выявления различных форм НСД применяют данный вид исследования, который проводят с помощью *дифференциально-диагностических проб*. К последним относят пробы с:

- ограничением жидкости (с сухоедением, с дегидратацией);
- нагрузкой поваренной солью;
- тиазидными мочегонными;
- десмопрессином;
- подавлением вазопрессинем VIII фактора свертываемости крови;
- дегидратацией и введением десмопрессина.

Ниже рассмотрим подробно каждую из указанных выше проб.

Проба с ограничением жидкости (с сухоедением или дегидратацией). Данную пробу применяют при дифференциальной диагностике гипоталамического и нефрогенного НСД с психогенной полидипсией.

Пробу проводят в условиях стационара, ее продолжительность не должна превышать 6–8 ч после ночного сна. Перед началом про-

бы у больного берут 10 мл крови из вены и пробу мочи для определения исходных показателей осмоляльности сыворотки крови и мочи. Больному запрещают пить воду или другую жидкость и разрешают принимать твердую пищу.

Определяют массу тела больного до пробы, а затем измеряют количество мочи, удельную плотность и осмоляльность мочи каждый час до тех пор, пока осмоляльность мочи или удельная плотность становятся стабильными, т.е. ее увеличение не превышает 30 мОсм/кг по сравнению с предыдущей порцией мочи. Массу тела измеряют после каждого литра выделенной мочи. Срок, который выдерживает больной без воды, зависит от степени выраженности дефицита АДГ. Отсутствие существенной динамики относительной плотности мочи в двух последующих порциях при потере 2% массы тела свидетельствует об отсутствии стимуляции секреции эндогенного вазопрессина. При появлении нестерпимой жажды проба с ограничением жидкости должна быть немедленно прекращена по просьбе больного. Больные НСД такую пробу переносят тяжело. Диурез остается обильным, относительная плотность мочи низкая — 1005–1008 г/л, обычно не повышается выше 1010 г/л.

Для оценки пробы с ограничением жидкости вычисляют процент максимального увеличения осмоляльности мочи и оценивают его в соответствии с показателями, представленными в табл. 13.4. Процент максимального увеличения осмоляльности зависит от выраженности дефицита АДГ.

На фоне пробы с дегидратацией наступает быстрая декомпенсация как центрального, так и нефрогенного НСД. Больные психогенной полидипсией пробу переносят хорошо. У них уменьшается диурез, относительная плотность мочи повышается до 1012 и выше, не наблюдаются снижения массы тела и сгущения крови.

Проба с нагрузкой поваренной солью. Для дифференциальной диагностики НСД и психогенной полидипсии применяется проба с нагрузкой поваренной солью (Картер—Роббинса проба) [Carter A., Robbins J., 1947].

В день проведения пробы больному утром натощак дают выпить воду из расчета 20 мл/кг массы тела. Через 30 мин с помощью катетера получают 2 порции мочи с интервалом 15 мин, определяя ее относительную плотность. Затем внутривенно в те-

Таблица 13.4

Критерии состояния здоровья пациентов в зависимости от максимального увеличения осмоляльности мочи во время пробы с ограничением жидкости (no G.L. Robertson, 1985)

Контингент	Максимальное увеличение осмоляльности мочи, %
Здоровые	35
Полный центральный несахарный диабет	6
Частичный несахарный диабет (центральный или нефрогенный)	50
Нефрогенный несахарный диабет	0

чение 45 мин вводят 50 мл 2,5% раствора хлористого натрия (или из расчета 0,2–0,25 мл/кг массы тела). После введения раствора продолжают определять относительную плотность последующих порций мочи, полученных с помощью катетера с интервалом в 15 мин.

При гипоталамическом НСД показатели диуреза и относительной плотности мочи после нагрузки поваренной солью не меняются.

При психогенной полидипсии внутривенная нагрузка поваренной солью уменьшает диурез и нормализует относительную плотность мочи. При других формах НСД нормализации плотности мочи не наступает.

Детям проводят тест с пероральной нагрузкой поваренной солью. Для этого натошак (после беспитьевого ночного режима) дают воду или неподслащенный чай из расчета 20 мл/кг массы тела. В течение 2 ч каждые 30 минут собирают мочу, определяя ее количество и относительную плотность. Количество выделившейся за 2 ч мочи вычисляют в процентах к принятому количеству воды. На второй день процедуру повторяют, но вместо воды или чая ребенку дают 1% раствор поваренной соли из того же расчета. У здоровых детей и при психогенной полидипсии в 1-й день выделяется около 70% принятой жидкости, на 2-й день — около 25%. У больных НСД (центральной или нефрогенной формы) через 2 ч после солевой нагрузки выделяется 65–70% выпитой жидкости, не происходит увеличения концентрации мочи, не нормализуется ее плотность.

Проба с тиазидными мочегонными. Применяется при дополнительной диагностике. У больных психогенной полидипсией диурез увеличивается, тогда как при НСД (центральном или нефрогенном) наблюдается парадоксальная реакция и диурез уменьшается.

Проба с десмопрессином. Для дифференциальной диагностики между гипоталамической и нефрогенной формами НСД проводят пробу с десмопрессином. Для этого каждые 2 ч собирают мочу в отдельную посуду и определяют относительную плотность. Через 2–4 ч от начала пробы вводят раствор десмопрессина — по 1 мл под кожу или в мышцу или дают 0,1–0,2 мг десмопрессина в таблетках.

Уменьшение количества мочи и повышение ее относительной плотности до 1012–1015 и более свидетельствует о гипоталамической форме НСД. При нефрогенной форме диурез и относительная плотность мочи не меняются.

При центральной форме НСД проба положительна. При нефрогенной (вазопрессинрезистентной) форме НСД — проба отрицательна.

Проба с подавлением вазопрессина VIII фактора свертываемости крови. Данная проба используется для диагностики центрального и нефрогенного НСД [Kobrinisky N.L. et al., 1985]. Для этого исследуют концентрацию VIII фактора свертываемости крови до и после введения вазопрессина (десмопрессина).

При гипоталамическом НСД проба положительна. При нефрогенном НСД проба отрицательна — эффект подавления отсутствует.

Проба с дегидратацией и введением десмопрессина. При проведении пробы больной полностью лишается питья до тех пор, пока осмоляльность мочи не достигнет «плато», на что указывает увеличение осмоляльности мочи менее 30 мОсм/кг/ч в течение последних 3 ч дегидратации. После исследования осмоляльности плазмы больному вводят подкожно 1 мл синтетического аналога вазопрессина — десмопрессина.

Осмоляльность мочи определяют через 30 и 60 мин. Результаты показателей последнего исследования осмоляльности мочи перед введением десмопрессина и наибольший показатель ее после его введения сравнивают и рассчитывают процент повышения осмоляльности мочи (табл. 13.5).

Таблица 13.5

Диагностические критерии полного и частичного дефицита АДГ во время пробы с дегидратацией и введением аналога экзогенного вазопрессина (десмопрессина)
(по М. Miller и соавт., 1970, с изменен. в оформл.)

Контингент	Осмоляльность мочи, мОсм/кг		Динамика увеличения осмоляльности мочи после введения десмопрессина, %
	максимальная, во время пробы с дегидратацией	после введения вазопрессина (десмопрессина)	
Здоровые	1068 ± 69	979 ± 79	< 9
Полный центральный НСД	168 ± 13	445 ± 52	> 50
Частичный центральный НСД	438 ± 34	549 ± 28	> 9 < 50
Нефрогенный НСД	123,5	174,5	< 50
Психогенная полидипсия	738 ± 53	780 ± 73	< 9

Только у больных центральным (гипоталамическим) НСД осмоляльность мочи после введения десмопрессина быстро увеличивается.

У больных нефрогенным НСД при неполном дефекте действия АДГ осмоляльность мочи повышается.

У больных психогенной полидипсией осмоляльность мочи колеблется в пределах нормальных величин.

При длительно существующей психогенной полидипсии и длительном подавлении секреции АДГ избыточным потреблением жидкости со временем развивается центральный НСД.

Дифференциальный диагноз НСД и СД. Данный диагноз несахарного и сахарного диабета обычно не представляет трудностей (схема 13.3). При сахарном диабете полиурия редко достигает столь больших величин, как при НСД. Высокая плотность мочи, гипергликемия и глюкозурия позволяют поставить диагноз сахарный диабет.

При сочетании сахарного диабета и НСД плотность мочи может быть невысокой — 1012–1018, даже при наличии высокого процента сахара в моче.

Пример вычисления истинной плотности мочи. Для выяснения истинной плотности мочи надо из измеренной плотности мочи вычесть процент сахара, умноженный на 3 [Тодоров Й., 1963]. Например, плотность мочи составляет 1018 г/л, сахар — 5%. Истинная плотность мочи равняется: $1018 - (5 \times 3) = 1003$ г/л. В данном случае возможно сочетание НСД и сахарного диабета.

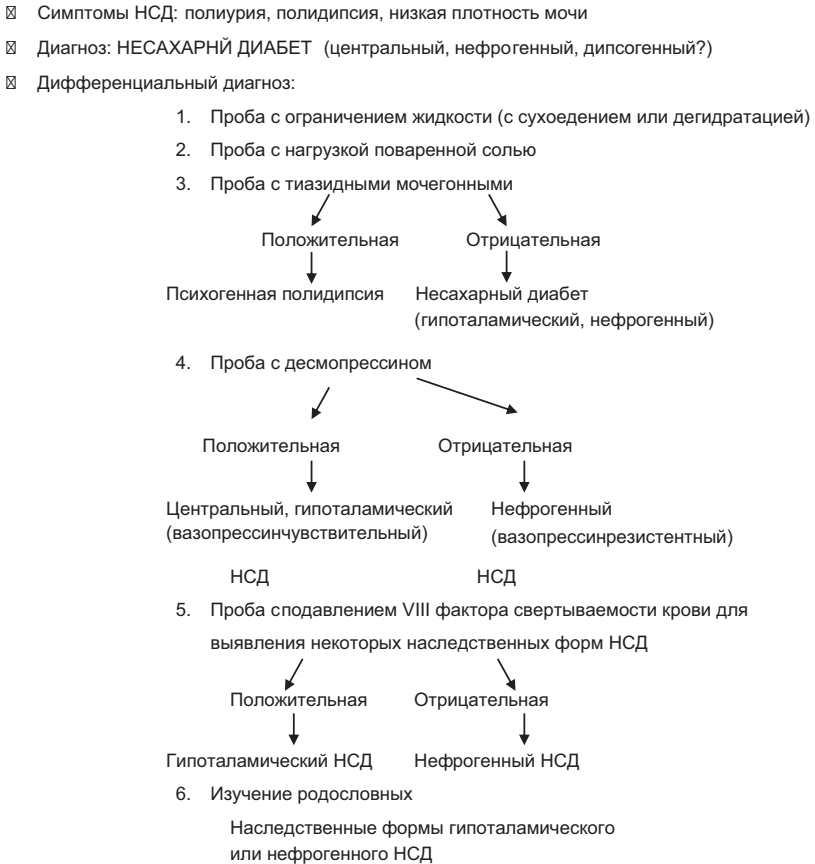
Дифференциальный диагноз НСД и гиперпаратиреоза может оказаться достаточно трудным. Это объясняется тем, что наиболее ранними признаками гиперпаратиреоза являются полиурия и полидипсия, которые наблюдаются более чем у 50% пациентов, причем жажда бывает настолько сильной, что больные выпивают до 10–12 л воды в сутки. Полиурия при гиперпаратиреозе часто сочетается со снижением концентрационной способности мочи и уменьшением относительной плотности мочи до 1005–1002 г/л. Больным ставят диагноз НСД и лишь после безуспешного лечения десмопрессином выявляют возможную другую причину полиурии.

Гистологически при пункционной биопсии почек при гиперпаратиреозе обнаруживают некротические и некробиотические изменения эпителия восходящего колена петли Генле и дистальных почечных канальцев. К снижению чувствительности к АДГ, по-видимому, приводит нефрокальциноз дистальных канальцев.

В отличие от НСД, при гиперпаратиреозе полиурия и изостенурия сопровождаются гиперкальциемией, ростом активности щелочной фосфатазы в крови, а также повышением выделения кальция с мочой: моча белого цвета и часто имеет нейтральную или щелочную реакцию, чего не бывает при НСД. При гиперпаратиреозе наблюдаются резкая слабость, боли в костях, остеопороз и системный остеопороз, патологические переломы, поражение позвоночника со значительным снижением роста, субпериостальная резорбция основных и средних фаланг пальцев, поражение длинных трубчатых костей с образованием в них одиночных или множественных кист, выпадение внешне здоровых зубов (эпулиды, кисты в челюстях). В ряде случаев обнаруживаются нефролитиаз (обычно двусторонний) и пиелонефрит.

Несахарный диабет иногда приходится дифференцировать с хроническим диффузным гломерулонефритом, пиелонефритом, поликистозом почек в стадии почечной недостаточности. Однако при хронической почечной недостаточности и компенсатор-

Схема 13.3. Алгоритм диагностики НСД



ной азотемической полиурии диурез составляет 3–4 л/сут, в пробе по Зимницкому выявляют гипоизостенурию с колебаниями относительной плотности в пределах 1008–1012 г/л, в моче обнаруживают белок, форменные элементы крови и цилиндры, в крови определяют повышение уровня мочевины, креатинина, остаточного азота.

При *первичном альдостеронизме* наблюдаются гипокалиемия (способствует развитию дистрофии почечных канальцев), небольшая полиурия — 3–4 л и гипоизостенурия.

Для синдрома мальабсорбции, сопровождающегося нарушением всасывания витаминов, белков и электролитов в кишечнике, наряду с небольшой полиурией и изостенурией, характерны хронические истощающие поносы.

Несахарный диабет иногда дифференцируют с синдромом Фанкони. Нефронофтиз Фанкони, или болезнь де Тони—Дебре—Фанкони, относится к врожденному генетически обусловленному заболеванию почек, которое передается как рецессивным, так и доминантным путем. Наследственная форма болезни начинается обычно в детстве (на 1–2-м году жизни).

Клинически синдром Фанкони проявляется отставанием в умственном и физическом развитии, гипотрофией, болями в костях, рахитоподобными изменениями скелета, устойчивыми к лечению обычными дозами витамина D, снижением сопротивляемости к инфекциям.

Синдром Фанкони у взрослых может быть продолжением болезни с детства или вторичным — при диспротеинемии, макроглобулинемии Вальденстрема, множественной миеломе (наиболее часто), при злокачественных новообразованиях (рак яичников, печени, легких, поджелудочной железы), лимфогранулематозе, хронических отравлениях лекарственными препаратами (салицилаты, тетрациклины и др., особенно при нарушении их сроков реализации); при отравлении тяжелыми металлами (свинец, кадмий, висмут, ртуть и др.), некоторых заболеваниях почек (амилоидоз). Для синдрома Фанкони характерны аминоацидурия, фосфатурия и глюкозурия. В результате поражения дистальных канальцев и нарушения способности подкислять мочу у больных развиваются гипокалиемия и связанная с ней резкая мышечная слабость. При синдроме Фанкони, в отличие от НСД, нарушается кальциевый обмен, проявляющийся в детстве рахитом, а у взрослых остеомалацией, остеопорозом, постоянными болями в костях, спонтанными переломами и мышечной слабостью.

Диагностика синдрома Фанкони основывается на следующих характерных признаках: в моче — аминоацидурия, глюкозурия, фосфатурия, снижение кислотности мочи; в крови — гипофосфатемия и гипокалиемия.

Клиническая картина резкого обезвоживания при НСД может напоминать криз при аддисоновой болезни, однако при хроническом

гипокортицизме, в отличие от НСД, количество натрия и хлоридов низкое; характерно повышение калия и остаточного азота в крови.

Психогенная полидипсия, в отличие от центрального и нефрогенного НСД, развивается у больных в виде идиопатической патологии или на фоне психических заболеваний. Характеризуется функциональным или органическим поражением головного мозга на уровне центра жажды, что приводит к обильному потреблению жидкости, снижению осмолярности плазмы, вторичному компенсаторному падению уровня АДГ и развитию полиурии со сниженной плотностью мочи. При этом осмолярность и уровень натрия в плазме обычно снижены, тогда как при НСД — повышены.

13.6. Основные принципы терапии несахарного диабета

Лечение НСД должно быть прежде всего этиологическим. При симптоматических формах в первую очередь лечат основное заболевание. Однако вне зависимости от причины, приведшей к развитию НСД, при наличии недостаточности АДГ необходима адекватная заместительная терапия.

Диета больных НСД должна содержать большое количество овощей, фруктов, молочных продуктов. Лимоны, яблочные компоты (особенно в охлажденном виде) хорошо помогают уменьшить чувство жажды. Также необходимо ограничить потребление соли, белков, исключить алкогольные напитки.

Патогенетическая терапия. При опухолях мозга, гипофиза или гипоталамуса показаны хирургическая операция или лучевая терапия (рентгенотерапия, телегамматерапия, введение радиоактивного иттрия, протонотерапия), а также криодеструкция гипофиза.

При воспалительной природе заболевания назначают антибиотики (проникающие через гематоэнцефалический барьер), специфические противовоспалительные средства, применяют дегидратационную терапию, направленную на нормализацию ликвородинамики и устранение отека мозга в области гипоталамических ядер, секретирующих АДГ.

При наличии ликворной гипертензии и внутримозгового процесса, развившегося после перенесенного воспаления или

травмы, показаны курсы рассасывающей терапии (алоэ, стекловидное тело, солкосерил и др.).

Иногда наблюдается спонтанное выздоровление от НСД, особенно после воспалительных заболеваний. Известны случаи выздоровления от НСД, который развился после гриппа или на фоне специфического заболевания (туберкулез), при условии своевременного и правильного лечения основного заболевания. Описано спонтанное выздоровление больной через 10 лет после травмы [Эгарт Ф.М., 1991].

Заместительная терапия. *Эффективна только при гипоталамической форме заболевания* и представлена в настоящее время десмопрессинном (*desmopressin*). Он выпускается в виде отечественного препарата Натива (производитель ООО «Натива», Россия) и зарубежных, один из них — Минирин (фирма FERRING GmbH Германия, Ferrinng international, Швейцария и др.).

Десмопрессин. Основной препарат для заместительной терапии НСД. Десмопрессин — синтетический аналог вазопрессина, известным под названием ДДАВП (1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин). Препарат обладает чистой антидиуретической активностью, значительно превосходящей нативный АДГ, химически устойчив и практически лишен вазопрессорных свойств. Его пресорная активность составляет всего 1/4000 активности вазопрессина. ДДАВП — один из примеров искусственных аналогов гормонов, которые более эффективны, чем природный гормон при лечении гормональной недостаточности.

Состав и форма выпуска десмопрессина:

- ампулы: раствор для инъекций (в 1 амп. (0,5 мл) — 4 мкг, в т.ч. десмопрессин 3,614 мкг; в 1 амп. (1 мл) — 20 мкг, в т.ч. десмопрессин 18,070 мкг); в 1 амп. (1 мл) — 40 мкг, в т.ч. десмопрессин 36,140 мкг), по 5 шт. в упаковке;
- таблетки по 0,1 или 0,2 мг. Несмотря на то что биодоступность пероральной формы препарата составляет 1–5%, этого достаточно, чтобы оказать антидиуретическое действие в течение 7–12 ч. Для лучшего всасывания рекомендуется принимать десмопрессин за 30–40 мин до или через 2 ч после еды 2–3 р/сут. Таблетки десмопрессина всасываются через 15–30 мин. Максимальная концентрация достигается через 2 ч. Препарат хорошо переносится больными, высокоэффективен,

редко дает аллергические реакции. Необходимо назначать минимально эффективные дозы во избежание передозировки препарата. Синтетические аналоги вазопрессина с успехом применяются у беременных женщин, так как не требуют большой дозировки и не содержат окситоцина, повышающего тонус матки. Минирин может быть эффективен и у больных с нефрогенным НСД, у которых сохранена остаточная чувствительность к АДГ.

При использовании высоких доз препарата могут возникнуть симптомы, характерные для задержки жидкости в организме: преходящие сильные головные боли, тошнота, умеренное повышение АД. При передозировке наблюдается гипоосмолярность плазмы, вплоть до водной интоксикации: боли в животе, рвота, понос, эпилептиформные судороги. Эти явления носят преходящий характер и исчезают при снижении дозы или отмене препарата и перерыве в лечении.

Противопоказания: анурия, задержка жидкости различной этиологии, гипоосмолярность плазмы, сердечная недостаточность, повышенная чувствительность к препарату. Действие препарата усиливается хлорпропамидом и индометацином, ослабляется глибуридом и карбамазепином. Препарат может потенцировать действие гипертензивных средств.

Лечение начинают обычно вечером, чтобы устранить никтурию. Индивидуальная доза составляет 0,2–1,2 мг/сут. Подбор дозы проводят под контролем анализа мочи по Зимницкому с учетом нормализации удельной плотности мочи и диуреза.

Пример подбора дозы десмопрессина. Пациентке с НСД центрального генеза вначале была назначена дозировка десмопрессина по 0,2 мг 3 р/день, однако она оказалась неэффективной. Самочувствие пациентки не улучшилось, а в исследовании мочи по Зимницкому оставался высоким дневной (5290 мл) и ночной (1990 мл) диурез (всего 7280 мл/сут) и низкая удельная плотность мочи — 1001–1003 г/л (табл. 13.6).

Доза десмопрессина была увеличена в 1,5 раза: до 0,3 мг 3 р/день. Самочувствие пациентки несколько улучшилось, повысился удельный вес мочи до 1005–1011 г/л, однако диурез уменьшился незначительно: с 7,280 до 6,550 л/сут (табл. 13.7).

Увеличение дозы десмопрессина до 0,4 мг 3 р/день привело к нормализации удельного веса мочи и самочувствия пациентки.

Таблица 13.6

Анализ мочи по Зимницкому у пациентки после терапии десмопрессином (начальная доза 0, 2 мг)

Десмопрессин по 0,2 мг 3 р/день			
Номер порции	Часы	Удельный вес, г/л	Количество мочи, мл
1	6–9	1003	400
2	9–12	1002	800
3	12–15	1003	1000
4	15–18	1002	1100
5	18–21	1003	1000
6	21–24	1002	990
7	0–3	1002	990
8	3–6	1001	1000
Диурез: общий — 7280 мл; дневной — 5290 мл; ночной — 1990 мл.			

Таблица 13.7

Анализ мочи по Зимницкому у пациентки после терапии десмопрессином (доза увеличена в 1,5 раза)

Десмопрессин по 0,3 мг 3 р/день			
Номер порции	Часы	Удельный вес, г/л	Количество мочи, мл
1	6–9	1005	400
2	9–12	1007	650
3	12–15	1010	800
4	15–18	1011	1000
5	18–21	1010	1100
6	21–24	1007	900
7	0–3	1008	800
8	3–6	1005	900
Диурез: общий — 6550 мл; дневной — 4850 мл; ночной — 1700 мл			

Несмотря на то что диурез оставался высоким (3,420 л), пациентку это не беспокоило (табл. 13.8).

Таким образом, при подборе терапии десмопрессином можно убедиться в адекватности дозировки препарата на основании

Анализ мочи по Зимницкому у пациентки после терапии десмопрессином (увеличение дозы до 0,4 мг)

Десмопрессин по 0,4 мг 3 р/день			
Номер порции	Часы	Удельный вес, г/л	Количество мочи, мл
1	6–9	1013	350
2	9–12	1011	400
3	12–15	1015	550
4	15–18	1013	350
5	18–21	1016	450
6	21–24	1012	450
7	0–3	1014	400
8	3–6	1013	470
Диурез: общий — 3420 мл; дневной — 2550 мл; ночной — 870 мл			

исследования мочи по Зимницкому, которые можно выполнить в любом медицинском учреждении, не прибегая к дорогостоящим методикам. Точный подбор дозировки позволит значительно улучшить качество жизни пациентов с НСД и объективизировать оценку адекватности терапии.

Пресайнекс (Presinex). Состав и форма выпуска: назальный дозированный спрей. Одна доза содержит десмопрессина ацетата 10 мкг; флакон — 60 доз.

Пресайнекс — синтетический аналог вазопрессина, оказывает выраженное антидиуретическое действие при НСД центрального генеза.

Десмопрессин активирует фактор VIII свертывания крови и способствует повышению уровня плазматического активатора плазмينا. Являясь полипептидом, разрушается пищеварительными ферментами ЖКТ.

Пресайнекс может вызвать побочные эффекты, один из них — аллергические реакции — редко (кожная сыпь).

Доза Пресайнекса для интраназального применения у взрослых составляет 10–40 мкг/сут в 1 или несколько приемов, у детей в возрасте от 3 мес. до 12 лет — 5–30 мкг/сут.

При отеке слизистой оболочки носа, выраженном рините возможно нарушение всасывания десмопрессина при интраназальном применении. В таких случаях рекомендуется сублингвальное применение Пресайнекса.

Противопоказания: врожденная или психогенная полидипсия, анурия, задержка жидкости различной этиологии, гипоосмоляльность плазмы, сердечная недостаточность и другие состояния, при которых необходимы терапия диуретиками, повышенная чувствительность к десмопрессину.

Симптоматическая терапия. В настоящее время известен целый ряд медикаментозных препаратов, применяющихся для лечения НСД и способствующих уменьшению диуреза и жажды.

Механизм действия многих из них до конца не ясен, некоторые препараты вызывают у больных НСД парадоксальный эффект. Например, натрийуретические мочегонные средства (гипоtiaзид, фуросемид, урегит и др.) у больных НСД приводят к уменьшению диуреза примерно в 2 раза с одновременным увеличением относительной плотности мочи.

Чаще всего лекарственные препараты могут влиять на систему АДГ-канальцы почек, изменяя либо скорость секреции и/или инактивации гормона, либо реакцию клеток-мишеней на данное количество гормона.

Рассмотрим далее следующие медикаментозные препараты:

- тиазидные мочегонные средства (гипоtiaзид, *hypothiazid*);
- сахароснижающие препараты (хлорпропамид, *chlorpropamid*);
- нейролептики;
- противовоспалительные препараты (индометацин, аспирин, ибупрофен и др.).

Тиазидные мочегонные средства (гипоtiaзид, hypothiazid). Оказывают на больных НСД парадоксальный эффект: снижают клубочковую фильтрацию и экскрецию натрия с уменьшением диуреза на 50–60% и увеличением относительной плотности мочи. Тиазидные диуретики немного снижают содержание соли в организме, что приводит к повышению реабсорбции жидкости в проксимальных канальцах почек и уменьшению ее объема. При ограничении соли этот эффект усиливается.

Тиазидные диуретики применяют при любых формах НСД. Гипоtiaзид назначают по 100 мг/день. Эффект тиазидных диурети-

ков наблюдается не у всех больных НСД и со временем ослабевает. Следует помнить, что тиазидные диуретики усиливают экскрецию калия, поэтому важно контролировать его уровень в плазме крови и при необходимости назначать препараты калия. Комбинированная терапия мочегонными с препаратами калия эффективна при наличии НСД, связанного с внутричерепной гипертензией.

Применение тиазидных диуретиков в сочетании с ограничением соли наиболее эффективный метод лечения нефрогенного НСД, при котором десмопрессин или препараты, стимулирующие секрецию АДГ, не усиливают его действие на почки.

Сахароснижающие препараты (хлорпропамид, chlorpropamid). Иногда у больных НСД оказывается эффективным сахароснижающий препарат хлорпропамид (производное сульфонилмочевины 1-го поколения), особенно при сочетании сахарного диабета и НСД или при некоторых наследственных формах гипоталамического НСД.

Суточная доза хлорпропамида — 125–500 мг/сут ($1/2$ –2 таб.). Эта доза эффективна у 50–80% пациентов.

Механизм его антидиуретического действия до конца не ясен. Полагают, что препарат повышает секрецию АДГ и усиливает его действие на уровне почечных канальцев. Терапевтическое действие может проявиться не сразу, а через 3–4 дня.

Необходимо помнить о выраженном сахароснижающем и гипонатриемическом действии препарата и во избежание гипогликемии и гипонатриемии контролировать уровень глюкозы и натрия в крови. Кроме того, препарат может оказывать токсическое действие на печень и кроветворение. Больной должен быть информирован о признаках гипогликемии и предупрежден о необходимости принять углеводы при первых признаках гипогликемии, а для ее предупреждения рекомендуется диета, богатая белком.

Нейролептики. Антидиуретическая активность выявлена у противосудорожных препаратов **карбамазепина (тегретол, финлепсина, карбасана, карбапина** и др.). Предполагают, что они усиливают секрецию АДГ и повышают чувствительность дистальных канальцев почек. Назначаются препараты карбамазепина по 0,1–0,2 г 2–3 р/сут, при необходимости доза может быть постепенно увеличена до 1,0–1,2 г/сут. Эти препараты эффективны примерно у 50% больных НСД и могут применяться в сочетании с десмопресс-

сином или хлорпропамидом, однако из-за токсических побочных эффектов используются редко.

Клофибрат (атромид) стимулирует собственную секрецию АДГ. Назначается по 500 мг 3–4 р/сут. У некоторых больных комбинированное лечение хлорпропамидом и клофибратом может привести к полному восстановлению регуляции водного обмена.

К стимуляторам секреции АДГ относятся и *противоопухолевые средства* — **винкристин** и **циклофосфамид**, *нейродепрессанты* — **этиловый эфир**, **фенobarбитал**, **никотин**. У заядлых курильщиков часто наблюдается высокая секреция АДГ, а у больных НСД при частичной недостаточности секреции АДГ отмечается уменьшение диуреза после выкуренной сигареты или вдыхания дыма от сигарет (пассивное курение).

Этиловый спирт, подавляющий у здоровых людей секрецию АДГ, у пациентов, страдающих НСД, может оказывать противоположный эффект. Иногда больные лучше себя чувствуют после выпитой кружки пива или бокала вина.

Противовоспалительные препараты (индометацин, аспирин, ибупрофен и др.). Нарушают синтез простагландинов, усиливают эффект АДГ, поскольку препятствуют его инактивации простагландином E_2 . Кроме того, противовоспалительные препараты усиливают реабсорбцию воды и натрия в почечных канальцах.

Назначают индометацин (*indometacin*) в таблетках (капсулах) по 25 мг или в свечах по 50 и 100 мг от 0,025 до 0,2 г/сут.

Неспецифические противовоспалительные препараты могут давать ряд побочных эффектов: тошноту, анорексию, метеоризм, запоры, изжогу, диарею, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, головокружения, головную боль, возбуждение, бессонницу, кожно-аллергические реакции, которые необходимо учитывать, особенно при длительном приеме. Следует помнить о неблагоприятном побочном действии этих препаратов на кроветворение и регулярно контролировать клинический анализ крови.

Лечение препаратами симптоматической терапии сложное из-за их сопутствующих фармакологических эффектов, нежелательных для больных НСД, поэтому ни один из них не служит препаратом первого выбора.

Лучше поддаются лечению гипоталамические формы НСД. При нефрогенной форме заболевания все перечисленные препараты,

как правило, мало- или неэффективны; наиболее успешно сочетание тиазидных диуретиков с некоторым ограничением соли.

При психогенной полидипсии десмопрессин и тиазидные диуретики применять не рекомендуется, так как они снижают экскрецию воды, не уменьшая ее потребления, что может привести к тяжелой водной интоксикации. Такие больные обычно наблюдаются у психиатра, необходима модификация поведения — уменьшение потребления воды; иногда улучшает течение седативная терапия.

Прогноз заболевания. Зависит от причины, вызвавшей развитие НСД. В тех случаях, когда НСД развился в связи с опухолью, травмой или воспалительным процессом в диэнцефально-гипофизарной области, течение, прогноз и трудоспособность зависят от динамики основного заболевания. При отсутствии органических поражений ЦНС, НСД фактически не влияет на продолжительность жизни, однако выздоровления не наступает, и больные должны пожизненно получать заместительную терапию.

При полной компенсации заболевания больные могут работать. При тяжелом НСД больные ограничено трудоспособны или нетрудоспособны.

Больные НСД не могут выполнять ряд работ, связанных с постоянным контактом с людьми или непрерывным контролем какого-нибудь технологического процесса (работа на конвейере, на железной дороге и других видах транспорта и т.п.). Пациентам с НСД необходимо избегать условий, при которых затруднено снабжение водой, так как ограничение приема жидкости может привести к гиперосмолярности и дегидратации организма.

Литература

Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. — 544 с.

Ананьева Н.Е. Несахарный диабет: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1973.

Балаболкин М.И. Эндокринология. — М.: Универсум паблишинг, 1998. — С. 214–221.

Войчик Э.А., Зефирова Г.С., Пархоменко А.Д. Гипоталамический наследственный несахарный диабет в четырех поколениях // Клин. мед. — 1997. — № 4. — С. 49–50.

Зефирова Г.С., Казей Н.С., Мирзоянц Г.Г. Синдром атрофии зрительных нервов при сахарном и несахарном диабете // *Клин. мед.* — 1978. — № 7. — С. 105–107.

Лисс В.Л., Николаева Л.В., Нагорная И.И. и др. Лабораторная диагностика и функциональные пробы в детской эндокринологии / Под ред. проф. Н.П. Шабалова. — СПб.: Спец. лит-ра, 1996. — С. 93–96.

Марова Е.И., Дзеранова Л.К. Несахарный диабет // *Кн.: Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы* / Под ред. акад. РАМН проф. И.И. Дедова. — М., 1995. — С. 23–26.

Меньшиков В.В., Ляшко К.Я. Несахарный диабет // *Кн.: Внутренние болезни* / А.Л. Мясников. — М., 1967. — С. 614–617.

Теппермен Дж., Теппермен Х. Нейрогипофиз // *Кн.: Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ.* — М.: Мир, 1989.

Тиц Н.У. Клиническая оценка лабораторных тестов: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1986.

Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. — София: Медицина и культура, 1963. — С. 47.

Эгарт Ф.М. Несахарный диабет // *Кн.: Клиническая эндокринология: Рук-во для вр.* / Под ред. проф. Н.Т. Старковой. — М., 1991. — С. 90–97.

Bichet D.G. *Diagnostic Endocrinology.* — Mosley, 1996.

Kobrinisky N.L., Doyle J.J., Israels E.D. Absent factor VIII response to synthetic vasopressin analogue (DDAVP) in nephrogenic diabetes insipidus // *Lancet.* — 1985. — V. 1 (8441). — P. 1293–1294.

Meinders A.E., Bulsma J.B. A family with congenital hypothalamic neurohypophyseal diabetes insipidus // *Folia Med. Neerl.* — 1970. — V. 13 (2). — P. 68–72.

Miller M., Dalakos T., Moses A. et al. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion // *Ann. Intern. Med.* — 1970. — V. 73 (5). — P. 721–729.

Robertson G.L., Oiso Y., Vokes T.P. et al. Diprenorphine inhibits selectively the vasopressin response to hypovolemic stimuli // *Trans. Assoc. Amer. Physicians.* — 1985. — V. 98. — P. 322–333.

ОСТЕОПОРОЗ

Л.Я. Рожинская

14.1. Современное представление об остеопорозе. Классификация

Остеопороз — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением прочности кости и повышением риска переломов. Прочность кости является интегральным производным двух главных составляющих: минеральной плотности кости (костной массы) и качества кости (архитектоники, метаболизм, накопление повреждений, минерализация).

Во всем мире остеопороз считается одним из самых распространенных и социально значимых заболеваний, встречаемость которого в последние десятилетия постоянно увеличивается. По прогнозам ведущих экспертов, частота самого фатального последствия остеопороза — переломов бедренной кости к 2050 г. увеличится в 10 раз, если не принимать меры по профилактике и лечению остеопороза. В США в настоящее время до 10% населения страдает остеопорозом. При денситометрическом обследовании лиц в возрасте 50 лет и старше в соответствии с критериями ВОЗ остеопороз в России выявлен у 30,5–33,1% женщин и у 22,8–24,1% мужчин при населении 14 5167 тыс. человек (данные переписи 2002 г.), что составляет более 10 млн. Одна из трех женщин и один из пяти мужчин этой возрастной группы имеют остеопороз. Аналогичные показатели распространенности остеопороза у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и ряда стран Западной Европы.

Наиболее тяжелые медико-социальные последствия обусловлены переломами проксимального отдела бедренной кости. Так, смертность в течение первого года после перелома в различных городах России колебалась в пределах 30,8–35,1%, причем из выживших 78% спустя год и 65,5% после двух лет нуждаются в постоянном уходе.

Классификация. В настоящее время предложено несколько различных классификаций остеопороза, каждая из которых основана на определенных симптомах или же причинах возникновения заболевания.

Ниже дана редакция классификации, принятой на заседании президиума Российской ассоциации по остеопорозу в январе 1997 г.

Классификация остеопороза

А. Первичный остеопороз

1. Постменопаузальный (тип 1).
2. Сенильный (тип 2).
3. Ювенильный.
4. Идиопатический.

Б. Вторичный остеопороз

1. *Заболевания эндокринной системы:* эндогенный гиперкортицизм (болезнь и синдром Иценко—Кушинга), гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, гипогонадизм, инсулинозависимый сахарный диабет 1-го типа, гипопитуитаризм, полигландулярная эндокринная недостаточность).
2. *Ревматические заболевания:* ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит.
3. *Заболевания органов пищеварения:* резецированный желудок, синдром мальабсорбции, хронические заболевания печени.
4. *Заболевания почек:* хроническая почечная недостаточность, почечный канальцевый ацидоз, синдром Фанкони.
5. *Заболевания крови:* миеломная болезнь, талласемия, системный мастоцитоз, лейкозы и лимфомы.
6. *Другие заболевания и состояния:* иммобилизация, овариоэктомия, хронические обструктивные заболевания легких, алкоголизм, нервная анорексия, нарушения питания, трансплантация органов.
7. *Генетические нарушения:* несовершенный остеогенез, синдром Марфана, синдром Элерса — Данлоса, гомоцистинурия и лизинурия.

8. Прием следующих медикаментов: кортикостероидов, антиконвульсантов, иммунодепрессантов, агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРг), алюминий-содержащих антацидов, гепарина, тиреоидных гормонов.

Комментируя выше приведенную классификацию остеопороза, необходимо отметить ее клиническую направленность.

В соответствии с МКБ 10 (1999) различные варианты остеопороза относят к болезням костно-мышечной системы и соединительной ткани и подразделяют на остеопороз с патологическим переломом (M80.0–M80.9) и остеопороз без патологического перелома (M81.0–M81.9), а также с шифром E относят недостаточность витамина D (E55) и нарушения обмена фосфора (E83.3).

14.2. Патогенез и факторы риска остеопороза

Патогенез. Остеопороз — мультифакторное заболевание. Для реализации его возникновения существенную роль играют факторы риска (см. пункт «Факторы риска»).

Переломы костей при остеопорозе обусловлены, с одной стороны, снижением массы кости, с другой — повреждением микроархитектоники. Низкая минеральная плотность кости, отражающая массу кости, в пожилом возрасте может быть следствием как неадекватного набора пика костной массы в юности, так и ускоренных потерь данной плотности кости в более поздние возрастные периоды. Детерминанты набора пика костной массы: генетические факторы (гены-кандидаты коллагена I-го типа, полиморфизма витамина D, белка 5, связанного с рецептором ЛППП — LRP5). Негенетические факторы включают в себя низкое потребление кальция в детстве и подростковом возрасте, низкую массу тела внутриутробную и в 1 год жизни, задержку пубертата.

При остеопорозе выделяют две главные характеристики костного обмена, каждая из которых приводит к снижению массы кости. Это остеопороз с высоким костным обменом, при котором высокая резорбция кости не компенсируется нормальным или повышенным костеобразованием, и остеопороз с низким костным обменом преимущественно за счет подавленного костеобразования при нормальной и сниженной резорбции кости.

В патогенезе постменопаузального остеопороза пусковым моментом считают эстрогенную недостаточность. Дефицит эстрогенов ведет к активации и увеличению частоты ремоделирующих циклов и дисбалансу между резорбцией и костеобразованием. Эстрогены действуют на кость через остеобласты, увеличивая синтез ИФР-1, остеопротегерина, трансформирующего фактора роста β и уменьшая продукцию лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа-бета (RANKL), цитокинов (интерлейкина 1). Таким образом в ответ на дефицит эстрогенов усиливается продукция костно-резорбирующих факторов и снижается выработка стимуляторов костеобразования.

В патогенезе сенильного остеопороза наряду с дефицитом половых гормонов придают значение отрицательному кальциевому балансу, обусловленному дефицитом витамина D, сниженной абсорбции кальция в кишечнике, что в итоге приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза, повышенной резорбции костной ткани. Избыточная или недостаточная секреция большинства гормонов в любом возрасте способствует возникновению остеопорозу. Примером высокооборотного остеопороза с резким преобладанием резорбции костной ткани могут служить костная форма первичного гиперпаратиреоза, нарушения метаболизма костной ткани при тяжелом рецидивирующем течении гипертиреоза. Избыток глюкокортикоидов при синдроме Кушинга подавляет костеобразование, при этом снижается всасывание кальция в кишечнике и повышается экскреция его почками, что создает отрицательный кальциевый баланс, приводит к вторичному гиперпаратиреозу и повышенной костной резорбции.

Механизмы развития остеопороза при гипогонадизме у женщин в репродуктивном периоде схожи с таковыми при постменопаузальном остеопорозе. Снижение андрогенной функции у мужчин ведет к снижению костеобразованию и развитию остеопороза с низким костным обменом. В патогенезе остеопороза у мужчин определенную роль играет и дефицит эстрогенов.

Факторы риска. Как известно, хорошо собранный анамнез в значительной мере помогает в установлении диагноза. В применении к остеопорозу наиболее существенная информация для диагноза кроется в тщательном анализе факторов риска остеопороза применительно к конкретному пациенту. При остеопорозе нет характерной клиники, кроме уже развившихся переломов. Вместе с тем проведение остеоденситометрии широкому кругу населения

**Факторы, ассоциирующиеся с развитием остеопороза
и обусловленных им переломов**

Немодифицируемые факторы	Модифицируемые факторы
Низкая минеральная плотность костной ткани — А	Низкая физическая активность — В Курение — В Низкое потребление кальция — А Дефицит витамина D — А Склонность к падениям — А Злоупотребление алкоголем — В Низкий ИМТ: ИМТ < 20 кг/м ² и/или масса тела менее 57 кг — В
Женский пол — А	
Возраст старше 65 лет — А	
Белая (европеоидная) раса — В	
Семейный анамнез остеопороза и/или переломов при низком уровне травмы у родственников (мать, отец, сестры) в возрасте после 50 лет — В	
Предшествующие переломы — В	
Гипогонадизм у мужчин и женщин, ранняя (в том числе хирургическая) менопауза у женщин — А	
Заболевания, приводящие к остеопорозу (см. классификацию)	
Прием глюкокортикоидов — А Длительная иммобилизация — D	

Примечание: А, В, С и D — уровни доказательности (А — наиболее высокий, D — мнение эксперта).

невозможно из-за ограниченности доступа и экономической нецелесообразности. В силу этих причин знание и учет факторов риска при диагностике и организации профилактики остеопороза приобретает особое значение.

Все факторы риска остеопороза и связанных с ним переломов можно разделить на модифицируемые (потенциально изменяемые) и немодифицируемые (табл. 14.1).

Сочетание у одного пациента нескольких факторов риска остеопороза и переломов имеет кумулятивный эффект: при увеличении их числа риск возрастает.

14.3. Остеопороз: клинические проявления

В большинстве случаев остеопороз протекает бессимптомно, и его первым клиническим проявлением может быть перелом.

Сама по себе низкая костная минеральная плотность не ассоциируется с конкретными клиническими симптомами. Перелом при минимальной травме определяется как произошедший спонтанно или при падении с высоты не выше собственного роста человека, включая переломы (они могут возникнуть при таких действиях, как кашель, чихание или резкое движение), а также ситуации, когда у пациента на рентгенограмме обнаружен компрессионный перелом тела позвонка независимо от того, есть симптомы компрессии или нет.

Связанные с остеопорозом переломы могут произойти практически в любом месте скелета, но наиболее характерны переломы тел грудных и поясничных позвонков, дистального отдела лучевой кости (типичны для постменопаузального остеопороза), проксимального отдела бедренной кости (свойственны для сенильного, точнее при остеопорозе у лиц старше 75 лет), множественные компрессионные переломы тел позвонков (для глюкокортикоидного остеопороза), переломы трубчатых костей (для гиперпаратиреоза).

Переломы костей, как правило, вызывают боль, приводят к деформациям и функциональной недостаточности. В случаях, когда при остеопорозе переломаны позвонки, отмечают снижение роста, увеличение грудного кифоза, появление острой или хронической боли в спине, уменьшение объема брюшной полости, снижение трудоспособности и способности к самообслуживанию, повышенную смертность. Также если рост снизился более чем на 2,5 см за год или на 4 см за жизнь, то следует подозревать остеопороз. Для остеопоротических переломов позвонков не характерно появление неврологической симптоматики.

14.4. Диагностика остеопороза

Диагностический поиск предполагает решение следующих задач:

- установление остеопении (симптома сниженной плотности костей) и выявление остеопороза осложнений — переломов костей;
- оценка уровня метаболизма в костной ткани путем исследования биохимических и/или морфологических маркеров костной резорбции и костеобразования, а также показателей фосфорно-кальциевого обмена;

- выяснение причин остеопении и дифференциальная диагностика с другими формами метаболических остеопатий.

Инструментальная диагностика. К наиболее применяемым методам диагностики остеопороза относятся рентгенография костей скелета и остеоденситометрия.

Рентгенография костей скелета. Наиболее широко распространенным и общепринятым методом установления остеопении считается визуальная оценка рентгенограмм скелета. При своей простоте этот метод определяет лишь выраженные стадии остеопороза и не годится для оценки динамики изменений в костной ткани. Однако он незаменим для диагностики осложнений остеопороза — переломов.

Среди наиболее достоверных признаков остеопороза позвоночника выделяют патологические переломы или деформации тел позвонков, частота которых возрастает со снижением костной массы. Деформации позвонков точно и объективно могут быть выявлены и оценены при рентгеноморфометрическом исследовании боковых рентгенограмм грудного и поясничного отдела позвоночника (T_{IV} – T_{XII} и L_1 – L_{IV}), выполненных при дополнительном позиционировании больного.

Морфометрический анализ тел позвонков состоит из измерения высоты тела позвонка: передней (a), средней (m) и задней (p) на боковой рентгенограмме и вычисления индексов тел позвонков.

Для оценки деформаций позвонков применяют количественные методы. Снижение индекса тела позвонка более чем на 20% говорит о деформации тел позвонков и при исключении воспалительных и невоспалительных заболеваний позвоночника может свидетельствовать об остеопорозе позвоночника.

Остеоденситометрия. В настоящее время для ранней диагностики остеопороза используются различные методы костной денситометрии, позволяющие выявить уже 2–5% потери массы кости, оценить динамику минеральной плотности кости в процессе развития заболевания или эффективность лечения. Наиболее универсальным считается применение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), позволяющей измерять содержание костного минерала в любом участке скелета, а также определять содержание солей кальция, жира и мышечной массы во всем организме. К стандартным (автоматическим) программам для таких

**Величины стандартного отклонения костной плотности
при разных стадиях остеопороза**

Стадия остеопороза	Плотность костной ткани по Т-критерию, в единицах SD
Пределы нормальных колебаний МПКТ	+1,0 до -1,0
Остеопения, преклинический остеопороз	-1,0 до -2,5
Остеопороз без переломов	< -2,5
Остеопороз с переломами (тяжелая степень)	Обычно менее -2,5 + переломы тел позвонков

денситометров относятся программы для поясничных позвонков, проксимальных отделов бедра, костей предплечья и программа «все тело». Наряду с абсолютными показателями плотности кости (в г/см²) исследуемого участка скелета в результатах денситометрии автоматически вычисляются Т- и Z-критерии.

Т-критерий — количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя пика костной массы молодых женщин. Т-критерий уменьшается параллельно с постепенным снижением костной массы при увеличении возраста обследуемых лиц.

Z-критерий — количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста.

Возможно переводить Z-критерий в Т-критерий и наоборот. Для принятия решений о назначении терапии необходимо оценивать Т-критерий (у женщин в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет).

Определение остеопороза разработано ВОЗ для женщин европеоидной расы и основано на определении минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в любой точке по Т-критерию (табл. 14.2).

Современные рентгеновские денситометры представляют собой большое достижение науки и техники и дают возможность значительно улучшить диагностику остеопороза, особенно на ранних стадиях. Однако данные денситометры относятся к группе узко специализированных приборов, позволяющих косвенно следить о насыщенности костной ткани минеральными солями, определяющими механическую прочность костей. Также при анализе результатов костной денситометрии в сопоставлении с клиниче-

ской картиной и рентгенологическими данными учитывают, что наличие остеоартроза, деформирующего спондилеза со сколиозом, кальцификации мягких тканей и переломов в месте исследования могут исказить показатели плотности кости в сторону их увеличения. Необходимо подчеркнуть, что остеоденситометрия сама по себе не дает возможности поставить нозологический диагноз и не заменяет классического рентгенологического исследования.

Как известно, в России широко применяется УЗИ периферических костей (пяточной, большеберцовой, фаланг пальцев рук), измеряющее скорость прохождения ультразвука по кортикальной кости и/или скорость затухания распространения ультразвука (в пяточной кости). Однако этот метод не считают строго диагностическим. Такое исследование, прогнозирующее риск переломов костей при значениях T-критерия ниже на 2,5 стандартных отклонения, условно считают скринингом для дальнейшего применения рентгеновской остеоденситометрии.

Показания для проведения костной денситометрии:

- женщины в возрасте 65 лет и старше;
- женщины в фазе постменопаузы в возрасте до 65 лет с факторами риска;
- мужчины в возрасте 70 лет и старше;
- взрослые с переломами при минимальной травме в анамнезе;
- взрослые с заболеваниями или состояниями, приводящими к снижению костной массы, особенно в возрасте старше 45 лет у женщин и 60 лет у мужчин;
- взрослые, принимающие препараты, снижающие костную массу;
- мониторинг эффективности лечения остеопороза.

У женщин до наступления менопаузы, у мужчин моложе 50 лет, у детей и подростков для оценки минеральной плотности кости необходимо использовать Z-критерий.

Определение минеральной плотности кости предплечья проводят в следующих обстоятельствах:

- при гиперпаратиреозе;
- у пациентов с выраженным ожирением (за пределами весовых ограничений для стола пациента).

Аксиальная денситометрия используется для диагностики, мониторинга заболевания и эффективности лечения (1 раз в год).

Лабораторная диагностика. Методы оценки состояния метаболизма костной ткани можно разделить на три группы:

- 1) показатели кальций-фосфорного обмена;
- 2) биохимические маркеры костного метаболизма;
- 3) морфологические параметры обмена в костной ткани.

В первой группе можно выделить **обязательные методы исследования**, к которым относят определение в крови общего или ионизированного кальция, фосфора, активности общей щелочной фосфатазы, а также исследование суточной экскреции кальция и фосфора или их исследование в моче натошак по отношению к экскреции креатинина. При выявлении отклонений в уровнях кальция, фосфора в крови или гипер/гипокальциурии, *по показаниям*, проводится измерение уровня паратиреоидного гормона (дифференциальная диагностика остеопороза и первичного и вторичного гиперпаратиреоза) и метаболитов витамина D (дифференциальная диагностика с остеомалацией).

Биохимические маркеры костного метаболизма исследуют для оценки скорости протекания процессов костного ремоделирования и диагностики остеопороза с высоким или низким темпом костного обмена или разобщенности, или дисбаланса его составляющих: костной резорбции и костеобразования. Их определение не является обязательными. Золотым стандартом среди маркеров костеобразования в настоящее время признают исследование костной щелочной фосфатазы, N-концевого пропептида проколлагена типа 1 (PINP) или остеокальцина. К маркерам резорбции костной ткани относят определение пиридинолина, дезоксипиридинолина и N-концевого телопептида в моче натошак, исследование C- и N-концевого телопептидов в крови.

При остеопенических процессах неясного происхождения важную роль в дифференциальной диагностике играет **биопсия костной ткани** из гребня крыла подвздошной кости. Этот метод позволяет различить остеопороз и остеомалацию, а также другие виды патологии костной ткани, гистоморфометрические исследования биоптата уточняют тип обмена в костной ткани.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз первичного остеопороза при отсутствии признаков заболеваний, характеризующихся развитием вторичного остеопороза, проводят с остеомалацией, костной формой первичного гиперпаратиреоза,

остеопоротической формой болезни Педжета, миеломной болезнью и костными метастазами.

Все случаи выявленных переломов вследствие остеопороза требуют определенной дифференциальной диагностики, поскольку не только первичный и вторичный остеопороз, но и другие заболевания сопровождаются сходными деформационными изменениями тел позвонков. Наибольшее значение среди них имеют остеомаляция, последствия старой травмы позвоночника, деформирующий спондилез, остеохондроз, болезнь Шойерманна—Мау, спондилиты, вторичные опухоли скелета и некоторые другие заболевания позвоночника, приводящие к кифотическому искривлению позвоночника и снижению роста у пациентов.

14.5. Основные принципы лечения остеопороза

Цели лечения:

- предотвращение возникновения новых переломов костей;
- замедление или прекращение потери массы кости (в идеале — ее прирост);
- нормализация процессов костного ремоделирования;
- уменьшение болевого синдрома, расширение двигательной активности;
- улучшение качества жизни пациента.

14.5.1. Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение направлено как на снятие боли в спине, так и на предупреждение новых переломов.

Регулярно выполняемые упражнения (включающие силовые упражнения, упражнения на растяжение и тренировку равновесия), а также ходьба увеличивают мышечную силу, улучшают координацию движений, уменьшают потребность в анальгетиках, боль в спине и улучшают качество жизни у лиц с остеопоротическими переломами тел позвонков. Важно отметить, что улучшение координации предупреждает падения, а следовательно, новые переломы.

Поддержку спины (корсеты) после переломов лучше использовать как временное дополнение к общему комплексу мероприятий.

Корсеты могут уменьшить боль благодаря ограничению подвижности пораженного отдела позвоночника и тем самым способствовать более раннему восстановлению физической активности. Наиболее часто рекомендуют полужесткие корсеты или полукорсеты, ношение которых рекомендуется в постоянном или прерывистом режиме, с обязательным освобождением от них в период ночного отдыха.

После перелома позвонков ходьба часто болезненна, особенно у тех, кто не может стоять прямо из-за слабости мышц туловища. Этим пациентам могут быть рекомендованы опорные устройства на колесах с ручным тормозом, что позволит передвигаться с меньшей болью и предотвратить новые переломы благодаря выпрямлению спины и уменьшению нагрузки на позвоночник.

14.5.2. Медикаментозное лечение

Выделяют три принципа лечебных мероприятий при остеопорозе.

- 1) Симптоматическая терапия.
- 2) Патогенетический принцип считается основным в лечении остеопороза, он направлен на нормализацию составляющих костного ремоделирования: подавление повышенной костной резорбции или стимуляцию костеобразования.
- 3) Этиологический принцип — лечение основного заболевания при вторичном остеопорозе или отмена препаратов, отрицательно влияющих на метаболизм костной ткани, что трудно выполнимо в практической деятельности.

Симптоматическая терапия остеопороза

Данная терапия направлена на обезболивание. Боль в спине — частый симптом остеопороза, снижающий двигательную активность пациента и качество его жизни. Для уменьшения боли наряду с патогенетическими средствами (кальцитонин) используются анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, а также мышечные миорелаксанты (tizанидин, толперизон), так как в генезе боли при остеопорозе имеет значение и спазм параспинальных мышц.

Патогенетическая терапия остеопороза

Все препараты для лечения остеопороза условно делят на три группы.

1. Средства, преимущественно снижающие резорбцию костной ткани:
 - эстрогены;
 - селективные модуляторы эстрогенных рецепторов;
 - кальцитонины (в настоящее время не используют для лечения остеопороза);
 - бисфосфонаты;
 - моноклональные антитела к RANRL (деносумаб).
2. Медикаменты, преимущественно усиливающие костеобразование:
 - анаболические стероиды (в настоящее время не используют для лечения остеопороза);
 - андрогены (применяют только у мужчин с гипогонадизмом);
 - паратиреоидный гормон и его фрагменты;
 - СТГ (показан только при подтвержденной недостаточности СТГ).
3. Препараты, оказывающие многоплановое действие на костную ткань и на оба процесса костного ремоделирования:
 - стронция ранелат;
 - витамин D и его активные метаболиты.

В настоящее время с точки зрения доказательной медицины основным критерием эффективности лекарственных средств при лечении и профилактике остеопороза признается **снижение частоты новых переломов костей**.

Наряду с классификацией препаратов по преимущественному механизму действия, существует деление по доказанной возможности для них достоверно предотвращать новые переломы костей. С этих позиций эффективными препаратами считаются *эстрогены, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, бисфосфонаты, деносумаб, паратиреоидный гормон (терипаратид), стронция ранелат*. Для солей кальция и нативного витамина D доказана возможность предотвращения внепозвоночных переломов у лиц старше 70 лет и при доказанном дефиците витамина D.

Выбор терапии определяется формой остеопороза, степенью потери массы кости, наличием предшествующих переломов костей, скоростью прогрессирования остеопороза. Длительность лечения первичного остеопороза не менее 3 лет, при тяжелом течении — 5 лет.

1. Средства, преимущественно снижающие резорбцию костной ткани. В настоящее время, как было отмечено ранее, из этой группы препаратов для лечения остеопороза не используют кальцитонины. Остальные средства будут рассмотрены более подробно.

Эстрогены и эстраген-гестагенные препараты. Для эстрогенов доказана возможность предотвращать как переломы тел позвонков, так и внепозвоночные переломы.

Анализ результатов одной из ветвей исследования WHI, использовавшей эстроген плюс прогестаген в течение 3 лет, демонстрирует снижение риска переломов бедра и позвоночника на 34% и общей частоты переломов на 24%. В метаанализе на основании рецензий 57 рандомизированных исследований с 1966 по 1999 г. показано, что применение менопаузальной гормональной терапии в течение 5 лет снижает риск переломов позвоночника в среднем на 34% и переломов других локализаций на 13%.

Показания к применению менопаузальной гормональной терапии для профилактики и лечения остеопороза стали более ограниченными в связи с опубликованием результатов некоторых длительных проспективных исследований, где было показан негативный эффект эстроген-гестагенных препаратов на частоту развития тромбозов, случаев сердечно-сосудистых заболеваний, рака молочной железы, при том что снижалась частота рака толстой кишки.

С этой точки зрения, применение эстроген-гестагенных препаратов для профилактики и лечения остеопороза можно считать обоснованным в следующих случаях:

- у женщин до 60 лет с вегетососудистыми и урогинетальными проявлениями климактерического синдрома;
- остеопороз вследствие первичного или вторичного гипогонадизма у женщин;
- стероидный остеопороз у женщин в постменопаузе с выше указанными проявлениями климактерического синдрома;
- состояние после овариоэктомии.

Оптимальная длительность профилактики или лечения остеопороза с использованием менопаузальной гормональной терапии — до 5 лет при отсутствии противопоказаний и тщательном динамическом контроле.

Мониторинг терапии эстрогенами: 1 р/6 мес. осмотр гинеколога, исследование биохимического анализа крови (липиды, фермен-

ты печени, коагулограмма); 1 р/12 мес. — УЗИ органов малого таза с определением толщины эндометрия, маммография.

Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов. Для профилактики и лечения остеопороза применяются данные модуляторы 2-го поколения. Эти препараты обладают положительным влиянием на костную ткань и липидный обмен как агонисты эстрогенов и представляют собой антиэстрогены по отношению к эндометрию и молочным железам, т.е. не обладают пролиферативным действием на матку и молочные железы.

Многоцентровые плацебо-контролируемые исследования, проведенные в США и Европе, показали достоверный прирост минеральной плотности костной ткани на 2–3% в позвонках и проксимальных отделах бедренной кости, снижение частоты переломов тел позвонков на 30–50%. Однако нет данных о профилактике внепозвоночных переломов.

Во многих странах мира, в том числе и в России, зарегистрирован селективный модулятор эстрогенных рецепторов *ралоксифен* для лечения и профилактики постменопаузального остеопороза, который принимается внутрь, ежедневно, 3–4 года.

Противопоказания: тромбозы и тромбэмболии в анамнезе, выраженные приливы.

Бисфосфонаты. Препараты представляют собой синтетические производные фосфоновых кислот, характеризуются заменой атома кислорода в молекуле пирофосфата на атом углерода (P-C-P-связь). В зависимости от строения боковых цепей бисфосфонаты обладают разными свойствами. Применяемые при лечении остеопороза бисфосфонаты имеют следующие особенности: прочно связываются с костным минералом, подавляют резорбцию костной ткани, обладают низкой всасываемостью в ЖКТ, выводятся через почки, длительно (до года) задерживаются в костной ткани, подавляют (некоторые из них) эктопическую и нормальную кальцификацию. До настоящего времени бисфосфонаты считаются «золотым стандартом» лечения остеопороза: наиболее часто назначаемые препараты с этой целью

Показания к лечению бисфосфонатами: постменопаузальный, сенильный, идиопатический и стероидный остеопороз; болезнь Педжета, костные метастазы, эктопическая кальцификация.

К настоящему времени для лечения остеопороза зарегистрированы следующие *бисфосфонаты*:

- этидроновая кислота, или калий-натриевая ее соль (в последние годы практически не используется в связи с наличием более эффективных азотосодержащих бисфосфонатов);
- алендроновая кислота (алендронат);
- ризедоновая кислота (ризедронат);
- ибандоновая кислота (ибандронат);
- золедроновая кислота (золедронат).

С точки зрения доказательной медицины и возможности предотвращения новых переломов костей, наибольшая эффективность доказана для алендроната, ризедроната, ибандроната, золедроната.

Алендронат (фосамакс, фосаванс, фороза, флендронат, теволат, осталон и др.) принимают внутрь натошак за 30 мин до еды 70 мг 1 р/нед., ризедронат 35 мг 1 р/нед., ибандронат (бонвива) 150 мг 1 р/1 мес. натошак за 60 мин до еды или внутривенно струйно 3 мг 1 р/3 мес. Золедроновая кислота для лечения остеопороза (Резокластин, Акласта и др.) применяется в дозе 5 мг в виде инфузии 100 мл в течение 20 мин, 1 р/год. Длительность приема бисфосфонатов 3–8 лет. В России золедроновая кислота представлена препаратом Резокластин ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия) и препаратом Акласта (производитель Novartis Pharma, Швейцария).

Проведенные исследования убедительно показали, что лечение алендронатом в течение 3 лет увеличивает минеральную плотность кости на 6–8%, снижает частоту возникновения новых переломов тел позвонков и периферических костей на 47–56% и не вызывает нарушения минерализации костной ткани. Наибольший опыт лечения (до 10 лет непрерывного применения с сохранением антирезорбтивной активности и небольшим числом побочных эффектов) и высокая эффективность в отношении предупреждения как позвоночных, так и внепозвоночных переломов, повлияли на то, что этот препарат стал наиболее часто назначаемым для лечения остеопороза. Схожие данные получены и по применению ризедроната и ибандроната.

Разработка бисфосфонатов с уменьшением кратности приема перорально и в виде парентеральных форм введения существенно повышает приверженность к лечению и оптимальные исходы лечения. Золедроновая кислота обладает наиболее выраженным антирезорбтивным эффектом.

В проспективных плацебо-контролируемых исследованиях при постменопаузальном остеопорозе доказано снижение риска

новых переломов тел позвонков на 70%, всех внепозвоночных переломов — на 25% и переломов проксимального отдела бедренной кости — на 40% за 3 года лечения. В плацебо-контролируемом исследовании применения золедроновой кислоты у мужчин и женщин после перелома шейки бедра в течение 3 лет показано не только достоверное снижение риска повторных переломов у этой категории тяжелых пациентов, но и снижение риска смерти от любых причин в группе активного лечения в сравнении с группой плацебо.

В настоящее время бисфосфонаты — препараты первой линии для лечения остеопорозов постменопаузального (алендронат, ризедронат, ибадронат, золедроновая кислота), глюкокортикоидного и остеопороза у мужчин (алендронат, золедроновая кислота). Женщинам в ранней менопаузе с низкой минеральной плотностью кости для профилактики остеопороза бисфосфонаты можно назначать в уменьшенной (половинной) дозе: алендронат 35 мг/нед. или 70 мг в 2 нед., золедроновая кислота 5 мг 1 раз в 2 года. Одновременно с бисфосфонатами обязательно следует назначать кальций 500–1000 мг/сут (с пищей или дополнительно) и витамин D не менее 800 МЕ/сут.

Противопоказания к приему бисфосфонатов: активные язвенные поражения пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, а также почечная недостаточность со снижением клиренса креатинина менее 30 мл/мин. При применении бисфосфонатов для внутривенного введения (чаще при введении золедроновой кислоты, чем ибадроната) возможна так называемая реакция острой фазы в виде гриппоподобного синдрома, которая проходит бесследно в течение 2–5 дней и значительно реже возникает при повторном введении препарата.

Деносумаб. Препарат представляет собой человеческое моноклональное антитело (иммуноглобулин G субкласс 2 — IgG₂) с высокой аффинностью к человеческому лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа-бета (RANKL), нейтрализующее активность человеческого RANKL подобно эндогенному остеопротегерину. Блокируя RANKL, деносумаб подавляет формирование, функционирование и выживаемость остеокластов, таким образом снижая резорбцию кости и увеличивая массу трабекулярных и кортикальных костей.

Препарат зарегистрирован в России и применяется в лечении постменопаузального остеопороза и остеопороза, индуцированного гормонотерапией рака молочной и предстательной железы.

При остеопорозе деносумаб (пролиа) назначается в дозе 60 мг подкожно 1 раз в 6 мес. Проспективные исследования доказали эффективность применения препарата в течение 8 лет.

Продолжавшееся 36 мес. рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование «Оценка уменьшения риска переломов у пациентов с остеопорозом при применении деносумаба один раз в шесть месяцев»/*Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM)* (2009) показало, что у женщин с постменопаузальным остеопорозом деносумаб в сравнении с плацебо достоверно повышал минеральную плотность кости и снижал риск возникновения новых переломов, как позвонков (за 3 года на 68%), так и внепозвоночных переломов (на 20%), в том числе и переломов проксимального отдела бедренной кости (на 40%). Прекращение приема деносумаба приводило к регрессу полученных изменений и снижению минеральной плотности кости, и через 18–24 мес. после прекращения лечения данные о состоянии костей соответствовали таковым до начала приема препарата, что свидетельствует о полной обратимости его действия.

Важным аспектом терапии остеопороза считаются ее ограничения среди пациентов со сниженной почечной функцией. Эта категория пациентов составляет группу риска по развитию остеопороза — и деносумаб пока считается единственным препаратом, не имеющим противопоказание — снижение фильтрационной функции почек. Среди нежелательных явлений на фоне терапии деносумабом в плацебо-контролируемых исследованиях несколько чаще, чем в группе плацебо отмечены воспаления подкожной клетчатки и экземы, также возможна гипокальциемия при недостаточном возмещении витамина D и кальция.

2. Медикаменты, преимущественно усиливающие костеобразование. Как было сказано ранее, к этой группе относятся анаболические стероиды, андрогены, паратиреоидный и соматотропный гормоны. Рассмотрим предпоследний препарат из этой группы.

Паратиреоидный гормон. Механизм действия — стимуляция костеобразования за счет усиления превращения преостеобластов в остеобласты, усиления функции остеобластов, удлинение перио-

да их жизни при интермиттирующем применении малых доз паратиреоидного гормона.

Для лечения остеопороза постменопаузального, остеопороза у мужчин (возрастного и вследствие гипогонадизма), а также глюкокортикоидного как у женщин, так и у мужчин в России зарегистрирован 1-34-паратгормон — терипаратид (Форстео). Костноанаболический эффект терипаратида влияет на усиление периостального костеобразования, повышая объем губчатой кости, плотность трабекулярных связей, а также толщину кортикального слоя, что приводит к увеличению минеральной плотности костной ткани и повышению прочности кости в целом. Паратиреоидный гормон — это единственный препарат из группы стимуляторов остеогенеза, для которого продемонстрировано достоверное снижение переломов позвоночника (на 84% за 18 мес.) и внепозвоночных переломов (на 53% за 18 мес.), а также повышение за 2 года лечения минеральной плотности кости на 10–13%.

Терипаратид назначают в виде однократных ежедневных подкожных инъекций (шприц-ручка) по 20 мкг (автоматический дозатор). Длительность лечения — до 2 лет. Препарат применяют однократным курсом 18–24 мес. 1 раз за все время лечения остеопороза. Особенно он показан при тяжелом остеопорозе с предшествующими переломами, при неэффективности других препаратов. После окончания курса лечения Форстео наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани, которое возможно остановить последующей антирезорбтивной терапией. При этом вне зависимости от того, была назначена антирезорбтивная терапия или нет, отмечается сохранение относительного снижения риска вертебральных и невертебральных переломов у пациентов, получавших терипаратид.

Противопоказания: предшествующая гиперкальциемия, тяжелая почечная недостаточность, активная почечнокаменная болезнь, остеомалация, болезнь Педжета, костные опухоли, метастазы в кости, необъяснимое стойкое повышение в крови щелочной фосфатазы.

3. Препараты, оказывающие многоплановое действие на костную ткань и на оба процесса костного ремоделирования. В эту группу включены стронция ранелат, соли кальция и нативный витамин D, активные метаболиты витамина D и их аналоги.

Стронция ранелат (п р о т е л о с, б и в а л о с). Стронция ранелат — препарат, для которого в экспериментальных исследованиях доказано разнонаправленное действие на костное ремоделирование: стимуляция костеобразования и подавление резорбции костной ткани, что не получило убедительных подтверждений в клинической практике. В больших проспективных исследованиях SOTI (1649 пациенток в постменопаузе) и TROPOS (5091 пациентка) (2005) длительностью 5 лет доказано достоверное снижение частоты возникновения новых переломов тел позвонков на 59% через год лечения, на 32% через 3 года и на 31% через 5 лет, периферических переломов на 41, 31 и 26% соответственно. С 2006 г. препарат был включен в клинические рекомендации ряда европейских стран и России как препарат для лечения остеопороза с доказанной эффективностью. Однако в 2013 г. Европейским медицинским агентством рекомендовано ограничение применения стронция ранелата: только у пациентов с тяжелым остеопорозом при неэффективности или непереносимости другой терапии при отсутствии плохо контролируемой гипертонии, инфаркта миокарда или инсульта в анамнезе или при отсутствии существенных рисков этих заболеваний.

Противопоказания: склонность к тромбозам и тромбоэмболиям, иммобилизация более 3 мес., возраст старше 80 лет. Эти ограничения во многом обусловлены нежелательными явлениями, полученными в ходе объединенного анализа рандомизированных контролируемых исследований и постмаркетинговыми исследованиями. Таким образом, препарат отнесен к 2-й линии терапии остеопороза.

Соли кальция и нативный витамин D. В существующих клинических рекомендациях утверждается, что адекватное потребление кальция и витамина D является важной составной частью лечения и профилактики остеопороза. Адекватное потребление кальция с пищей способствует поддержанию достаточной плотности костной ткани. Низкая абсорбция кальция в кишечнике и снижение его потребления с возрастом ассоциируются с повышением риска переломов.

Для минимизации побочных эффектов, улучшения всасывания препараты кальция следует принимать во время или после еды. Самые распространенные побочные эффекты: метеоризм и запор (чаще проявляются при приеме карбоната и реже при назначении цитрата).

Гиперкальциемия встречается при приеме кальция более 3 г/сут. При нормальной почечной функции потребления кальция в дозе до 2500 мг не способствует гиперкальциемии и камнеобразованию.

Противопоказания для применения препаратов кальция: гиперкальциурия (выделение кальция с мочой более 400 мг/сут), которая не контролируется тиазидами.

Большинству женщин добавки кальция и витамина D могут безопасно назначаться на неопределенный срок.

Чтобы обеспечить суточную потребность в кальции, взрослому человеку необходимо потреблять не менее 3 порций молочных продуктов в день. К примеру, одной порцией считается 100 г творога, 200 мл молока или кисломолочных продуктов, 125 г йогурта и 30 г сыра. Жирность молочных продуктов не влияет на содержание в них кальция. Также источником кальция в пище является обычная столовая вода, суточное потребление кальция из которой может давать 370 мг кальция в сутки. Однако большинство лиц, особенно горожан, по данным многих исследований, потребляют с пищей не более 700 мг кальция. Использование кальция в таблетках (500 мг и более) имеет те же эффекты, что и использование пищевых источников кальция. Поэтому для профилактики и лечения остеопороза (вместе с базисными препаратами) пациенты нуждаются в приеме солей кальция. По данным большинства современных клинических рекомендаций, суточное потребление кальция должно быть не менее 1200 мг.

Витамин D необходим для достаточной абсорбции кальция и нормального костного метаболизма. Со старением снижается уровень 1,25 гидроксивитамина D, ослабевает функция почек, уменьшается время пребывания на солнце, уменьшается способность кожи синтезировать витамин D. Недостаток витамина D может привести к вторичному гиперпаратиреозу, который в свою очередь приводит к усилению костного обмена.

Данные российских и зарубежных исследований продемонстрировали широкую распространенность дефицита витамина D среди пожилых жителей.

При отсутствии гиперкальциемии кальция карбонат в суточной дозе 500–1000 мг и витамин D в дозе 800 МЕ должны использоваться при лечении остеопороза со всеми препаратами для патогенетического лечения остеопороза (табл. 14.3).

Количество элементарного кальция в его солях

Соль кальция (1 г)	Элементарный кальций, мг
Карбонат кальция	400
Трифосфат кальция	399
Цитрат кальция	211
Глюконат кальция	89

Из солей кальция наиболее предпочтителен прием карбоната или цитрата кальция. Прием глюконата кальция в качестве донатора кальция не рекомендуется, так как в 1 г соли содержится всего 89 мг элементарного кальция.

Существует множество препаратов с содержанием в таблетке до 500 мг кальция и 200–400 МЕ витамина D₃, таких как кальций D₃ никомед форте, витрум кальций D₃, остеомег, кальцеин адванс, кальций компливит D₃ и др. В недавно опубликованных работах [Sunyecz J.A., 2008] о перенасыщении транспортных механизмов всасывания кальция при превышении дробной дозы 600 мг применение препаратов с содержанием в таблетке 600 мг кальция является предпочтительным для достижения суточной усваиваемой дозы 1200 мг согласно рекомендациям ВОЗ по профилактике и лечению остеопороза. В этом случае препаратом выбора может быть Натекаль D₃ с оптимальным содержанием карбоната кальция 1500 мг/таб., что эквивалентно 600 мг Ca²⁺ и витамина D₃ 400 МЕ/таб. Вследствие выраженной дисперсии и более длительного контакта со слюной микрокристаллические таблетки для рассасывания Натекаль D₃ эффективней способствуют насыщению слюны кальцием с витамином D₃, что отражается в лучшей биодоступности по сравнению с жевательными таблетками при всасывании кальция из ЖКТ.

Выбор конкретного препарата, как правило, основывается на предпочитаемой форме препарата пациентом. Существует мнение, что одни соли кальция усваиваются лучше, чем другие, но нельзя его назвать полностью верным. Действительно, для отделения кальция от карбоната требуется присутствие соляной кислоты, и максимальное всасывание осуществляется при приеме с основными приемами пищи, когда происходит секреция желудочного

**Интерпретация концентраций 25(ОН)D в соответствии
с клиническими рекомендациями Российской ассоциации
эндокринологов (РАЭ) 2015 г.**

Классификация	Уровни 25(ОН)D в крови, нг/мл (нмоль/л)	Клинические проявления
Выраженный дефицит витамина D	< 10 нг/мл (< 25 нмоль/л)	Повышенный риск рахита, остеомалации, вторичного гиперпаратиреоза, миопатии, падений и переломов
Дефицит витамина D	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	Повышенный риск потери костной ткани, вторичного гиперпаратиреоза, падений и переломов
Недостаточность витамина D	21–30 нг/мл (51–75 нмоль/л)	Низкий риск потери костной ткани и вторичного гиперпаратиреоза, нейтральный эффект на падения и переломы
Адекватные уровни витамина D	> 30 нг/мл (> 75 нмоль/л)	Оптимальное подавление паратиреоидного гормона и потери костной ткани, снижение падений и переломов на 20%
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	> 150 нг/мл (> 375 нмоль/л)	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, кальцифилаксия

сока с большим содержанием соляной кислоты, тогда как прием натощак может снизить всасывание кальция на 30–40%.

Препараты нативного (природного) витамина D. Холекальциферол (витамин D₃) и эргокальциферол (витамин D₂) применяются совместно с препаратами кальция для профилактики остеопороза и в комплексной терапии остеопороза с другими антиостеопоротическими средствами. Часто у пациентов с остеопорозом недостаточно профилактических 800 МЕ витамина D ввиду высокой распространенности гиповитаминоза и дефицита витамина D. В этих случаях дополнительно назначают витамин D.

В настоящее время возможно оптимально измерить до начала лечения уровень 25(ОН)D в крови, восполнить его дефицит, после чего начинать патогенетическое лечение остеопороза (табл. 14.4).

Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D

№	Схема	Препарат
<i>Коррекция дефицита витамина D (при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл)</i>		
1	50 000 МЕ еженедельно в течение 8 нед. внутрь	Вигантол: 100 капель в неделю <i>или</i> по 50 капель 2 р/нед. Аквадетрим: 100 капель в неделю <i>или</i> по 50 капель 2 р/нед.
2	200 000 МЕ ежемесячно в течение 2 мес. внутрь	Вигантол: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 р/мес. — 2 мес.
3	150 000 МЕ ежемесячно в течение 3 мес. внутрь	Аквадетрим: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 р/мес. — 3 мес.
4	7000 МЕ/день — 8 нед. внутрь	Вигантол/аквадетрим: 14 капель в день — 8 нед.
<i>Коррекция недостатка витамина D (при уровне 25(OH)D 21–30 нг/мл)</i>		
1	50 000 МЕ еженедельно в течение 4 нед. внутрь	Вигантол: 100 капель в неделю <i>или</i> по 50 капель 2 р/нед. Аквадетрим: 100 капель в неделю <i>или</i> по 50 капель 2 р/нед.
2	200 000 МЕ однократно внутрь	Вигантол: 10 мл (1 флакон) внутрь
3	150 000 МЕ однократно внутрь	Аквадетрим: 10 мл (1 флакон) внутрь
4	7000 МЕ/день — 4 нед. внутрь	Вигантол/аквадетрим: 14 капель в день — 4 нед.
<i>Поддержание уровней витамина D > 30 нг/мл</i>		
1	1500–2000 МЕ ежедневно внутрь	Вигантол/аквадетрим 3–4 капли в сутки
2	6000–14 000 МЕ однократно в неделю внутрь	15–30 капель однократно в неделю

В табл. 14.5 представлены схемы коррекции дефицита и гиповитаминоза D.

Активные метаболиты витамина D и их аналоги (кальцитриол и альфакальцидол). В соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями по остеопорозу и клиническими рекомендациями по диагностике, профилактике и лечению дефицита витамина D (РАЭ, 2015) альфакальцидол показан при первичном остеопорозе у лиц старше 65 лет в следующих случаях (табл. 14.6).

При лечении необходим контроль уровня кальция в крови через 2, 6 и 8 нед. лечения, затем 1 р/3 мес.

**Показания к применению активных метаболитов витамина D
и их аналогов**

Абсолютные	Относительные
1. Терминальная хроническая почечная недостаточность 2. Гипопаратиреоз 3. Псевдогипопаратиреоз 4. Выраженная гипокальциемия	1. Хроническая болезнь почек с СКФ < 60 мл/мин 2. Возраст старше 65 лет 3. Высокий риск падений у пожилых пациентов 4. Прием препаратов, нарушающих метаболизм витамина D 5. В комбинированной терапии остеопороза, если предшествующее лечение антирезорбтивным препаратом в сочетании с нативными формами витамина D не было достаточно эффективным

Альфакальцидол (Альфа Д₃ Тева, этальфа, оксидевит) применяется внутрь по 0,5–1 мкг 1 р/сут длительно *или* кальцитриол (рокалтрол, остеотриол) внутрь по 0,25 мкг 2 р/сут длительно.

Оценка эффективности лечения остеопороза. Очень важной представляется проблема оценки эффективности лечения остеопороза. В 2012 г. рабочая группа Международного фонда остеопороза предложила следующие критерии неэффективности лечения остеопороза.

1. Во время лечения произошло 2 и более перелома.
2. Серия измерений КМ не показала их подавления на антирезорбтивной (более чем на 25%) или стимуляции на анаболической терапии.
3. Продолжение снижения минеральной плотности кости (более чем на 5% для позвонков и 4% для бедра).
4. Нет изменения маркеров (более чем на 25%) и продолжается снижение минеральной плотности кости.

Необходима дополнительная оценка падений, комплаентности. Эксперты советуют соблюдать *три основных правила при выборе или смене лечения остеопороза:*

- антирезорбтивный препарат должен быть изменен на более эффективный;
- препарат с приемом *per os* следует заменить на инъекционный;
- сильные антирезорбенты следует заменять на анаболические агенты.

Рекомендации по профилактике и лечению остеопороза

МПК (Т-критерий, в ед. SD)	Диагноз	Риск переломов	Рекомендации
+2 до -1,0	Норма	Низкий	Диета, упражнения, Са+ и Вит. D ₃ (> 60 лет + факторы риска)
-1 до -2,5	Остеопения	Умеренный	Препараты Са+ и вит. D ₃ , МГТ, СМЭР, БФ (половинные дозы) + + Са ²⁺ и вит. D ₃
< -2,5	Остеопороз	Высокий	БФ, СМЭР, деносуаб + Са ²⁺ и вит. D ₃
< -2,5 + переломы	Тяжелая форма остеопороза	Очень высокий	БФ, ДМ, ПТГ, СР + Са+ и вит. D ₃

Примечание: МПК — минеральная плотность кости; МГТ — менопаузальная гормональная терапия (эстроген-гестагенные препараты для заместительной гормональной терапии); СМЭР — селективные модуляторы эстрогенных рецепторов; БФ — бисфосфонаты, ДМ — деносуаб; ПТГ — паратиреоидный гормон, СР — стронция ранелат.

Профилактика. В опубликованных клинических рекомендациях утверждается, что первичная профилактика остеопороза направлена на предупреждение развития остеопороза и ассоциирующихся с ним переломов. Первичная профилактика должна проводиться среди лиц, имеющих факторы риска остеопороза. Мероприятия первичной профилактики включают в себя коррекцию массы тела, отказ от курения, ограничение употребления алкоголя, активный образ жизни и выполнение физических упражнений, достаточное употребление кальция с пищей либо в виде фармакологических препаратов в сочетании с витамином D, применение заместительной гормональной терапии.

Для вторичного остеопороза важнейшей мерой профилактики считаются излечение или максимальная компенсация основного заболевания, либо отмена (коррекция доз до оптимально-минимальных) ятрогенных в отношении остеопороза медикаментов.

В табл. 14.7 суммированы вышеизложенные положения по фармакологической профилактике и лечению остеопороза.

Литература

Белая Ж.Е., Драгунова Н.В., Рожинская Л.Я. и др. Низкотравматичные переломы у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Предикторы и факторы риска, влияние на качество жизни // Остеопороз и остеопатии. — 2013. — № 1. — С. 7–13.

Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Анаболическая терапия остеопороза. Терапевтические препараты: эффективность, безопасность и область применения // Остеопороз и остеопатии. — 2013. — № 2. — С. 32–40.

Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза // Доктор Ру. — 2010. — Т. 58. — № 7. — С. 29–38.

Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза — применение моноклональных человеческих антител к RANKL (Деносумаб) // Остеопороз и Остеопатии. — 2011. — № 2. — С. 19–22.

Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу: Диагностика, профилактика и лечение / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.; Ярославль: Литера, 2015.

Меньшикова Л.В., Храмцова Н.А., Ершова О.Б. и др. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования) // Остеопороз и остеопатии. — 2002. — № 1. — С. 8–11.

Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. — М.: Бином, 2003.

Сагаловски С. Остеопороз: клеточно-молекулярные механизмы развития и мишени для поиска новых средств лечения заболевания // Остеопороз и остеопатии. — 2012. — № 1. — С. 15–22.

Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Результаты применения золедроновой кислоты в лечении остеопороза // Остеопороз и остеопатии. — 2008. — № 2. — С. 25–28.

Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R. et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial // J.A.M.A. — 2004. — V. 14. — P. 1704–1712.

Bonaiuti D., Shea B., Iovine R. et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women // Cochrane Database of Systematic Reviews and the Cochrane Musculoskeletal Injuries Group trials register. — 2002. Update 27.02.2002.

Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // C.M.A.J. — 2002. — V. 167 (Suppl. 10). — P. S1–S34.

Bruyere O., Collette J., Delmas P. et al. Interest of biochemical markers of bone turnover for long-term prediction of new vertebral fracture in postmenopausal osteoporotic women // *Maturitas*. — 2003. — V. 44 (4). — P. 259–265.

Chapuy M.C., Arlot M.E., Delmas P.D. Meunier P.J. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women // *B.M.J.* — 1994. — V. 308. — P. 1081–1082.

Chesnut C.H., Saag A., Christiansen C. et al. Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture risk in postmenopausal osteoporosis // *J. Bone Mineral. Research*. 2004. — V. 19. — P. 1241–1249.

Cranney A.G., Wells A., Willan L. et al. The osteoporosis methodology group and the osteoporosis research advisory group. Meta-Analysis of Alendronate for the treatment of postmenopausal women: Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women // *Endocrine Rev.* — 2002. — V. 23 (4). — P. 508–516.

Cummings S.R., Martin J.S., McClung M.R. et al. FREEDOM Trial: Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis // *New Engl. J. Med.* — 2009. — V. 361. — P. 756–765.

Diez-Perez A., Adachi J.D., Agnusdei D. et al. IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis // *Osteoporos Int.* — 2012. — V. 23 (12). — P. 2769–2774.

European Medicines Agency Press Office. EMEA recommends changes in the product Information for Protelos/Osseor due to the risk of severe hypersensitivity reactions // EMEA. — 2007. — P. 417–458.

Fahrleitner-Pammer A. et al. Fracture rate and back pain during and after discontinuation of teriparatide: 36-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS) // *Osteoporos Int.* — 2011. — V. 22 (10). — P. 2709–2719.

Genant H.K., Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research // *Osteoporosis Int.* — 2003. — V. 14 (3). — P. 43–55.

Jakob F., Oertel H., Langdahl B. et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pre-treated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study // *Eur. J. Endocrinol.* — 2012. — V. 166. — P. 87–97.

Kanis J.A., Johnell O., Black D.M. et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial // *Bone*. — 2003. — V. 33 (3). — P. 293–300.

Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporosis Int.* — 2013. — V. 24. — P. 23–57.

Kleerekoper M., Greenspan S.L., Lewiecki E.M. et al. Assessing the Effects of Teriparatide Treatment on Bone Mineral Density, Bone Microarchitecture, and Bone Strength // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 2014. — V. 96 (11). — P. e90.

Lekamwasam S., Adachi J.D., Agnusdei D. et al. Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Osteoporosis Int.* — 2012. — V. 23. — P. 2257–2276.

Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R. et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis // *Engl. J. Med.* — 2001. — V. 35. — P. 1434–1441.

NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy // *J.A.M.A.* — 2001. — V. 285. — P. 785–795.

Orwoll E.S., Scheele W.H., Paul S. et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis // *J. Bone Mineral. Research.* — 2003. — V. 18 — P. 9–17.

Osteoporosis: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists // *ACOG Practice Bulletin № 50.* — 2004. — V. 103 (1). — P. 203–216.

Prevrhal S., Krege J.H., Chen P. et al. Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2009. — V. 25 (4). — P. 921–928.

Reginster J.Y., Minne H.W., Sorensen O.H. et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis // *Osteoporosis Int.* — 2000. — V. 11. — P. 83–91.

Reginster J.Y., Seeman E., De Vernejoul M.C. et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — V. 90. — P. 2816–2822.

Sunyecz J.A. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis // *Ther. Clin. Risk Manag.* — 2008. — V. 4 (4). — P. 827–836.

Tsai J.N., Uihlein A.V., Lee H. et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial // *Lancet.* — 2013. — V. 382 (9886). — P. 50–56.

Watts N.B., Bilezikian J.P., Camacho P.M. et al. American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis // *Endocr. Pract.* — 2010. — V. 16 (3). — P. 1–37.

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *J. Amer. Med. Assoc.* — 2002. — V. 288. — P. 321–323.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

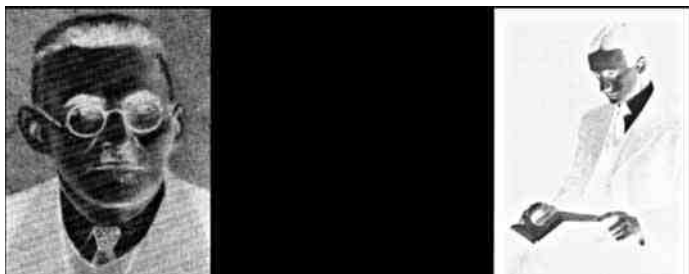
А.С. Аметов, Н.А. Черникова, А.В. Зыкова, И.О. Курочкина

15.1. Этиология и патогенез гиперкортицизма. Классификация

Гиперкортицизм включает в себя разнообразные состояния с появлением множества специфических симптомов вследствие длительного хронического воздействия на организм избыточного количества гормонов коры надпочечников (в первую очередь глюкокортикоидов) независимо от причины, в результате которой уровень этих гормонов в крови повышается.

Этиология и патогенез гиперкортицизма. Выделяют первичный гиперкортицизм, обусловленный поражением коры надпочечников, и вторичный гиперкортицизм, связанный с нарушением функции гипоталамо-гипофизарной системы.

Заболеваемость населения составляет 2–3 новых случая на 1 млн человек в год с регистрацией порядка 290–435 новых случаев в год. Чаще всего гиперкортицизм развивается в возрасте 20–45 лет [Клинич. эндокринология, под. ред. А.С. Ефимова, 2007]. Понятие *эндогенный гиперкортицизм* объединяет несколько патологий: болезнь Иценко—Кушинга, эктопированный АКТГ-синдром, синдром Иценко—Кушинга. В России наблюдается 5677 пациентов с эндогенным гиперкортицизмом [Клинич. эндокринология, под. ред. Н.Т. Старковой, 2007]. Женщины болеют в 5 раз чаще мужчин.



Николай Михайлович
Иценко (1889–1954) —
советский невролог

Харви Уильямс Кушинг
(1869-1939) — американский
нейрохирург

История. Болезнь и синдром Иценко—Кушинга названы в честь ученых, независимо друг от друга в разные годы описавших их.

Первооткрывателем был советский невролог Николай Михайлович Иценко, который в 1924 г. сообщил о двух пациентах с поражением межзачаточной-гипофизарной области, известным теперь как болезнь Иценко—Кушинга. Он же предположил, что причина заболевания кроется в изменениях гипоталамуса (участка мозга, отвечающего за взаимодействие нервной и эндокринной систем). Свою работу «Tumor hypophysis с полигландулярным симптомокомплексом, в связи с обозрением вопроса о центральной иннервации вегетативных функций» Николай Михайлович напечатал в издании «Юго-Восточный вестник здравоохранения». В ней описан случай опухоли головного мозга с обширной вегетативной и эндокринной симптоматикой, которая представляет собой совокупность отдельных синдромов: адипозно-генитального ожирения, гипотиреоза, надпочечникового гирсутизма, панастении, «высокой рефлекторной возбудимости всех анализаторов», а также своеобразно проявляющихся «эпилептоидных припадков». Ученый уделял особое внимание тому, чтобы объяснить эти изменения не только патологией гипофиза, но и повреждением гипоталамуса, поскольку именно в нем присутствуют центры всех видов обмена. Отсюда берут начало эндокринное ожирение, несахарный диабет, половые, трофические расстройства и другие нарушения желез внутренней секреции. Николай Михайлович в этой работе впервые обосновал мысль, что эта «сложная запутанная картина нарушения обмена

веществ» не может быть обусловлена только патологией гипофиза, а является результатом «участия центра вегетации» — гипоталамуса. Здесь находится и причина своеобразных эпилептоидных припадков, входящих в комплекс вегетативных нарушений.

Всего через 8 лет в 1932 г. американский хирург Харви Кушинг изучал клинический синдром с таким же набором симптомов, какие описывал советский невролог. Кушинг его назвал «гипофизарный базофилизм» [Клинич. эндокринолог., под. ред. Н.Т. Старковой, 2007; Cushing H.W., 1932; Cushing Dr.D., 1939].

С течением времени болезнь приобрела официальное определение.

Гиперкортицизм — это тяжелое многосимптомное заболевание гипоталамо-гипофизарного генеза, протекающее с клинической картиной гиперкортицизма, обусловленное наличием опухоли гипофиза (в 85% случаев) или гиперплазии гипофиза, характеризующееся повышенной секрецией АКТГ и увеличением продукции кортизола корой надпочечников.

Классификация. Различают четыре главные причины избыточной выработки глюкокортикоидов различного происхождения.

1. Экзогенный синдром Кушинга (экзогенные глюкокортикоиды). Данное состояние возникает со временем у больных, которые получали глюкокортикоиды по поводу воспалительных или аутоиммунных заболеваний (в том числе бронхиальной астмы, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, заболеваний кожи и т.д.).

2. Гипофизарный синдром Кушинга (болезнь Иценко—Кушинга). Данная патология наблюдается при аденомах гипофиза, которые секретируют избыток АКТГ.

3. Эктопическая продукция АКТГ. Существует два варианта подобной продукции АКТГ. Первый вариант — злокачественные опухоли, чаще находящиеся в легких. При этом у больных отмечаются явные признаки опухолевого процесса с метастазами: потеря массы тела, гипертензия, гипокалиемия и гиперпигментация. Вторая вариация ectopической продукции АКТГ обусловлена медленно растущими опухолями, обозначаемыми как карциноиды. У больных с такими опухолями наблюдаются такие же клинические проявления и биохимические сдвиги, как и у пациентов с гипофизарной болезнью Иценко—Кушинга. Из чего можно сделать вывод,

что дифференциальная диагностика этих заболеваний у пациентов будет весьма затруднена.

4. Надпочечниковый синдром Кушинга (синдром Иценко—Кушинга). Известно, что доброкачественные и злокачественные опухоли надпочечников продуцируют избыток глюкокортикоидов, что приводит к проявлению клинической картины, идентичной симптомам синдрома Иценко—Кушинга. Доброкачественные аденомы надпочечников весьма схожи с обсуждаемым синдромом, однако гирсутизм отсутствует, поскольку опухоль секретирует только кортизол, а не андрогены. Злокачественные карциномы надпочечников с проявлениями в виде синдрома Кушинга обычно представляют собой обширные опухоли в брюшной полости. Прогноз в таких случаях неблагоприятный.

Кроме основных причин, также необходимо учитывать и более редкие:

- функциональный гиперкортицизм (псевдоКушинг);
- синдром Иценко—Кушинга с циклическим течением;
- неизвестный источник продукции АКТГ;
- «немая» кортикотропинома.

Э н д о г е н н ы й г и п е р к о р т и ц и з м можно дифференцировать в зависимости от уровня АКТГ. Выделяют **АКТГ-зависимый и АКТГ-независимый варианты**.

К АКТГ-зависимому синдрому Кушинга относят уже описанные ранее состояния:

- болезнь Иценко—Кушинга (гипофизарный синдром Кушинга). Данный вид эндогенного гиперкортицизма составляет 68–70% от всех новых случаев и в большинстве своем приводит к гиперплазии коры надпочечников;
- эктопированную опухоль, продуцирующую АКТГ (овсяноклеточный рак легкого, карциноид бронхов, тимуса, поджелудочной железы) — 10–15% всех новых случаев;
- эктопическую продукцию кортиколиберина — менее 1%.

К АКТГ-независимому синдрому Кушинга относят:

- аденому надпочечника — составляет 10% от общего количества;
- аденокарциному надпочечника— 5% всех новых случаев;
- микронодулярную надпочечниковую гиперплазию (одностороннюю либо двустороннюю), спорадическую в рамках проявления синдрома Карра (сочетание с лентигиномом, миксомами

- сердца и кожи, крупноклеточной сертолиоидной, а также рядом других неоплазий) — встречается редко;
- макронодулярную надпочечниковую гиперплазию (АИМАН) — менее 2%;
 - первичную пигментную нодулярную болезнь надпочечников (PNAD) — менее 2%;
 - узелковую гиперплазию в рамках синдрома Мак-Кьюна—Олбрайта — встречается редко.

Гормонально-активные опухоли. Одной из причин первичного гиперкортицизма являются *гормонально-активные опухоли*, которые в зависимости от вырабатываемого ими гормона и получили свои названия.

Альдостерома — опухоль коры надпочечника, продуцирующая альдостерон. Вызывает первичный альдостеронизм (синдром Конна).

Глюкоостерома — опухоль коры надпочечника, выделяющая в основном глюкокортикоиды. Клинически проявляется главным образом обменными нарушениями (синдром Иценко—Кушинга).

Андростерома — опухоль коры надпочечника, продуцирующая преимущественно андрогены. Приводит к развитию вирильного синдрома.

Кортикоэстрома — опухоль коры надпочечника, выделяющая эстрогены (женские половые гормоны). Вызывает гинекомастию и феминизацию у мужчин.

Смешанные опухоли (глюкоандростерома, глюкоальдостерома и др.). Опухоли этого типа выделяют несколько видов стероидных гормонов, различных по воздействию на организм. Название смешанной опухоли связано с клиническими проявлениями. Например, глюкоандростерома продуцирует глюкокортикоиды и андрогены. Клинически опухоль характеризуется наличием как вирильного синдрома, так и синдрома Кушинга.

Каждая из указанных в классификации форм опухоли может быть доброкачественной или злокачественной. Классификация полностью сохраняет свое значение и при эктопированных опухолях, развивающихся из аберрированной ткани коры надпочечника.

Поражение различных органов и систем на фоне избытка глюкокортикоидов (рис. 15.1).

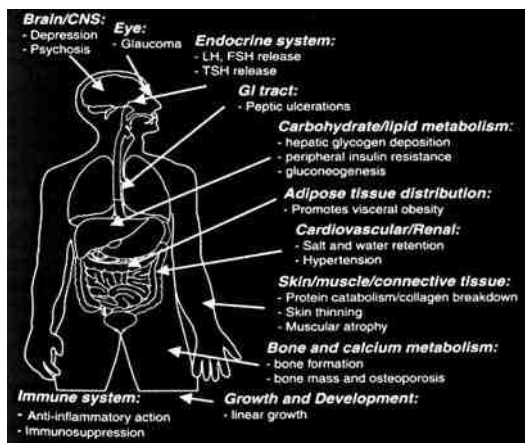


Рис. 15.1. Влияние избытка глюкокортикоидов на организм человека

1. Сердечно-сосудистая и мочевыделительная системы:

- поражение почечных канальцев, повышение диастолического АД;
- повышенная активация ренина в почках;
- гиперстимуляция синтеза ангиотензина в печени;
- задержка воды и натрия, как следствие избыточная потеря калия;
- повышение сосудистого тонуса и изменение сосудистой реактивности.

Артериальная гипертония и возможные отеки чаще всего обусловлены активацией кортизолом минералокортикоидных рецепторов, что в свою очередь ведет к задержке натрия и воды.

2. Нервно-психическая и гипоталамо-гипофизарная системы:

- вегетативная дистония;
- подавление секреции гонадотропных гормонов, тиреотропного и гормона роста;
- атрофия головного мозга;
- депрессия, психоз, эйфория, апатия.

3. Белковый, углеводный, жировой обмен:

- усиленный катаболизм белков, распад коллагеновых волокон;
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, повышенное накопление гликогена в печени, гипергликокемия, проявля-

ющиеся сахарным диабетом 2-го типа или нарушенной толерантностью к глюкозе.

- усиленный липолиз, висцеральное ожирение, гиперхолестеринемия и триглицеридемия, снижение содержания ЛПНП.

4. Опорно-двигательная система:

- подавление костеобразования, усиление костной резорбции, уменьшение содержания коллагена и мукополисахаридов, проявляющиеся стероидным остеопорозом с тяжелыми переломами;
- избыточное выведение кальция с мочой, торможение процессов гидроксирования кальциферола, снижение концентрации активных метаболитов витамина D в крови;
- снижение абсорбции кальция в кишечнике, подавление продукции остеокальцина.

5. Иммунная система и система крови:

- нейтрофилез, снижение лимфоцитов, тромбоцитоз; эритроцитоз;
- подавление иммунной системы.

15.2. Клиническая картина эндогенного гиперкортицизма

15.2.1. Синдром и болезнь Иценко—Кушинга

К основным проявлениям синдрома Иценко—Кушинга относятся следующие.

Диспластическое ожирение (наблюдается у 86% больных). Это самый ранний признак гиперкортицизма. Причем ожирение является центральным (кушингоидным), возникающим в результате специфического влияния гормонов коры надпочечников на жировую ткань. Масса тела при этом увеличивается вследствие накопления висцерального жира в области плечевого пояса, надключичных пространств, над шейными позвонками («климактерический горбик») и на животе при сравнительно тонких конечностях (рис. 15.2).

Артериальная гипертензия, преимущественно диастолическая (встречается у 68% пациентов). Сопровождается изменениями электролитного соотношения, миокардиодистрофией, нарушением сердечного ритма, отеками нижних конечностей. При тяже-

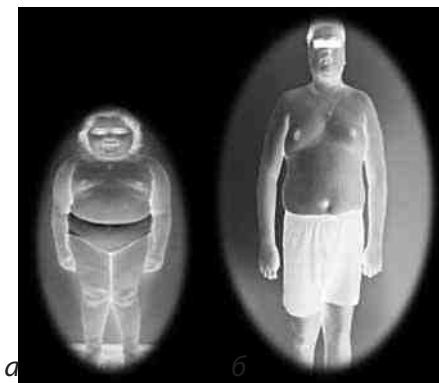


Рис. 15.2. Примеры диспластического ожирения у ребенка (а) и у взрослого (б)

лом течения заболевания — недостаточностью кровообращения, тромбоэмболиями и цереброваскулярными нарушениями. Часто на электрокардиографии можно видеть признаки гипертрофии левого желудочка.

Нарушение углеводного обмена по типу нарушенной толерантности к глюкозе или СД 2 (встречается почти у 50% больных). Сопровождается гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Однако нет склонности к кетоацидозу, и, как правило, такой сахарный диабет имеет благоприятное течение. Обычно для компенсации углеводного обмена достаточно назначить диету и пероральные сахароснижающие средства.

Матронизм лица. Характерно лунообразное лицо с багровым румянцем (встречается в 80% случаев). Лицо становится круглым, щеки приобретают багрово-цианотичный оттенок (рис. 15.3).

Стрии на животе, груди и внутренней поверхности бедер. Характеризуются красно-фиолетовым ярким цветом, ширина стрий чаще всего более 1 см (страдают 50% женщин и 72% мужчин). Могут быть «минус-ткань» — *striae distensae* (рис. 15.4).

У женщин — вирилизация. Для нее характерны гирсутизм, гипертрофия клитора, облысение висков (65%), гипертрихоз груди, также возможно развитие вторичного поликистоза яичников, бесплодия, олиго-, опсо- или аменореи (60%). В пубертатном возрасте



Рис. 15.3. Матронизм лица

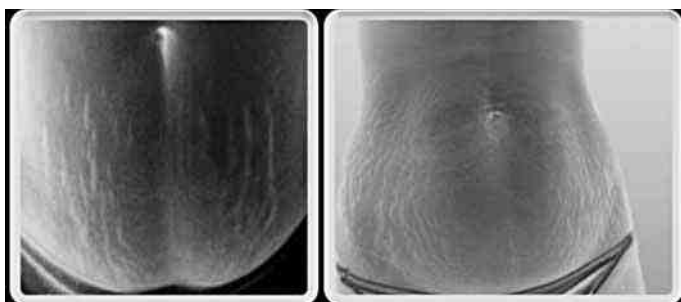


Рис. 15.4. Стрии



Рис. 15.5. Примеры вирилизации у женщин

у девочек отмечаются недоразвитие молочных желез и первичная аменорея. Эти изменения сопровождаются снижением в плазме гонадотропинов, тестостерона и эстрогенов (рис. 15.5).

У мужчин (вследствие подавления продукции тестикулярных андрогенов) — эректильная дисфункция, гинекомастия, снижение

потенции и либидо. В пубертатном возрасте у мальчиков отмечается недоразвитие яичек и полового члена.

Гипотрофия мышц конечностей и живота, атрофия мышц рук («паучьи пальцы») и ног («скошенные ягодицы»), проксимальная миопатия (45% женщин и 63% мужчин). Преимущественно возникает в поперечнополосатой мускулатуре. Также к основным проявлениям синдрома Иценко—Кушинга относят *атрофию мышц передней брюшной стенки* с увеличением живота («лягушачий живот»), приводящей к появлению грыжевых выпячиваний по белой линии.

Трофические изменения кожных покровов. Для них характерны истончение, сухость и атрофия эпидермиса с склонностью к гиперкератозу багрово-цианотичной окраски, петехии, акне, гнойничковые или грибковые поражения, образование гематом при незначительных травмах вследствие повышенной ломкости капилляров и истончения кожи (32% женщин и 21% мужчин). Также может присутствовать гиперпигментация кожи в местах наибольшего трения (в области шеи, локтевых суставов, подмышечных впадин), причиной которой служит повышенная секреция АКТГ (рис. 15.6).

Остеопороз и проявления остеопенического синдрома (31% женщин и 46% мужчин). У детей и подростков ранними симптомами гиперкортицизма являются замедление темпов роста или полная его остановка, а также задержка дифференцировки скелета, присутствует разница между паспортным и костным возрастом в 1–5 лет. Стероидный остеопороз с деминерализацией костей и подавлением синтеза белкового матрикса в любом возрасте относится к наиболее тяжелым проявлениям гиперкортицизма. Выраженность процесса зависит от степени и длительности заболевания. Частыми симптомами остеопороза служат боли в позвоночнике, нередко снижение высоты тел позвонков и спонтанные переломы ребер и позвонков (рис. 15.7).

Изменения в психике. Среди них выделяют развитие депрессии, апатии и других психологических нарушений (34% женщин и 25% мужчин);

Иммunosupрессия, проявляющаяся пониженной сопротивляемостью организма к неспецифическим и специфическим инфекциям, длительным заживлением ран. При этом угнетаются все звенья клеточного иммунитета (уменьшение числа Т- и В-лимфо-

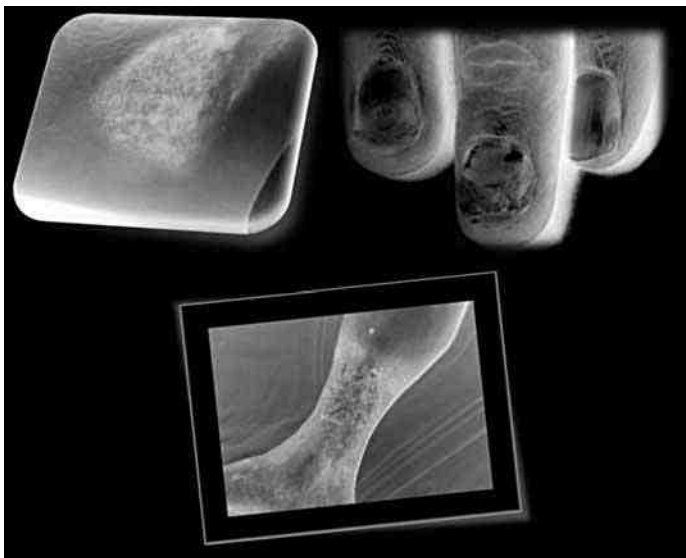


Рис. 15.6. Примеры возможных поражений кожи

цитов), снижаются как активность фагоцитов, так и гуморальный иммунитет.

Гипокалиемический алкалоз (21% женщин и 32% мужчин).

Нефролитиаз (6% женщин и 21% мужчин).

Таким образом, при выраженном спектре внешних проявлений с клинической точки зрения синдром гиперкортицизма очевиден. Основные симптомы болезни, такие как красновато-фиолетовые стрии, плетора, проксимальная миопатия, подкожные кровоизлияния без видимых травм и остеопороз (неясной этиологии), уникальны.

Ожирение, артериальная гипертензия и багровый румянец характерны для всех разновидностей синдрома Иценко—Кушинга. Вирилизация же чаще развивается при раке надпочечника, а гипокалиемический алкалоз, миопатия и гиперпигментация — при эктопической продукции АКТГ.

Нарушение зрения (хиазмальный синдром), характерное для макроаденом гипофиза с супраселлярным ростом, наблюдается очень редко, так как клинические признаки гиперкортизо-

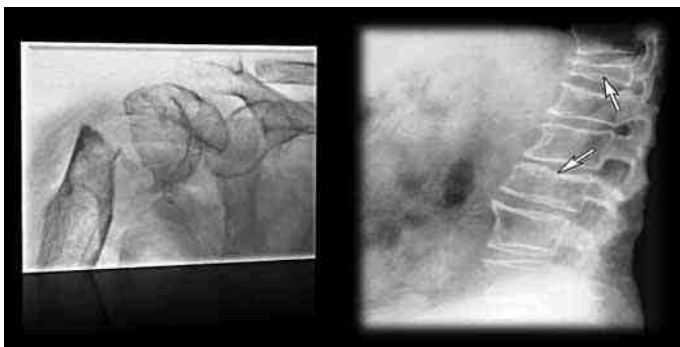


Рис. 15.7. Примеры стероидного остеопороза

лизма по скорости проявления значительно опережают глазные симптомы.

Гиперкортицизм — это прогрессирующее заболевание, при котором в дебюте не всегда можно увидеть все симптомы, но впоследствии они могут возникнуть при неадекватной диагностике и несвоевременном лечении.

Этиология и патогенез. Причина болезни Иценко—Кушинга точно не установлена. У большей части больных диагностируют аденому гипофиза, по современным представлениям, служащей причиной заболевания. В последние годы с помощью методов молекулярной биологии был уточнен патогенез аденом гипофиза, и кортикотропином в частности. Показано, что большинство из них моноклональны, о чем свидетельствует наличие одинаковых генных мутаций в клетках аденомы.

Потенциальным механизмом развития кортикотропином может быть спонтанная мутация рецепторов генов кортикотропин-релизинг-гормона или вазопрессина. В случае отсутствия явных признаков аденомы гипофиза речь может идти о поражении или дисфункции более высоких структур, например лимбической системы.

Классификация. Выделяют несколько степеней тяжести болезни Иценко—Кушинга:

- легкая форма (умеренно выраженные симптомы заболевания);
- среднетяжелая форма (выраженные симптомы в отсутствие осложнений);

- тяжелая форма (выраженные симптомы в сочетании с осложнениями, включающими сердечно-легочную недостаточность, стероидный диабет, прогрессирующую миопатию, патологические переломы, тяжелые психические расстройства).

В зависимости от быстроты развития гиперкортицизма выделяют быстро прогрессирующее (3–6 мес.) и торпидное течение заболевания (более одного года).

Клинические признаки. Клиническая картина заболевания обусловлена избыточной секрецией кортикостероидов и в первую очередь глюкокортикостероидов. Характерно поражение практически всех органов и систем с развитием присущего гиперкортицизму симптомокомплекса (см. клинические проявления синдрома Иценко—Кушинга).

Скрининг. В первую очередь эндокринологи должны обращать внимание на молодых людей с необычными для их возраста заболеваниями и состояниями. Например, пациенты с гипертензией, остеопорозом, сахарным диабетом 2-го типа, с медленным заживлением ран и центральным ожирением.

Скринингу подлежат также пациенты с множественными прогрессирующими симптомами (быстрое и неадекватное появление синяков, матронизм, проксимальная миопатия, появление стрий более 1 см). Педиатрам необходимо внимательно наблюдать за детьми с резкой прибавкой или потерей массы тела, с задержкой роста и полового созревания. Наконец, все пациенты, имеющие в анамнезе инсиденталомы надпочечников, также требуют постоянного наблюдения специалистов.

В настоящее время диагностика болезни Иценко—Кушинга по многим причинам, указанным ниже, достаточно проблематична:

- средняя продолжительность заболевания от первых симптомов до диагноза составляет 6 лет и более, что не позволяет вовремя начать лечение и приводит к развитию осложнений;
- 67% диагнозов устанавливают после смены постоянного врача или во время стационарного лечения по поводу осложнений заболевания;
- только треть диагнозов болезни Иценко—Кушинга устанавливают семейные или участковые врачи;
- диагностика болезни Иценко—Кушинга может быть весьма затруднена вследствие того факта, что гиперактивность гипо-

таламо-гипофизарно-надпочечниковой системы может быть и без болезни Иценко—Кушинга, в результате чего происходит перекрытие физиологических и патофизиологических причин гиперкортицизма.

В частности, ниже представлены состояния, ассоциированные с гиперкортицизмом при отсутствии синдрома Иценко—Кушинга:

1. С клиническими признаками синдрома Иценко—Кушинга:

- беременность;
- депрессия и другие психические расстройства;
- алкогольная зависимость;
- резистентность к глюкокортикоидам;
- патологическое ожирение;
- плохо контролируемый сахарный диабет.

2. С клиническими признаками, нехарактерными для рассматриваемого синдрома:

- физический стресс (госпитализация, операция, боль);
- недоедание, нервная анорексия;
- интенсивные физические упражнения;
- гипоталамическая аменорея;
- избыток глобулина, связывающего кортизол (повышение кортизола в сыворотке, но не в моче).

Перекрывающиеся с синдромом Иценко—Кушинга состояния и клинические признаки представлены в табл. 15.1.

Таблица 15.1

Симптомы	Признаки	Перекрывающиеся состояния
<i>Признаки, которые наилучшим образом указывают на синдром Кушинга (дискриминационные), но не имеют высокой чувствительности — большие признаки</i>		
	Легкое появление кровоизлияний	
	Лунообразное лицо	
	Проксимальная миопатия (проксимальная мышечная слабость)	



Симптомы	Признаки	Перекрывающиеся состояния
	Стрии красно-фиолетового цвета и шириной более 1 см	
<i>Признаки и симптомы синдрома Кушинга в общей популяции населения, которые считаются наиболее общими и/или менее отличительными (менее дискриминационные) — малые признаки</i>		
Депрессия	Отложение жира в области затылка («горб буйвола»)	Гипертензия
Усталость	Полное лицо	Инсиденталом надпочечников
Увеличение массы тела	Центральное ожирение	Остеопороз позвоночника
Боль в спине	Полнота в надключичной области	Синдром поликистозных яичников
Изменение аппетита	Тонкая кожа	Сахарный диабет 2-го типа
Сниженная концентрация	Периферический отек	Гипокалиемия
Снижение полового влечения	Акне	Камни в почках
Нарушение памяти (особенно кратковременной)	Гирсутизм или облысение у женщин	Необычные инфекции
Бессоница	Плохое заживление ран	
Раздражительность		
Нарушение менструального цикла		

15.3. Диагностика гиперкортицизма

Кортизол и другие глюкокортикоиды обладают разносторонними эффектами, как физиологические регуляторы. Они повышают продукцию глюкозы, подавляют синтез белков и повышают их распад, стимулируют липолиз и влияют на иммунологические и воспалительные процессы. Глюкокортикоиды способствуют поддержанию АД и в значительной степени обуславливают реакцию организма на стресс.

Продукцию кортизола надпочечниками стимулирует АКТГ. Секреция АКТГ в свою очередь зависит от вырабатывающихся в гипоталамусе кортикотропин-рилизинг-гормона и вазопрессина. Кортизол, воздействуя на гипофиз и гипоталамус, подавляет выработку АКТГ и кортикотропин-рилизинг-гормона. В обычных (нестрессовых) условиях продукция кортизола осуществляется в соответствии с определенными биологическими ритмами: с более высокой активностью по утрам и более низкой — поздно вечером. В стрессовых условиях секреция кортикотропин-рилизинг-гормона, АКТГ и кортизола возрастает, и биологические ритмы нарушаются. Поскольку содержание кортизола на протяжении суток может широко варьировать и определенным образом повышаться при стрессовом состоянии, бывает затруднительно различить нормальную и нарушенную секрецию этого гормона. Многие биохимические тесты используют для диагностики патологической гиперкортизолемии, но ни один из них не является абсолютно достоверным. Поэтому обследование больного с подозрением на болезнь Иценко—Кушинга зачастую бывает сложным и может давать противоречивые результаты.

Этапы диагностики гиперкортицизма

1. Первичная диагностика.
2. Верифицирующие тесты.
3. Дифференциальный диагноз АКТГ-зависимых и АКТГ-независимых форм.
4. Дифференциальный диагноз между АКТГ-зависимыми формами (гипофизарной и АКТГ-эктопией).

Первичная диагностика гиперкортицизма

Необходима для первоначального подтверждения либо исключения эндогенного гиперкортицизма.

Анамнез. Следует обратить внимание на изменение массы тела и внешности в течение последнего времени, узнать о психоэмоциональном состоянии пациента на данный момент, а у женщин — об изменениях в менструальном цикле. Необходимо уточнить, когда возникли симптомы, как быстро нарастала их активность, установить их взаимосвязь с темпом жизни, привычками в питании, беременностью и т.д. Анализ старых фотографий пациента может помочь врачу лучше понять, произошли ли физические изменения с течением времени.

Объективный осмотр. Обратить внимание следует на степень и тип ожирения, уровень АД, в частности диастолического, цвет и форму лица; наличие или отсутствие стрий, психическое состояние больного, присутствие или отсутствие явлений гирсутизма у женщин.

Лабораторно-инструментальное обследование:

- выявление повышенной продукции кортизола и оценка суточного ритма его секреции;
- оценка функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (дифференциальная диагностика гиперкортицизма);
- топическая диагностика для выявления опухоли или гиперплазии гипофиза и надпочечников;
- применение дополнительных методов обследования для уточнения тяжести заболевания.

Для выявления повышенной продукции кортизола клинические рекомендации Европейского общества эндокринологов предлагают следующие биохимические тесты.

1. Свободный кортизол в суточной моче (UFC) — минимум 2 измерения.
2. Ночной кортизол в слюне или в крови — 2 измерения.
3. Короткий (ночной) супрессивный тест с дексаметазоном (DST) — короткая проба с дексаметазоном — 1 мг на ночь.
4. Малый супрессивный тест с дексаметазоном (LDDST) (низкодозовый супрессивный тест) — 2 мг/сут в течение 48 ч.
5. Малый супрессивный тест с дексаметазоном в сочетании со стимуляцией кортиколиберином.

Не рекомендуется использовать для диагностики синдрома Иценко—Кушинга следующие тесты вследствие их низкой диагностической точности:

- случайное измерение уровня кортизола в сыворотке и АКГГ в плазме;
- 17-кетостероиды в моче (17-KC);
- проба с инсулином;
- проба с лоперамидом;
- десмопрессиновый тест.

Определение концентрации кортизола в плазме крови (UFC).

Суточный ритм секреции кортизола исследуют с помощью радиоиммунологического, иммунорадиометрического и иммуно-

ферментного анализом. UFC обеспечивает комплексную оценку секреции кортизола в течение 24-часового периода.

Для здоровых лиц характерны утренние колебания уровня кортизола в пределах 130–650 нмоль/л. При болезни Иценко—Кушинга утренний уровень кортизола в плазме крови обычно повышен, но может быть и нормальным. Кроме того, повышенный утренний уровень кортизола возможен при функциональном гиперкортицизме, поэтому исследуют уровень кортизола в плазме крови в 8–9 ч и 23–24 ч. При обсуждаемом синдроме ритм секреции кортизола нарушен, то есть отсутствуют ночное или вечернее снижение. Напротив, в норме или при функциональном гиперкортицизме в 23–24 ч уровень кортизола минимален.

Референтные значения утром для взрослых составляют 123–626 нмоль/л, для детей до года — 28–670 нмоль/л и детей от года до 16 лет — 77–630 нмоль/л.

Ложноположительный результат могут дать избыточный прием жидкости (более 5 л/сут), перекрестное определение, псевдокушингоидные состояния, синдром поликистозных яичников, гипогликемия, стресс, эфирный наркоз, беременность, ожирение, заместительная гормональная терапия, гипертиреоз.

Ложноотрицательные результаты возможны при гипотиреозе, гепатите, циррозе печени, почечной недостаточности. Более того, сомнительные результаты отмечают у 9% с эндогенным гиперкортицизмом, вероятно, из-за снижения клиренса креатинина менее 60 мл/мин.

Ночной кортизол в слюне (*чувствительность — 92–100%, специфичность — 93–100%*). Это неинвазивный метод, который часто используют у детей для дифференциальной диагностики синдрома Иценко—Кушинга и простого ожирения. Биологически активный свободный кортизол в крови и кортизол в слюне находятся в равновесии. Соответственно, повышение содержания в крови кортизола отражается и на его концентрации в слюне.

Собирать слюну необходимо в течение двух отдельных вечеров в период между 23:00 и 24:00 ч. Слюну собирают либо пассивным слюноотечением в пластиковую трубку или путем размещения хлопчатобумажного тампона во рту и жевания его в течение 1–2 мин.

У здоровых лиц уровни кортизола в слюне во время сна или между 23:00 и 24:00 ч составляют менее 145 нг/дл (4 нмоль/л).

Ложноположительные результаты возможны для следующего контингента:

- мужчины в возрасте 60 лет и старше, страдающие сахарным диабетом и гипертонической болезнью;
- лица, пересекающие часовые пояса;
- пациенты, испытывавшие стресс перед сбором анализа;
- лица, использующие жевательный табак. Слюнные железы выделяют фермент 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназу типа 2 (11 β -HSD2), который преобразует биологически активный кортизол в неактивный кортизон. Теоретически возможно, что люди, принимающие солодку или жевательный табак (оба содержат ингибитор 11 β -HSD2 в виде глицирризиновой кислоты), могут иметь ложнозавышенный уровень ночного кортизола в слюне.

Определение сывороточного ночного кортизола (*чувствительность — 100%, специфичность — 96%*). В основе метода лежит факт потери у больных с синдромом Иценко—Кушинга низшего уровня значений сывороточного кортизола в ночное время.

Кровь на анализ необходимо взять в течение 5–10 мин после пробуждения пациента. Однако гораздо проще отобрать материал для этого анализа, когда пациент в ночное время бодрствует.

Данный тест увеличивает точность тестов UFC и DST. Концентрация ночного сывороточного кортизола во время сна более 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) или во время бодрствования выше 7,5 мкг/дл (207 нмоль/л) увеличивает вероятность наличия синдрома Иценко—Кушинга у больных с подозрением на обсуждаемый синдром. И, наоборот, при простом ожирении, но при отрицательном тесте DST и умеренно повышенном UFC ночной сывороточный кортизол во время сна менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) фактически исключает синдром Иценко—Кушинга.

Короткий (ночной) супрессивный тест с дексаметазоном (DST) — короткая проба с дексаметазоном (*чувствительность — 95%, специфичность — 80%*). Данный тест предназначен для выявления гиперкортизолемии. Это достаточно простое амбулаторное исследование.

Пациенту необходимо принять 1 мг дексаметазона между 23:00 и 24:00 ч, после чего кортизол измеряют с 08:00 до 09:00 на следующее утро.

В норме назначение супрафизиологической дозы глюкокортикоидов приводит к подавлению выработки АКТГ и кортизола. При эндогенном гиперкортицизме любой этиологии подавление выработки АКТГ и кортизола в большинстве случаев не происходит.

Адекватная ответная реакция на тест — уровень сывороточного кортизола менее 5 мкг/дл (ниже 140 нмоль/л) — пограничные значения в пределах 3,6–7,2 мкг/дл (100–200 нмоль/л).

У 15% пациентов с синдромом Кушинга может быть ложнонегативный результат (подавление дексаметазоном выработки АКТГ и кортизола), поэтому использование у таких больных данного диагностического критерия неправомерно. В частности, из-за этого эксперты выступают за более низкое предельное значение супрессивного сывороточного кортизола после приема дексаметазона: *до уровня менее чем 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л) (чувствительность более 95%, специфичность 80%)*, что практически исключает синдром Иценко—Кушинга.

Малый супрессивный тест с дексаметазоном (LDDST) — 2 мг/сут в течение 48 ч (*чувствительность более 95%, специфичность — 75%*). С помощью высоких концентраций экзогенных глюкокортикостероидов происходит подавление продукции эндогенного АКТГ по принципу обратной связи. Данный тест используют для дифференциальной диагностики патологического эндогенного и функционального гиперкортицизма.

Определяют исходную суточную экскрецию свободного кортизола, затем в течение 2 сут пациент принимает внутрь по 0,5 мг дексаметазона каждые 6 ч, т.е. в 09:00, 15:00, 21:00 и 03:00. На вторые сутки приема лекарственного средства оценивают экскрецию свободного кортизола с мочой в 09:00 ч.

У здоровых лиц и при функциональном гиперкортицизме прием дексаметазона приводит к снижению секреции кортизола на 50% и более от исходного уровня. Отсутствие снижения кортизола свидетельствует о наличии болезни Иценко — Кушинга и других формах патологического гиперкортицизма.

Ложноположительные результаты могут иметь место при определенных психических расстройствах (депрессия, тревога, обсессивно-компульсивное расстройство), при патологическом ожирении, алкоголизме, сахарном диабете типа 2. В этих условиях

в качестве первоначального испытания измерение UFC менее полезно и оптимальным тестом служит LDDST.

Таким образом, первый этап обследования позволяет подтвердить наличие повышенной продукции кортизола корой надпочечников и при необходимости дифференцировать эндогенный патологический и функциональный гиперкортицизм.

Малый супрессивный тест с дексаметазоном в сочетании со стимуляцией кортиколиберином (*чувствительность — 86–98%, специфичность — 60%*). Это достаточно новый комбинированный тест, разработанный в целях улучшения чувствительности 48-часового теста LDDST, а также в случаях сомнительных результатов в отношении UFC.

Вначале проводят малый супрессивный тест дексаметазоном (2 мг/сут в течение 48 ч), через 2 ч после приема последней дозы дексаметазона внутривенно вводят кортиколиберин 1 мкг/кг (максимально 100 мкг). Кортизол сыворотки измеряют через 15 мин после введения кортиколиберина.

Дексаметазон подавляет уровни сывороточного кортизола у лиц, не страдающих синдромом Кушинга, а также у небольшого количества больных с этим заболеванием. В случае введения кортиколиберина у пациентов с обсуждаемым синдромом происходит повышение уровня АКТГ и кортизола. Увеличение кортизола более 1,4 мг/дл (38 нмоль/л) подтверждает эндогенный гиперкортицизм.

Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимых и АКТГ-независимых форм гиперкортицизма

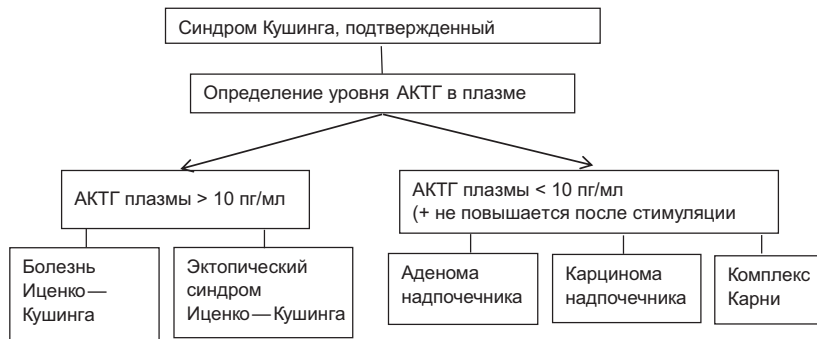
На данном этапе выявляют уровень адренокортикотропного гормона.

Оценка уровня АКТГ

1. Низкий АКТГ (менее 10 пг/мл, чувствительность — 75%) — при синдроме Иценко—Кушинга.
2. Высокий АКТГ (более 20 пг/мл, чувствительность — 90%) — при болезни Иценко—Кушинга.
3. Значительно повышен (более чем 2,5–3 раза) — при АКТГ-эктопии уровень АКТГ.

Биохимическое определение подтипа синдрома Иценко—Кушинга представлено на схеме 15.1.

Схема 15.1. **Биохимическое определение подтипа синдрома Иценко—Кушинга**



Для дифференциальной диагностики разновидностей синдрома Иценко—Кушинга применяют следующие методы:

- длинная супрессивная проба с дексаметазоном — большая дексаметазоновая проба (8 мг/сут в течение 48 ч);
- проба с кортиколиберином;
- забор крови из нижних задних каменистых синусов.

Рассмотрим проведение каждой пробы подробно.

Большая дексаметазоновая проба (чувствительность — 81–86%, специфичность — 67–69%).

Исходно уровень кортизола измеряют в 8.00 ч утра, в 23.00 ч принимают 8 мг (16 таб.) дексаметазона, а в 8.00 утра следующего дня уровень кортизола определяют повторно.

Данная проба основана на том, что при болезни Иценко—Кушинга аденома гипофиза продолжает следовать регуляторным механизмам, свойственным здоровой ткани гипофиза, т.е. выработка АКТГ снижается в ответ на большие дозы глюкокортикоидов (на 50% и более от исходного) или стимулируется секреция АКТГ в ответ на введение кортиколиберина, в то время как АКТГ-эктопическая опухоль или гормонально-активная опухоль надпочечника не обладают такими свойствами.

Снижение уровня кортизола на 90% от исходного значения практически исключает наличие эктопированного АКТГ-синдрома и подтверждает болезнь Иценко—Кушинга.

При эктопическом АКТГ-синдроме и эндогенном гиперкортицизме надпочечникового генеза достоверного снижения содержания кортизола не происходит (отрицательная проба).

Иногда секреция АКТГ аденомой гипофиза (особенно макроаденомой) не подавляется большими дозами дексаметазона или парадоксально повышается (у 10–15% больных с болезнью Иценко—Кушинга) в ответ на пробу кортизола в крови.

При эктопическом синдроме Кушинга, обусловленном АКТГ-секретирующим раком легкого, в 10–30% случаев опухоль остается чувствительной к подавляющему влиянию глюкокортикоидов, и дексаметазон подавляет секрецию АКТГ клетками этой опухоли, поэтому уровень кортизола крови снижается. Надо помнить, что реакция на этот тест у здоровых людей тоже может быть аномальной.

При проведении пробы следует учитывать, что при наличии у пациента эндогенного гиперкортицизма прием больших доз глюкокортикоидов может привести к гипергликемии, повышению потребности в инсулине, утяжелению присутствующих психических расстройств.

Проба со стимуляцией кортиколиберином и определение АКТГ (чувствительность — 91%, специфичность — 95%).

Пробу с кортиколиберином (CRH) применяют для дифференциальной диагностики гиперкортицизма наравне с длинной супрессивной пробой с дексаметазоном. Для этого необходимо быстро внутривенно ввести CRH в дозе 1 мкг/кг (максимально 100 мкг), потом через 3 мин забирают кровь на АКТГ, а через 15 мин — на кортизол. При болезни Иценко—Кушинга уровни АКТГ и кортизола увеличиваются на 90%.

Если на фоне гиперкортизолемии у пациента минимальный уровень АКТГ (базальный уровень более 5–10 пг/мл), то диагностируют гипофизарный или эктопический синдром Иценко—Кушинга.

При эктопическом синдроме, обусловленном овсяноклеточным раком легкого, АКТГ крови, как правило, выше в 2,5 раза, чем при болезни Иценко—Кушинга, а при карциноиде бронхов он в норме или слегка повышен.

Если при гиперкортизолемии АКТГ не определяется или не превышает 5 пг/мл, диагностируют надпочечниковый АКТГ-не-

зависимый синдром Иценко—Кушинга, хотя в некоторых случаях при этом синдроме АКТГ не снижен или даже повышен (карцинома надпочечника, продуцирующая АКТГ).

При болезни Иценко—Кушинга базальный уровень АКТГ слегка или умеренно повышен в половине случаев (более 15–20 пг/мл). У остальных больных с гипофизарным синдромом Иценко—Кушинга эта закономерность отсутствует (сомнительный результат АКТГ крови составляет 10–20 пг/мл), что подразумевает последующее проведение стимуляционных проб. Нельзя забывать, что некоторые аденомы гипофиза при болезни Иценко—Кушинга приобретают полную автономию и на стимуляцию кортиколиберином не отвечают, однако 10% эктопических опухолей все же чувствительны к стимулирующему влиянию CRH.

Положительные результаты большой дексаметазоновой пробы и стимуляционного теста с кортиколиберином свидетельствуют о болезни Иценко—Кушинга (чувствительность — 98–100%, специфичность — 88–100%).

З а б о р к р о в и из нижних (задних) каменистых синусов.

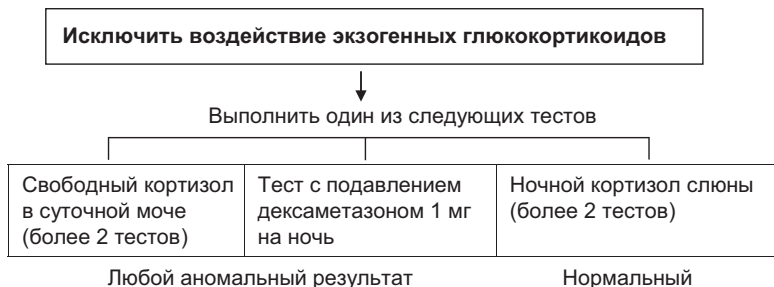
Данный метод используют для дифференциальной диагностики гипофизарного и эктопического синдрома Иценко—Кушинга.

Пробу проводят следующим образом: берут кровь из правого и левого нижних каменистых синусов с одновременным забором крови из периферической вены после в/в стимуляции CRH (1 мкг/кг) и определяют уровень АКТГ на 3-й, 5-й и 10-й минуте. Данный тест позволяет установить диагноз болезни Иценко—Кушинга в 96% случаев и локализацию аденомы гипофиза в 85% случаев.

Соотношение концентрации АКТГ гипофиза/АКТГ периферической крови в норме равно 20, при болезни Иценко—Кушинга — 2. После стимуляции CRH это соотношение при болезни Иценко—Кушинга составляет более 3, а при эктопическом варианте — менее 3. Максимальный градиент между правым и левым синусом больше 1,4 до или после стимуляции кортиколиберином может дать врачу информацию о стороне поражения, а градиент менее 1,4 указывает на срединное расположение кортикотропиномы с точностью до 70% в связи с асимметричным венозным оттоком.

Ниже представлен алгоритм обследования при подозрении на эндогенный гиперкортицизм.

Алгоритм обследования больного с подозрением на эндогенный гиперкортицизм



Выполнить 1 или 2 исследования, указанных выше. Рассмотреть возможность повторения аномального исследования с дальнейшим определением АКТГ



Топическая диагностика. Цель топической диагностики: выявить микро- или макро-аденомы гипофиза и гиперплазии надпочечников.

Аденома гипофиза. На первом этапе обследования — рентгенография костей черепа (боковая рентгеновская краниограмма) — обнаруживают рентгенологические признаки аденомы гипофиза: изменение формы и увеличение размеров турецкого седла, локальный или тотальный остеопороз спинки седла, двухконтурность дна, выпрямление передних и задних клиновидных отростков.

МРТ и/или КТ головного мозга — основные методы диагностики аденомы гипофиза. Методом выбора при визуализации кортикотропином считают МРТ или МРТ с контрастированием. Преимущество этого метода: лучшая выявляемость микроаденом гипофиза и синдрома «пустого» турецкого седла. Иногда только сочетание КТ и МРТ позволяет точно поставить диагноз аденомы гипофиза.

Образования надпочечников. Начальный метод визуализации надпочечников — УЗИ надпочечников. Для болезни Иценко—Кушинга характерны диффузное или диффузно-узелковое увеличение надпочечников. Информативность метода составляет 60–80%.

МРТ или КТ надпочечников — основные методы диагностики диффузной или диффузно-узелковой гиперплазии надпочечников. Информативность метода — 90–95%.

Сцинтиграфия надпочечников — метод, позволяющий оценить функциональную активность надпочечников. Асимметричное накопление изотопа при болезни Иценко—Кушинга служит ориентиром при оперативном вмешательстве.

При АКТГ-эктопии используют КТ, МРТ, сцинтиграфию рецепторов к соматостатину (октреотид-in), УЗИ щитовидной железы, малого таза, предстательной железы, яичек, эзофагогастроудоденоскопию, колоноскопию, капсульную, двухбалонную энтероскопию, ПЭТ.

К дополнительным методам обследования при болезни Иценко—Кушинга относят биохимический анализ крови (калий, натрий, ионизированный кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, креатинин, общий белок, АСТ, аланинаминотрансфераза), коагулограмму, общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, посевы крови и мочи на стерильность. Также назначают рентгенографию органов грудной клетки, грудного и поясничного отделов позвоночника, денситометрию поясничного отдела позвоночника, определение глюкозы в крови. При необходимости проводят пероральный глюкозотолерантный тест и определяют HbA_{1c} , применяют ЭКГ, эхокардиографию, офтальмоскопию с периметрией. В ситуациях, когда необходимы консультации других специалистов, врач направляет пациента к нейрохирургу, хирургу, радиологу, офтальмологу, оториноларингологу, гинекологу и кардиологу.

15.4. Лечение болезни Иценко–Кушинга

Лечение болезни Иценко—Кушинга направлено на облегчение основных клинических симптомов гиперкортицизма, стойкую нормализацию уровня АКТГ и кортизола в плазме крови с восстановлением их суточного ритма и нормализацию уровня кортизола в суточной моче.

К основным методам терапии относят хирургическое лечение (трансфеноидальная аденомэктомия, адrenaлэктомия) и лучевую терапию (протоноterapia, дистанционная гамма-терапия). Выбор метода лечения определяется размером и характером роста аденомы гипофиза по данным МРТ или КТ, тяжестью заболевания, возрастом больного, наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, желанием пациента.

Медикаментозную терапию применяют только как дополнение к основным методам лечения с целью снижения секреции кортизола и скорейшего наступления ремиссии заболевания.

Хирургическое лечение. Аденомэктомия применяется практически при любой степени тяжести болезни Иценко—Кушинга, при наличии аденомы гипофиза по данным МРТ или КТ.

Наиболее щадящим методом хирургического лечения считается эндоскопическая операция — трансфеноидальная или трансназальная аденомэктомия. К показаниям к трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии относятся микроаденома (диаметр менее 1 см), кровоизлияние в опухоль, опухоль, прорастающая в клиновидную пазуху или сопровождающаяся истечением ликвора из носа, макроаденома с умеренным супра- или параселлярным ростом.

Субфронтальная аденомэктомия проводится при невозможности выполнить эндоскопическое вмешательство. Показаниями к открытой операции считаются значительное экстраселлярное распространение опухоли, супраселлярная опухоль с боковыми отростками, форма опухоли в виде гантели с сужением в области турецкого седла, неэффективность проведения трансфеноидальной аденомэктомии.

Быструю и стойкую ремиссию заболевания достигают в 84–95% случаев. Этот метод практически не имеет противопоказаний (кроме тяжелых сопутствующих соматических заболеваний) и сопрово-

ждается минимальным количеством серьезных осложнений (около 2–3%), и низкой послеоперационной летальностью (0–1%).

Тактика ведения больных при отсутствии ремиссии или при рецидиве заболевания в каждом конкретном случае требует индивидуального подхода (повторная аденомэктомия, лучевая терапия, адреналэктомия, медикаментозная терапия блокаторами стероидогенеза).

Тотальная одно- или двухсторонняя адреналэктомия. Данный хирургический метод применяют только в комбинации с лучевой терапией. Одностороннюю адреналэктомию с облучением гипофиза проводят при средних и среднетяжелых формах заболевания в случаях невозможности аденомэктомии. При крайне тяжелой и прогрессирующей формах заболевания выполняют двустороннюю адреналэктомию в сочетании с лучевой терапией для профилактики развития синдрома Нельсона (прогрессирования роста аденомы гипофиза при отсутствии надпочечников). После тотальной двусторонней адреналэктомии пациент пожизненно получает заместительную гормональную терапию.

Лучевая терапия. Включает протонное облучение и дистанционную гамма-терапию. При протонном облучении используют узкие пучки протонов, обладающие высокой энергией и большой проникающей способностью. Облучение проводят однократно, доза облучения составляет 80–90 Гр. Абсолютными противопоказаниями к проведению протонотерапии считаются опухоль гипофиза более 15 мм в диаметре и ее супраселлярное распространение. Эффективность протонотерапии как самостоятельного метода лечения у пациентов молодого возраста при легком течении заболевания может достигать 96% (через 1–2 года). При среднетяжелой форме протонотерапию комбинируют с адреналэктомией, при этом эффективность достигает 82%.

Гамма-терапию как самостоятельный метод лечения применяют в последнее время редко, только при невозможности проведения аденомэктомии или протонотерапии. Суммарную дозу в 50 Гр пациент получает за 20–25 сеансов, гамма-терапию используют в комбинации с адреналэктомией. В настоящее время чаще используется в том случае, если в анамнезе неполное удаление опухоли гипофиза или в клетках удаленной аденомы обнаружены атипизм и митоз. Эффективность подобного лечения через 15–24 мес. достигает только 66%.

Медикаментозная терапия гиперкортицизма. В рамках подготовки больного к оперативному лечению или лучевой терапии и/или в послеоперационном периоде с целью сокращения времени наступления ремиссии назначают препараты, блокирующие выработку АКТГ и кортизола:

- **аминоглутетимид** — 250 мг 2–3 р/сут (в 8–9 ч и 16–18 ч) под контролем экскреции кортизола в суточной моче не реже 1 раза в 10–12 дней до операции или наступления ремиссии после оперативного лечения; при необходимости возможно увеличение дозы на 250 мг/сут каждую неделю до максимально переносимой дозы, но не более 1000–1500 мг/сут или
- **кетоконазол** — внутрь 200 мг 2–3 р/сут под контролем экскреции кортизола в суточной моче не реже 1 раза в 10–12 дней до операции или наступления ремиссии после оперативного лечения, возможно увеличение дозы до максимальной — 1000 г/сут, или
- **митотан** — внутрь 500 мг 2–3 р/сут под контролем экскреции кортизола в суточной моче не реже 1 раза в 10–12 дней до операции или наступления ремиссии после оперативного лечения, возможно увеличение дозы до 3–5 мг/сут, а при необходимости и хорошей переносимости лекарственного средства — до 8–12 мг/сут.

Выбор лекарственного средства и коррекция дозы зависят от переносимости, а также от клинических проявлений заболевания и выраженности гиперкортицизма. Лечение начинают со средних доз, затем дозу корректируют в зависимости от суточной экскреции кортизола с мочой.

Симптоматическая терапия подразумевает назначение препаратов калия, сахароснижающих и гипотензивных медикаментозных средств, препаратов для лечения остеопороза.

Заместительная гормональная терапия

1. В случае резекции гипофиза, надпочечников или источника эктопированной продукции АКТГ необходимо назначение глюкокортикостероидов в высоких дозах в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде: обычно вводят в/в гидрокортизон: либо непрерывно 10 мг/ч, или болюсно (80–100 мг/каждые 8 ч), начиная с момента операции и 24 ч после. При благоприятном исходе дозы глюкокортикостероидов постепенно снижают и переходят

на пероральный прием препаратов. Дозы снижают медленнее, если перед операцией наблюдался тяжелый гиперкортицизм.

2. В случае деструкции гипофиза и двусторонней адреналэктомии необходима пожизненная заместительная терапия препаратами глюкокортикостероидов и минералокортикоидными препаратами.

Оценка эффективности лечения. Эффективность медикаментозного лечения заболевания определяют по суточной экскреции кортизола с мочой.

Как правило, оценивают эффективность лечения и определяют ремиссию заболевания после аденомэктомии через 6 мес., а после лучевой терапии — через 8–12 мес. и более.

Об эффективности лечения свидетельствует регресс основных клинических симптомов гиперкортицизма, нормальные уровни кортизола и АКТГ в плазме крови, а также нормальный суточный ритм секреции кортизола и АКТГ, положительная малая проба с дексаметазоном, отсутствие признаков рецидива аденомы гипофиза по данным МРТ головного мозга.

В дальнейшем эффективность лечения оценивают ежегодно в течение 5–6 лет и более.

Прогноз. Зависит от правильности и своевременности лечения. При трансфеноидальной аденомэктомии быстрая и стойкая ремиссия заболевания достигается в 84–95% случаев. Частота серьезных осложнений операции составляет около 2–3%, послеоперационная летальность — 0–1%.

Эффективность протонотерапии как самостоятельного метода лечения у пациентов молодого возраста при легком течении заболевания достигает 96% (через 1–2 года), при комбинации протонотерапии с адреналэктомией — 82%.

Литература

Кириллюк М.Л. Аденомы гипофиза // 100 лекций по эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. — Х., 2009. — С. 816–830.

Клиническая эндокринология. Руководство / Под ред. Н.Т. Старковой. — 3-е изд., перераб. и доп. — СПб.: Питер, 2002. — С. 62–81.

Малая энциклопедия врача-эндокринолога / Под ред. А.С. Ефимова. — Киев: Медкнига, ДСГ Лтд, 2007. — С. 44–49.

Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний. — М.: Адамантъ, 2002.

Национальные клинические рекомендации по эндокринологии 2013 г. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006.

Сергієнко О.О. Основи захворювань гіпоталамо-гіпофізарної системи. — Львів: Атлас, 2002. — 116 с.

Эндокринология / Под ред. проф. П.Н. Боднара. — Винница: НОВА КНИГА, 2007. — 344 с.

Chabre O. Cushing syndrome: Physiopathology, etiology and principles of therapy // *Presse Med.* — 2014. — V. 43 (4 Pt. 1). — P. 376–392.

Cushing H.W. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism) // *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital.* — 1932. — V. 50. — P. 137–195.

ЭНДОКРИННАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

О.П. Пьяных

16.1. Артериальная гипертензия и эндокринные заболевания

Распространенность артериальной гипертензии. В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы приобрели первостепенное медицинское и социальное значение в связи с прогрессирующим ростом заболеваемости, инвалидизации и смертности населения. По данным ВОЗ, ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирает около 16,6 млн человек [ВОЗ, 2013; Global atlas, 2012].

В структуре болезней кровообращения чаще всего наблюдается артериальная гипертензия, которой страдает до 900 млн населения планеты и более 3 млн ежегодно умирает от ее осложнений [Денисова Е.А. и др., 2008]. В России распространенность данной гипертензии среди взрослого населения достигла катастрофических величин, составляя 39,9% у мужчин и 41,1% у женщин [Шальнова С.А. и др., 2001].

Общеизвестно, что основное место в структуре артериальной гипертензии принадлежит эссенциальной (идиопатической) гипертензии. По данным разных авторов, частота вторичной (симптоматической) гипертензии составляет 5–15%, а доля эндокринных форм среди симптоматических артериальных гипертензий — 3–6%.

Эндокринный генез гипертонии. В своей практике эндокринологи часто встречаются с ситуацией, когда к ним направляют

пациента из отделения кардиологии или терапии с артериальной гипертензией для исключения или подтверждения эндокринного генеза гипертонии.

Существуют по крайней мере восемь эндокринных нарушений, для которых характерно наличие артериальной гипертензии. К заболеваниям надпочечников, приводящим к данной гипертензии, относят феохромоцитому, первичный гиперальдостеронизм, синдром Иценко—Кушинга. Гипо- и гипертиреоз при патологии щитовидной железы тоже способствуют развитию артериальной гипертензии. Также известно, что при гиперпаратиреозе повышается АД. И наконец, к артериальной гипертензии приводят заболевания гипофиза: акромегалия и болезнь Иценко—Кушинга.

Важно отметить причины, патогенез и принципы лечения артериальной гипертензии при различных эндокринных заболеваниях, однако мы посчитали целесообразным обратить особое внимание на гипертензию на фоне феохромоцитомы и синдрома Конна (пар. 16.2.1, 16.2.2).

Перед врачом-эндокринологом стоит задача:

- провести обследование;
- поставить диагноз;
- назначить необходимое лечение при выявлении эндокринной артериальной гипертензии.

Клинический пример. Пациент М., 35 лет поступил в отделение терапии с выявленной при обследовании артериальной гипертензией (максимальные цифры АД 170/90 мм рт. ст.) и тахикардией 90 уд./мин. Анамнез: никаких серьезных хронических заболеваний нет, он не принимает никаких лекарств, за последние 3 мес. похудел на 5 кг, стал отмечать повышенную потливость и сердцебиение. ЭКГ: ЧСС 92 уд./мин, ритм правильный. УЗИ почек и надпочечников: патология не выявлена. Направлен лечащим врачом на консультацию эндокринолога. При осмотре общее состояние относительно удовлетворительное, кожные покровы влажные, горячие. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧСС 88 уд./мин, АД 150/80 мм рт. ст. Живот мягкий. Болезненность при пальпации отсутствует. Стул, диурез в норме. Щитовидная железа при пальпации увеличена (зоб I степени по ВОЗ), структура неоднородная, безболезненная, подвижная. При осмотре глаз определяется усиленный блеск и широкое раскрытие глазных щелей.

По результатам обследования: анализ крови: ТТГ — 0,05 мМЕ/л (норма 0,4–4,0), св. Т₄ — 3,9 нг/дл (норма 0,8–2,1), св. Т₃ — 6,8 пг/мл (норма 1,4–4,2), антитела к тиреопероксидазе — 154 Ед/мл (норма ме-

нее 50), антитела к рецептору ТТГ — 5,4 Ед/л (выше 1,5 Ед/л — положительный). УЗИ щитовидной железы: общий объем — 40,7 см³ (норма до 25,0 см³), эхогенность смешанная, эхоструктура диффузно-неоднородная, контуры неровные; капсула сохранена, кровоток в правой, левой долях усилен.

Сцинтиграфия щитовидной железы с ^{99m}Tc-пертехнетатом: все отделы железы увеличены, распределение препарата во всех отделах железы равномерное, накопительная функция значительно повышена. Поставлен диагноз: диффузно-токсический зоб. Назначены тирозол в суточной дозе 30 мг и пропранолол 120 мг/сут.

Таким образом, в данном случае артериальная гипертензия была вызвана избытком гормонов щитовидной железы, приводящим к повышенной чувствительности периферических тканей к катехоламинам [Danzi S., Klein I., 2003]. Начальное лечение пациентов с данной гипертензией на фоне тиреотоксикоза включает β-адреноблокаторы.

Механизм действия β-адреноблокаторов при ДТЗ:

- блокируют β-адренорецепторы миокарда, что уменьшает воздействие симпатической нервной системы на сердце. Снижают тахикардию и потребность миокарда в кислороде;
- обладают мембранодепрессантным действием, блокируют поступление ионов натрия в кардиомиоцит, вследствие чего проявляется антиаритмический эффект;
- снижают АД;
- уменьшают периферическую конверсию T₄ в T₃;
- оказывают седативное действие.

Более целесообразно применять β-адреноблокаторы кардиоселективного действия, блокирующие β₁-адренорецепторы миокарда и не влияющие на β₂-адренорецепторы бронхов, а следовательно, не ухудшающие бронхиальную проходимость. Окончательное лечение тиреотоксикоза зависит от его этиологии.

Артериальная гипертензия и гипотиреоз. Следует особо отметить, что у пациентов с гипотиреозом часто (более чем в 3 раза) наблюдают диастолическую артериальную гипертензию [Streeten D.H. et al., 1988]. Актуальность проблемы обусловлена трудностями диагностики синдрома гипотиреоза при малосимптомном или атипичном его течении, многочисленными клиническими «масками» гипотиреоза. В частности, диагностический

поиск может быть направлен в ошибочном направлении при выявлении у пациента артериальной гипертензии в связи с распространенным, но устаревшим представлением о нормальном или даже пониженном уровне АД при гипотиреозе. Это заблуждение зачастую приводит к затруднениям в диагностике и несвоевременному началу этиотропной терапии.

В настоящее время многими исследователями отмечается наличие у больных с недостаточной функцией щитовидной железы артериальной гипертензии с частотой 10–50% случаев. При этом известно, что повышается АД за счет увеличения системного сосудистого сопротивления и объема внеклеточной жидкости. Также гипотиреоз считается частой причиной атерогенной дислипидемии: повышение содержания холестерина, триглицеридов, ЛПНП, фосфолипидов; при этом содержание ЛПВП остается нормальным или снижается. К существенному фактору, усугубляющему сердечно-сосудистый риск при гипотиреозе, относится атерогенная дислипидемия, роль которой особенно проявляется в случае повышенного АД.

Лечение. Заместительная гормональная терапия гипотиреоза левотироксином натрия снижает АД у большинства пациентов с гипертензией. У пациентов, которым не удается снизить АД, достаточно эффективными становятся диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Артериальная гипертензия и гиперкальциемия. Врачу-эндокринологу следует помнить, что гиперкальциемия в 20–60% случаев сопровождается артериальной гипертензией. Наиболее частая причина гиперкальциемии — первичный гиперпаратиреоз. Необходимо отметить, что у большинства пациентов заболевание проявляется побочными эффектами хронической гиперкальциемии: полиурией и полидипсией, запором, снижением минеральной плотности костной ткани, вплоть до остеопороза, артериальной гипертензией, камнями в почках и пептической язвенной болезнью.

В настоящее время до конца не ясен механизм развития гипертензии, так как нет прямой корреляции с увеличением паратгормона или концентрации кальция. Артериальная гипертензия может возникать как результат индуцированного гиперкальциемией повреждения почек или в том случае, если заболевание — часть множественной эндокринной неоплазии типа 2 (синдрома МЭН-2).

Лечение осложненного первичного гиперпаратиреоза хирургическое. После успешной паратиреоидэктомии артериальная гипертензия, как правило, ослабевает [Sancho J.J. et al., 1992]. Однако персистирующую артериальную гипертензию до и после оперативного вмешательства следует корректировать с помощью гипотензивных препаратов, за исключением тиазидных диуретиков.

Артериальная гипертензия и акромегалия. Хорошо известно, что артериальная гипертензия возникает у 20–40% пациентов с акромегалией. Акромегалия — это тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызываемое гиперпродукцией гормона роста опухолью гипофиза. Генез развития артериальной гипертензии при акромегалии изучен недостаточно, однако основным предрасполагающим фактором считается задержка натрия и воды в организме, приводящая к увеличению объема внеклеточной жидкости [Terzolo M. et al., 1999].

Лечение. В настоящее время по-прежнему к основным методам лечения относятся хирургический (в большинстве случаев трансфеноидальная и очень редко транскраниальная аденомэктомия), медикаментозный и лучевой. Артериальное давление, как правило, нормализуется при устранении избытка гормона роста. Что касается непосредственно антигипертензивной терапии, то могут быть использованы общепринятые схемы лечения больных с гипертонической болезнью. Препараты первой линии — диуретики.

АГ и синдром Иценко—Кушинга. Определенный интерес представляет артериальная гипертония у пациентов с синдромом Иценко—Кушинга, которая возникает в 75–80% случаев [Sacerdote A. et al., 2005]. Механизм гипертензии включает увеличение продукции дезоксикортикостерона, усиление прессорной чувствительности к эндогенным вазоконстрикторам (например, норадреналину или ангиотензину II), рост сердечного выброса, активацию ренин-ангиотензиновой системы путем повышения печеночной продукции ангиотензиногена и стимуляции минералкортикоидных рецепторов.

Лечение. В качестве симптоматической антигипертензивной терапии можно применять лекарственные препараты всех основных классов. Поскольку в патогенезе артериальной гипертензии при гиперкортицизме формируется гиперволемия, предпочтение отдается антагонисту альдостерона — спиронолактону.

Артериальная гипертензия, сопровождающая гиперкортицизм, обычно разрешается через несколько недель после операции, а антигипертензивные препараты могут быть постепенно отменены.

16.1.1. Артериальная гипертензия на фоне феохромоцитомы. Катехоламинсекретирующая опухоль

Чрезвычайный интерес представляет феохромоцитома — опухоль, образующуюся из хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и секретирующая катехоламины. Параганглиомой называют вненадпочечниковую катехоламинсекретирующую опухоль [Lloyd R.V. et al., 2004].

Принципиально важно разделение на феохромоцитомы и параганглиомы из-за различных сопутствующих новообразований, риска озлокачествления и принятия решения о дальнейшем генетическом обследовании. Около 80% феохромоцитом имеют надпочечниковую локализацию (рис. 16.1). Вненадпочечниковые феохромоцитомы (или параганглиомы) до 90% выявляют в брюшной полости по ходу крупных сосудов. Одна из самых часто встречаемых — опухоль Цукеркандля, исходящая из парааортального скопления симпатической ткани, расположенного в области отхождения нижней брыжеечной артерии от аорты. Параганглиомы также выявляют у основания мозга, в грудной клетке, на шее, в мошонке.

Катехоламинсекретирующие опухоли встречаются редко, заболеваемость составляет 2–8 случаев на 1 млн населения в год [Stenstrom G., Svardsudd K., 1986]. Распространенность феохромоцитомы среди вторичных форм гипертензии составляет 0,1–0,6% [Omura M. et al., 2004]. По данным литературы, в 30–60% наблюдений диагноз феохромоцитомы устанавливается посмертно. Феохромоцитома может возникнуть в любом возрасте, но наиболее часто между 20 и 40 годами. Частота развития феохромоцитом у взрослых мужчин и женщин одинакова. Злокачественными бывают менее 10% опухолей, как правило, это либо большие феохромоцитомы (более 5 см), или вненадпочечниковые параганглиомы.

Связь между опухолями мозгового вещества надпочечников и симптомами была распознана Франкелем в 1886 г. [Fränkel F.,

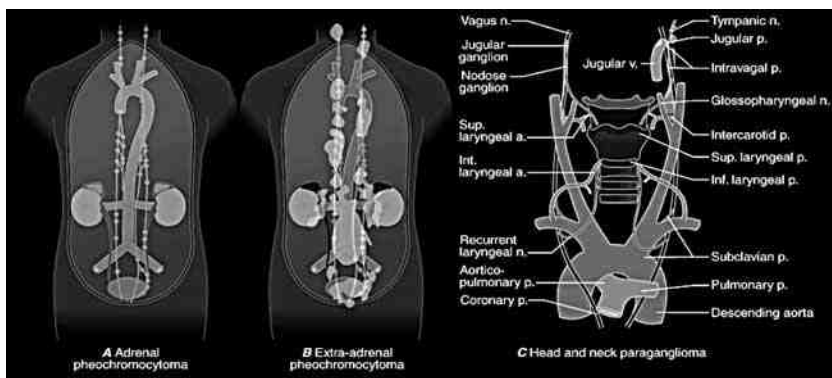


Рис. 16.1. Локализация катехоламинсекретирующих опухолей

1984]. Он описал пациентку, 18-летнюю Минну Ролл, страдающую рецидивирующими приступами учащенного сердцебиения, тревоги, головокружения, головной боли, боли в грудной клетке, с холодным потом и рвотой. Пациентка умерла, при вскрытии были обнаружены двусторонние опухоли надпочечников с положительной хромаффинной реакцией.

В 70% случаев встречаются спорадические формы феохромоцитомы, которые обычно диагностируются на основании симптомов или обнаруживаются случайно при компьютерной визуализации.

Примерно у 30% пациентов с катехоламинсекретирующими опухолями отмечают мутации зародышевой линии клеток, приводящие к генетическим заболеваниям (табл. 16.1). Для молодого возраста более типичны наследственные катехоламинсекретирующие опухоли, чем спорадические [Neumann Н.Р., 2002].

Возникает вопрос: *когда нужно проводить генетическое исследование, если генетические синдромы встречаются у $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$ пациентов с катехоламинсекретирующими опухолями?*

Проведение генетического исследования следует рассматривать, если пациент имеет одно или более заболеваний из перечисленных ниже:

- параганглиома;
- двусторонняя феохромоцитома надпочечников;
- односторонняя феохромоцитома и семейный анамнез феохромоцитомы или параганглиомы;

**Генетические синдромы, сопровождающие
катехоламинсекретирующие опухоли**

Синдром	Локализация опухоли и интеркуррентные поражения
Множественная эндокринная неоплазия типа 2А (синдром Сиппла)	Феохромоцитомы (чаще двусторонние) Медуллярная карцинома щитовидной железы Первичный гиперпаратиреоз
Множественная эндокринная неоплазия типа 2В (синдром Горлина)	Феохромоцитомы (чаще двусторонние) Медуллярная карцинома щитовидной железы Множественные ганглионейромы Марфаноподобное телосложение
Болезнь Гиппеля—Линдау	Феохромоцитомы или параганглиомы (редко) Ангиомы сетчатки Гемангиобластомы и нейробластомы ЦНС Кисты или рак почек и поджелудочной железы
Нейрофиброматоз типа 1 (болезнь Реклингхаузена)	Феохромоцитомы Кожный нейрофиброматоз
Семейная параганглиома (SDH-синдром)	Параганглиомы в области головы, шеи, грудной клетки, живота, малого таза и мочевого пузыря

- начало проявлений односторонней феохромоцитомы в молодом возрасте (младше 20 лет);
- другие клинические находки одного из прежде рассмотренных синдромных расстройств.

Перед тем как перейти к клинической картине феохромоцитомы, обусловленной повышенной продукцией катехоламинов, необходимо остановиться на эффектах, опосредуемых различными типами адренорецепторов.

Два типа адренорецепторов (α и β) и их рецепторные подтипы объясняют различные физиологические реакции на экзогенные и эндогенные катехоламины [Milligan G. et al., 1994]. Норадреналин считается преимущественным α -адреномиметиком, в то время как адреналин действует на оба типа рецепторов, но с преобладанием β -адренергического влияния (табл. 16.2).

При проведении диагностического обследования также важно знать механизм биосинтеза и метаболизма катехоламинов, представленных на схеме 16.1.

Эффекты, опосредуемые различными типами адренорецепторов

Тип	Клинические эффекты
Рецептор α_1	Повышение (\uparrow) гликогенолиза, сокращение гладкой мускулатуры сосудов, мочеполовой системы, радиальной мышцы радужки, миометрия
Рецептор α_2	Расслабление гладких мышц ЖКТ, сокращение гладких мышц некоторых сосудов, снижение (\downarrow) липолиза, секреции ренина, агрегации тромбоцитов, секреции инсулина
Рецептор β_1	Усиление амплитуды, частоты и силы сердечных сокращений, \uparrow секреции ренина и липолиза
Рецептор β_2	Расслабление гладкой мускулатуры бронхов, сосудов, матки и ЖКТ, \uparrow глюконеогенеза и гликогенолиза, \uparrow секреции инсулина, глюкагона, ренина
Рецептор β_3	Регуляция расхода энергии и липолиз

Схема 16.1. Биосинтез и метаболизм катехоламинов



Необходимо отметить, что стрессовые стимулы (например, инфаркт миокарда, гипогликемия, травма) запускают секрецию катехоламинов мозговым веществом надпочечников. Катехоламины — самые короткоживущие сигнальные молекулы в плазме, ис-

ходный период полувыведения катехоламинов из крови составляет 10–100 с. Примерно половина катехоламинов циркулирует в плазме в непрочно связанном с альбумином виде. Таким образом, концентрация катехоламинов в плазме колеблется в широких пределах.

Основной метаболит адреналина и норадреналина — ванилилминдальная кислота (80%). Небольшая часть гормонов (менее 5%) выделяется с мочой в неизменном виде. К другим метаболитам (10–15%) относятся метанефрин и норметанефрин [Eisenhofer G. et al., 2004]. Метаболитами дофамина являются гомованилиновая кислота и метокситирамин.

Клинические симптомы феохромоцитомы обусловлены гиперкатехоламинемией [Young Jr. W.F., 1993]. Возникающая гипертензия может быть постоянной (примерно у половины пациентов) или пароксизмальной (примерно у трети пациентов). Оставшиеся пациенты имеют нормальное АД. У этой группы пациентов в связи с отсутствием артериальной гипертензии, как правило, поздно диагностируется феохромоцитома.

Катехоламиновые кризы крайне различаются по проявлениям, но обычно включают артериальную гипертензию, учащенное сердцебиение, профузный пот, сильную головную боль, чувство тревоги и страх надвигающейся смерти, одышку, боль в эпигастрии и грудной клетки, тошноту и рвоту, бледность, дрожь во всем теле.

Следует подчеркнуть, что приступы могут быть спонтанными или спровоцированы событиями, увеличивающими внутрибрюшное давление, тревогой, лекарственными препаратами. Приступы могут возникать многократно в течение дня или не чаще 1 р/мес. Продолжительность их составляет 15–20 мин до нескольких часов. [Young Jr. W.F., Maddox D.E., 1995].

Важно отметить, что катехоламиновые кризы часто сопровождаются кардиоваскулярными осложнениями [Liao W.B. et al., 2000]. Иногда развиваются инфаркт миокарда и острый отек легких (как следствие левожелудочковой недостаточности). Другое частое остро развивающееся осложнение — инсульт. При феохромоцитоме может развиваться острый геморрагический некроз опухоли. Он проявляется симптомами острого живота, ассоциированного с гипертензией, которая потом может смениться гипотензией.

Феохромоцитому называют «великой притворщицей», поскольку ее клинические проявления чрезвычайно разнообразны и могут

имитировать около сотни различных заболеваний. Приведем лишь некоторые из них.

К состояниям, напомиающим приступы при феохромоцитоме, относятся проявления таких эндокринных заболеваний, как медуллярная карцинома щитовидной железы, инсулинома, климактерический синдром, тиреотоксикоз. Из сердечно-сосудистых заболеваний можно выделить стенокардию, лабильную эссенциальную гипертензию, ортостатическую гипотензию, пароксизмальную аритмию. Некоторые болезни нервной системы также имеют сходные симптомы: цереброваскулярная недостаточность, диэнцефальная эпилепсия, мигренозная головная боль, инсульт. Прием или отмена некоторых лекарственных препаратов могут сопровождаться теми или иными симптомами гиперкатехоламинемии: сочетание хлоропропамида и алкоголя, ингибиторов MAO и противоотечных препаратов, употребление наркотиков, симпатомиметиков или отмена адреноблокаторов.

Для проведения *диагностического исследования* мы с вами должны понимать, по каким признакам и симптомам стоит заподозрить катехоламинсекретирующую опухоль. Феохромоцитому предполагают у лиц с одним или более признаков из перечисленных ниже.

- Гиперадренергические приступы (например, эпизодические отмечаемые учащенные сердцебиения, сопровождаемые обильным потоотделением, головной болью, тремором и бледностью).
- Устойчивая артериальная гипертензия.
- Семейный синдром (например, МЭН-2, нейрофиброматоз типа 1).
- Феохромоцитомы в семейном анамнезе.
- Случайно обнаруженное опухолевидное образование в надпочечниках.
- Сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета.
- Повышение АД во время анестезии, хирургического вмешательства или ангиографии.
- Начало гипертензии в молодом возрасте (например, моложе 20 лет).

Основной критерий диагноза феохромоцитомы — это повышенный уровень метилированных производных катехоламинов — метанефринов (метанефрина и норметанефрина) в моче или

плазме [Young Jr. W.F., 1993]. Их повышенный уровень в биологических средах имеет патогенетическую связь с хромоаффинной опухолью, поскольку было доказано, что фермент катехол-О-метилтрансфераза в 100% случаев в больших концентрациях вырабатывается клетками любой хромоаффинной опухоли. Метилирование катехоламинов, не влияя на синтез адреналина и норадреналина, изменяет характер опухолевой экскреции в пользу неактивных мета- и норметанефрина. Этот процесс происходит внутри опухоли [Eisenhofer G. et al., 2004]. Именно метилирование катехоламинов является патофизиологической основой отсутствия клинической активности феохромоцитом. Очень редко встречается опухоль, продуцирующая только дофамин. Для ее диагностики используется определение метокситирамина (или гомованилиновой кислоты) в суточной моче.

Метод определения свободных метилированных производных катехоламинов в плазме (т.е. определение фракционированных метанефринов плазмы) обладает высокой чувствительностью и специфичностью и достигает 95–100% [Sawka A.M. et al., 2003; Lenders J.W. et al., 2002]. Исследование суточной экскреции данных катехоламинов в моче практически не уступает чувствительности и специфичности определения уровня свободных метилированных производных катехоламинов плазмы крови (более чем у 95% больных с феохромоцитомой уровень метанефринов в моче повышен) [Kudva Y.C. et al., 2003]. Высокая отрицательная прогнозирующая ценность метода (определения свободных метилированных производных катехоламинов) позволяет утверждать, что отрицательный результат достаточен, чтобы исключить феохромоцитому. Поскольку метанефрины непрерывно производятся в клетках опухоли и не связаны с выбросом активных фракций катехоламинов, сбор мочи и забор крови на фракционированные метанефрины производят независимо от эпизодов повышения АД.

Конечно, перед определением метилированных производных катехоламинов лучше отменить препараты, влияющие на результат исследования. Обратите внимание, что многие препараты могут дать ложноположительный результат при отсутствии феохромоцитомы (трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, симпатомиметики, неселективные α -адреноблокаторы). И лишь одна группа препаратов — ингибиторы катехол-О-метилтрансфе-

разы — снижают уровень метилированных производных катехоламинов и могут дать ложноотрицательный результат при наличии феохромоцитомы. Поэтому важно перед исследованием тщательно расспросить пациента о приеме лекарств.

При 3-кратном повышении в моче норметанефрина и 2-кратном метанефрина специфичность достигает 98%. А что делать, если уровень метилированных производных катехоламинов повышен, но незначительно (например, в 1,5 раза)? Это так называемая «серая зона». Причинами могут быть психические или вегетативные расстройства (отмечается повышенный уровень норметанефрина), влияние лекарственных препаратов (например, ингибиторы МАО) или феохромоцитомы с малой секреторной активностью. В данном случае необходимо провести дообследование:

- 1) определение хромогранина А — неспецифического маркера нейроэндокринных опухолей. При феохромоцитоме специфичность составляет 90%;
- 2) проведение КТ с определением нативной плотности (менее 20 Ед НУ — феохромоцитомы маловероятны);
- 3) проведение сцинтиграфии с I^{123} -метайодбензилгуанидином (специфичность 97%) или ПЭТ-КТ.

Определение адреналина, норадреналина и ванилилминдальной кислоты в суточной моче, фармакологических проб имеет в большей степени историческую, чем клиническую ценность и в настоящее время не рекомендуется [Дедов И.И. и др., 2005].

При установлении диагноза феохромоцитомы по данным лабораторного исследования необходимо визуализировать опухоль. УЗИ надпочечников считается первичным методом визуализации в связи с доступностью и простотой исследования. Чувствительность метода достигает 95%. УЗИ надпочечников дает нам возможность динамического контроля за размером опухоли, а также имеет преимущество использования у детей и подростков в связи с отсутствием лучевой нагрузки. КТ или МРТ органов брюшинного пространства, брюшной полости и таза позволяют выявить до 95% феохромоцитом, так как большинство опухолей локализуется ниже диафрагмы (рис. 16.2).

Возможности рентгенологической диагностики расширяет применение МСКТ с болюсным контрастированием [Ilias I., Pasak K., 2004; Brink I. et al., 2005].

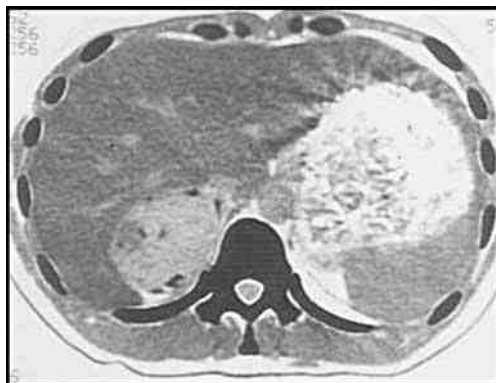


Рис. 16.2. КТ. Феохромоцитома правого надпочечника

Таблица 16.3

Рентгенологический фенотип феохромоцитомы

Параметры	Описание
Размер	Больше 3 см
Форма	Округлая, овальная, гладкий край
Структура	Негомогенная, область кистозной дегенерации
Сторона	Обычно одиночная односторонняя
Результаты КТ	Более 20 Ед НУ до введения контраста, менее 50% освобождения от контраста к 10 мин
Результаты МРТ	Повышенная интенсивность по сравнению с печенью при T ₂ -усиленных снимках
Некроз, кровотечение	Часто
Рост	1 см/год

Рентгенологическим фенотипом считают характерное образование, обнаруживаемое при компьютерных визуализирующих методах исследования (табл. 16.3) [Szolar D.H. et al., 2005].

Несмотря на высокую чувствительность КТ и МРТ, анатомический подход к топической диагностике неспецифичен — в некоторых наблюдениях крайне важна идентификация хромоаффинной природы опухоли. До настоящего времени наибольшая специфичность функциональной топической диаг-

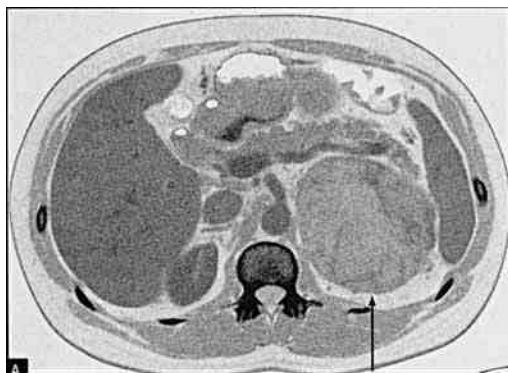


Рис. 16.3. Аксиальная КТ с контрастом. Опухоль левого надпочечника

ностики достигалась при применении сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином [Taieb D. et al., 2004]. От выполнения сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином-¹²³I можно воздержаться при выявленных опухолях надпочечника диаметром менее 5 см, при которых отмечается существенное повышение уровня метанефрина в плазме или моче. Это поясняется тем, что небольшие опухоли редко метастазируют, а опухоли с преимущественной секрецией адреналина в большинстве случаев расположены в надпочечнике.

Сцинтиграфия показана после проведения КТ или МРТ брюшной полости в случае обнаружения феохромоцитомы больших размеров (более 5 см) для выявления метастазов; параганглиомы — для диагностирования добавочных параганглиом или если имеется отрицательный результат по данным КТ или МРТ для определения локализации опухоли.

Клинический пример. Пациент М., 46 лет, в течение 7 лет страдает артериальной гипертензией с максимальными цифрами АД 190/110 мм рт. ст. Недавно возникли пульсирующая головная боль, тяжесть в грудной клетке и боль в животе. *При обследовании:* в суточной моче — норметанефрин 7200 мкг (норма менее 600) и метанефрин 2650 мкг (норма менее 350). При КТ диагностирована крупная опухоль левого надпочечника (рис. 16.3).

Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином-¹²³I всего тела показала крупный очаг увеличенного поглощения радиоактивного индикатора в левой верхней части живота (*стрелка*), которая соответствовала

образованию, обнаруженному при КТ. Более очагов накопления не видно (рис. 16.4) [Кроненберг Г.М. и др., 2010].

После проведения альфа- и бета-блокады была удалена 700-граммовая феохромоцитома размером $13,5 \times 12 \times 9$ см.

В настоящее время самым современным методом диагностики катехоламинсекретирующих опухолей считается позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ). Принцип ПЭТ-КТ основывается на вводимом через вену радиоактивном индикаторе, который доходит до органов с повышенным обменом веществ, например к раковым клеткам. Обследование всегда начинается с КТ с низкой дозой облучения, за которой следует этап ПЭТ-КТ. Снимки сливаются, т.е. компьютер объединяет снимки, сделанные при КТ и ПЭТ (рис. 16.5). При проведении ПЭТ-КТ при феохромоцитомах применяются специфические радионуклиды: 6-[18F]-фтордопамин, [18F]-дигидрокси-фенилаланин (ДОФА), [11C]-гидроксиэфедрин или [11C]-адреналин. Последние исследования продемонстрировали превосходство этих методов над сцинтиграфией с метайодбензилгуанидином- ^{123}I и ^{131}I .

Лечение. Хорошо известно, что единственный радикальный метод лечения катехоламинсекретирующих опухолей — хирургический [Kinney M.A. et al., 2000; Plouin P.F. et al., 2001].

Операция может быть отложена в случаях острого нарушения коронарного кровообращения, выраженной сердечно-сосудистой недостаточности до их исчезновения или смягчения течения. Операцию лучше производить в клиниках, имеющих опыт ведения больных с феохромоцитомой. Хирургическая смертность при этом оказывается ниже 2–3%.

Основная стратегическая цель предоперационной подготовки: увеличение функциональных резервов органов-мишеней (сердце, почки, головной мозг), подвергающихся катехоламиновой интоксикации.

Основной препарат выбора — селективный пролонгированный α_1 -адреноблокатор доксазозин: внутрь, начальная доза 1–2 мг в 1–2 приема с последующим повышением дозы до достижения эффекта, максимальная суточная доза составляет 16 мг. Прием препарата начинают за 7–10 дней до операции [Emerson C.E., Rainbird A., 2003].

β -Адреноблокаторы применяют только на фоне достаточной блокады α -адренорецепторов. Для предупреждения и устранения

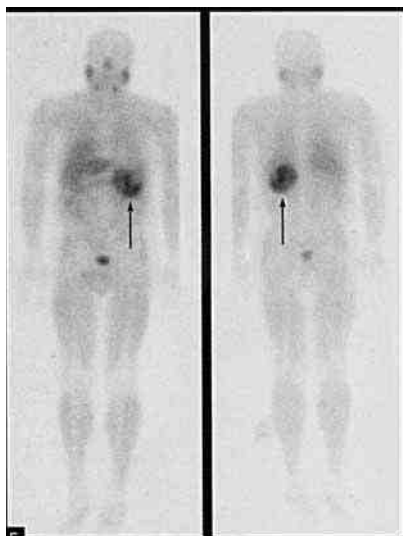


Рис. 16.4. Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином-¹²³I всего тела

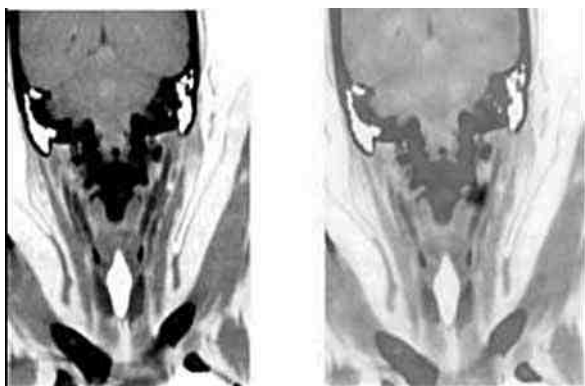


Рис. 16.5. ПЭТ-КТ-исследование с маркером F18-ДОФА (параганглиома)

наджелудочковых аритмий чаще используют кардиоселективные β -блокаторы: бисопролол по 2,5 мг/сут, максимальная доза — 10 мг; атенолол по 12,5 мг \times 2 р/сут, максимальная доза — 200 мг, прием следует начинать за 2–3 дня до операции. Накануне операции α -адреноблокаторы длительного действия отменяют.

А что делать, если пациент поступил с гипертоническим кризом? Проводится неотложное медикаментозное лечение. Для блокады α -адренорецепторов используется фентоламин внутривенно 2–5 мг каждые 5 мин, пока АД не стабилизируется. Действие фентоламина начинается через 2–3 мин и длится 10–15 мин. Для снижения АД можно использовать нитропруссид натрия: внутривенно инфузионно, 0,5–5,0 мкг/кг/мин; скорость инфузии регулируют до достижения эффекта. Максимальная доза не должна превышать 800 мкг/мин. Эти препараты оказывают быстрое и непродолжительное гипотензивное действие.

Блокаду β -адренорецепторов для предупреждения или устранения тахикардии и суправентрикулярной экстрасистолии можно проводить только на фоне блокады α -адренорецепторов. Используют кардиоселективный β -блокатор эсмолол внутривенно 0,5 мг/кг в течение 1 мин, затем инфузия со скоростью 0,05–0,3 мг/кг/мин в течение 4 мин [Tauzin-Fin P. et al., 2004].

Выявление желудочковой экстрасистолии — показание для введения лидокаина: внутривенно болюсно 1–1,5 мг/кг (75–100 мг); дополнительно 0,5–0,75 мг/кг (25–50 мг) можно вводить каждые 5–10 мин. Введение продолжают путем инфузии 2–4 мг/мин (30–50 мкг/кг/мин), регулируя скорость с учетом мониторинга АД. Если блокада α -адренорецепторов оказалась эффективной, может потребоваться восполнение объема циркулирующей крови. Для определения нужного количества жидкости измеряют давление заклинивания легочной артерии.

Больные, недавно перенесшие инфаркт миокарда, имеющие признаки катехоламиновой кардиомиопатии, нуждаются в длительном медикаментозном лечении перед операцией. Основным препаратом выбора — селективный пролонгированный α_1 -адреноблокатор доксазозин: внутрь, начальная доза составляет 1 мг 1 р/сут с последующим повышением дозы, максимальная суточная доза — 20 мг. Используют также празозин внутрь, 1 мг \times 2 р/сут, максимальная доза — 15 мг.

Если операция невозможна из-за тяжелого состояния больного или при наличии метастазов злокачественной феохромоцитомы, используют метгирозин — ингибитор тирозингидроксилазы [Steinsapir J. et al., 1997]. Это единственный патогенетически действующий препарат, который блокирует тирозинкиназу, регулируя синтез катехоламинов. К сожалению, в России данный

препарат не зарегистрирован. Назначается в начальной дозе 250 мг 4 р/день с последующим возможным увеличением дозы до 4 г/сут. Дозу регулируют по гипотензивному эффекту. Из побочных эффектов следует различный спектр психастенических проявлений.

При плановой операции пролонгированные α -адреноблокаторы и препараты, влияющие на синтез катехоламинов, должны быть накануне отменены.

Макроскопически опухоль имеет вид узла шаровидной формы, на разрезе бурого или буровато-серого цвета. Масса опухоли может достигать 3 кг. Консистенция плотная, на разрезе часто заметны некрозы, кровоизлияния, вторичные кисты.

Примерно 10–15% феохромоцитом злокачественны. Вероятность злокачественности высока при значительном увеличении экскреции дофамина с мочой, размерах опухоли более 6 см и признаках вненадпочечникового роста. Очевидность малигнизации может проявиться спустя несколько лет после успешного хирургического вмешательства. Наиболее часто феохромоцитом метастазирует в лимфатические узлы, кости, легкие, печень.

Послеоперационное наблюдение. После операции через некоторое время пациента наблюдает эндокринолог. Так, примерно через 1–2 нед. больному измеряют концентрацию метилированных производных катехоламинов суточной мочи. Если их концентрация в пределах нормы, то можно говорить о том, что проведена полная резекция феохромоцитомы. Частота выживаемости после удаления доброкачественной феохромоцитомы почти всегда совпадает с таковой в контрольных группах здоровых, соответствующих по полу и возрасту.

Повышенная концентрация метилированных производных катехоламинов, отмечаемая в послеоперационном периоде, означает остаточную ткань опухоли либо из-за второй первичной опухоли, либо из-за скрытых метастазов.

Если была выполнена двусторонняя адреналэктомия, назначают пожизненную заместительную терапию глюкокортикоидами и минералкортикоидами.

Суточная экскреция с мочой метилированных производных катехоламинов должна проверяться ежегодно в течение всей жизни для исключения метастазов, рецидива опухоли в ложе надпочечника или отсроченное проявление множественных первичных опухолей.

В случае нормальных лабораторных показателей в проведении КТ или МРТ нет необходимости.

16.1.2. Артериальная гипертензия на фоне синдрома первичного гиперальдостеронизма

Почти 60 лет назад, в 1955 г., американский хирург Джером Конн впервые описал клинический синдром под названием «первичный альдостеронизм» — одну из форм симптоматической артериальной гипертензии эндокринного генеза [Conn J.W., 1995].

Артериальная гипертензия, угнетение активности ренина плазмы и увеличение экскреции альдостерона характеризуют синдром первичного гиперальдостеронизма. Для понимания патогенеза первичного гиперальдостеронизма необходимо знать компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, представленной на рис. 16.6 [Williams G.H. et al., 1997].

Данные литературы последних лет особо подчеркивают распространенность первичного гиперальдостеронизма среди больных артериальной гипертензией, составляющую, по оценкам различных авторов, 0,5–17%.

Альдостеронпродуцирующая аденома и двусторонний идиопатический гиперальдостеронизм — наиболее распространенные подтипы первичного альдостеронизма.

Менее частая форма — односторонняя гиперплазия, или первичная гиперплазия надпочечников, развивается в результате микронодулярной или макронодулярной гиперплазии клубочковой зоны преимущественно одного надпочечника.

Семейный гиперальдостеронизм — также редкое заболевание, описано два типа:

- тип 1, или альдостеронизм, излечимый глюкокортикоидами, — аутосомно-доминантное заболевание. При нем синтез альдостерона происходит в пучковой зоне коры надпочечников под влиянием АКТГ и резистентен к ангиотензину II. При этом типе отмечается отчетливый терапевтический эффект после назначения глюкокортикоидов;
- тип 2 относят к семейным случаям альдостеронпродуцирующей аденомы или идиопатическому гиперальдостеронизму [So A. et al., 2005].

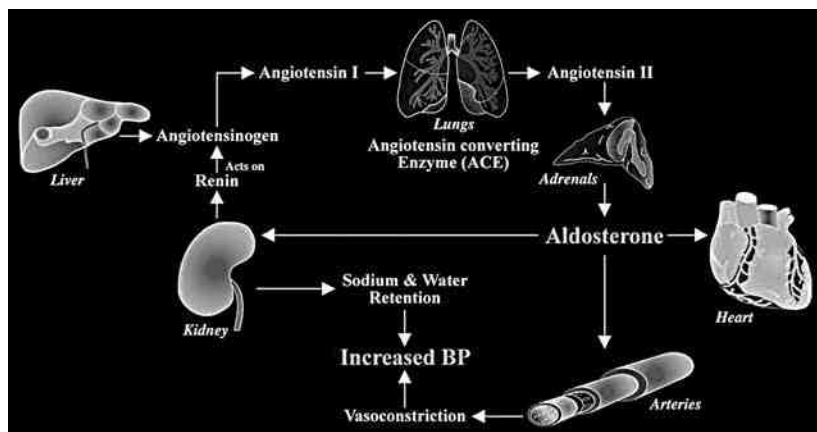


Рис. 16.6. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Крайне редко встречается эктопированная продукция альдостерона опухолями щитовидной железы, яичников, поджелудочной железы и кишечника.

Первичный гиперальдостеронизм обычно диагностируют в 40–60 лет, однако описаны случаи альдостером в детском возрасте. Клиническая картина этого заболевания представлена тремя основными синдромами: сердечно-сосудистым, нейромышечным и почечным.

При сердечно-сосудистом синдроме отмечают артериальную гипертензию и ее основными проявления: головные боли, головокружение, кардиалгии и довольно часто наблюдаемые нарушения ритма сердца.

Артериальная гипертензия при первичном гиперальдостеронизме носит весьма разнообразный характер: от злокачественной, резистентной к традиционной гипотензивной терапии, до умеренной и мягкой, поддающейся коррекции небольшими дозами гипотензивных препаратов [Young Jr. W.F., Klee G.G., 1988]. Артериальная гипертензия может носить как кризовый характер (до 50%), так и постоянную форму. При изучении особенностей суточного профиля артериальной гипертензии установлено, что у большинства больных с автономной продукцией альдостерона (при альдостеронпродуцирующей аденоме) ночное снижение АД

недостаточное или имеется избыточное повышение АД в ночные часы, что может быть следствием нарушения суточного ритма секреции альдостерона. У больных с идиопатическим гиперальдостеронизмом, напротив, распределение больных по степени ночного снижения АД приближается к таковому в общей популяции и с точки зрения прогноза развития осложнений более благоприятно. Возможно, это обусловлено более физиологичной секрецией альдостерона при идиопатическом гиперальдостеронизме и сохранением частичной зависимости от регуляторных влияний ренин-ангиотензиновой системы.

Развитие нейромышечного и почечного синдромов обусловлено наличием и степенью выраженности гипокалиемии. Приступы мышечной слабости, судороги и параличи преимущественно в ногах, шее, пальцах рук — основные проявления нейромышечного синдрома. Характерно внезапное начало и окончание параличей, которые могут длиться от нескольких часов до суток.

Основным морфологическим субстратом калиепенической нефропатии являются дистрофические изменения канальцевого аппарата почек, обусловленные гипокалиемией, гипернатриемией и метаболическим алкалозом. При этом почечный синдром представлен снижением концентрационной функции почек, полиурией, никтурией и полидипсией.

Следует отметить, что первичный гиперальдостеронизм может протекать моносимптомно: только с повышенным уровнем АД. Уровень калия при этом остается в пределах нормальных значений [Mulatero P. et al., 2004; Gordon R.D. et al., 2005]. Большинство авторов уже не рассматривают гипокалиемию в качестве обязательного диагностического критерия ПГА [Schwartz G.L., Turner S.T., 2005; Williams J.S. et al., 2006].

Для альдостеронпродуцирующей аденомы по сравнению с идиопатическим гиперальдостеронизмом более характерны мышечная слабость и миоплегические эпизоды.

Диагностика первичного гиперальдостеронизма включает три стадии: выявление заболевания, подтверждение и оценку подтипа заболевания.

Хотя спонтанная гипокалиемия довольно редко встречается у пациентов с неосложненной гипертензией, она служит существенным указанием избытка минералкортикоидов. Однако несколько

исследований показали, что большинство пациентов с первичным гиперальдостеронизмом имеют базальную сывороточную концентрацию калия в пределах нормы. Именно поэтому гипокалиемия не может быть основным критерием для установления диагноза первичного гиперальдостеронизма.

Для проведения диагностического исследования важно знать, у каких пациентов стоит заподозрить первичный гиперальдостеронизм:

- у пациентов с артериальной гипертензией и гипокалиемией (вне зависимости от предполагаемой причины);
- у гипертоников с устойчивой к лечению гипертензией (три антигипертензивных препарата и плохое устранение гипертензии);
- у лиц со средней и тяжелой гипертензией (систолическое АД \geq 160 мм рт. ст. или диастолическое АД \geq 100 мм рт. ст.);
- у больных артериальной гипертензией и случайно обнаруженным образованием надпочечника;
- у лиц с началом гипертензии в молодом возрасте.

Кроме того, обследование на первичный гиперальдостеронизм следует проводить каждый раз, когда подозревается вторичная гипертензия (например, когда у пациента отсутствует семейный анамнез гипертензии или если проводится обследование по поводу реноваскулярной болезни или феохромоцитомы).

Следует отметить, что у пациентов с подозрением на первичный гиперальдостеронизм достаточно провести утреннее (между 8 и 10 ч утра) амбулаторное парное произвольное исследование концентрации альдостерона плазмы и активности ренина плазмы без отмены антигипертензивных препаратов и при любом положении тела [Gallay B.J. et al., 2001; Mulatero P. et al., 2002; Nishizaka M.K. et al., 2005]. Гипокалиемия вызывает уменьшение секреции альдостерона, поэтому необходимо восстановить концентрацию калия сыворотки до нормального до выполнения диагностических исследований. Антагонисты рецепторов альдостерона (например, спиронолактон) — единственные лекарственные препараты, безусловно, влияющие на интерпретацию отношения, поэтому они должны быть отменены за 6 нед. до проведения исследования. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента потенциально могут вызывать «ложный подъем» активности ренина плазмы. Именно поэтому у пациентов, получающих лечение данными ингибиторами, обнаружение низкого

Диагностическое значение альдостерон-ренинового соотношения в отношении первичного гиперальдостеронизма в зависимости от методики определения альдостерона, активности ренина плазмы (АРП), прямой концентрации ренина (ПКР) и единиц измерения

	АРП нг/мл/ч	АРП пмоль/л/мин	ПКР мЕд/л	ПКР нг/л
Альдостерон, нг/дл	20	1,6	2,4	3,8
	30*	2,5	3,7	5,7
	40	3,1	4,9	7,7
Альдостерон, пмоль/л	750*	60	91	144
	1000	80	122	192

* Наиболее распространенные диагностические значения альдостерон-ренинового соотношения.

отношения концентрации альдостерона плазмы/активности ренина плазмы не исключает первичного гиперальдостеронизма.

Несмотря на то что отсутствует стандартизация метода, коэффициент концентрации альдостерона плазмы/активности ренина плазмы общепринят как наиболее предпочтительный скрининговый метод для первичного гиперальдостеронизма [Montori V.M., Young Jr. W.F., 2002]. Разница в значении выявляется при различных методах оценки активности ренина плазмы и единиц измерения (СИ или традиционные) (табл. 16.4).

Существуют значительные различия в оценке уровня альдостерона и ренина, которые зависят от метода исследования и единиц измерения. Уровень альдостерона 1 нг/дл соответствует 27,7 пмоль/л в СИ. Для иммунометрических методов уровень активности ренина плазмы в количестве 1 нг/мл/ч (12,8 пмоль/л/мин в единицах СИ) соответствует прямой концентрации ренина приблизительно 8,2 мЕд/л (или 5,2 нг/л в традиционных единицах). Из-за отсутствия единого подхода в диагностических протоколах и методах отмечается значительная вариабельность в определении диагностической величины альдостерон-ренинового соотношения в отношении первичного гиперальдостеронизма. У разных групп исследователей показатель изменяется в пределах 20–100.

Таким образом, неоднозначные мнения экспертов и противоречивые данные литературы, вариабельность лабораторных показателей уровня альдостерона и ренина, зависящая от применяемой методики

Таблица 16.5

Тесты, подтверждающие первичный гиперальдостеронизм (ПГА)

Подтверждающий ПГА-тест	Методика	Интерпретация
Тест с натриевой нагрузкой	6 г NaCl <i>per os</i> ежедневно в течение 3 дней под контролем экскреции Na и калиемии. Суточная экскреция альдостерона с утра 3-го дня теста	Cut off > 12–14 мг альдостерона/сут
Тест с физиологическим раствором	Утренняя 4-часовая инфузия 2 л 0,9% NaCl. Кровь на ренин, альдостерон, кортизол, калий в базальной точке и через 4 ч	Cut off постинфузионный альдостерон выше 10 нг/дл
Супрессивный тест с флюорокортизоном	0,1 мг каждые 6 ч 4 дня. Поддерживать калиемию 4 ммоль и натрийурию 3 ммоль/кг массы тела. На 4-й день — альдостерон и активность ренина плазмы (АРП), сидя, кортизол в 7.00 и 10.00	Cut off альдостерон выше 6 нг/дл и АРП < 1 нг/мл/ч при сохраненном ритме кортизола
Тест с каптоприлом	Утренний прием 25–50 мг каптоприла. Забор крови на альдостерон, АРП, кортизол исходный и через 2 ч после приема	Тест положителен при сохранении высокого уровня альдостерона при низкой АРП

забора крови, особенностей лаборатории, влияния лекарств, возраста и т.д., заставляют отказаться от жестких рекомендаций по диагностическому значению альдостерон-ренинового соотношения.

Следует подчеркнуть, что пациентам с положительным альдостерон-рениновым соотношением до проведения дифференциального диагноза форм первичного гиперальдостеронизма рекомендовано проведение одного из 4 подтверждающих первичный гиперальдостеронизм тестов (табл. 16.5).

Необходимо отметить, что из 4 методов исследования, указанных в табл. 16.5, ни один с достаточной достоверностью не может быть предложен в качестве предпочтительного [Young Jr. W.F., Klee G.G., 1988]. Значительная вариабельность данных о чувствительности, специфичности и надежности делает возможным выбор конкретного метода в зависимости от финансовых аспектов, комплаентности больного, особенностей лаборатории, предпочтений конкретных врачей.

Применение нагрузочных натриевых тестов нежелательно при тяжелых формах артериальной гипертензии и рестриктивных

Препараты с минимальным влиянием на уровень альдостерона

Препарат	Класс	Доза
Верапамил	Недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов	90–120 мг 2 р/день
Гидралазин	Вазодилататор	10–12,5 мг 2 р/день
Празозин*	Блокатор α_1 -адренорецепторов	0,5–1 мг 2–3 р/день
Доксазозин*	Блокатор α_1 -адренорецепторов	1–2 мг/день
Теразозин*	Блокатор α_1 -адренорецепторов	1–2 мг/день

* При приеме данных препаратов необходимо проводить контроль постуральной гипотонии.



Рис. 16.7. Компьютерная томограмма. Альдостерома левого надпочечника указана стрелкой

формах сердечной недостаточности. Во время проведения тестов рекомендовано использование антигипертензивных средств с минимальным влиянием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (табл. 16.6).

Всем пациентам с первичным гиперальдостеронизмом рекомендовано проведение КТ надпочечников для определения подтипа данного синдрома (рис. 16.7) [Gordon R.D. et al., 2001]. МРТ не имеет преимуществ перед КТ в оценке форм первичного гиперальдостеронизма, при этом считается более дорогим исследованием и имеет меньшее пространственное разрешение, чем КТ.

Следует отметить, что если у молодых пациентов (младше 40 лет) с первичным гиперальдостеронизмом при КТ обнаруживаются одиночную одностороннюю макроаденому (более 1 см) с пониженной плотностью (менее 10 Ед НУ) и неизмененный надпочечник противоположной стороны, то односторонняя адреналэктомия будет обоснованным методом лечения.

Однако во многих случаях на КТ могут обнаруживаться нормальные надпочечники, минимальное одностороннее утолщение части надпочечника, односторонние микроаденомы (≤ 1 см) или двусторонние макроаденомы. В этих случаях требуются дополнительные методы исследования для определения источника избытка секреции альдостерона.

С учетом вышесказанного проведение сравнительного селективного венозного забора крови служит стандартным методом исследования для дифференциальной диагностики одностороннего поражения от двустороннего при первичном гиперальдостеронизме [Gordon R.D. et al., 2001].

Использование сравнительного селективного венозного забора крови при дифференциальной диагностике форм первичного гиперальдостеронизма эффективно снижает риск необоснованной адреналэктомии, основанной на данных КТ [Young W.F. et al., 2004].

Клинический пример. Женщина, 43 года, в течение 2 лет страдавшая артериальной гипертензией и гипокалиемией, была направлена для обследования в отделение эндокринологии.

Скрининговые методы исследования на первичный гиперальдостеронизм: повышение концентрации альдостерона плазмы до 37 нг/дл и низкая активность ренина плазмы — менее 0,6 нг/мл/ч (коэффициент концентрации альдостерона плазмы/активности ренина плазмы более 61). *Подтверждающие первичный гиперальдостеронизм методы исследования:* положительны (суточная экскреция альдостерона с мочой 53 мг на фоне диеты с высоким содержанием натрия). *КТ надпочечников:* образование размером 12 мм низкой плотности в медиальной ножке левого надпочечника и два образования размером 10 мм низкой плотности в правом надпочечнике. *Селективный венозный забор крови* показал увеличение секреции справа.

Была проведена лапароскопическая правосторонняя адреналэктомия. Концентрация альдостерона плазмы после операции составила менее 1,0 нг/дл. Гипокалиемия была устранена, АД нормализовалось без назначения антигипертензивных препаратов [Кроненберг Г.М. и др., 2010].

На сегодняшний день хорошо известно, что лечение больных с синдромом Конна — хирургическое: удаление альдостером у 50–70% больных приводит к нормализации АД или к значительному его снижению [Assalia A., Gagner M. et al., 2004].

В предоперационном периоде, а также при отказе больных от хирургического лечения проводится терапия конкурентным антагонистом альдостерона по влиянию на канальцевые рецепторы — спиронолактоном — в суточной дозе 250–300 мг [Sica D.A., 2005]. Ингибирующее воздействие верошпирона на продукцию альдостерона может осуществляться различными путями: через влияние на синтез, метаболизм и проявление внепочечного эффекта этого гормона. Спиронолактон препятствует развитию фиброзных изменений в миокарде, что особенно важно при назначении этого препарата больным с нарушением систолодиастолической функции миокарда. Начало гипотензивного действия верошпирона отмечается через 2 нед. лечения, АД максимально снижается в период от 3 до 5 нед., в дальнейшем гипотензивный эффект поддерживается меньшей дозой препарата (100–200 мг/сут). Отсутствие гипотензивного эффекта обычно связывают с наличием выраженного гипертонического ангиосклероза в почках.

Также целесообразно назначать верошпирон в качестве патогенетической терапии больным с идиопатическим гиперальдостеронизмом и вторичным гиперальдостеронизмом: АД снижается, уровень калия в плазме крови приходит к нормальным значениям, нейромышечные и почечные симптомы гиперальдостеронизма исчезают. Терапия верошпироном может привести к гиперкалиемии, поэтому необходимо контролировать содержание калия в плазме крови и показатели ЭКГ.

При отсутствии адекватного гипотензивного эффекта возможна сочетанная терапия антагонистами кальция.

Перспективным представляется использование у больных артериальной гипертензией с низкорениновым гиперальдостеронизмом препаратов из группы антагонистов ангиотензина II — селективных блокаторов АТ₁-рецепторов: имеются предпосылки, обосновывающие возможность применения этих препаратов у больных с супрессией активности ренина плазмы.

В заключение отметим, что разработка новых диагностических и лечебных подходов, обеспечивающих возможность своевремен-

ного выявления и адекватного лечения больных с синдромом Конна, — цель дальнейших исследований.

Литература

Всемирная Организация Здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания // Информ. бюл. — 2013. — № 317.

Дедов И.И., Бельцевич Д.Т., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Феохромоцитома // Практ. мед. — М., 2005.

Денисова Е.А., Кириченко Л.Л., Стручков П.В. Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией // Тер. арх. — 2008. — Т. 80. — № 9. — С.84–87.

Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С. и др. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 162–165; 185.

Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль // Профил. забол. и укрепл. здоровья. — 2001. — № 2. — С. 3–7.

Assalia A., Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy // Brit. J. Surg. — 2004. — V. 91. — P. 1259–1274.

Brink I., Hoegerle S., Klisch J. et al: Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma // Fam. Cancer. — 2005. — V. 4. — P. 61–68.

Conn J.W. Presidential address. Part I. Painting background. Part II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome // J. Lab. Clin. Med. — 1955. — V. 45. — P. 3–17.

Danzi S., Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation // Curr. Hypertens. Rep. — 2003. — V. 5. — P.513–520.

Eisenhofer G., Kopin I.J., Goldstein D.S. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine // Pharmacol. Rev. — 2004. — V. 56. — P. 331–349.

Emerson C.E., Rainbird A. Use of a hospital-at-home service for patient optimization before resection of phaeochromocytoma // Brit. J. Anaesthesia. — 2003 — V. 90 (3). — P. 380–382.

Frankel F. Classics in oncology. A case of bilateral completely latent adrenal tumor and concurrent nephritis with changes in the circulatory system and retinitis // Cancer J. Clin. — 1984. — V. 34. — P. 93–106.

Frankel F. Ein Fall von doppelseitigem, vollig latent verlaufenen ne-bennierentumor und gleichzeitiger nephritis mit veränderungen am circulationsapparat und retinitis // Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. — 1886. — V. 103. — P. 244–263.

Gallay B.J., Ahmad S., Xu L. et al. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio // Amer. J. Kidney Dis. — 2001. — V. 37. — P. 699-705.

Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. — Geneva: World Health Organization, 2012.

Gordon R.D., Laragh J.H., Funder J.W. Low renin hypertensive states: perspectives, unsolved problems, future research // Trends Endocrinol. Metab. — 2005. — V. 16. — P. 108-113.

Gordon R.D., Stowasser M., Rutherford J.C. Primary aldosteronism: are we diagnosing and operating on too few patients? // World J. Surg. — 2001. — V. 25. — P. 941-947.

Ilias I., Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — V. 89. — P. 479-491.

Kinney M.A., Warner M.E., van Heerden J.A. et al. Peri-anesthetic risks and outcomes of pheochromocytoma and paraganglioma resection // Anesth. Analg. — 2000. — V. 91. — P. 1118-1123.

Kudva Y.C., Sawka A.M., Young Jr W.F. Clinical review 164: the laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — V. 88. — P. 4533-4539.

Lenders J.W., Pacak K., Walther M.M. et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? // J.A.M.A. — 2002. — V. 287. — P. 1427-1434.

Liao W.B., Liu C.F., Chiang C.W. et al. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma // Am. J. Emerg. Med. — 2000. — V. 18. — P. 622-625.

Lloyd R.V., Tischer A.S., Kimura N. et al. Adrenal tumors: introduction / World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs, Lyon. — France: IARC Press, 2004. — P. 136-138.

Milligan G., Svoboda P., Brown C.M. Why are there so many adrenoceptor subtypes? // Biochem. Pharmacol. — 1994. — V. 48. — P. 1059-1071.

Montori V.M., Young Jr W.F. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature // Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer. — 2002. — V. 31. — P. 619-632.

Mulatero P., Rabbia F., Milan A. et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism // Hypertension. — 2002. — V. 40. — P. 897-902.

Mulatero P., Stowasser M., Loh K.C. et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — V. 89. — P. 1045-1050.

Neumann H.P., Bausch B., McWhinney S.R. et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma // New Engl. J. Med. — 2002. — V. 346. — P. 1459–1466.

Nishizaka M.K., Pratt-Ubunama M., Zaman M.A. et al. Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension // Amer. J. Hypertens. — 2005. — V. 18. — P. 805–812.

Omura M., Saito J., Yamaguchi K. et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan // Hypertens. Res. — 2004. — V. 27. — P. 193–202.

Plouin P.F., Duclos J.M., Soppelsa F. et al. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — V. 86. — P. 1480–1486.

Sacerdote A., Weiss K., Tran T. et al. Hypertension in patients with Cushing's disease: pathophysiology, diagnosis, and management // Curr. Hypertens. Rep. — 2005. — V. 7. — P. 212–218.

Sancho J.J., Rouco J., Riera-Vida R. et al. Long-term effects of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism on arterial hypertension // World J. Surg. — 1992. — V. 16. — P. 732–736.

Sawka A.M., Jaeschke R., Singh R.J. et al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — V. 88. — P. 553–558.

Schwartz G.L., Turner S.T. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity // Clin. Chem. — 2005. — V. 51. — P. 386–394.

Sica D.A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis // Heart. Fail. Rev. — 2005. — V. 10. — P. 23–29.

So A., Duffy D.L., Gordon R.D. et al. Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity // J. Hypertens. — 2005. — V. 23. — P. 1477–1484.

Steinsapir J., Carr A.A., Prisant L.M. et al. Metyrosine and pheochromocytoma // Arch. Intern. Med. — 1997. — P. 157. — P. 901–906.

Stenstrom G., Swardsudd K. Pheochromocytoma in Sweden, 1958–81. An analysis of the National Cancer Registry Data // Acta Med. Scand. — 1986. — V. 220. — P. 225–232.

Streeten D.H., Anderson Jr. G.H., Howland T. et al. Effects of thyroid function on blood pressure: recognition of hypothyroid hypertension // Hypertension. — 1988. — V. 11. — P. 78–83.

Szolar D.H., Korobkin M., Reittner P. et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT // *Radiology*. — 2005. — V. 234. — P. 479–485.

Taieb D., Sebag F., Hubbard J.G. et al. Does iodine-131 metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy have an impact on the management of sporadic and familial pheochromocytoma? // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2004. — V. 61. — P. 102–108.

Tauzin-Fin P., Sesay M., Ballanger P. Effects of perioperative $\alpha 1$ Block on haemodynamic control during laparoscopic surgery for pheochromocytoma // *Brit. J. Anaesth.* — 2004. — V. 92. — P. 512–517.

Terzolo M., Matrella C., Boccuzzi A. et al. Twenty-four hour profile of blood pressure in patients with acromegaly // *J. Endocrinol. Invest.* — 1999. — V. 22. — P.48–54.

Williams G.H., Chao J., Chao L. Kidney hormones: the kallikrein kinin and renin-angiotensin systems // In: *Endocrinology: Basic and Clinical Principles* / Eds. S. Melmed, P.M. Conn. — NJ: Humana Press, 1997. — P. 393–404.

Williams J.S., Williams G.H., Raji A. et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia // *J. Hum. Hypertens.* — 2006. — V. 20. — P. 129–136.

Young Jr. W.F. Pheochromocytoma: 1926-1993 // *Trends. Endocrinol. Metab.* — 1993. — V. 4. — P. 122–127.

Young Jr. W.F., Klee G.G. Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer.* — 1988. — V. 17. — P. 367–395.

Young Jr. W.F., Maddox D.E. Spells: in search of a cause // *Mayo Clin. Proc.* — 1995. — V. 70. — P. 757–765.

Young W.F., Stanson A.W. Thompson G.B. et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism // *Surgery*. — 2004. — V. 136. — P. 1227–1235.

ДЕФИЦИТ АНДРОГЕНОВ У МУЖЧИН

*А.С. Аметов, Л.Ю. Морзунов, Е.Ю. Пашкова,
О.А. Рождественская*

17.1. История развития андрологии

Демографические процессы, происходящие в обществе, говорят об увеличении *численности мужского населения пожилого возраста*. За последние 100 лет число мужчин в мире в возрасте 65 лет увеличилось в 7 раз, а в возрасте старше 85 лет — в 31 раз. По данным Генерального секретаря ООН, средняя продолжительность жизни в развитых странах увеличилась в 20-м столетии с 49 до 79 лет. К началу XX в. мировая популяция составила 1,65 млрд человек, а XXI в. встретили 6,2 млрд жителей Земли. Растет и число мужчин, особенно пожилых, число которых, по прогнозам ООН, к 2010 г. составит в Китае около 11% от общей популяции, в Европейском сообществе — 20%, в США — 16%, в Японии — 26%. Материалы Токийского манифеста 2002 г. говорят об увеличении к 2050 г. числа пожилых людей до 14,7% от всего населения планеты, а это означает, что возрастет и количество ассоциированных с возрастом заболеваний.

Несмотря на увеличение численности пожилых мужчин, средняя продолжительность их жизни остается ниже, чем у женщин. В Азии и Африке мужчины живут на 3 года меньше, чем женщины, в Северной Америке — на 7 лет, в Европе — на 8 лет, а в России — на 12 лет.

Наука о мужском здоровье зародилась не сразу. Основу этой науки положили эскулапы древности. До нас дошли несколько их трудов о сохранении здоровья и молодости мужчин.

Поиски средств сохранения здоровья мужчин предпринимались в Древнем Китае, Индии, Греции, Египте, великими цивилизациями Центральной и Южной Америки. В самом старом китайском медицинском труде «Ней Кине» (4 тыс. лет до н.э.) имеется множество рассуждений о здоровье мужчин. Гиппократ (460–377 гг. до н.э.) в своих «Афоризмах» и Аристотель в трактатах «О молодости и старости» пытались выяснить причины старения и рекомендовали различные варианты здорового образа жизни мужчин.

Плиний-старший (Гай Плиний Секунд), живший в I в. н.э., рекомендовал употребление тестикул животных для увеличения сексуальной силы. Таким образом, первый камень в зарождающуюся науку о здоровье мужчин был заложен.

Еще в Древнем Китае ученые пытались изучить влияние половых гормонов на поведение и образ жизни человека. Чэнь Цанци, живший в эпоху правления династии Тан, в своем труде «Бэньцао ши» (725) описывал свойства плаценты, богатой женскими половыми гормонами, и предлагал использовать ее для лечения ряда заболеваний. Позже, уже в XIV в., Чжу Чжэньхэн предлагал лечение многих заболеваний с помощью ткани плаценты. В 1378 г. Цзуци объяснял рост волос на лице мужчин (бороду и усы) «проявлением могущества мужского семени». В 1575 г. в книге «Лейюань» Ван Шичжэнь подметил, что «борода имеет отношение к почкам и яичкам». В 1596 г. в труде «Бэньцао ганму» Ли Шичжэнь рассказывал о многочисленных препаратах, которые изготавливались из ткани яичек, взятой у кабанов, кобелей или баранов. Эти препараты предназначались для излечения таких мужских заболеваний, как половое бессилие, сперматорея, гипогонадизм, импотенция и т.д.

В Европе дальнейшие исследования мужского здоровья продолжились намного позже. В XIII в. Теофил Броди (1722–1776), наблюдая выпадение функций половых желез мужских и женских кастратов, пришел к выводу, что каждый орган в теле человека является источником некоей специфической субстанции, поступающей в кровь и оказывающей влияние на весь организм. Таким образом, Броди стал одним из первых, кто высказал мнение о гуморальной регуляции некоторых функций организма. В 1849 г. немецкий физиолог Адольф Бертольд впервые установил, что пересадка кастрированному петуху в брюшную полость семенников другого петуха приводит к восстановлению исходных свойств и функций

у кастрированного петуха. В результате проведенных экспериментов было доказано, что гормоны, продуцируемые пересаженными яичками, оказывали непосредственное влияние на весь организм.

К сожалению, столь важные для медицины открытия прошли мимо внимания ученого медицинского общества, исследования же в скором времени были преданы забвению. Спустя годы эти данные вновь появились на свет, и интерес к проблеме гормональной регуляции мужского здоровья возрос вновь. В 1855 г. благодаря исследованиям французского физиолога и врача Клода Бернара были изложены принципы внутренней секреции, а в 1889 г. стали говорить о выделении в кровь клетками организма особых активных химических веществ, называемых гормонами, к которым относятся и андрогены.

Полагают, что основоположник заместительной терапии андрогенами — французский физиолог и невролог *Чарльз Эдуард Броун-Секар* (1817–1894). Им была предложена идея о том, что нарастающая слабость стареющего мужчины вызвана снижением функции яичек. Ученый начал производить экстракты из кроличьих и бычьих семенников. Затем Броун-Секар перешел на изготовление экстракта из семенников морской свинки и собаки. Удаляя у этих животных половые железы, он сразу же растирал их в небольшом количестве воды, затем фильтровал и впрыскивал себе под кожу бедра. Однако впрыскивание было чрезвычайно болезненным, и ощущение мучительной боли сохранялось по нескольку дней. Его друг и соратник, небезызвестный физиолог и физик д'Арсонваль, предложил видоизменить способ приготовления экстракта: к получившемуся экстракту добавлялась столовая ложка глицерина и три столовые ложки дистиллированной воды с последующей фильтрацией. Начиная с 1892 г. дистиллированная вода заменялась ученым на морскую, что свело на нет все болевые ощущения. В 1889 г. 71-летний Броун-Секар доложил о проведенном на самом себе опыте Парижской Академии наук:

«8 Апреля мне исполнилось 72 года. Мое общее состояние, которое ранее было превосходным, в течение последних 10–12 лет изменилось: с годами оно постепенно, но весьма значительно ухудшилось. До того как я начал делать себе впрыскивания, я был вынужден садиться уже после получасовой работы в лаборатории. Но даже если я работал сидя, то через 3 или 4 ч, а иногда уже через

2 ч был без сил. Когда я, проработав таким образом несколько часов в лаборатории, вечером приезжал домой, то (и это продолжалось уже несколько лет) был настолько утомлен, что вскоре после легкого обеда должен был ложиться в постель. Иногда я был обессилен настолько, что, несмотря на сильное желание спать, которое мне не давало даже прочитать газету, засыпал только через несколько часов. На 2-й и особенно на 3-й день после начала впрыскиваний все изменилось, и ко мне возвратились, по крайней мере, все те силы, какими я обладал много лет ранее. Научная работа в лаборатории в настоящее время очень мало утомляет меня. К большому удивлению ассистентки, я могу теперь часами работать стоя, не чувствуя потребности сесть. Бывают дни, когда я после 3- или 4-часовой работы в лаборатории сижу после ужина более полутора часов над своими научными трудами, хотя я не делал этого в течение последних 20 лет. Я теперь могу, не напрягаясь и не думая об этом, чуть ли не бегом подниматься и спускаться по лестнице, как делал до 60 лет. На динамометре я установил несомненное увеличение своей мышечной силы. Так, после двух первых впрыскиваний сила мышц предплечья возросла на 6–7 кг сравнительно с прежним состоянием. У меня значительно улучшились также пищеварение и выделение шлаков, хотя количество и состав пищи, ежедневно принимаемой мной, не изменились. Умственный труд для меня теперь также значительно легче, чем был в течение ряда лет, и я в этом отношении наверстал все утраченное мною».

Таким образом, Броун-Секар провел на самом себе первый опыт гормонотерапии с лечебной целью. Результаты исследований были опубликованы в журнале *Lancet*. Экстракты из семенников Броун-Секар назвал «эликсиром молодости». Шумиха, поднятая прессой вокруг создания «омолаживающего экстракта», привела к необычайному спросу на появившейся в продаже «Броун-Секаровской жидкости», за которой ломались пожилые французы, жаждущие возврата к прежней жизни. Однако временная стимуляция сменялась нарастающей слабостью и увяданием. Тогда еще не знали, что заместительная терапия должна быть постоянной, эти знания пришли позже, поэтому труды Броун-Секара были забыты на 40 лет.

В дальнейшем труды Броун-Секара стали фундаментом для более масштабных исследований по введению экстракта тестикулы

животным и людям. В 1927 г. профессор кафедры химии Чикагского университета Фред С. Кох со своим студентом Лемюэлем Мак Ги получил 20 мг тестостерона из 40 фунтов ткани яичек крупного рогатого скота и ввели его кастрированным крысам, петухам и свиньям, у которых наступила ремаскулинизация.

Процесс выделения и синтеза тестостерона проходил достаточно медленно, так как его молекулы имеют весьма сложное строение. Лишь в 1934 г. работа Эрнста Лакера увенчалась успехом. Удалось выделить кристаллический мужской гормон из тестикул быка. Однако промышленное производство тестостерона было невозможно, пока этим не заинтересовались крупнейшие фармацевтические компании — Schering (Германия), Organon (Нидерланды) и Ciba (Швейцария), которые в 30-х годах XX в. приступили к полномасштабным исследованиям половых стероидов и программам их медицинского применения.

В 1931 г. немецкий биохимик Адольф Фридрих Иоганн Бутенандт выделил из мочи человека андростерон и дегидроэпиандростерон, изучил их химическое строение, осуществил синтез мужского полового гормона тестостерона, а в 1934 г. получил в чистом виде гормон желтого тела — прогестерон. Ученый установил наличие одинаковой структуры в молекулах всех трех гормонов. Такую структуру позже стали называть стероидной.

Через некоторое время швейцарские химики Л. Ружичка и А. Веттштейн объявили о синтезе тестостерона из холестерина. Тестостерон же в кристаллической форме был получен из семенников быка лишь в 1935 г. (всего 10 мг тестостерона из 100 кг ткани). А в 1939 г. Ружичка и Бутенандт стали лауреатами Нобелевской премии за открытие метода синтеза тестостерона из холестерина. Далее через год в мировую практику вошел первый андроген — тестостерона пропионат. Так наступила эпоха препаратов андрогенов, а период начала 1930-х — середины 1950-х годов был назван «золотым веком стероидной химии».

Исследования «золотого века» доказали, что соли тестостерона могут применяться не только как адекватная заместительная терапия дефицита андрогенов, но и служить мощным стимулятором мышечной силы и качества жизни. Началось повсеместное применение препаратов, содержащих тестостерон. Например, в бывшем СССР ученые установили, что тестостерон влияет не только

на появление вторичных половых признаков, но и на синтез белка в организме. В 1940-х годах советские спортсмены активно использовали инъекции тестостерона (метандростенголона) в качестве анаболика для увеличения своих силовых показателей.

В первой половине прошлого столетия в Гримальди работал русский исследователь, известный эндокринолог и хирург *Сергей (Самуил) Абрамович Воронов*. Он родился недалеко от Воронежа 10 июля 1866 г. По окончании Воронежского реального училища переселился в Париж, где окончил сначала факультет естественных наук в Сорбонне, а потом Ecole de Medecine в 1893 г. В течение 12 лет с 1897 г. работал в качестве хирурга в египетских госпиталях. С.А. Воронов был учеником французского биолога, хирурга, евгениста Алексиса Карреля — лауреата Нобелевской премии по физиологии и медицине, от которого он получил знания по методике хирургической пересадки органов. С 1896 по 1910 г. С.А. Воронов работал в Египте, где изучал последствия кастрации на евнухах — исследования, давшие начало его трудам по влиянию гормонов на омоложение мужчины. Он экспериментировал с пересадкой яичек казненных преступников пожилым мужчинам, а в дальнейшем использовал ткань с яичек обезьян. С.А. Воронов жил в организованном им специальном центре и носившим название «Замок обезьян», где проводил свои необычные по тем временам эксперименты по ксенотрансплантации. С.А. Воронов получил известность за методику прививания ткани яичек обезьян к человеческим яичкам, которую он разработал во Франции в 1920–1930-х годах и которая составила его финансовое благополучие. Ученый пытался открыть генетическую формулу, которая позволила бы замедлить процессы старения. Другим направлением его работ был поиск путей повышения потенции у мужчин с помощью вытяжек, полученных из организма самцов-горилл. С.А. Воронов пробовал себя и в трансплантации органов. Его перу принадлежат несколько серьезных научных работ, среди которых «Пересадка половых клеток от обезьяны человеку». Результатом экспериментов С.А. Воронова стала книга «О продлении жизни», изданная в 1923 г.

Первую официальную пересадку «желез обезьяны» человеку он провел 12 июня 1920 г. Тонкие срезы (шириной в несколько миллиметров) яичек от шимпанзе и бабуинов исследователь пересадил в мошонку пациента, тонкость образцов ткани позволила ей срастись

с человеческой тканью. В своей книге «Омоложение прививанием», опубликованной в 1925 г., С.А. Воронов описал эффекты своих операций. Так, автор отмечал повышение сексуального влечения, улучшение памяти, возможность работать долгое время без отдыха, отпадение потребности в очках (из-за укрепления глазных мышц) и увеличение продолжительности жизни (к слову, сам Воронов прожил 85 лет). За 20–30-е годы более полутысячи мужчин прошли лечение по его методике в одной только Франции, а более 3 тыс. — в его алжирской клинике. С.А. Воронов пытался пересадить обезьяний яичник женщинам, и наоборот, проводил эксперименты по искусственному осеменению обезьяны спермой человека. Из-за известности своих операций С.А. Воронов послужил прототипом профессора Преображенского в повести Михаила Булгакова «Собачье сердце».

С 1917 по 1926 г. С.А. Воронов провел более пятисот пересадок яичек молодых баранов и быков старым. В результате этих экспериментов у «пожилых» животных наблюдали резвость и игривость. А когда стало известно, что яички секретируют тестостерон, С.А. Воронов полагал, что его введение окажет несомненное омолаживающее действие. Однако в то время эксперименты этого исследователя потерпели фиаско и были прекращены. Лишь в конце 90-х годов XX в. была показана безусловная перспективность трудов С.А. Воронова.

Для изучения мужского здоровья в 1997 г. в Великобритании было создано *Международное общество по изучению проблем пожилых мужчин (ISSAM)*, хотя занимается оно вопросами здоровья мужчин начиная с 30-летнего возраста. Общество ставит своей целью поощрение врачей и других медицинских работников и задачей понять суть заболеваний мужчин в контексте осознания процесса старения в целом и принятия междисциплинарного подхода к заботе о больных мужского пола. В частности, цель ISSAM: продвижение концепции «здорового старения».

В России уже с 20-х годов прошлого века андрология развивалась уже не как отдельное направление медицины, а как *часть урологии*. И как правило, лечение мужских расстройств осуществлялось исключительно врачами-урологами в урологических отделениях больниц. Позже, в 70-х годах XX в., в нескольких медицинских учреждениях России были созданы отдельные специализированные *андрологические центры*.

В настоящее время, к сожалению, в России наблюдается серьезный дефицит специалистов-андрологов. Важнейшим шагом к преодолению этой проблемы стало создание *Профессиональной ассоциации андрологов России (ПААР)*, аналогично с уже существующими организациями в США и Европе, что, бесспорно, призвано повысить профессиональный уровень отечественной андрологии.

Количество действительных членов ПААР насчитывает более 800 врачей различных специальностей (урологи, хирурги, дерматовенерологи, сексопатологи, эндокринологи) из всех регионов России и стран СНГ. ПААР ежегодно проводит конгрессы, симпозиумы, мастер-классы. Официальный печатный орган ПААР научно-практический рецензируемый междисциплинарный журнал «Андрология и генитальная хирургия» регулярно выходит с 2000 г.

В 90-х годах XX в. отмечен очередной всплеск внимания к проблемам стареющих мужчин. В ассоциациях эндокринологов, урологов и андрологов началась дискуссия о существовании мужского эквивалента женской менопаузы. Как известно, в отличие от женщин, у мужчин не наблюдается резкого окончания репродуктивной функции. Тем не менее в настоящее время общепризнанно, что у мужчин происходит постепенное снижение уровня половых гормонов, начало которого приходится на возраст 30–40 лет и неуклонно прогрессирует с возрастом. И если не возникает сомнений в необходимости заместительной гормональной терапии у женщин, концепция подобного лечения у мужчин принимается с известным скепсисом.

17.2. Синтез и механизм действия тестостерона

Тестостерон — основной мужской половой гормон, синтезируется в клетках Лейдига яичка, суточная продукция у взрослого мужчины в норме составляет 5–7 мг.

Синтез тестостерона контролируется гипоталамическими и гипофизарными гормонами. Гонадотропин-рилизинг-гормон стимулирует секрецию гонадотропинов — лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) гипофизом.

Продукция ГнРг происходит в аркуатном ядре и преоптической области гипоталамуса и находится под контролем нейротранс-

миттеров: дофамин, серотонин и гамма-аминомасляная кислота оказывают ингибиторный эффект, а нейропептид Y — стимулирующий. ГнРг вырабатывается в импульсном режиме, его пиковая концентрация фиксируется каждые 90–120 мин, период полужизни составляет не более 5–10 мин. Попадая в портальную систему гипофиза, ГнРг связывается со своим рецептором на гонадотрофах и в зависимости от высоты и частоты пиков регулирует секрецию лютеинизирующего гормона и ФСГ. α -Адренергические импульсы оказывают стимулирующее влияние на продукцию ГнРг, β -адренергические, дофамин и эндорфины — подавляющее. Тестостерон и прогестерон замедляют пульсовый ритм, преимущественно через действие β -эндорфинов.

Хорошо известно отрицательное воздействие стресса на репродуктивную систему, которое осуществляется за счет нескольких механизмов: повышение кортикотропин-рилизинг-гормона, который подавляет секрецию ГнРг путем прямого нейронального контакта между паравентрикулярным ядром и преоптической областью; повышение пролактина, снижающего частоту пиков секреции ГнРг.

Пульсирующий ритм секреции необходим для стимуляции продукции гонадотропинов. Непрерывное введение ГнРг приводит к прекращению секреции гонадотропинов за счет *down*-регуляции ГнРг-рецепторов. Введение длительно действующих аналогов ГнРг используется в терапии таких заболеваний, как преждевременный пубертат, карцинома предстательной железы, эндометриоз (у женщин).

Полипептиды лютеинизирующего гормона и ФСГ представляют собой крупные гликопротеиновые молекулы, схожие по структуре с ТТГ и хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ). Их общей характеристикой является нековалентное связывание двух пептидных цепей (α и β) в гетеродимеры, при этом α -цепь одинакова у всех четырех гормонов, а биологический эффект зависит от свойств β -цепи. Лютеинизирующий гормон и ХГЧ практически идентичны по структуре и биологическому действию.

Для всех гликопротеиновых гормонов характерно гликозилирование (связывание аспарагиновой кислоты в определенных участках пептидной цепи с углеводной цепью). Структура углеводного остатка может варьировать и в зависимости от структуры

углевода у человека выделяют семь различных вариантов лютеинизирующего гормона. От углеводной цепи зависят третичная структура белка, его период полужизни в системном кровотоке, передача внутриклеточного сигнала после связывания с рецептором клетки-мишени. Высокое содержание сиаловой кислоты замедляет метаболизм гликопротеинов в печени и почках и продлевает, таким образом, его период полужизни. За счет присутствия сиаловой кислоты в конце углеводной цепи ТТГ и ХГЧ их период полужизни значительно больше, чем у лютеинизирующего гормона (3 ч, 5 ч и 20 мин соответственно).

Лютеинизирующий гормон связывается со специфическим рецептором на поверхности клеток Лейдига, что приводит к повышению концентрации холестерина внутри клетки и запускает экспрессию генов ферментов стероидогенеза, в частности ключевого фермента 20,22-десмолазы. Таким образом, начинается процесс синтеза тестостерона. Отрицательная обратная связь осуществляется не только тестостероном, но и его метаболитом эстрадиолом. Тестостерон подавляет продукцию ГнРг и практически не влияет на секрецию лютеинизирующего гормона, в то время как эстрадиол оказывает ингибиторное действие как на гипоталамус, так и на гипофиз. ФСГ связывается с рецептором на клетках Сертоли и запускает процесс сперматогенеза. Помимо этого, от ФСГ зависит активность фермента ароматазы в клетках Сертоли. Также под действием ФСГ в клетках Сертоли синтезируются белковые гормоны активин и ингибин. Ингибин представляет собой гетеродимер, состоящий из α - и β -цепей.

Существует две разновидности β -цепей ($\beta\alpha$ и $\beta\beta$). Гетеро- и гомодимеры β -цепей называются активин А ($\beta\alpha$ - $\beta\beta$) и активин В ($\beta\beta$ - $\beta\beta$). Ингибин является важнейшим звеном отрицательной обратной связи в контроле продукции ФСГ. При изолированном поражении клеток Сертоли дефицит ингибина приводит к повышению ФСГ, при этом лютеинизирующий гормон остается в пределах нормальных значений (рис. 17.1).

Тестостерон и эстрогены также оказывают подавляющее действие на продукцию ФСГ через отрицательную обратную связь.

Исходным субстратом для производства тестостерона служит холестерин, который синтезируется непосредственно в клетках Лейдига, захват холестерина из циркулирующей крови минима-

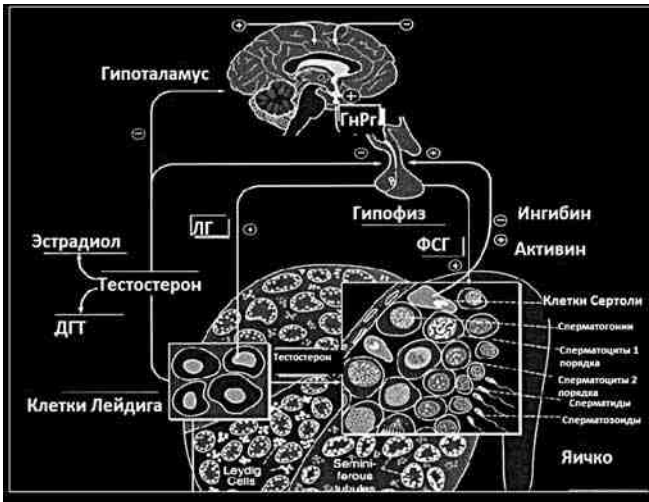


Рис. 17.1. Система положительных и отрицательных обратных связей в регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси

лен. Холестерин запасается в форме эфиров в жировых вакуолях клеток Лейдига и проходит пять энзиматических превращений, прежде чем становится С-19 тестостероном. Наиболее важный этап этой энзиматической цепи — превращение холестерина в прегненолон — находится под контролем лютеинизирующего гормона. Дальнейшее превращение прегненолона может идти по одному из двух путей, в зависимости от количества ферментов, конкурирующих за этот субстрат. D4-путь ведет к образованию прогестерона, D5-дегидроэпиандростерона и андростендиола (рис. 17.2).

Представляя собой липофильный гормон, тестостерон легко проходит сквозь клеточные мембраны и покидает клетки Лейдига путем диффузии. В кровотоке 98% тестостерона находится в связанном с транспортными белками состоянии, только 2% — в свободной форме и являются биологически активным. Около 60% связано с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) и 38% — с альбумином.

Глобулин, связывающий половые гормоны, — крупный гликопротеин массой 92,5 кДа, имеет два участка связывания для поло-



Рис. 17.2. Биосинтез тестостерона в клетках Лейдига

вых гормонов. Продукция его осуществляется в основном печенью, но в небольшом количестве он вырабатывается предстательной железой и молочными железами. Аффинитет ГСПГ к тестостерону выше, чем к эстрадиолу. Таким образом, при повышении продукции ГСПГ печенью меняется соотношение между тестостероном и эстрадиолом в сторону снижения свободного тестостерона. Андрогены уменьшают продукцию ГСПГ и его уровень у мужчин всегда ниже, чем у женщин.

Существует ряд состояний, влияющих на продукцию ГСПГ (табл. 17.1).

Свободный тестостерон путем пассивной диффузии попадает в клетки-мишени, где он частично подвергается ферментатическому превращению в 5 α -дигидротестостерон (ДГТ) при помощи фермента 5 α -редуктазы или в 17 β -эстрадиол при воздействии ароматазы.

У человека выделено два изоэнзима 5 α -редуктазы. Первый тип кодируется геном, локализованным на хромосоме 5, и экспрессирован в коже и печени. Второй тип кодируется геном, расположенном на хромосоме 2, и обнаруживается в предстательной железе, надпочечниках, семенных пузырьках, коже гениталий, волосяных фолликулах и коре головного мозга.

Факторы, влияющие на уровень ГСПГ

Повышение продукции ГСПГ	Снижение продукции ГСПГ
Прием эстрогенов	Терапия андрогенами
Дефицит андрогенов	Ожирение
Дефицит гормона роста	Акромегалия
Гипертиреоз	Гипотиреоз
Гепатит	Нефротический синдром
Цирроз печени	Прием глюкокортикоидов
Фениитоин	Гиперинсулинемия
	Прием гестагенов

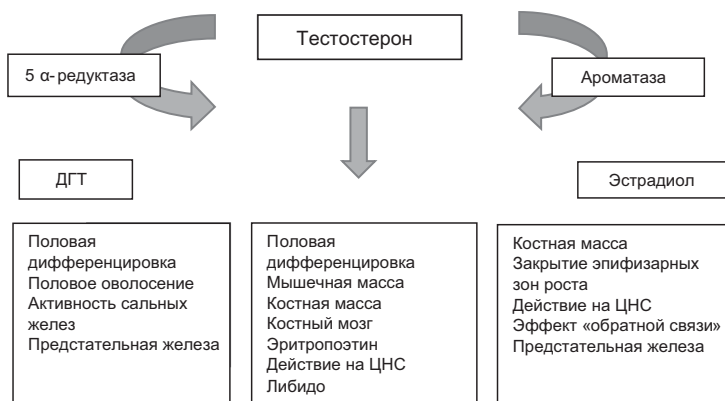
Около 80% ДГТ образуется за счет периферической конверсии тестостерона, 20% секретируется непосредственно яичками. ДГТ и тестостерон связываются с одним и тем же андрогеновым рецептором, хотя аффинность ДГТ к рецептору примерно в 10 раз выше и диссоциация происходит медленнее. Таким образом, ДГТ обладает большей андрогенной активностью. В физиологических концентрациях тестостерон и ДГТ дополняют друг друга.

Кроме того, ежедневно за счет внетестикулярной ароматизации тестостерона и андростендиона образуется около 30 мкг эстрадиола. Фермент ароматаза обнаруживается в жировой и костной ткани, предстательной железе. Около 10 мкг эстрадиола в день вырабатывается клетками Лейдига. Эффекты тестостерона представлены на схеме 17.1.

Катаболизм тестостерона и ДГТ происходит в печени и проходит два этапа. На первом этапе разрушается двойная связь между С4 и С5, на втором — происходит превращение липофильного стероида в водорастворимую молекулу за счет конъюгации с глюкуроновой кислотой или сульфатации по С3 или С17. Элиминация осуществляется с мочой в виде 17-кетостероидов или сульфатов (андростерона, этиохоланолон, эпиандростерона, эпитестостерона).

Несмотря на связь с транспортными белками плазмы, элиминация тестостерона из сыворотки происходит быстро, период полужизни свободного тестостерона не превышает 10 мин.

Схема 17.1. **Эффекты тестостерона: прямые и опосредованные его метаболитами**



Для понимания механизма действия андрогенов необходимо иметь представление о *структуре и функции рецептора к андрогенам*.

Рецептор к андрогенам принадлежит к семейству рецепторов к стероидным и тиреоидным гормонам и кодируется 8 экзонами (А-Н) гена, расположенного на длинном плече X-хромосомы (Xq 11-12). Рецептор представляет собой полипептид из 910 аминокислот с молекулярной массой 98,5 кДа. Подобно другим рецепторам этого семейства он относится к ДНК-связывающим белкам. Рецептор к андрогенам имеет три домена, каждый из которых несет свою функцию. Структура N-терминального сегмента (экзон А) подвержена существенным индивидуальным вариациям. Этот участок ответственен за формирование третичной и четвертичной структуры рецептора к андрогенам (рис. 17.3).

В состав N-терминального сегмента входит глутаминовый повтор различной длины (в норме 8-35 повторов), который кодируется тринуклеотидом САG в экзоне А гена андрогенного рецептора. Количество САG-повторов влияет на транскрипторную активность рецептора. Чем больше повторов, тем ниже транскрипторная активность при стимуляции АР. Установлено, что, чем меньше количество САG-повторов, тем прочнее связь андрогенов с рецептором к андрогенам. Увеличение количества САG-повторов (более 38) ассоциировано с умеренной резистентностью к действию андрогенов

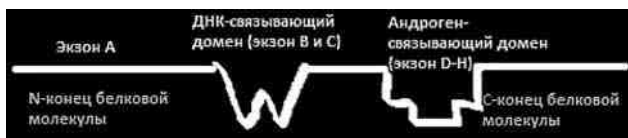


Рис. 17.3. Структура рецептора к андрогенам

и синдромом Кеннеди (дегенеративная бульбоспинальная моторная нейропатия).

Центрально расположенный гидрофильный ДНК-связывающий домен (кодируется экзонами В и С) имеет два «цинковых пальца», которые связываются со специфическими участками ДНК в андроген-чувствительных генах и, таким образом, влияют на транскрипцию. ДНК-связывающие участки рецепторов всех стероидных гормонов обладают высокой гомологичностью (40–90%), небольшие различия определяют генную специфичность рецептора.

С-концевой фрагмент (экзоны D–H) содержит гидрофобный андрогенсвязывающий домен, с которым взаимодействуют ДГТ и тестостерон (см. рис. 17.3). Аминокислотная последовательность этого участка на 40–50% гомологична аминокислотной последовательности соответствующих участков гестагенных, минералокортикоидных и глюкокортикоидных рецепторов. При этом практически отсутствует сходство с лигандсвязывающим доменом эстрогенного рецептора.

Связывание тестостерона или ДГТ с рецептором к андрогенам запускает конформационные изменения, приводящие к активации этого рецептора. Активированные данные рецепторы формируют димеры и связываются со специфическим участком ДНК, называемым андрогенчувствительным элементом, расположенным в промотерной части андрогенчувствительных генов. Первый «цинковый палец» ответственен за специфичность связывания с участком ДНК, второй стабилизирует связь между рецептором к андрогенам и ДНК. Последняя связь запускает транскрипцию андрогенчувствительных генов.

17.3. Этиология мужского гипогонадизма

Мужской гипогонадизм — клинический синдром дефицита андрогенов, развивающийся при повреждении одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

В зависимости от уровня поражения выделяют:

- первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм — нарушение продукции андрогенов яичками;
- вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм — нарушение выработки ГнРг гипоталамусом или гонадотропинов гипофизом;
- резистентность к действию андрогенов на уровне органов-мишеней;
- сочетание гипогонадотропного гипогонадизма и недостаточности яичка (возрастной дефицит андрогенов, андрогенный дефицит при метаболическом синдроме).

Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм. У пациента с первичным гипогонадизмом при обследовании выявляются снижение уровня тестостерона, повышение гонадотропинов, нарушение сперматогенеза. Наиболее часто (1 на 500 мужчин) встречается синдром Кляйнфельтера (47,XXY) и опухоли яичка (12 на 10 000 мужчин). Новообразования яичка — наиболее распространенное опухолевое заболевание у мужчин репродуктивного возраста. Другие причины первичного гипогонадизма приведены в табл. 17.2.

Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм. К наиболее частым причинам вторичного гипогонадизма относят гиперпролактинемия (идиопатическую, микро- и макропролактиномы, вследствие приема ряда лекарственных препаратов, хронической почечной недостаточности или гипотиреоза), изолированный гипогонадотропный гипогонадизм и синдром Каллмана (гипогонадотропный гипогонадизм с гипоосмией, распространенность 1:10 000 мужчин). Все эти нарушения обусловлены нарушением секреции или действия ГнРг, что приводит к снижению секреции лютеинизирующего гормона и ФСГ. При синдроме Каллмана в период внутриутробного развития происходит нарушение миграции ГнРг-секретирующих нейронов.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с конституциональной задержкой пубертата, которая встречается у одного из 40 мужчин и связана с генетически обусловленным более поздним запуском пульсирующего ритма секреции ГнРг.

В табл. 17.3 представлены более редкие причины вторичного гипогонадизма.

Причины первичного гипогонадизма

Заболевание	Причина
Орхит	Вирусный или неспецифический
Приобретенный анорхизм	Травма, опухоли, перекрут яичка, воспаление, ятрогенное воздействие, случайное повреждение при хирургических вмешательствах (герниотомия, орхидопексия)
Вторичная тестикулярная недостаточность	Медикаменты, наркотические вещества, токсины, системные заболевания
Врожденный анорхизм (билатеральный — 1 на 20 000 мужчин, унилатеральный — в 4 раза чаще)	Наиболее вероятная причина — перекрут яичка в период внутриутробного развития
Дисгенезия гонад	Дисгенезия гонад при кариотипе XY может быть вызвана мутациями в различных генах
Ложный мужской гермафродитизм, 46, XY	Нарушения процесса биосинтеза тестостерона из-за дефектов структуры ферментов (17,20-десмолазы, 17β-гидроксистероиддегидрогеназы)
46,XX мужчины	Транслокация фрагмента ДНК с Y-на X-хромосому во время мейоза отцовских гамет
Синдром Нунан (распространенность 1:1000–5000)	Генетическое заболевание
Крипторхизм	Неопущение яичек, в 85% случае идиопатическое
Инактивирующая мутация рецептора к лютеинизирующему гормону, гипоплазия клеток Лейдига (распространенность 1:200 000–1 млн)	Неизвестно

Гипогонадизм, обусловленный нарушениями на уровне органов-мишеней. Это редко встречающиеся формы гипогонадизма. Обусловлены дефектами рецептора к андрогенам с минимальной, частичной (синдром Рейфенштейна, синдром Кеннеди) или полной (синдром тестикулярной феминизации) резистентностью к действию андрогенов, а также дефицитом 5α-редуктазы.

Причиной считаются спорадические или наследственные мутации гена рецептора к андрогенам. На сегодня описано около

Причины вторичного гипогонадизма

Заболевание	Причина
Приобретенная недостаточность ГнРг	Лекарственные и наркотические препараты, токсины, системные заболевания, дефицит массы тела (при мальабсорбции, опухолевой кахексии, нервной анорексии), высокие физические нагрузки у спортсменов, ожирение
Гипопитуитаризм	Лучевая терапия, опухоли, метастазы рака другой локализации, оперативные вмешательства в гипоталамо-гипофизарной области, травмы, инфекции, гемохроматоз
Синдром Прадера—Вилли, синдром Ангельмана, синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бидля	Врожденное нарушение секреции ГнРг
Врожденная гипоплазия коры надпочечников с гипогонадотропным гипогонадизмом (распространенность 1:12 500)	X-сцепленное заболевание, в большинстве случаев связано с мутацией гена DAX1
Синдром Паскуалини	Изолированная недостаточность лютеинизирующего гормона

250 различных мутаций, 200 из них — в экзонах В-Н, содержащих андроген- и ДНК-связывающие участки и только 23 — в экзоне А. При этом мутации в экзоне А практически всегда приводят к полной нечувствительности рецептора к андрогенам, в то время как другие мутации сопровождаются незначительным снижением его функции.

Увеличение количества полиглутаминовых последовательностей (CAG-повторов) приводит не только к резистентности к действию андрогенов, но и к редкому неврологическому заболеванию, проявляющемуся прогрессирующей бульбоспинальной мышечной атрофией (синдром Кеннеди). При синдроме Кеннеди прогрессирующая дегенерация моторных нейронов спинного мозга манифестирует в молодом и среднем возрасте. Резистентность к действию андрогенов клинически проявляется гинекомастией, бесплодием, эректильной дисфункцией. Тем не менее многие пациенты к моменту начала заболевания уже имеют детей и, таким образом, передают патологическое число CAG-повторов по наследству.

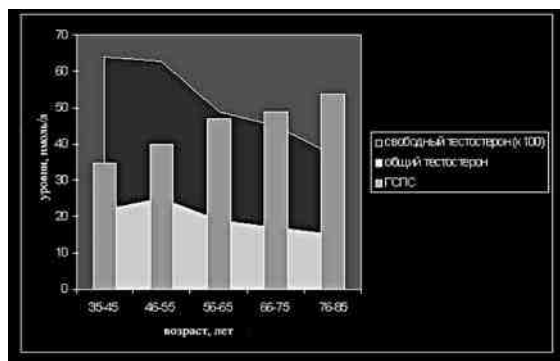


Рис. 17.4. Изменение уровней общего тестостерона, свободного тестостерона ($\times 100$) и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) у мужчин с возрастом

Дифференциальная диагностика других вариантов резистентности к андрогенам представлена в табл. 17.4.

Сочетание гипогонадотропного гипогонадизма и недостаточности яичка. Возрастной дефицит андрогенов. Продукция тестостерона снижается с возрастом. Многочисленными исследованиями продемонстрирована обратная взаимосвязь между возрастом и уровнем тестостерона сыворотки крови. Между 40 и 70 годами количество биологически активного свободного тестостерона снижается примерно на 1 % в год. В то же время отмечается рост ГСПГ (рис. 17.4). В «Балтиморском исследовании старения»/ *Baltimore Aging Study* (2002) у мужчин старше 60 лет (20% случаев) и 70 лет (30%), а также старше 80 лет (50%) определялся низкий уровень общего тестостерона. Если оценивать свободный тестостерон, то доля мужчин с гипогонадизмом будет еще выше.

Уровень тестостерона варьирует и в различных поколениях. Исследование двух групп по 1 тыс. мужчин в возрасте 65–69 лет, проведенное в Бостоне, показало, что в течение последних двух десятилетий уровень тестостерона у них снизился в среднем с 503 нг/дл в 1988 г. до 423 нг/дл в 2004 г.

Уровень эстрадиола также уменьшается с возрастом и является результатом снижения тестостерона, поскольку большая часть эстрадиола образуется в результате конверсии тестостерона.

Таблица 17.4

Клинические симптомы различных форм резистентности к андрогенам

	Полная форма синдрома Тестикулярной феминизации (СТФ)	Неполная форма STF	Синдром Рейфенштейна	Мужское бесплодие	Недостаточная маскулинизация	Дефицит 5 α -редуктазы
Карิโอтип	46,XY	46,XY	46,XY	46,XY	46,XY	46,XY
Гонады	Яички	Яички	Яички	Яички	Яички	Яички
Фаллопиевы трубы, матка	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Придаток яичка/семявыносящие протоки/семенные пузырьки	Отсутствуют	Гипоплазия	Норма или гипоплазия	Норма	Норма	Норма
Предстательная железа	Отсутствуют	Отсутствуют	Гипоплазия	Норма	Норма	Норма
Наружные гениталии	По женскому типу	По женскому типу	По мужскому типу	По мужскому типу	По мужскому типу	По женскому типу
Грудные железы	По женскому типу	По женскому типу	Гинекомастия	Не развиты или гинекомастия	Не развиты или гинекомастия	Не развиты
Половое оволосение	Отсутствуют	По женскому типу	Слабо выраженное мужское	Нормальное	Слабо выраженное мужское	Слабо выраженное мужское

Многие изменения, происходящие с возрастом, такие как уменьшение костной и мышечной массы, уменьшение роста волос на теле, снижение гемоглобина, ухудшение физической, умственной и половой активности, очень похожи на симптомы дефицита андрогенов при классических формах гипогонадизма у молодых мужчин. Поэтому можно предполагать, что существует прямая связь между возрастным снижением уровня андрогенов и симптомами старения.

Для обозначения дефицита андрогенов у пожилых мужчин предлагался ряд терминов: андропауза, мужской климактерий, синдром частичного андрогенного дефицита пожилых мужчин/*partial androgen deficit in aging men* (PADAM). Тем не менее все эти определения имели те или иные недостатки. Последнее время общепринятым в англоязычной литературе стал термин Late-Onset Hypogonadism (LOH) — возрастной гипогонадизм, или возрастной андрогенный дефицит.

Изменения, приводящие к развитию возрастного андрогенного дефицита, возникают как на уровне гипоталамуса и гипофиза, так и в яичках. С возрастом секреция ГнРг снижается, что приводит к снижению амплитуды пиков лютеинизирующего гормона, составляя не более 50% от показателей молодого возраста. Помимо этого, исчезает суточный ритм секреции тестостерона. Если в молодом возрасте в утренние часы секреция тестостерона значительно повышается, а потом к вечеру снижается, то с возрастом утренний подъем тестостерона исчезает, и низкие вечерние значения определяются на протяжении суток. Продукция лютеинизирующего гормона сокращается не только из-за секреции ГнРг, которая уменьшается, но и вследствие того, что повышается чувствительность гонадотрофов к подавляющему действию тестостерона. Иначе говоря, для стимуляции продукции лютеинизирующего гормона необходимо более существенное снижение уровня тестостерона, чем в молодом возрасте. Помимо этого, сокращается количество клеток Лейдига и их ответ на стимуляцию лютеинизирующего гормона. По этим причинам типичными лабораторными признаками возрастного андрогенного дефицита считаются сниженный уровень тестостерона при нормальном уровне лютеинизирующего гормона.

Многие хронические заболевания сопровождаются развитием дефицита андрогенов, поэтому существует однозначная взаимосвязь между уровнем тестостерона и общим состоянием здоровья.

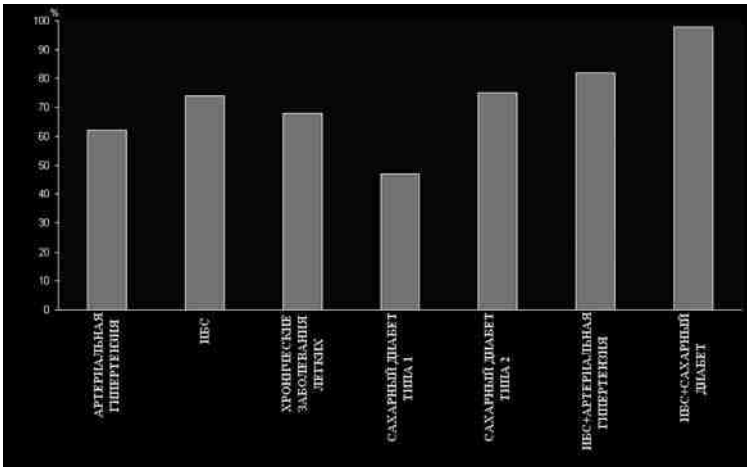


Рис. 17.5. Выраженность возрастного андрогенного дефицита (в %) в зависимости от нозологической формы заболевания (*собственные данные*)

Так, согласно проведенному в терапевтической клинике скринингу андрогенного статуса у пациентов с заболеваниями внутренних органов, гипогонадизм отмечается как распространенное состояние, прежде всего у больных с сосудистой патологией. Снижение уровня общего тестостерона, сопровождающееся клиническими симптомами дефицита андрогенов, отмечено у 45% пациентов с изолированной артериальной гипертензией, у 66,6% — при сочетании ишемической болезни сердца и артериальной гипертензией, у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и СД 2 — в 70% случаев, а в группе пациентов с сочетанием диабета, ожирения и ишемической болезни сердца — в 100% (рис. 17.5). Курение и алкоголь также вносят негативный вклад в сроки развития андрогенного дефицита.

Клиническая картина. При возрастном андрогенном дефиците наблюдают объективные соматические признаки и субъективное ощущение «нездоровья». Нельзя с уверенностью сказать, что все объективные и субъективные симптомы можно отнести на счет дефицита андрогенов. Тем не менее при сочетании нескольких типичных признаков можно заподозрить возрастной андрогенный дефицит (табл. 17.5).

Возрастные соматические изменения у мужчин

Орган-мишень для андрогенов	Изменения	Клинические признаки
Костная ткань	Остеопения Остеопороз	Боль в спине и костях, переломы
Мышечная ткань	Атрофия	Саркопения, уменьшение мышечной силы
Жировая ткань	Увеличение количества абдоминального жира	Повышение массы тела, ожирение, ложная гинекомастия
Эритропоэз	Анемия	Хроническая усталость
Либи́до	Снижение или потеря либи́до	Снижение половой активности
Качество эрекции	Эректильная дисфункция	Вялая эрекция

Мужчины старше 50–60 лет часто испытывают все эти симптомы, которые воспринимаются как уменьшение «мужественности». Это приводит к психологическому дискомфорту и снижению качества жизни.

Клинические признаки возрастного андрогенного дефицита варьируют от снижения массы мышечной ткани (саркопения) до мышечной атрофии с уменьшением мышечной силы и физической активности. В возрасте 70 лет тощая масса снижается в среднем на 12 кг, преимущественно за счет мышечных потерь.

Эпидемиологические исследования показывают, что изменения состава тела начинаются с 30 лет. Тощая масса, которая определяется, как масса тела минус жировая масса, складывается из двух основных составляющих — мышечной массы и массы остальных органов и тканей. Мышечная масса уменьшается на 35–40% между 20 и 80 годами, а масса других органов и тканей остается неизменной с течением времени. Мышечная атрофия возникает из-за уменьшения количества и толщины мышечных волокон и одновременного снижения синтеза белка.

Из-за уменьшения мышечной массы и силы пожилых мужчин беспокоят быстрая утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам. К тому же мышечная масса — одна из важных составляющих плотности костной ткани и частоты

переломов. Помимо этого, серьезная мышечная атрофия приводит к невозможности человека самому обслуживать себя, вследствие чего он становится зависимым от посторонней помощи. Возрастной андрогенный дефицит нельзя считать единственной причиной саркопении. Дефицит анаболического действия гормона роста и ИФР-1 и низкая физическая активность также вносят свой «вклад».

Несмотря на развитие саркопении, масса тела обычно увеличивается за счет прироста жировой ткани на 18–36% преимущественно в абдоминальной области. У мужчин прослеживается четкая связь между количеством интраабдоминального жира и уровнем тестостерона.

Другим важным симптомом возрастного андрогенного дефицита следует считать снижение минеральной плотности костной ткани, приводящее к остеопении или остеопорозу. Клинически это проявляется болью в спине и переломами. Среди пациентов с переломом шейки бедра мужчины составляют 25–30%. Среди множества predisposing факторов риска у мужчин лидирующее место занимают злоупотребление алкоголем, прием системных глюкокортикоидов и гипогонадизм. В двух исследованиях среди мужчин, проживающих в домах престарелых и имеющих перелом шейки бедра, снижение тестостерона определялось в 65% случаев, у не имеющих перелома — в 22%. В ряде крупных эпидемиологических исследований показана положительная корреляция между уровнем тестостерона и его метаболита эстрадиола и минеральной плотностью костной ткани в позвонках и шейке бедра. Таким образом, возрастной андрогенный дефицит относят к причине развития остеопении/остеопороза у пожилых мужчин.

Эритропоз также уменьшается с возрастом, количество эритроцитов и гемоглобина приближается к нижней отметке нормы. Снижение концентрации гемоглобина сопровождается снижением способности к транспорту кислорода в ткани. Это приводит к хронической усталости и усугубляет снижение физической активности, обусловленной саркопенией.

Для большинства мужчин снижение либидо и половой активности являются основными субъективными симптомами возрастного андрогенного дефицита. Если мужчины в возрасте 30–40 лет имеют половые контакты в среднем 2–3 р/нед., то к 60 годам — не бо-

лее 2 р/мес. По данным «Массачусетского исследования старения мужчин»/Massachusetts Male Aging Study, 35% мужчин старше 40 лет предъявляют жалобы на снижение эректильной функции и либидо, что сопровождается серьезным психологическим дискомфортом. Около половины мужчин в возрасте 60 лет страдают эректильной дисфункцией и около 15% абсолютно неспособны к половой жизни.

Для оценки эректильной функции в клинической практике удобно использовать опросник МИЭФ-5 (табл. 17.6). Для возрастного андрогенного дефицита типична триада симптомов: уменьшение частоты утренних эрекций, снижение либидо, эректильная дисфункция.

После подсчета баллов можно сделать заключение о степени выраженности эректильной дисфункции, при этом сумма баллов 21–25 рассматривается как норма, 16–20 баллов — легкая эректильная дисфункция, 11–15 баллов — умеренная, 5–10 баллов — тяжелая.

Сегодня мы рассматриваем *эректильную дисфункцию* как многофакторное заболевание. Такие сопутствующие заболевания как сахарный диабет, атеросклероз сосудов, хроническая почечная недостаточность, артериальная гипертензия, неврологические заболевания, прием ряда лекарственных препаратов могут влиять на формирование эректильной дисфункции. Также ее возникновению способствует дефицит андрогенов, который редко (не более чем в 10% случаев) отмечают как основную причину данного многофакторного заболевания. Распространенность дефицита андрогенов одинакова у мужчин с эректильной дисфункцией и без нее, поэтому назначение препаратов тестостерона мужчине с данной дисфункцией и нормальным уровнем тестостерона не даст положительного клинического эффекта. Однако можно привести исследования, демонстрирующие существенное улучшение эректильной функции, либидо и удовлетворенности половой жизнью при компенсации существующего дефицита андрогенов. При метаанализе исследований, оценивающих эффективность терапии тестостероном эректильной дисфункции, показано, что применение тестостерона у мужчин с исходно низким его уровнем дает больший процент успеха, чем плацебо. Нужно иметь в виду, что исследования были небольшими и плохо контролируемые.

Наибольшую эффективность в лечении эректильной дисфункции имеют ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (иФДЭ-5),

Таблица 17.6

Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5)

Опрос	Почти никогда или никогда	Редко (реже, чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (более, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
В течение последних 4 нед., как часто Вы могли достигать эрекции при сексуальной активности	1	2	3	4	5
В течение последних 4 нед., когда Вы достигали эрекции во время сексуального возбуждения, как часто Ваша эрекция была достаточна для введения полового члена во влагалище?	1	2	3	4	5
В течение последних 4 нед., когда Вы предпринимали попытки проведения полового акта, как часто Вы были в состоянии сохранить эрекцию после введения полового члена во влагалище партнерши	1	2	3	4	5
В течение последних 4 нед., когда Вы предпринимали попытки проведения полового акта, как трудно Вам было сохранить эрекцию до конца полового акта?	1	2	3	4	5
В течение последних 4 нед., когда Вы предпринимали попытки проведения полового акта, насколько часто Вы испытывали удовлетворение от полового акта?	1	2	3	4	5

помогающие 60–70% пациентов. Тем не менее треть пациентов не отвечают на терапию иФДЭ-5. Это именно те пациенты, которым для получения эффекта стоит дополнительно назначить препараты тестостерона. Применение трансдермальных форм тестостерона не только нормализует его уровень в крови, но и повышает скорость кровотока в пенильной артерии. Наблюдение, показавшее, что добавление тестостерона у пациентов с неэффективностью моноте-

рапии иФДЭ-5 способствует эффективному лечению эректильной дисфункции, нашло подтверждение во многих исследованиях.

Наилучший эффект отмечен при назначении тестостерона мужчинам с СД 2 при отсутствии эффекта от иФДЭ-5.

Не до конца изучено, связаны ли такие возрастные симптомы, как снижение способности к концентрации внимания, запоминанию, пониженный фон настроения с дефицитом андрогенов. Клетки головного мозга имеют рецепторы к андрогенам и экспрессируют ароматазу, таким образом, эстрадиол также является нейроргомоном. В Балтиморском исследовании старения (Baltimore Aging Study) показана связь между снижением уровня свободного тестостерона и когнитивными способностями. Тем не менее учитывая субъективность симптомов и отсутствие объективных методов оценки терапевтического эффекта тестостерона на когнитивную функцию, невозможно сделать однозначное заключение.

По данным ряда исследований, андрогены способствуют улучшению настроения у молодых мужчин с классическими формами гипогонадизма. Также показано их положительное влияние при депрессии. Стоит учитывать, что депрессия может быть вызвана разными причинами, в частности, эректильной дисфункции, поэтому при восполнении дефицита тестостерона и улучшении данной функции можно ожидать и изменения по шкале депрессии. При дефиците андрогенов снижается продукция кожного сала, что делает кожу сухой и чувствительной к внешним воздействиям. Пациенты обращают внимание на уменьшение роста волос на теле.

При возрастном андрогенном дефиците могут возникать типичные для женщин в перименопаузе жалобы на приливы и потливость, преимущественно ночную.

Диагностика возрастного андрогенного дефицита. О лабораторной диагностике речь пойдет в соответствующем разделе. Здесь будет сделан акцент на удобном инструменте для сбора анамнеза — опроснике «Оценка выраженности симптомов»/Aging Male's Symptoms (AMS). Этот опросник считается нужным, поскольку содержит необходимые для постановки предварительного диагноза возрастного андрогенного дефицита вопросы, которые пациенты и врачи не всегда готовы обсуждать. Также он удобен для оценки эффективности терапии во время лечения (табл. 17.7).

Таблица 17.7

Опросник AMS (оценка выраженности симптомов дефицита андрогенов у пожилых мужчин)

Симптомы	Нет (0)	Легкие (1)	Умеренные (2)	Выраженные (3)	Очень выраженные (4)
Ухудшение самочувствия и общего здоровья (общее состояние здоровья, субъективные ощущения)					
Боли в суставах и мышцах (боли в суставах, боли в спине, невралгия)					
Повышенная потливость (приливы жара, внезапные периоды повышенного потоотделения, не связанные с физической нагрузкой)					
Нарушение сна (сложности с засыпанием, прерывистый сон, бессонница, раннее пробуждение)					
Повышенная потребность в сне, частое ощущение усталости					
Раздражительность (ощущение агрессивности, раздражения по пустякам)					
Нервозность (внутреннее напряжение, суетливость, беспокойство)					
Тревожность (приступы паники)					
Физическое истощение/упадок жизненных сил (общее снижение работоспособности, пониженная активность, неудовлетворенность достигнутым, снижение интереса к жизни, необходимость заставлять себя что-либо делать)					



Симптомы	Нет (0)	Легкие (1)	Умеренные (2)	Выраженные (3)	Очень выраженные (4)
Снижение мышечной силы (слабость)					
Депрессия (подавленность, грусть, перемены настроения)					
Ощущение, что жизненный пик пройден					
Опустошенность, ощущение, что дошел «до ручки»					
Уменьшение роста волос на лице					
Уменьшение частоты сексуальных контактов					
Уменьшение количества утренних эрекций					
Снижение либидо (снижение удовольствия от секса, отсутствие желания половых контактов)					

После подсчета суммы баллов можно сделать заключение о наличии возрастного андрогенного дефицита, при этом более 26 баллов считается нормой, 27–36 баллов — слабый андрогенный дефицит, 37–49 — среднетяжелый и более 50 — тяжелый. При выявлении симптомов, свидетельствующих о возможном наличии возрастного андрогенного дефицита, показано лабораторно-инструментальное обследование.

Андрогенный дефицит и эректильная дисфункция как компоненты метаболического синдрома. У мужчин с метаболическим синдромом, ожирением и СД 2 при обследовании выявляются снижение общего и свободного тестостерона и низкий уровень ГСПГ. В свою очередь низкий уровень тестостерона является предиктором развития метаболического синдрома независимо от возраста и наличия ожирения.

Многочисленными эпидемиологическими исследованиями установлена взаимосвязь между уровнем тестостерона сыворот-

ки крови, ожирением и метаболическим синдромом. По данным многих авторов, снижение уровня общего тестостерона является предиктором развития центрального ожирения и накопления интраабдоминального жира.

Снижение уровня тестостерона у пожилых мужчин, получавших терапию антиандрогенами по поводу рака предстательной железы, сопровождается увеличением жировой массы. В ряде продольных исследований низкий уровень общего и свободного тестостерона сыворотки и ГСПГ являлись независимыми предикторами развития СД 2.

Поскольку СД 2 часто сопровождается ожирением, при котором наблюдается снижение ГСПГ, что в свою очередь приводит к снижению общего тестостерона, то можно считать ожирение и уровень ГСПГ звеньями, формирующими взаимосвязь между тестостероном и СД 2. У пациентов с СД 2 чаще выявляется снижение тестостерона по сравнению с пациентами с нормальным углеводным обменом [Corona G. et al., 2010]. Тем не менее ГСПГ считается более четким предиктором развития СД 2, чем тестостерон.

Еще одной проблемой пациентов с ожирением, метаболическим синдромом и низким тестостероном можно считать нарушения в половой сфере, в частности эректильную дисфункцию.

Ожирение представляет собой состояние, при котором отмечается повышенная продукция провоспалительных факторов (ИЛ-6, ингибитор активатора плазминогена 1, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), ангиотензиноген, сосудистый эндотелиальный фактор роста), адипокинов, СЖК и эстрогенов жировой тканью. Продукты жировой ткани способствуют формированию метаболического синдрома, СД 2 и андрогенного дефицита.

На рис. 17.6 показано влияние активно выделяемых висцеральными адипоцитами СЖК на развитие инсулинорезистентности. Свободные жирные кислоты активируют путь ядерного фактора κB , что приводит к повышению синтеза ФНО- α . Этот фактор в свою очередь активирует липолиз и вызывает усиление синтеза ИЛ-6, который стимулирует синтез в печени С-реактивного белка — неспецифического маркера сосудистого воспаления. Повышение продукции ФНО- α также усиливает экспрессию молекул адгезии в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов. Помимо этого, ФНО- α приводит к нарушению равновесия между эндотелин-1-за-

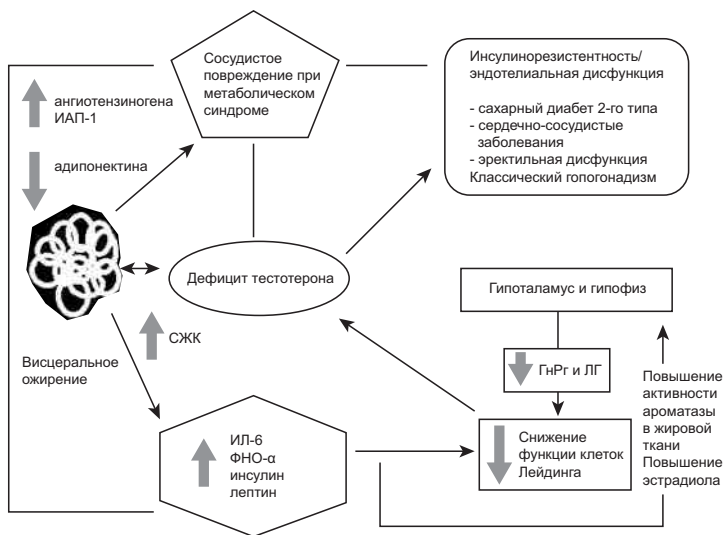


Рис. 17.6. Взаимосвязь между тестостероном, ожирением, метаболическим синдромом и СД 2 осуществляется адипокинами, цитокинами

висимой вазоконстрикцией и NO-зависимой вазодилатацией в сторону вазоконстрикции. Адипокины способствуют адгезии моноцитов и их миграции в сосудистую стенку, а также конверсии моноцитов в макрофаги.

Фермент ароматаза, конвертирующий тестостерон в эстрадиол, широко экспрессирован в жировой ткани. У мужчин с ожирением часто определяется повышение уровня эстрогенов, которые, активируя гипоталамические эстрогеновые рецепторы, подавляют гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось (см. рис. 17.6). Лечение мужчин препаратами из группы ингибиторов ароматазы (наибольшее распространение эти препараты нашли в терапии гормонзависимого рака молочной железы) устраняет гипогонадотропный гипогонадизм при ожирении.

Также у мужчин с ожирением и метаболическим синдромом отмечается сниженный ответ клеток Лейдига на стимуляцию экзогенным гонадотропином. Острый дефицит тестостерона уже через 2 нед. приводит к снижению чувствительности к инсулину без существенного влияния на состав тела. Эти данные свидетельствуют

о прямом влиянии тестостерона на чувствительность к инсулину.

Недавно с помощью клэмп-метода было показано, что взаимное влияние чувствительности к инсулину, триглицеридов и половых стероидов осуществляется практически моментально при изменении одного из этих параметров и не может быть связано с изменением состава тела. Повышение тестостерона и снижение эстрадиола в течение недели у молодых мужчин сопровождалось снижением уровня триглицеридов после приема пищи, повышением секреции глюкозозависимого инсулилотропного полипептида и чувствительности к инсулину.

Провоспалительные адипокины приводят не только к инсулинорезистентности, но и к эндотелиальной дисфункции, что повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и эректильную дисфункцию. Клиническое наблюдение, что эректильная дисфункция возникает чаще и раньше у мужчин с сахарным диабетом, подтверждено многими популяционными эпидемиологическими исследованиями.

В исследовании Look Ahead (2009) у 49,8% мужчин с сахарным диабетом выявлена эректильная дисфункция от легкой и умеренной степени. Эректильная дисфункция в этом исследовании ассоциирована с возрастом (ОШ 1,05; 95% ДИ 1,01–1,10), уровнем гликированного гемоглобина (ОШ = 1,31; ДИ 1,05–1,63), артериальной гипертензией (ОШ = 2,41; ДИ = 1,34–4,36) и метаболическим синдромом (ОШ = 3,05; ДИ 1,31–7,11).

На сегодняшний день крайне невелик перечень исследований, оценивающих распространенность снижения либидо у мужчин с диабетом. Снижение либидо чаще обусловлено наличием эректильной дисфункции и депрессии. По данным обсервационного исследования (2010), проведенного в Шри-Ланке и включавшее 253 мужчин с СД 2, после исключения из анализа мужчин с эректильной дисфункцией, распространенность сниженного либидо составила 25%. В другом исследовании, популяционном, преждевременная эякуляция встречалась у 36,3% мужчин с сахарным диабетом (95%; ДИ 26–48) и у 22,9% (95%; ДИ 18–28,6) без диабета.

В Европейском исследовании старения мужчин (European Male Aging Study) (2010) на основании обследования 3369 мужчин в возрасте 40–79 лет выделили три основных симптома (слабая утренняя эрекция, снижение либидо и эректильная дисфункция), имеющих

прочную взаимосвязь со сниженным уровнем тестостерона. Кроме того, в этом исследовании выявили, что у мужчин с ожирением, метаболическим синдромом и СД 2 низкий уровень тестостерона наблюдается намного чаще. При сравнении уровня тестостерона у пациентов с СД 2, с эректильной дисфункцией и без нее, выявили существенно более низкий уровень свободного тестостерона ($p < 0,027$) у пациентов с эректильной дисфункцией. При этом уровень общего тестостерона не различался, а тяжесть эректильной дисфункции коррелировала со степенью снижения тестостерона.

При обследовании 1200 мужчин с эректильной дисфункцией, G. Sogona и соавт. (2006) выявили у 16% пациентов СД 2. Снижение общего тестостерона ниже нормы (менее 10,4 нмоль/л выявлено у 24,5% пациентов с сахарным диабетом и только у 12,6% без диабета после поправки на возраст и ИМТ). Гипогонадизм у мужчин с сахарным диабетом ассоциирован с более низким уровнем лютеинизирующего гормона и большим количеством симптомов депрессии.

Ранее в генезе эректильной дисфункции при сахарном диабете признавали ведущую роль автономной нейропатии или облитерирующего поражения сосудов, последние исследования демонстрируют, что наиболее ранним и лучше всего поддающимся терапии дефектом можно считать эндотелиальную дисфункцию. Исследования, проведенные на животных моделях, демонстрируют эффекты тестостерона на нервную проводимость, активность NO-синтетазы, дифференцировку и рост гладкомышечных волокон, которые обеспечивают эрекцию.

Провоспалительные цитокины, в избытке присутствующие при ожирении и дефиците андрогенов, приводят к эндотелиальной дисфункции. У мужчин с СД 2 могут быть и другие причины эректильной дисфункции. Так, в исследовании (2000) 8373 мужчин с СД 2 эректильная дисфункция была ассоциирована с плохим метаболическим контролем, курением, злоупотреблением алкоголем, приемом антидепрессантов, гипотензивных препаратов и блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов.

17.4. Диагностика гипогонадизма

Пациенты с гипогонадизмом обычно обращаются с жалобами на бесплодие, эректильную дисфункцию, снижение либидо или

задержку пубертата. Тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование помогают поставить правильный диагноз. Для подтверждения диагноза необходимо лабораторное обследование. При необходимости проводят дополнительные исследования: остеоденситометрию, МРТ гипофиза, генетическое обследование.

При сборе анамнеза уточняют время начала заболевания и предшествующие ему события (например, вирусные инфекции или тяжелое хроническое заболевание). Головные боли и зрительные нарушения указывают на наличие объемного образования гипофиза, отсутствие обоняния — на синдром Каллмана. Патологические переломы и боли в костях свидетельствуют о наличии остеопороза. Анамнестические данные о позднем начале пубертата, оперативных вмешательствах (например, орхидопексия), медикаментозном лечении (например, гормональная терапия) имеют большое значение, так же как и наследственный анамнез (случаи позднего пубертата, гипогонадизма в семье), и помогают в постановке диагноза.

Внимательный расспрос пациента относительно его сексуальной жизни обязателен. Несмотря на то что врачу часто кажется неудобным задавать вопросы относительно интимной стороны жизни, пациенты, как правило, охотно обсуждают эту тему в надежде получить помощь. Поэтому стоит расспросить о частоте сексуальных контактов, либидо, наличии спонтанных утренних эрекций и удовлетворенности своей половой жизнью.

Измерение АД и окружности талии (в норме менее 94 см) являются обязательной частью физикального обследования. При осмотре оцениваются пропорции тела (евнухоидное телосложение), распределение подкожной жировой клетчатки (по женскому типу, абдоминальное ожирение), признаки вирилизации (половое оволосение, характер роста волос на лобке, развитие мышечной массы), наличие гинекомастии.

При осмотре наружных половых органов оценивают расположение отверстия уретры, при гипоспадии и эписпадии можно заподозрить нарушение половой дифференцировки. Длина полового члена в норме составляет около 6 см и около 3 см в окружности. При пальпации яичек оценивают их размер и консистенцию, при наличии дополнительных образований или боли при пальпации мошонки проводится УЗИ. Наличие флюктуации при пальпации

**Нормальные значения основных мужских половых гормонов
и формулы для пересчета единиц измерения**

Показатель	Референсные значения	Пересчет в другие единицы измерения
Тестостерон общий	12–30 нмоль/л 350–850 нг/дл 3,5–8,5 нг/мл	$\text{нмоль/л} \times 0,2884 = \text{нг/мл}$ $\text{нг/дл} \times 0,03467 = \text{нмоль/л}$ $\text{нг/мл} \times 3,467 = \text{нмоль/л}$
ЛГ	2–10 Ед/л	
ФСГ	1–7 Ед/л	
ГСПГ	30–70 нмоль/л	
Пролактин	< 20 нг/мл	$\text{нг/мл} \times 44,4 = \text{пмоль/л}$
ДГТ	1–3,5 нмоль/л 2,9–10 нг/дл 0,29–1 мкг/л	$\text{нмоль/л} \times 0,2899 = \text{мкг/л}$ $\text{нг/дл} \times 0,0344 = \text{нмоль/л}$ $\text{мкг/л} \times 3,44 = \text{нмоль/л}$
17 β -эстрадиол	25–85 пмоль/л 7–23 пг/мл	$\text{пмоль/л} \times 0,2724 = \text{пг/мл}$ $\text{пг/мл} \times 3,671 = \text{пмоль/л}$

указывает на гидроцеле. Варикоцеле и варикозное расширение вен семенного канатика чаще бывает слева. Уплотнение придатка яичка или семенного канатика может указывать на наличие сперматоцеле или перенесенного воспалительного процесса и должно быть подтверждено с помощью УЗИ. Также необходимо проводить пальпацию предстательной железы, оценку ее размеров и консистенции.

Лабораторная диагностика. Минимальное лабораторное обследование включает в себя определение общего тестостерона, лютеинизирующего гормона и ФСГ. Уровень тестостерона позволяет оценить андрогенпродуцирующую активность яичка, лютеинизирующего гормона и ФСГ указывают на гипофизарную функцию. Не существует единого мнения относительно нижней границы нормы уровня общего тестостерона. Различными медицинскими сообществами предлагаются цифры в пределах 10–5 нмоль/л. Тем не менее большинством международных организаций принята нижняя граница нормы на уровне 12 нмоль/л (табл. 17.8).

Повышенный уровень гонадотропинов указывает на первичный гипогонадизм, низкие уровни лютеинизирующего гормона и ФСГ в сочетании со снижением тестостерона свидетельствуют

о вторичном гипогонадизме. Повышение лютеинизирующего гормона при нормальном уровне тестостерона, за исключением редких случаев резистентности к андрогенам, характерно для недостаточности функции клеток Лейдига.

Повышение ФСГ указывает на повреждение сперматогенного эпителия. При сочетании повышенного ФСГ, маленьких по объему яичек (менее 6 мл) и азооспермии стоит подозревать синдром Клайнфельтера. При наличии азооспермии или олигозооспермии, нормальных по объему яичек и нормального ФСГ вероятна обструкция семявыносящих протоков.

Тест с ГнРг используется для дифференциальной диагностики низкого и низконормального уровня гонадотропинов, а также помогает разделить гипоталамический и гипофизарный гипогонадизм, конституциональную задержку пубертата и гипогонадотропный гипогонадизм. При проведении теста 100 мкг ГнРг вводится внутривенно, при этом проводится забор крови на лютеинизирующий гормон и ФСГ исходно и через 45 мин после введения препарата. У здорового мужчины и при конституциональной задержке пубертата определяется 1,5–2-кратное повышение уровня лютеинизирующего гормона, при незначительном повышении ФСГ. Меньшее повышение уровня лютеинизирующего гормона свидетельствует о гипофизарной причине гипогонадизма. У взрослого мужчины с гипогонадизмом, возраст которого не позволяет подозревать конституциональную задержку пубертата, хороший прирост лютеинизирующего гормона может указывать на гипоталамический генез гипогонадизма.

При возрастном андрогенном дефиците стоит оценивать не только общий, но и свободный тестостерон. Лабораторное определение свободного тестостерона не отличается высокой точностью, поэтому лучше рассчитывать свободный тестостерон самостоятельно. Для расчета необходимы уровень общего тестостерона и ГСПГ. Калькулятор доступен на сайте Международного общества по изучению старения мужчин (International Society for the Study of the Aging Male-ISSAM) (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>). В норме уровень свободного тестостерона, рассчитанного по данному калькулятору, должен быть более 0,225 нг/дл (табл. 17.9).

Прием пищи не влияет на уровень тестостерона, однако повышение липидов в сыворотке крови после еды сказывается на точ-

**Возможные варианты результатов гормонального анализа крови
у мужчин с гипогонадизмом**

Вариант анализа гормонов	Гормональное нарушение
Тестостерон ↓ Лютеинизирующий гормон (ЛГ) ↑ ФСГ ↑	Первичный гипогонадизм
Тестостерон ↓ ЛГ ↓ ФСГ ↓	Вторичный гипогонадизм, тест с ГнРг
Тестостерон ↓ ЛГ ↓ или норма ФСГ ↑ или норма	Возрастной андрогенный дефицит, андрогенный дефицит при метаболическом синдроме
Тестостерон — норма ЛГ ↑ ФСГ ↑ или норма	Компенсированная недостаточность клеток Лейдига (например, синдром Клайнфельтера, крипторхизм, состояние после химиорадиотерапии, вирусного орхита)
Тестостерон — норма ЛГ — норма ФСГ ↑	Нарушение сперматогенеза (Сертоли-клеточный синдром, крипторхизм, состояние после химиорадиотерапии, вирусного орхита)
Тестостерон — норма ЛГ — норма ФСГ — норма	Эндокринная функция яичек сохранена, тем не менее возможны нарушения сперматогенеза и бесплодие (идиопатическое бесплодие, олигозооспермия, обструктивные формы бесплодия)
Тестостерон ↑ ЛГ ↑ ФСГ ↑	Резистентность к андрогенам, показана консультация генетика

ности его лабораторного определения, поэтому анализ крови на гормоны лучше сдавать натощак.

Стимуляционный тест с ХГЧ, который обладает биологической активностью, сходной с воздействием лютеинизирующего гормона, используется с целью дифференциальной диагностики между крипторхизмом и анорхизмом. В ходе теста определяют уровень тестостерона исходно и через 72 ч после внутримышечного введения 5000 Ед ХГЧ. Повышение тестостерона в 1,5–2 раза указывает на наличие тестикулярной ткани.

При вторичном гипогонадизме или уровне общего тестостерона менее 8 нмоль/л показано определение пролактина. При по-

вышении пролактина более чем в 2 раза необходимо исключить прием лекарственных препаратов, влияющих на уровень пролактина (психотропные препараты, метоклопрамид и др.), а также оценить уровень макропролактина или измерить биологически активный пролактин. При исключении макропролактинемии и симптоматической гиперпролактинемии показано проведение МРТ гипофиза, оптимально, с контрастированием. При обнаружении объемного образования гипоталамо-гипофизарной области необходимо исключить вторичный гипотиреоз, вторичную надпочечниковую недостаточность, соматотропную недостаточность. Для лечения гиперпролактинемии используются препараты из группы дофаминомиметиков — бромокриптин, каберголин, квинаголид. Макроаденомы гипофиза в ряде случаев подлежат оперативному лечению. Если после нормализации уровня пролактина в течение 6 мес. сохраняется пониженный уровень тестостерона, показана заместительная терапия препаратами тестостерона.

При наличии гинекомастии помимо пролактина необходимо определение 17β -эстрадиола. Повышение уровня эстрадиола встречается при следующих заболеваниях и состояниях:

- новообразования (опухоли яичка из клеток Лейдига или клеток Сертоли);
- первичный гипогонадизм;
- пирроз печени;
- гипертиреоз;
- гормон-продуцирующие опухоли надпочечников;
- ожирение;
- синдром резистентности к андрогенам;
- лекарственные препараты (эстрогены, антиандрогены, антиэстрогены, ХГЧ).

Определение эстрадиола также показано молодым мужчинам с тяжелым остеопорозом для диагностики редких дефектов: дефицита ароматазы и аномалий рецептора к эстрогенам. Для остальных пациентов с гипогонадизмом определение эстрадиола не нужно.

При планировании заместительной терапии андрогенами мужчинам старше 45 лет определяют простат-специфический антиген и проводят пальцевое исследование предстательной железы или УЗИ предстательной железы.

17.5. Лечение гипогонадизма

Лечение гипогонадизма показано всем мужчинам при уровне тестостерона менее 8 нмоль/л, в пределах 8–12 нмоль/л лечение назначается при наличии симптомов дефицита андрогенов.

Как было сказано ранее, основным андроген в мужском организме — тестостерон, 5–7 г которого ежедневно вырабатываются в яичках здорового мужчины, именно поэтому цель лечения заключается в достижении и поддержании тестостерона на уровне нижней границы нормы, а также устранении симптомов и предотвращении отдаленных последствий андрогенного дефицита.

В настоящее время наиболее распространена **заместительная терапия** препаратами тестостерона. Помимо этого, известна **стимулирующая терапия** препаратами ХГЧ, возможно **сочетание обоих вариантов лечения**.

Тестостерон в системном кровотоке имеет очень короткий период полужизни и быстро инактивируется в печени, поэтому пероральные формы тестостерона, которые после всасывания в двенадцатиперстной кишке сразу попадают в портальную систему печени, эффективны только при применении в высоких дозах (более 200 мг), превышающих метаболические возможности печени. Именно поэтому предпочтительны парентеральные пути введения или использование химически модифицированных андрогенов (табл. 17.10).

В истории заместительной терапии андрогенами использовались различные химические модификации молекулы тестостерона. Так, алкилирование по 17 α -позиции (метилтестостерон, флуоксиместерон) предотвращало быстрое разрушение препарата в печени. Однако эти средства обладали гепатотоксичностью и сегодня не используются.

Эстерификация 17 β -гидроксильной группы также продлевает период полужизни препарата, не обладая при этом гепатотоксичностью. Такая модификация повышает липофильность молекулы и позволяет вводить его внутримышечно в виде масляного раствора. Чем длиннее боковая алифатическая цепь, тем медленнее скорость всасывания препарата из места введения. Тем не менее после попадания в системный кровоток эфиры тестостерона (тестостерона пропионат, тестостерона ундеканат, тестостерона энантат,

Таблица 17.10

Препараты тестостерона для заместительной терапии

Химическая формула	Путь введения	Преимущества	Недостатки
Тестостерона ундеканоат (андрiol)	Перорально, в капсулах по 40 мг, 2–6 капсул каждые 6 ч (160–240 мг/день)	Всасывание через лимфатические протоки тонкой кишки, отсутствует эффект «первого прохождения» через печень. Подходит для инициации пубертата, когда требуется небольшой уровень тестостерона	Необходимость частого приема с жирной пищей для лучшего всасывания. Существенное колебание уровня тестостерона крови в течение суток
Смесь эфиров тестостерона (тестостерона ципионат, тестостерона энантат) (омнадрен-250, сустанон)	Внутримышечно, 1 инъекция/2–3 нед.	Препарат короткого действия, возможность быстрой отмены при необходимости	Существенное колебание уровня тестостерона крови в период действия, супрафизиологические пикки до 80 нмоль/л через 24–48 ч после инъекции
Тестостерона ундеканоат (небидо)	Внутримышечно, 1000 мг (4 мл) 1 р/10–14 нед.	Стабильный уровень тестостерона крови	Препарат длительного действия, невозможность быстрой отмены при развитии нежелательных эффектов
Трансдермальные формы тестостерона	Гель (андрогель 1% — 5,0) или пластырь (не зарегистрирован в РФ)	Стабильный уровень тестостерона крови. Хорошая переносимость. Отсутствует эффект «первого прохождения» через печень, нормальный уровень тестостерона крови и поддерживается в течение 24 ч (для геля)	Дерматит в месте нанесения (крайне редко), возможность контактной передачи другому человеку
Сублингвальные формы тестостерона (не зарегистрированы в РФ)	Таблетки для ежедневного применения, под язык	Быстрое всасывание и достижение физиологического уровня тестостерона крови	Местные реакции



Окончание табл. 17.10

Химическая формула	Путь введения	Преимущества	Недостатки
Буккальные формы тестостерона (не зарегистрированы в РФ)	Таблетки буккальные адгезивные, 30 мг, размещаются между десной и щекой, по 1–2 р/день	Быстрое всасывание и достижение физиологического уровня тестостерона крови	Боль и раздражение слизистой в месте нанесения
Подкожные депо-формы (не зарегистрированы в РФ)	Подкожный имплант (100 или 200 мг), состоит из кристаллов тестостерона	Длительное действие (5–7 мес.) и стабильный уровень тестостерона крови. Наиболее выраженный андрогенный эффект по сравнению с другими формами. Так, применение депо-форм у мужчин с первичным гипогонадизмом нормализует уровень гонадотропинов, что не достигается при других вариантах терапии	Риск инфицирования в месте введения. Процедура введения импланта занимает много времени (15 мин), требует стерильных условий, введение под местной анестезией

тестостерона ципионат) имеют такой же короткий период полужизни, как и сам тестостерон.

В некоторых странах используется ДГТ в виде 2,5% геля Andractim. После местного нанесения в 1-й же день обнаруживается повышение ДГТ в сыворотке крови, при этом уровень тестостерона и 17β -эстрадиола остается неизменным, так как ДГТ не способен к конверсии в эти стероиды. В связи с этим ДГТ не обеспечивает всех эффектов тестостерона, в частности, не влияет на минеральную плотность костной ткани, поскольку этот эффект обеспечивается эстрадиолом. ДГТ не применяется для заместительной терапии мужского гипогонадизма. Основное показание для применения геля ДГТ: местное лечение при наличии маленького полового члена (микропенис).

Реже применяется стимулирующая терапия препаратами хорионического гонадотропина (хорионический гонадотропин, хорагон, прегнил). Цель ее заключается в стимуляции сперматогенеза и синтеза эндогенного тестостерона, ХГЧ обладает активностью лютеинизирующего гормона и оказывает эффективное воздействие на клетки Лейдига.

Данная терапия абсолютно неэффективна при первичном гипогонадизме, который обусловлен дефицитом или недостаточной функцией клеток Лейдига. При вторичном гипогонадизме терапия препаратами ХГЧ способствует восстановлению сперматогенеза. Дополнительно для стимуляции сперматогенеза применяются препараты ФСГ (менопаузальный гонадотропин, рекомбинантный ФСГ) в дозе 150 МЕ 3 р/нед. внутримышечно.

Также стимулирующая терапия подходит мужчинам с гипогонадизмом в рамках метаболического синдрома или возрастным дефицитом андрогенов, планирующих беременность супруги.

Применяются 2 режима терапии препаратами ХГЧ: по 1500 Ед 2 р/нед. или по 5000 Ед 1 р/нед. внутримышечно. Помимо уровня тестостерона данная терапия требует мониторинга эстрадиола.

Противопоказания к заместительной терапии андрогенами. Подтвержденный диагноз рака предстательной железы считается абсолютным противопоказанием к терапии андрогенами. Перед началом лечения у всех мужчин старше 45 лет необходимо определение простат-специфического антигена и проведение пальцевого ректального исследования или УЗИ предстательной железы.

У мужчин после успешного лечения локальных форм рака предстательной железы (до лечения: менее 8 баллов по шкале Gleason, T1-2, простат-специфический антиген менее 10 нг/мл) вопрос о назначении терапии андрогенами решают строго индивидуально не менее чем через год после лечения.

Рак грудной железы также считается абсолютным противопоказанием к назначению андрогенов. Андрогены ароматизируются в эстрогены и при наличии эстрогеновых рецепторов в клетках опухоли применение андрогенов потенцирует рост карциномы.

Гинекомастия не относится к противопоказанию к назначению андрогенов. При наличии повышенного уровня эстрадиола и, соответственно, высокой активности ароматазы в жировой ткани, эффективно применение препаратов из группы ингибиторов ароматазы в малых дозах (тамоксифен, анастрозол), хотя данное показание не отражено в инструкции к данным препаратам.

Терапия тестостероном не приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний *de novo*. У пациентов с существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями необходим контроль гемоглобина и гематокрита перед началом терапии и во время нее. Пациентам с эритроцитозом и тяжелой сердечной недостаточностью III-IV стадии по NYHA лечение андрогенами не показано.

Несмотря на периодически возникающие публикации, не существует корреляции между терапией тестостероном и синдромом обструктивного апноэ во сне. Терапия андрогенами не приводит к возникновению или прогрессированию данного заболевания.

Побочное действие терапии андрогенами. Эта терапия отличается высокой безопасностью и незначительным количеством побочных эффектов.

Поскольку андрогены ответственны за активность сальных желез, в начале их применения у мужчин с длительным анамнезом гипогонадизма возможно появление акне.

Подавляя продукцию гонадотропинов, все существующие формы препаратов тестостерона угнетают сперматогенез. Данный эффект полностью обратим в течение 3 мес. после прекращения терапии.

Повышение гематокрита более 50% и гемоглобина более характерно для инъекционных форм и при появлении данного по-

Таблица 17.11

Рекомендации по мониторингу заместительной гормональной терапии

Параметры наблюдения	Исходно	Через			
		3 мес.	6 мес.	1 год	1,5–2 года
Симптомы	✓	✓	✓	✓	✓
Осмотр (масса тела, ОТ, АД, грудные железы)	✓	✓	✓	✓	✓
Уровень тестостерона	✓	✓	✓	✓	✓
Гематокрит	✓	✓	(✓)	✓	✓
Пальцевое ректальное исследование или УЗИ предстательной железы (старше 40 лет)	✓	✓	✓	✓	✓
Простат-специфический антиген (старше 40 лет)	✓	✓	(✓)	✓	✓

бочного эффекта возможно назначение трансдермальных форм тестостерона.

Динамическое наблюдение за пациентами, получающими терапию андрогенами. Пациенты, получающие заместительную терапию андрогенами или стимулирующую терапию препаратами ХГЧ, должны находиться под наблюдением лечащего врача.

Влияние терапии на либидо отмечают уже после 3 нед. терапии, улучшение эректильной функции занимает до 6 мес. Повышение настроения, влияние на качество жизни определяется в среднем через 1 мес. лечения, для развития максимального эффекта может потребоваться больше времени.

План динамического наблюдения представлен в табл. 17.11.

Литература

Моргунов Л.Ю. Дефицит андрогенов и ассоциированная с ним патология в общесоматической практике: Дис. ... докт. мед. наук. — 2008. — 250 с.

Alexander J.M., Swerdloff R.S., Wang C. Androgen-behavior correlations in hypogonadal men and eugonadal men // *Horm. Behavior.* — 1997. — V. 31. — P. 110–119.

Allan C.A., McLachlan R.I. Androgens and obesity // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabet. Obes.* — 2010. — V. 17. — P. 224–232.

Bajos N., Wellings K., Laborde C. *et al.* Group. Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours // *B.M.J.* — 2010. — V. 340. — P. 2573.

Bal K., Oder M., Sahin A.S. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome and its association with erectile dysfunction among urologic patients: metabolic backgrounds of erectile dysfunction // *Urology.* — 2007. — V. 69. — P. 356–360.

Bhasin S., Buckwater J. Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not come yet // *J. Androl.* — 2001. — V. 22. — P. 718–731.

Boyanov M.A., Boneva Z., Christov V. Testosterone Supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency // *Aging Male.* — 2003. — V. 6. — P. 1–7.

Brand J.S., van der Tweel I., Grobbee D.E. *et al.* Testosterone, sex hormone binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and metaanalysis of observational studies // *J. Epidemiol.* — 2011. — V. 40. — P. 189–207.

Brinkman A.O., Jenster G., Kuiper G. Structure and function of the human androgen receptor. Spermatogenesis, Fertilisation, Contraception. — Springer Verlag, 1992. — P. 97–122.

Bross B., Javanbahkit M., Bhasin S. Anabolic interventions for aging associated sarcopenia // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 1999. — V. 84. — P. 3420–3430.

Corona G., Mannucci E., Petrone L. *et al.* Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic // *J. Impot. Res.* — 2006. — V. 18. — P. 190–197.

Corona G., Monami M., Rastrelli G. *et al.* Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study // *J. Androl.* — 2010.

De Berardis G., Franciosi M., Belfiglio M. *et al.* Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients: a serious problem too often overlooked // *Diab. Care.* — 2002. — V. 25. — P. 284–291.

De Kester D.M., McLachlan R.I., Brown L. Control of spermatogenesis by follicle stimulating hormone and testosterone // *Bailliere's Clin Endocr Metab.* — 1992. — V. 6. — P. 335–354.

Ding E.L., Song Y., Manson J.E. *et al.* Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men // *New Engl. J. Med.* — 2009. — V. 361. — P. 1152–1163.

Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C. *et al.* Guidelines on male hypogonadism // *Male Hypogonadism.* — 2012. — P. 4–28.

Faris J.E., Smith M.R. Metabolic sequelae associated with androgen deprivation therapy for prostate cancer // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabet. Obes.* — 2010. — V. 17. — P. 240–246.

Fedele D., Bortolotti A., Coscelli C. et al. Erectile dysfunction in type 1 and type 2 diabetics in Italy. On behalf of Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici // *J. Epidemiol.* — 2000. — V. 29. — P. 524–531.

Feldman H.A. Age trend in the levels of serum testosterone and other hormones in the middle-aged men: longitudinal results from Massachusetts Male Aging Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — V. 87. — P. 589–598.

Gray A., Berlin J., McKinlay J. An examination of research design effect on the association of testosterone and male aging: results of meta-analysis // *J. Clin. Epidemiol.* — 1991. — V. 44. — P. 671–684.

Guzik T.J., Mangalat D., Korb R. Adipocytokines: novel link between inflammation and vascular function? // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2006. — V. 57. — P. 505–528.

Harman S.M., Metter E.J., Tobin J. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy males // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 2001. — V. 86. — P. 724–731.

Heinemann L., Zimmermann T., Vermeulen A. A new aging males' symptoms rating scale // *Aging. Male.* — 2001. — V. 2. — P. 105–114.

Jain P., Rademaker A., McVary K. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: results of meta-analysis // *J. Urol.* — 2001. — V. 164. — P. 371–375.

Jegou B. The Sertoli Cell // *Bailliere's Clin. Endocr. Metab.* — 1992. — V. 6. — P. 273–311.

Jockenovel F., Gerhardts S. Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse. — Bremen: Uni-Med Verlag, 2002.

Kalinchenko S., Kozlov G., Gontcharov N. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate alone // *Aging. Male.* — 2003. — V. 6. — P. 94–99.

Kapoor D., Clarke S., Channer K.S. et al. Erectile dysfunction is associated with low bioactive testosterone levels and visceral adiposity in men with type 2 diabetes // *J. Androl.* — 2007. — V. 30. — P. 500–507.

Khat K.T., Barret-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men // *Ann. Epidemiol.* — 1992. — V. 2. — P. 675–682.

King R. Effect of steroid hormones and related compound on gene transcription // *Clin. Endocrinol.* — 1992. — V. 36. — P. 1–14.

Kupelian V., Shabsigh R., Araujo A.B. et al. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study // *J. Urol.* — 2006. — V. 176. — P. 222–226.

Lakshman K.M., Bhasin S., Araujo A.B. Sex hormone-binding globulin as an independent predictor of incident type 2 diabetes mellitus in men // *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* — 2010. — V. 65. — P. 503–509.

Lapauw B., Ouwens M., Hart L.M. et al. Sex steroids affect triglyceride handling, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and insulin sensitiv-

ity: a 1-week randomized clinical trial in healthy young men // *Diab. Care.* — 2010. — V. 33. — P. 1831–1833.

Larsen S.H., Wagner G., Heitmann B.L. Sexual function and obesity // *J. Obes. (Lond.)*. — 2007. — V. 31. — P. 1189–1198.

Lindau S.T., Tang H., Gomero A. et al. Sexuality among middle-aged and older adults with diagnosed and undiagnosed diabetes: a national, population-based study // *Diab. Care.* — 2010. — V. 33. — P. 2202–2210.

Loves S., Ruinemans-Koerts J., de Boer H. Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism // *Europ. J. Endocrinol.* — 2008. — V. 158. — P. 741–747.

MacDonald A.A., Herbison G.P., Showell M. et al. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* — 2010. — V. 16. — P. 293–311.

Mitchell R., Hollis S., Rothwell C. Age-related changes in the pituitary-testicular axis in normal men; low testosterone results from decreased bioactive LH drive // *Clin. Endocrinol.* — 1995. — V. 42. — P. 501–507.

Moffat A., Zonderman A., Metter E. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 2002. — V. 87. — P. 5001–5007.

Morgentaler A. Male impotence // *Lancet.* — 1999. — V. 354. — P. 1713–1718.

Pitteloud N., Hardin M., Dwyer A.A. et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — V. 90. — P. 2636–2641.

Ringe J., Dorst A. Osteoporose bei Männern // *Dtsch. Med. Wschr.* — 1994. — Bd. 119. — S. 943–947.

Rosen R.C., Wing R.R., Schneider S. et al. Erectile dysfunction in type 2 diabetic men: relationship to exercise fitness and cardiovascular risk factors in the Look AHEAD trial // *J. Sex. Med.* — 2009. — V. 6. — P. 1414–1422.

Rosner W. Plasma steroid-binding proteins. *Endocr. Metab* // *Clin. North Amer.* — 1991. — V. 20. — P. 687–720.

Schaison G., Cousinet B. Percutaneous dihydrotestosterone treatment. Testosterone — action, deficiency, substitution. — Springer. Verlag, 1998. — P. 423–436.

Shanzer W. Metabolism of anabolic androgenic steroids // *Clin. Chem.* — 1996. — V. 42. — P. 1001–1020.

Traish A.M., Feeley R.J., Guay A. Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction // *FEBS J.* — 2009. — V. 276. — P. 5755–5767.

Traish A.M., Goldstein I., Kim N.N. Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction // *Eur. Urol.* — 2007. — V. 52. — P. 54–70.

Yialamas M.A., Dwyer A.A., Hanley E. et al. Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — V. 92. — P. 4254–4259.

Wieacker P.F., Knoke I., Jacubiczka S. Clinical and molecular aspects of androgen receptor defects // *Exp. Clin. Endocr. Diabetes.* — 1998. — V. 106. — P. 446–452.

Wu F.C.V. Testicular steroidogenesis and androgen use and abuse // *Bailliere's Clin. Endocr. Metab.* — 1992. — V. 6. — P. 373–403.

Wu F.C., Tajar A., Beynon J.M. et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men // *New Engl. J. Med.* — 2010. — V. 363. — P. 123–135.

ФЕОХРОМОЦИТОМА (ПАРАГАНГЛИОМА): ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

В.О. Бондаренко

18.1. Современное представление о феохромоцитоме

Феохромоцитома — опухоль хромоаффинной ткани, секретирующая избыточное количество биогенных аминов и располагающаяся в мозговом слое надпочечников, симпатических ганглиях или параганглиях.

Возникающие из хромоаффинных клеток новообразования получили свое название благодаря способности окрашиваться в бурый (*phaios*) цвет при обработки гистологических срезов солями хрома (*chromos*).

По классификации эндокринных опухолей ВОЗ (2004) феохромоцитому, исходящую из мозгового слоя надпочечников и продуцирующую катехоламины, называют *надпочечниковой параганглиомой*. Вненадпочечниковые опухоли симпатических и парасимпатических параганглиев классифицируются как *вненадпочечниковые параганглиомы*. Представленная номенклатура подчеркивает схожесть свойств этих опухолей независимо от их локализации (парасимпатические параганглиомы, располагающиеся в основном в шейно-головном отделе, крайне редко вырабатывают клинически и гемодинамически значимые коли-

чества гормонов). Данная классификация не исключает названия «феохромоцитома».

Кроме представленных по классификации названий данной нейроэндокринной опухоли, феохромоцитому называют *хромафинной*, *феохромобластомой* (опухоль, имеющая злокачественное строение), *хемодектомой* (нефункционирующее образование того же генеза независимо от локализации) и даже *ганглионевромой*.

Распространенность феохромоцитомы составляет 1–3 случая на 100 тыс. населения.

В результате сложного эмбриогенеза в 90% наблюдений феохромоцитома развивается в мозговом веществе надпочечников, в 10% отмечается ее вненадпочечниковая локализация. В 90% случаев вненадпочечниковые феохромоцитомы обнаруживаются в симпатической цепочке по ходу брюшного отдела аорты, в органе Цукергандля (коллекторе хромафинной ткани, расположенным кзади от брюшной аорты в области нижней мезентериальной артерии), данные опухоли составляют 5%, в грудной полости (симпатические узлы заднего средостения, дуга аорты, сердце) — 2%, области головы и шеи (зона яремных вен и каротидного синуса) — 0,1%. Крайне редко вненадпочечниковые феохромоцитомы можно обнаружить в межпредсердной перегородке, почках, простате, мочевом пузыре, стенке кишечника, печени, поджелудочной железе, интраорбитально (менее 0,03%), т.е. во всех органах, где имеются хромаффинные клетки.

Примерно в 90% случаев феохромоцитома локализуется в одном из надпочечников. В 10% наблюдений опухоли двусторонние. Злокачественные феохромоцитомы составляют 6–10% от общего числа параганглиом (при двустороннем поражении — до 30%).

Вненадпочечниковые феохромоцитомы значительно чаще встречаются у детей (3–39%), чем у взрослых (7–13%).

Размеры феохромоцитомы достаточно вариабельны: 2,5–40 см в диаметре. Масса опухоли обычно не превышает 50–70 г, однако встречаются опухоли весом почти 4 кг. При этом если при малом размере параганглиомы основной проблемой считается ее топическое выявление, то для гигантских феохромоцитом (свыше 700 г) — вид и методика проведения операции.

В 90% наблюдений параганглиомы носят спорадический характер.

В последнее десятилетие актуальной становится проблема изучения *возможностей сочетания феохромоцитомы* надпочеч-

никовой локализации с другими опухолями в надпочечниках (альдостеромой, котикостеромой и др.). Продолжается формирование синдромов множественной эндокринной неоплазии. Активно разрабатываются различные аспекты иммуногистохимической и генетической оценки параганглиом.

Одновременное развитие феохромоцитомы и иной гормонально-активной опухоли в различных слоях одного надпочечника встречаются в клинической практике чрезвычайно редко. Данные опухоли получили название *конкурентные*. Конкурентными (*concurrent*) опухолями считают образования надпочечников, которые содержат различный генетический компонент, клинически и гормонально соответствующий различным заболеваниям.

Первое упоминание о конкурентных опухолях представлено О. Соре в 1952 г. А в 1990 г. J. Hinson опубликовал данные, свидетельствующие о существовании не подавляющих, а регуляторных механизмов между корковым и мозговым слоем надпочечников. Автор обсуждал прежде всего влияние катехоламинов на секрецию альдостерона. При этом на сегодняшний день гистогенез таких опухолей окончательно не установлен. Вопрос о том, действительно ли кортикальная аденома растет независимо или ее рост связан с феохромоцитомой, остается открытым.

На сегодняшний день рассматриваются следующие причины возникновения конкурентных гормонально-активных опухолей:

- простое случайное совпадение двух гормонально-активных опухолей в одном надпочечнике;
- существование контактов на генетической основе, ведущих к пролиферации кортикальной и медуллярной ткани;
- выделение клетками феохромоцитомы факторов, стимулирующих синтез альдостерона;
- секреция аденомой Х-субстанции, вызывающей рост феохромоцитомы.

Примерно в 10% случаев заболевание имеет наследственный характер. Предрасположенность наследуется по доминантному типу. Феохромоцитома в таких наблюдениях является составной частью одного из трех синдромов множественной эндокринной неоплазии: синдромов Sipple, Gorlin (МЭН2А, МЭН2Б соответственно) и фон Гиппеля—Линдау.

Синдром Sipple (МЭН 2А) — это сочетание двусторонней феохромоцитомы с медулярным раком щитовидной железы и гиперплазией или опухолью паращитовидных желез. Классический синдром МЭН2А был описан как синдром Сиппла в 1961 г. Данный синдром представляет собой наиболее изученное и четко сформулированное множественное эндокринное заболевание, причиной которого служат мутации в половых клетках и соматические мутации. Синдром включает:

- опухоли или гиперплазию паращитовидных желез (выявляется у 50% больных);
- феохромоцитомы надпочечников (70% больных, 84% — двусторонние опухоли);
- медулярный мультицентричный рак щитовидной железы (100% больных).

Синдром множественной эндокринной неоплазии типа 3 или 2В (*син.* синдром Горлина) представляет собой сочетание классического синдрома Сиппла (т.е. феохромоцитома плюс медулярный рак щитовидной железы плюс первичный гиперпаратиреоз) с нарушениями опорно-двигательного аппарата и невриномами слизистых оболочек. Поражения опорно-двигательного аппарата проявляются в виде следующих клинических признаков: телосложение по типу синдрома Марфана, искривления позвоночника и грудной клетки, полый стопы, вывихов бедер, арахнодактилии. Невриномы в основном поражают слизистую губ, языка, щек, могут затронуть слизистую всего ЖКТ. К другим проявлениям относятся гипертрофия нервных окончаний в роговице, бугристость мягких тканей, диффузная пигментация кожи (по типу: пятна цвета кофе с молоком), внутрикожные нейрофибромы. Принципиальное отличие феохромоцитомы в рамках МЭН состоит в том, что в большинстве случаев (70%) встречаются двусторонние опухоли.

И хотя считается, что множественная эндокринная неоплазия типа 2В практически та же, что и тип 2А, — это, по-видимому, разные заболевания. Больные с синдромом Горлина живут не более 30 лет, а с синдромом Сиппла свыше 60 лет.

Болезнь фон Гиппеля — Линдау — это наследственный опухолевый синдром, предполагающий развитие различных доброкачественных и злокачественных новообразований (гемангиобластомы ЦНС и сетчатки глаза, опухоли внутреннего уха,

карциномы и кисты почек, феохромоцитомы, нейроэндокринной опухоли и кисты поджелудочной железы, цистаденомы придатка яичка у мужчин и широкой связки у женщин). При этой болезни феохромоцитомы не занимает лидирующее место среди симптомов заболевания. Синдром фон Гиппеля—Линдау — наиболее распространенная причина наследственного рака почки.

В последние годы отмечается положительная тенденция выявляемости числа пациентов с феохромоцитомами (как со спародическими опухолями, так и различными синдромами). Это обусловлено:

- увеличением объема (с учетом результатов современных научных исследований) и глубины знаний врачей о данном заболевании;
- развитием и совершенствованием высококачественных визуализирующих исследований (МСКТ, ПЭТ, сцинтиграфии);
- внедрением высокочувствительных методов лабораторной диагностики (в частности, определение уровня мета- и норметафрина), результативность которых в большей степени не зависит от расположения, размеров и структуры опухоли, ее активности и методики подготовки больного к исследованию;
- разработкой и постепенным внедрением различных иммуногистохимических и генетических исследований.

Историческая справка. В 1886 г. Frankel впервые выявил двустороннюю опухоль мозгового вещества надпочечников, обнаруженную на вскрытии 18-летней девушки, страдавшей приступообразной гипертонией. В 1893 г. Manasse назвал эти новообразования параганглиомами, а Pick в 1912 г. (с учетом результатов окрашивания опухоли) предложил наименование феохромоцитомы. В 1926 г. Vaquez и Donzelot клинически установили диагноз параганглиомы. В то же году в клинике Mayo впервые проведено успешное удаление феохромоцитомы. В России феохромоцитому впервые диагностировал Г.Ф. Ланг в 1940 г. у больного, успешно оперированного С.И. Спасокукоцким (20 мая 1940 г.). Позже в 1949 г. Holton впервые продемонстрировал присутствие норэпинефринов в феохромоцитоме, избыток которых лежит в основе ведущих клинических признаков: гипертензии и тахикардии.

Патогенез. Хромафинные клетки относятся к АПУД-системе (диффузной эндокринной системе), или диффузной нейроэндо-

кринной системе. Поэтому в условиях опухолевого перерождения способны секретировать как катехоламины, так и другие амины и пептиды, например серотонин, вазоактивный интестинальный пептид, АКТГ, соматостатин, кальцитонин и т.д. Этим, по-видимому, и объясняется разнообразие клинической картины заболевания. Однако в большинстве случаев феохромоцитома секретирует катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин), действие которых на организм и является основополагающим в патогенезе заболевания.

Норадреналин и дофамин синтезируются в параганглиях, симпатических синапсах и мозговом слое надпочечника. Под действием фермента фенилэтанолamina-N-метилтрансферазы (который присутствует только в мозговом слое надпочечника) происходит превращение норадреналина в адреналин. Поэтому синтез адреналина происходит только в мозговом слое надпочечников. Значительную часть катехоламинов (80–85%), содержащихся в мозговом слое нормального надпочечника, составляет адреналин, и меньшую (15–20%) — норадреналин и дофамин. Попавшие в кровоток катехоламины фиксируются к протеинам клеток крови, преимущественно к тромбоцитам. Конечным продуктом распада адреналина является ванилилминдальная кислота (биологически неактивная).

Катехоламины различаются между собой не только местом синтеза, но и родством к различным типам адренорецепторов. Так, адреналин и дофамин преимущественно α -адреномиметиками, в то время как адреналин действует на оба типа рецепторов, но с преобладанием β -адренергетического влияния. Действие на эти рецепторы в различных органах и системах определяет клинические проявления феохромоцитомы.

18.2. Общие клинические проявления феохромоцитомы. Особенности их диагностики и лечения

18.2.1. Надпочечниковая и вненадпочечниковая параганглиомы

Данная лекция — результат тщательного анализа различных аспектов клинической симптоматики, особенностей диагностики

и хирургического лечения 131 больного с надпочечниковой и вне-надпочечниковой параганглиомой.

Больные были разделены на три группы.

1. *Спорадическая надпочечниковая феохромоцитома* (111 человек; из них у 41 больного обнаружены феохромоцитомы правого надпочечника, левого — у 70). Из образований выявлены пять гигантских феохромоцитом (от 700 г до 3,7 кг), одна рецидивная феохромоцитома, две конкурентные опухоли (феохромоцитома плюс альдостерома).
2. *Вненадпочечниковые параганглиомы* (13 человек; из них у 12 больных — парагангиома вдоль различных отделов брюшной аорты, у одной пациентки — парагангиома из органа Цукергандля).
3. *Феохромоцитома как составная часть генетического заболевания* (7 человек; из них у 2 больных — синдром Горлина, у 3 — синдром Сиппла и у 2 пациентов — болезнь фон Гиппеля—Линдау).

Для феохромоцитомы характерны непредсказуемость и разнообразие клинической картины, что значительно затрудняет своевременную постановку диагноза. Большинство больных годами обследуется в различных лечебных учреждениях. Анализ наших клинических наблюдений показал, что время от начала заболевания до установления правильного диагноза составило от 2 до 11 лет. Больные обследовались со следующими диагнозами: гипертоническая болезнь (29,2%), вазоренальная гипертензия (26,1%), диэнцефальный синдром (15,4%), гипоталамический синдром (10,8%), черепно-мозговая травма (6,1%), эпилепсия (4,6%), шизофрения (4,6%).

Таким образом, лишь у 55,4% больных была заподозрена артериальная гипертензия как основная причина заболевания. Повышение АД при гиперкатехоламинемии стало самым ранним и наиболее постоянным признаком заболевания.

Преобладала кризовая форма артериальной гипертензии.

Анализ клинических проявлений в различных группах пациентов с феохромоцитомой показал, что для каждой характерны некоторые особенности, при этом общим становится наиболее тяжелое осложнение течения феохромоцитомы в виде катехоламинового криза (иногда катехоламинового шока).

Катехоламиновый криз. Криз отмечался основным и наиболее тяжелым проявлением феохромоцитомы (независимо от подгруппы, к которой относится феохромоцитома).

Типичный катехоламиновый криз при феохромоцитоме характеризуется тем, что внезапно повышается АД, которое сопровождается сердцебиением, сильной головной болью, потливостью, чувством тревоги или страхом смерти, тошнотой. Может появиться боль в груди или животе. Кожные покровы в момент приступа становятся бледными и холодными за счет спазма периферических сосудов на фоне повышенного уровня катехоламинов.

При мониторинге гемодинамических показателей в момент приступа средние величины АД находятся на уровне 195–240/110–120 мм рт. ст. Часто повышается уровень катехоламинов, что сопровождается изменениями на ЭКГ в виде тахикардии, суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, снижением сегмента *ST* (что ошибочно может приниматься за инфарктоподобные состояния). Но в отличие от острой ишемии миокарда вышеперечисленные признаки, как правило, после окончания катехоламинового криза исчезают.

Среди важных диагностических признаков катехоламинового криза выделяют лейкоцитоз, гипергликемию, глюкозурию. При оценке лабораторных показателей в момент катехоламинового криза у наблюдаемых нами пациентов повышались уровни лейкоцитов (в 21% случаев) и глюкозы (38%), что свидетельствует, по нашему мнению, о достаточной информативности данных показателей при развитии адреналового криза.

По мере увеличения длительности заболевания отмечалась тенденция к нарастанию продолжительности и частоты приступов. Выше описанные пароксизмы могли быть как спонтанными, так спровоцированными. Провоцирующими были физические (пальпация живота, резкая перемена положения тела, подъем тяжестей, дефекация, сильный кашель) и психоэмоциональные факторы (стресс, эмоциональное возбуждение). Продолжительность приступов колебалась от нескольких секунд до нескольких часов. Частота кризов — от 6 р/день до 1 в 2 мес. Катехоламиновые кризы купировались самостоятельно или на фоне назначения α -адреноблокаторов. После окончания приступа, в большинстве случаев, больные ощущали усталость, резкую слабость, разбитость. Появлялись покраснение лица, ощущение теплоты во всем теле, иногда возникали позывы на мочеиспускание и опорожнение кишечника. Как показала практика, большинство катехоламиновых кризов за-

канчивалось без последствий, но в ряде случаев отмечались тяжелые и необратимые осложнения.

У небольшой части больных катехоламиновый криз переходил в катехоламиновый шок.

Катехоламиновый шок. До сегодняшнего дня проблема катехоламинового шока продолжает обсуждаться среди эндокринологов. Многие эндокринологи полагают, что катехоламиновый шок — это неправильно леченный катехоламиновый криз и применение α -блокаторов позволяет вывести из него любого больного с феохромоцитомой.

По нашему мнению, катехоламиновый шок — это отдельное патологическое состояние, обусловленное нарушением механизмов инактивации избыточного количества катехоламинов или нарушением чувствительности адренорецепторов. Основным клиническим признаком катехоламинового шока наблюдается развитие у больного с феохромоцитомой неуправляемой гемодинамики. Катехоламиновый шок развивается примерно у 10% больных с катехоламиновыми кризами. В большинстве случаев катехоламиновый шок приводит к летальному исходу. Среди наших пациентов катехоламиновый шок развился у 5 больных.

Все больные этой группы госпитализированы в экстренном порядке с симпатoadреналовыми кризами в фазе нестабильной артериальной гипертензии. Клиническая симптоматика характеризовалась гиподинамией, спутанностью сознания, неадекватным поведением, бледностью и влажностью кожных покровов. У больных отмечались резкие колебания АД от 260/140 до 70/0 мм рт. ст., почти неподдающиеся коррекции медикаментозными средствами. Наблюдалась тенденция к снижению АД, указывающая на неблагоприятный прогностический признак течения катехоламинового шока, требовавшая от врачей принятия безотлагательных мероприятий.

Больным проводилась экстренная комплексная диагностика, направленная на установление точной локализации хромаффинной опухоли (УЗИ, МСКТ, МРТ). Определяли степень гемодинамических нарушений с последующим проведением реанимационных мероприятий, направленных на попытку их стабилизации.

Если удавалось купировать катехоламиновый шок, то больного готовили к плановой адреналэктомии. Если же все попыт-

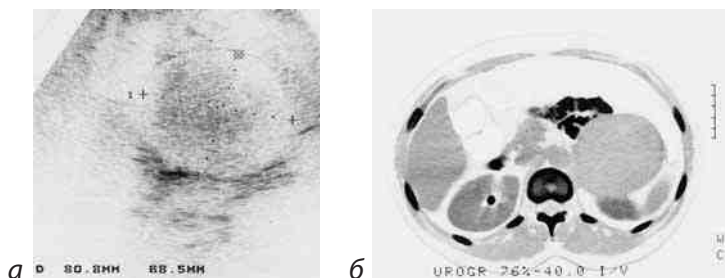


Рис. 18.1. Ультразвук (а) и рентгенограмма КТ (б) феохромоцитомы левого надпочечника (больная Н-ва, 44 года)

ки стабилизировать гемодинамические показатели не приводили к желаемым результатам в течении 3–4 ч, то пациента экстренно оперировали. Хирургические вмешательства выполнялись под эндотрахеальным наркозом. Использовали торакофренолюмботомический доступ. Основная цель операции состояла в быстром нахождении и временном пережатии центральной вены надпочечника. Лигирование и пересечение вены проводили только после стабилизации гемодинамики. Один больной умер во время операции от острой сердечно-сосудистой недостаточности, четверым пациентам удалось спасти жизнь, и они были выписаны по выздоровлению.

Клинический пример. Больная Н-ва, 44 года, поступила в клинику в экстренном порядке из урологического отделения, где обследовалась по поводу опущения левой почки (находилась в тяжелом состоянии на протяжении 3 сут). При поступлении состояние тяжелое. Сознание-спутанное, в контакт вступала плохо, в пространстве дезориентирована. Кожные покровы бледные, влажные. Выраженная головная боль. Гемодинамика нестабильная: АД 240/120–70/0 мм рт. ст. АД повышалось каждые 2–3 ч со стойкой тенденцией к гипотонии. Пульс 110/140 уд./мин. Начата комплексная инфузионная терапия, направленная на стабилизацию состояния больной.

Проведено экстренное ультразвуковое (рис. 18.1, а) и КТ-исследование (см. рис. 18.1, б): образование левого надпочечника диаметром около 9 см. В опухоли выявлены очаги пониженной эхогенности (предположительно кровоизлияния?).

С учетом продолжающегося ухудшения состояния, неэффективности консервативной терапии экстренно оперирована через 6 ч после поступления (рис. 18.2). Левосторонним торакофренолюмботомическим

доступом произведено удаление феохромоцитомы левого надпочечника массой 210 г (рис. 18.3). Послеоперационное течение напряженное, отмечалось кратковременное динамическое нарушение мозгового кровообращения. Стабилизация состояния произошла на 3-и сутки после операции.

Гистологический диагноз: зрелая феохромоцитома с множественными кровоизлияниями.

Выписана по выздоровлению через 14 дней после операции.

Данные исследование катехоламинов и продуктов их распада (результаты получены после операции): адреналин — 207,5 пкмоль/л (норма 27,3–118,2), норадреналин — 2624 пкмоль/л (норма 38,2–136,4), ванилилминдальная кислота — 33,54 нмоль/л (норма 1,52–26,3).

18.2.2. Гигантская феохромоцитома

По нашему мнению, гигантской феохромоцитомой (учитывая, что слово гигантская — исключительно эмпирическое название) можно считать опухоль диаметром более 10 см и массой свыше 500 г.

Среди наших пациентов у 5 человек масса опухоли превышала 700 г. У одного из этих больных феохромоцитома правого надпочечника весила 3,7 кг.

Больные с гигантской феохромоцитомой составляют достаточно небольшую группу «вовремя» не диагностированной гормонально-активной опухоли. Небольшое число таких пациентов обусловлено тем, что длительно не диагностированная феохромоцитома, как правило, приводит к летальному исходу в результате развития тяжелых осложнений заболевания (инфаркт миокарда, инсульт и др.). Еще в 1998 г. профессор великий советский хирург-эндокринолог К.Н. Казеев говорил: *«К нам обращаются лишь те больные с феохромоцитомой, у которых крепкие сосуды и сильное сердце. Все остальные погибают от осложнений высокого артериального давления».*

Таким образом, больных с гигантской феохромоцитомой можно считать пациентами с крайне осложненным анамнезом вследствие длительной, тяжелой гипертонии. В наших наблюдениях средняя продолжительность симптоматической артериальной гипертонии превышала 10 лет. У всех 5 пациентов отмечены тяжелые кардиальные поражения вследствие длительной гипертонии. Одного больного мы прооперировали при наличии постоянного водителя ритма (полная поперечная блокада сердца), двое перенесли по два трансму-

ральных инфаркта миокарда. У двоих пациентов — трансмуральный инфаркт и инсульт, частичная отслойка сетчатки обоих глаз. Двоим из 5 пациентов было отказано в операции в других клиниках, в связи с тяжестью имеющихся сопутствующих заболеваний. Возраст больных колебался в пределах 52–67 лет. При этом необходимо отметить, что отсутствие летального исхода в наших 5 случаях при гигантской феохромоцитоме говорит о том, что такие больные «сохранили» или «приобрели» достаточно высокий барьер выживаемости вследствие длительной «тренировки» сосудов резкими перепадами АД.

Важно отметить, что гигантская феохромоцитома обладает достаточно низкой гормональной активностью. Вероятнее всего, это обусловлено тем, что в этих опухолях превалировали участки распада, склерозированной стромы, кисты и кальцинаты.

В случаях выраженных гемодинамических нарушений необходим сбалансированный комплекс лекарственной терапии с обязательным привлечением к лечению кардиореаниматологов и анестезиологов. Восстановление нормоволемии, коррекция гемодинамики за счет α -блокаторов позволяли достаточно осторожно, но адекватно обследовать и подготовить больных к сложной операции.

Клинический пример. Больной Х-в, 56 лет, госпитализирован в кардиореанимацию со следующим диагнозом: ишемическая болезнь сердца, нестабильная прогрессирующая стенокардия III функционального класса, постинфарктная аневризма переднеперегородочной области левого желудочка сердца, тромбоз верхушки левого желудочка, склероз и кальциноз стенок аорты, кольца и створок аортального клапана (АК). Недостаточность АК I степени, относительная недостаточность митрального клапана (МК) I–II степени, лабильная артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения IIб стадии (НК IIб).

Из анамнеза известно, что артериальной гипертензией страдает около 13 лет. В 2002 г. — динамическое нарушение мозгового кровообращения, 2004 г. — отек легких вследствие тяжелого трансмурального инфаркта миокарда. С 2004 г. беспокоят постоянные, постепенно нарастающие боли за грудиной, отдышка. После стабилизации состояния проведено комплексное обследование.

Данные обследования. Катехоламины в суточной моче: адреналин — 32,1 мкг/сут (норма ≤ 25), норадреналин 162,9 мкг/сут (норма 15–70), дофамин — 500,7 мкг/сут (норма 65–500).

КТ (13.03.2008). Заключение: опухолевидное образование размерами 17 × 12 см, вероятнее всего, исходящее из правого надпочечника с прорастанием в верхний полюс правой почки и нижнюю поверхность

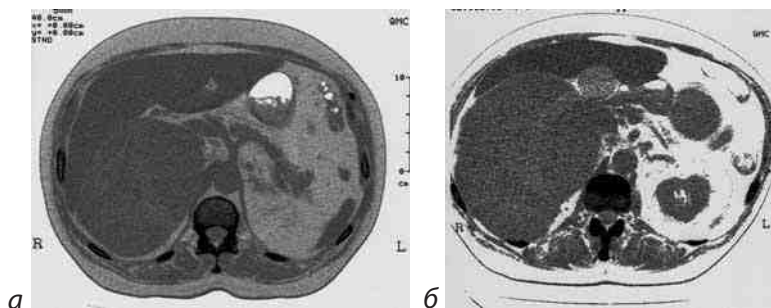


Рис. 18.4. Рентгенограмма КТ гигантской феохромоцитомы правого надпочечника от 13.03.2008 г. (а) и от 13.02.2009 г. (отрицательная динамика) (б) (больной X-в, 56 лет)

правой доли печени и, вероятно, вторичными изменениями глубоких лимфатических узлов (рис. 18.4, а).

МСКТ (13.02.2009). Заключение: отмечается увеличение образования правого надпочечника 17×15 см, тесно прилегающему к висцеральной поверхности правой доли печени, поддавливая и оттесняя ее (нельзя исключить инвазию). Парааортально множественные лимфатические узлы максимальным размером до 9 мм (см. рис. 18.4, б).

Селективная ангиография сосудов почек (25.02.2009). Заключение: правая почка деформирована по верхнему контуру и смещена каудально объемным образованием правого надпочечника. Визуализируется объемное образование надпочечника округлой формы размерами 15×16 см. В проекции объемного образования надпочечников визуализируется патологическая сосудистая сеть с длительным интенсивным контрастированием в паренхиматозную фазу. Ангиографических признаков прорастания печени и правой почки образованием правого надпочечника не выявлено (рис. 18.5).

Эхокардиография. Заключение: склероз и кальциноз стенок аорты, кольца и створок АК. Недостаточность АК 0–I степени. Межжелудочковая перегородка в базальных отделах утолщена, в средних и нижних отделах истончена. Дилатация левых камер сердца. Недостаточность МК I–II степени. Гипокинез среднего и апикального боковых сегментов, базальных переднего и переднеперегородочного сегментов. Акинез переднего апикального сегмента. Дискинез средних и апикальных передне- и заднеперегородочных сегментов, апикального заднего сегмента (признаки аневризмы). Эхографические признаки тромбоза верхушки левого желудочка. Снижение глобальной сократимости миокарда левого желудочка. Диастолическая дисфункция левого желудочка.

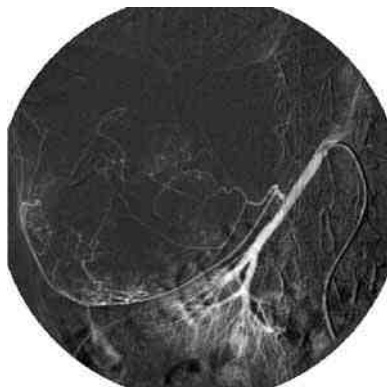


Рис. 18.5. Селективная артериография. Гигантская феохромоцитома правого надпочечника (больной X-в, 56 лет)

Селективная коронарография. Заключение: выраженные диффузные атеросклеротические поражения венечных артерий со множественными гемодинамически значимыми (более 60–82%) поражениями венечных артерий.

Холтеровское мониторирование. Заключение: синусовый ритм с тенденцией к брадикардии. Средняя ЧСС 60 уд./мин. Зарегистрированы одиночные наджелудочковые экстрасистолы, экстрасистолы с меняющимися в/ж проводимостью, парные наджелудочковые экстрасистолы, меняющиеся в/ж проводимостью. Зарегистрированы одиночные желудочковые экстрасистолы с аберрацией. Регистрируются редкие вставочные желудочковые экстрасистолы. Класс экстрасистолы по Лауну — 4А градации.

Результаты комплексного обследования позволили с высокой достоверностью установить диагноз: гигантская феохромоцитома правого надпочечника. Не исключается злокачественное перерождение опухоли.

Как следует из результатов КТ от 13.03.2008 г., больному достаточно давно диагностировали гигантскую опухоль зоны правого надпочечника, однако ввиду серьезных сопутствующих заболеваний (хотя большинство из них — это следствие клинического течения хромоаффинных опухолей) пациенту в операции неоднократно отказывали, рекомендуя первым этапом провести аортокоронарное шунтирование, а затем удалить злокачественную опухоль зоны правого надпочечника. Кардиохирурги настаивали на первичном удалении злокачественной опухоли с последующим проведением аортокоронарного шунтирования.

После необходимой подготовки под эндотрахеальным наркозом из правостороннего торакофренолюмботомического доступа в 7-м ме-

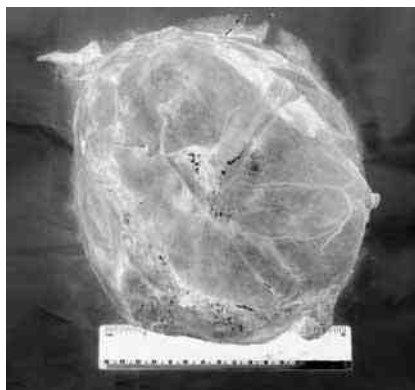


Рис. 18.6. Макропрепарат удаленной гигантской феохромоцитомы правого надпочечника (больной X-в, 56 лет)

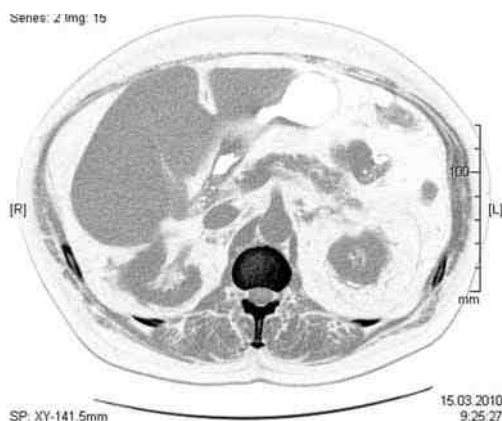


Рис. 18.7. КТ (контроль) зоны надпочечника через 1 год после операции по поводу гигантской феохромоцитомы правого надпочечника (больной X-в, 56 лет)

жреберье удалена гигантская феохромоцитома правого надпочечника массой 3,7 кг (рис. 18.6).

Послеоперационный период протекал соответственно тяжести операции и длительности заболевания. Выписан с улучшением через 12 сут после операции. Инвалид 2-й группы.

Гистологический диагноз: доброкачественная зрелая феохромоцитома.

Контрольное обследование через 1 год после операции. Жалобы на сохраняющиеся боли в области сердца, одышку. От проведения планового коронарного шунтирования отказался. Клинический статус без положительной динамики.

Данные обследования. МСКТ (15.03.2010). Заключение: в зоне удаленного правого надпочечника дополнительные образования не визуализируются. В латеральной ножке левого надпочечника образование до 6 мм в поперечнике (-50 Ед НУ), не накапливающее контраст (рис. 18.7).

Гормональное обследование: метанефрин — 36 мкг/сут (норма 25–312), норметанефрин — 118 мкг/сут (норма 35–445).

Данных за рецидив заболевания не получено. Выписан без улучшения. Сохранена инвалидность 2-й группы.

18.2.3. Конкурентная опухоль надпочечников с феохромоцитомой

В двух наблюдениях выявлены пациентки с конкурентными опухолями, которые представляют собой редкое, сложно диагностируемое эндокринное заболевание. Возраст больных составил 44 года, в обоих случаях опухоль располагалась в правом надпочечнике.

Среднее время от появления основных симптомов артериальной гипертензии до установления диагноза *феохромоцитомы* у больных основной группы составило 2,7 года. Среди пациенток с конкурентными опухолями время от появления симптомов заболевания до верификации диагноза — менее 1 года, т.е. наличие в одном надпочечнике нескольких гормонально-активных опухолей предопределяет более быстрое и активное развитие заболевания. Клинические симптомы феохромоцитомы превалировали. Можно также предположить, что сочетание повышенного уровня альдостерона с катехоламинами (так называемой *гормональной смеси*) усиливает клинические проявления симптоматической гипертензии. У больных установлен кризовый характер течения артериальной гипертензии.

Клинических проявлений гиперальдостеронизма (за исключением слабости) не было.

Отмечена особенность течения анестезиологического пособия у этих больных. Развившиеся во время операции подъемы АД пришлось купировать дольше и сложнее, чем у больных с одиночной феохромоцитомой. Гемодинамические изменения показателей

АД в этой группе во время манипуляций с опухолью развивались чрезвычайно быстро и резко, а восстанавливались достаточно длительно. Это определяло крайнюю взвешенность в выборе хирургического доступа у этой категории больных. Проведенная лапароскопическая адреналэктомия у больной с конкурентной опухолью была достаточно рискованной манипуляцией, хотя, вероятнее всего, это первое в мире эндоскопическое вмешательство по удалению конкурентных опухолей в одном надпочечнике.

Нестабильность основных гемодинамических показателей продолжилась и в послеоперационном периоде. Для поддержания цифр АД на уровне 90–100/50–60 мм рт. ст. несколько дней (до 3 сут) проводили постоянное внутривенное введение адреналина (до 12,0 мл 0,1% адреналина в сутки) с последующим переводом больных на большие дозы глюко- и минералокортикоидов.

С учетом редкости данных наблюдений мы приводим оба клинических случая.

Клинический пример. Больная Р-а, 35 лет, госпитализирована в клинику с жалобами на периодическое немотивированное повышение АД до 200/140 мм рт. ст. в течение последних 6 мес., сопровождающееся сильной головной болью, сердцебиением, потливостью, слабостью. Периодичность приступов 1 р/нед. В анамнезе на фоне повышения АД отек легких. Отец больной страдал гипертонической болезнью и в 35 лет умер от инсульта.

Лабораторные исследования: катехоламины (суточная моча): адреналин — 126,5 нмоль/сут (норма 0–122), норадреналин — 360 нмоль/сут (норма 72–505). Гормоны (плазма крови): кортизол — 210 нмоль/л (норма 220–660), альдостерон — 457 пмоль/л (норма 0–444), ренин — 0,22 нг/л/сут (норма 0,14–0,44 нг/л/ч).

Инструментальная диагностика: КТ-правый надпочечник деформирован, в его проекции обнаружено образование неправильной округлой формы плотностью +19–35 Ед НУ и размером 30 × 20 × 15 мм (рис. 18.8).

Д о о п е р а ц и о н н ы й д и а г н о з: феохромоцитома правого надпочечника.

Больной 17.03.1997 г. из торакофренолюмботомического доступа произведена правосторонняя открытая адреналэктомия. В момент выделения центральной вены правого надпочечника АД повысилось до 240/140 мм рт. ст. При накладывании зажима на центральную вену надпочечников АД резко снизилось до 45/0 мм рт. ст., что потребовало снятия зажима с вены, массивной корригирующей терапии с целью стабилизации АД. Пересечение центральной вены правого надпочеч-

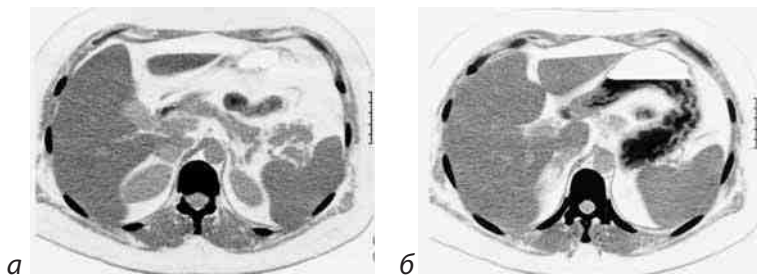


Рис. 18.8. Рентгенограмма КТ феохромоцитомы (а) и альдостеромы (б) правого надпочечника и (больная Р-а, 35 лет)

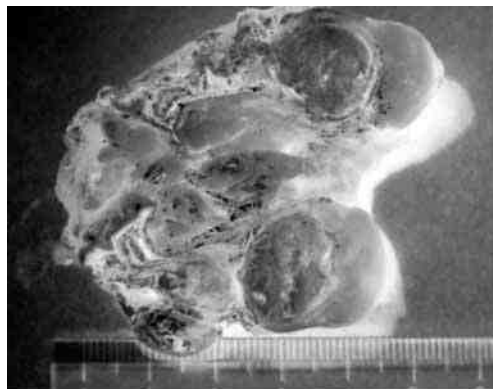


Рис. 18.9. Макроперепарат удаленного правого надпочечника с феохромоцитомой и альдостеромой (больная Р-а, 35 лет)

ника стало возможным только с третьей попытки после стабилизации АД на цифрах 110/70 мм рт. ст.

Макроскопически надпочечник содержит два инкапсулированных образования, разделенных прослойкой ткани неизмененного надпочечника шириной 11 мм. Большой узел диаметром 25 мм имеет тонкую нечеткую капсулу, ткань плотноватая, на разрезе серовато-розового цвета с участком размягчения в центре до 17 мм в диаметре. Второй узел диаметром 15 мм в четкой тонкой капсуле, мягкий, на разрезе охряно-желтого цвета. Кора надпочечника бледно-желтая, толщиной 1–3 мм (рис. 18.9).

Гистологический диагноз: в малом узле светлоклеточная аденома с умеренным полиморфизмом ядер. В большом узле опухоль из крупных полиморфных клеток с зернистой базофильной

цитоплазмой и полиморфными ядрами. Определяются многоядерные клетки. Местами клетки опухоли инфильтрируют корковый слой. Обширные поля некроза. Диагноз: злокачественная феохромоцитомы.

Пересмотр готовых гистологических препаратов (проф. Г.А. Полякова). Малый узел — аденома с трабекулярным и солидно-диффузным типом роста, отделенная от внеопухолевой коры четкой соединительнотканной капсулой. Преобладают богатые липидами светлые клетки с ячеистой вакуолизированной цитоплазмой и центрально расположенными компактными ядрами. Наряду со светлыми клетками видны темные оксифильные (эозинофильные) клетки с компактными центрально расположенными гиперхромными ядрами небольшого размера. Отмечается очаговый полиморфизм ядер. Расширенные кровенаполненные капилляры расположены преимущественно в субкапсулярной зоне. Гистологический диагноз: альдостерома.

Большой узел — феохромоцитомы с вариабельными клетками опухоли. Опухолевые феохромоциты представлены четко контурирующимися клетками небольшого размера с резко эозинофильной или слабо базофильной цитоплазмой и крупными светлыми клетками с нечеткими границами. Клетки располагаются дискретно или тесно прилегают друг к другу. Центральная зона опухоли представлена обширным очагом гомогенной ткани, по периферии которого располагаются скопления гемосидерофагов и фибробластов. Наиболее вероятно этот очаг представляет собой «старое кровоизлияние».

Гистологический диагноз: конкурентные опухоли надпочечников — феохромоцитомы и кортикальная аденома.

Послеоперационный период протекал относительно гладко, однако, несмотря на заместительную терапию, длительно (10 сут) сохранялись достаточно низкие цифры АД 90/40 мм рт. ст. Выписана по выздоровлению. Обследована через 5 мес. и 10 лет после операции. Уровень норэпинефрина и метазепинефрина в норме, рецидива нет.

Клинический пример. Больная Ш-т., 44 лет, поступила в клинику с диагнозом феохромоцитомы правого надпочечника. Жалобы на повышение АД до 180/120 мм рт. ст. в течение последних 3 лет, плохо корригируемого гипотензивными препаратами, боли в правом подреберье, ознобы, выраженную слабость, учащенное мочеиспускание. В 2006 г. при УЗИ и КТ забрюшинного пространства выявлены кисты в обеих почках (хотя при повторном пересмотре рентгеновских снимков видна феохромоцитомы правого надпочечника).

В связи с усилением болей в правой половине живота в 2007 г. провели повторную КТ, при которой выявили образование в правом надпочечнике. При гормональном обследовании установлен повышенный уровень норадреналина (в суточной моче) и альдостерона (в плазме крови).

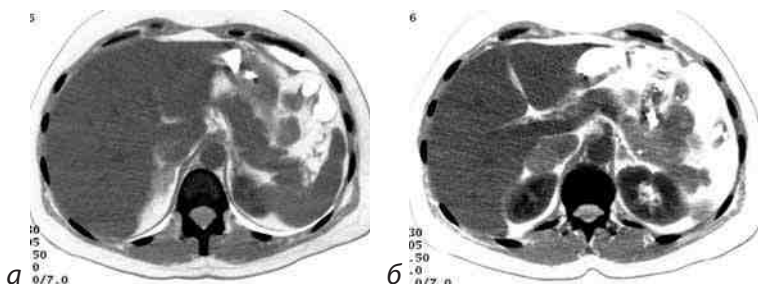


Рис. 18.10. Рентгенограмма КТ альдостеромы (а) и феохромоцитомы (б) правого надпочечника (больная Ш-т, 44 года)

Лабораторные исследования: калий составлял 3,5 ммоль/л (норма 3,4–5,3). Катехоламины (суточная моча): адреналин — 81,95 нмоль/сут (норма 0–122), норадреналин — 1345,2 нмоль/сут (норма 72–505). Гормоны (плазма крови): альдостерон — 4521,6 пмоль/л (норма 0–444), ренин — 0,03 нг/л/сут (норма 0,14–0,44 нг/л/ч).

Инструментальное обследование: при КТ отмечено увеличение и волнистость контуров правого надпочечника за счет гипотензивных узлов 8–12 мм (рис. 18.10, а). Книзу от надпочечника визуализируется округлое образование, с ровными контурами, размером 20 × 24 × 20 мм (см. рис. 18.10, б). Образование интимно прилежит к верхнему полюсу правой почки, деформируя наружный контур нижней полой вены. При болюсном введении контраста отмечено повышение его плотности до +83 Ед НУ (первично до +42 Ед НУ). Заключение: гиперваскуляризированные образования (феохромоцитома?) и макроузловая гиперплазия правого надпочечника. С учетом повышения уровня норадреналина и данных КТ, у больной установлен следующий диагноз: вненадпочечниковая феохромоцитома, альдостеромы правого надпочечника.

Несмотря на исключительную редкость клинического наблюдения, больную решено оперировать эндоскопическим способом. Так, 29.01.2008 г. под эндотрахеальным комбинированным наркозом произведена правосторонняя лапароскопическая адреналэктомия. Во время операции выявили, что большая опухоль расположена в нижнем полюсе правого надпочечника и не является вненадпочечниковой феохромоцитомой. По медиальному краю образование плотно прилежит к нижней полой вене. Вторая, меньшая опухоль, находится в верхнем полюсе этого же надпочечника. Центральная вена правого надпочечника представлена двумя веточками. Из-за резких колебаний АД течение анестезии, как и в первом наблюдении, достаточно напряженное.

Макроскопически в надпочечниках имеются два образования, расположенные в различных полюсах. Верхнее образование диаметром



Рис. 18.11. Макроперепарат удаленного правого надпочечника с феохромоцитомой и альдостеромой (больная Ш-т, 44 года)

около 12 мм охряно-желтого цвета, нижнее диаметра около 2,5 см темно-серого цвета на разрезе (рис. 18.11).

Гистологический диагноз (проф. Г.А. Полякова): феохромоцитома из крупных полигональных клеток с гиперхромными ядрами, а также из клеток со светлой базофильной цитоплазмой. Клетки формируют солидные пласты и анастомозирующие друг с другом тяжи. Строма богата расширенными кровенаполненными сосудами. Аденома из полигональных клеток со светлой вакуолизированной цитоплазмой (по расположению напоминают клубочковую зону) и клеток с эозинофильной слегка зернистой цитоплазмой, формирующих трабекулы. В опухоли отмечают очаговые периваскулярные скопления лимфоцитов.

Иммуногистохимическое исследование феохромоцитомы включало определение хромагранина А, белка S100, тенасцина-С, Ki-67. При оценке полуколичественным методом хромагранин А в феохромоцитоме от + до ++. Экспрессия белка S100 в сустекулярных клетках не выявлена, но отмечена его экспрессия в отдельных группах феохромоцитов (++) . Интенсивность экспрессии тенасцина-С — (++) . Отмечена повышенная пролиферативная активность Ki-67. Более 5% ядер окрашены положительно (обычно, в доброкачественных феохромоцитомах < 1%). Таким образом, отмечено, что в данной феохромоцитоме имеется высокая потенциальная степень злокачественности.

Послеоперационный период протекал напряженно. Пять суток АД на уровне 90/60 мм рт. ст. поддерживали с помощью постоянной перфузии адреналина (до 12 мл 0,1% адреналина в сутки). В последующем АД стабилизировалось на уровне 90–80/50–40 мм рт. ст. Выписана в связи

с выздоровлением при АД 90/60 мм рт. ст. Через 3 и 8 мес. после операции состояние удовлетворительное, АД на уровне 100/60 мм рт. ст. При обследовании через 5 лет данных за рецидив нет.

Феохромоцитомы у пациентов со множественной эндокринной неоплазией. Больные со множественной эндокринной неоплазией в состав которой входит феохромоцитома, составляют отдельную, достаточно сложную группу эндокринных заболеваний. Поэтому они будут изложены в отдельной лекции.

18.2.4. Обследование больных с феохромоцитомой

Рассмотрим далее обследование больных с феохромоцитомой, которое включает лабораторную и топическую диагностику.

Лабораторная диагностика. Определение уровня катехоламинов (в моче и крови) и их основного метаболита ванилилминдальной кислоты длительное время считалось основным в подтверждении феохромоцитомы.

С 2006 г. основные исследования заключаются в определении в суточной моче метилированных производных адреналина и норадреналина: метанефрина и норметанефрина.

Данные изменения лабораторных исследований обусловлены тем, что повышение уровня адреналина и норадреналина не является постоянным для феохромоцитомы. При этом процесс метилирования катехоламинов внутри опухоли происходит постоянно, а значит, и их повышение имеет большую диагностическую информативность. Так, если уровни метанефрина и норметанефрина повышаются в 1,5–2 раза, необходимо уточнить наличие феохромоцитомы, поднимаются в 4 раза — со 100% достоверностью диагностируют феохромоцитому.

Топическая диагностика феохромоцитомы. Включает УЗИ и другие его функциональные исследования (энергетический доплер, ЦДК, улучшенный динамический поток).

УЗИ. При данном методе феохромоцитома надпочечниковой локализации визуализируется в виде образования округлой формы, с четкими контурами и капсулой, представленной в большинстве наблюдений оставшейся тканью коры надпочечников. Внутренняя структура опухоли гомогенная или гетерогенная. Степень неоднородности обусловлена наличием в опухолевой ткани кровоизлияний, некрозов. При гигантских феохромоцитомах информа-

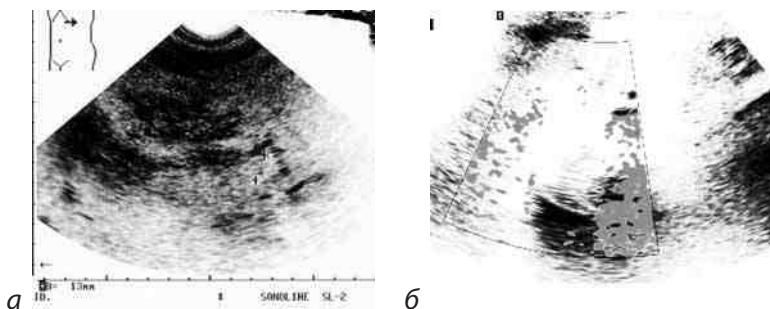


Рис. 18.12. Ультразвук феохромоцитомы малой (а) и феохромоцитомы в режиме ЦДК (б) левого надпочечника

тивность УЗИ была достаточно невысокой ввиду больших размеров опухоли. При этом четкая первичная ультразвуковая визуализация большого образования в надпочечниках в сочетании с различными методиками качественной оценки изображения не позволяли объективно оценить взаимоотношение опухоли с близлежащими анатомическими структурами. Поэтому при гигантских опухолях во всех пяти наблюдениях выполняли аортографию с селективной ангиографией выявленного образования.

Площадь образований при УЗИ (за исключением гигантских феохромоцитом) составляла в среднем $58 \pm 1,4 \text{ см}^2$. Наименьший размер опухоли, выявленный с помощью УЗИ, по нашим наблюдениям, — 13 мм в поперечнике (рис. 18.12, а).

Функциональные методики УЗИ, как правило, выявляли в феохромоцитоме кровотоки как по периферии, так и по центру образования. Это позволяло косвенно судить о высоком функциональном статусе визуализированной опухоли (см. рис. 18.12, б).

Мультиспиральная компьютерная рентгеновская томография с непрямой ангиографией и 3D-реконструкцией изображения. На сегодняшний день. Данный способ с непрямой ангиографией 3D-реконструкцией изображения считается основным методом топической визуализации феохромоцитом, расположенных как в надпочечниках, так и вне его. С помощью МСКТ устанавливают локализацию опухоли, ее размеры, определяют основные характеристики (плотность, однородность, четкость контуров). Эти параметры позволяют косвенно судить о природе

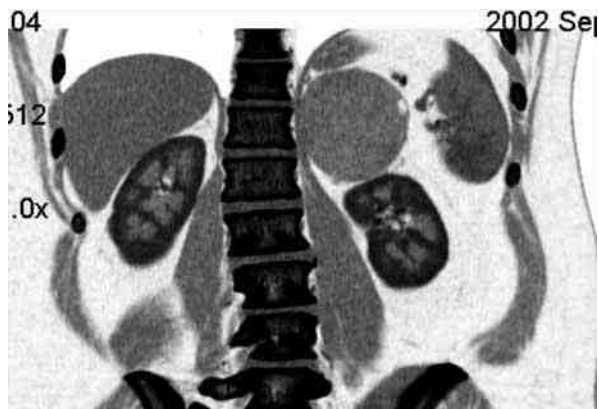


Рис. 18.13. МСКТ. Феохромоцитома левого надпочечника

образования, взаимоотношении с близлежащими органами, распространенности патологического процесса. МСКТ выполняется в два этапа. Первом этапе проводят безконтрастную МСКТ, которая позволяет выявить образование в надпочечнике, определить его размеры и структуру. На втором этапе исследование повторяют с контрастным усилением.

При МСКТ феохромоцитома визуализируется в виде округло-образования с четкими контурами и капсулой. Степень неоднородности внутренней структуры опухоли зависит от наличия в ней участков некрозов, кровоизлияний псевдокист. При феохромоцитоме, как правило, отсутствует изображение самой железы, что считается косвенным признаком хромаффинной опухоли надпочечниковой локализации. Плотность опухоли всегда положительная и колеблется от +36 до +53 Ед НУ. Средние размеры $52 \pm 1,1 \text{ см}^2$ (рис. 18.13).

Рентгенологическая характеристика вненадпочечниковой парагангиомы не имеет отличий от феохромоцитомы надпочечниковой локализации.

Некоторые отличия выявлены нами при конкурентных опухолях надпочечников.

Кроме визуализации феохромоцитомы, отмечена неоднородность наружных контуров надпочечников, отсутствие четкой капсулы опухоли, что характерно для феохромоцитомы. Оставшаяся ткань надпочечников была неоднородной по плотности,



Рис. 18.14. МРТ. Феохромоцитома правого надпочечника

что обусловлено наличием второго образования. Для одиночной феохромоцитомы характерно отсутствие визуализации остатков коры надпочечников, так как они «растягиваются» на опухоли мозгового слоя. Поэтому в случае получения нетипичного КТ-изображения феохромоцитомы необходимо более углубленно отнестись к визуализации и интерпретации полученных результатов (может быть в таких ситуациях следует проводить селективную ангиографию пораженного надпочечника).

Магнитно-резонансная томография. Информативность МРТ идентична МСКТ. Отличительный признак хромафинном от других образований надпочечников при МРТ — высокая интенсивность сигнала на T_2 -взвешенных изображениях (рис. 18.14), что делает возможным применение МРТ в учреждениях, где отсутствует МСКТ.

Ангиография. Ангиография в объеме брюшной аортографии с селективной ангиографией относится к инвазивному методу исследования и проводится по строгим показаниям. Осложнения при ангиографии составляют не менее 5% (тромбозы, гематомы, неуправляемая гемодинамика и т.д.). Поэтому применение неинвазивных методик топической диагностики (МСКТ, МРТ) практически полностью заменили использование ангиографии в диагностике феохромоцитомы.

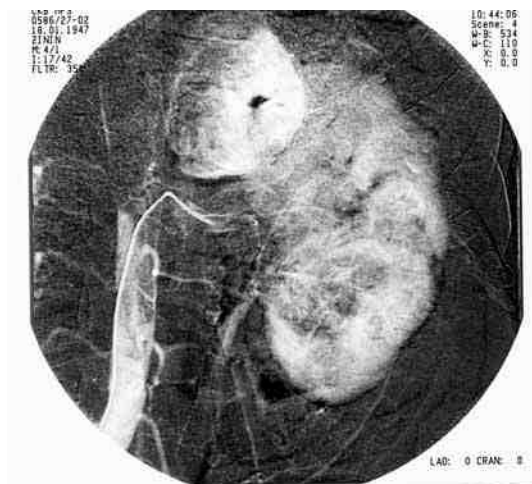


Рис. 18.15. Селективная артериография (венозная фаза).
Феохромоцитомы левого надпочечника

Использование ангиографии возможно при проведении дифференциальной диагностики между опухолью верхнего полюса почки и надпочечником или для уточнения распространения опухоли (рис. 18.15).

Большое значение имеет селективная артериография в оценке распространенности гигантских феохромоцитом.

Селективная артериография при гигантской феохромоцитоме позволяет установить взаимоотношение опухоли с близлежащими органами, а в венозную фазу исследования выявить центральную вену опухоли.

Флебография нижней полой вены с раздельным забором крови. Методика раздельного забора крови из различных отделов нижней полой вены используется в случаях двустороннего поражения надпочечника (при небольших опухолях (менее 4 мм) в обоих надпочечниках), а также при подозрении на вненадпочечниковую локализацию феохромоцитомы. Забор крови осуществляется из бифуркации нижней полой вены, правой надпочечниковой и почечной вены, левой почечной и печеночных вен (рис. 18.16).



Рис. 18.16. Схема раздельного забора крови из нижней полой вены при вненадпочечниковой феохромоцитомы



Рис. 18.17. Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином меченным ^{123}I . Феохромоцитома левого надпочечника

Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином меченным изотопом ^{123}I . Этот вид исследования считается чувствительным и высокоспецифичным методом визуализации параганглиом надпочечниковой и вненадпочечниковой локализации (рис. 18.17).

В настоящее время методика используется в единичных клиниках России, что делает ее мало доступной для большинства эндо-

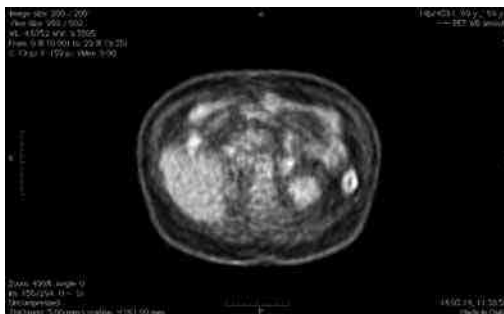


Рис. 18.18. ПЭТ. Небольшая феохромоцитома левого надпочечника

кринологов. С нашей точки зрения, он может играть ведущую роль в диагностике вненадпочечниковых параганглиом.

Позитронно-эмиссионная томография. Достаточно новый высокоинформативный топический метод диагностики опухолей хромаффинной ткани. Он представляет собой сочетание КТ и сцинтиграфии.

Для сцинтиграфии используются такие фармпрепараты, как ^{18}F -дигидроксифенилаланин, $6\text{-}^{18}\text{F}$ -фтордопамин, ^{11}C -адреналин, ^{11}C -гидроксиэфедрин (рис. 18.18). Получаемая с помощью сочетания двух методик информация превышает возможности сцинтиграфии с йодбензидгуанидином.

18.2.5. Лечение феохромоцитомы

Основным методом лечения феохромоцитомы считается операция. Перед хирургическим вмешательством многие врачи рекомендуют медицинскую подготовку в виде дополнительного улучшения кровообращения за счет использования α -блокаторов.

Последние годы характеризуются активным поддержанием эндоскопических хирургов открытых методов хирургического лечения опухолей надпочечников. Данная концепция привела к тому, что многие хирурги-эндокринологи не могут оперировать открытым способом в случаях возникновения серьезных осложнений эндоскопического вмешательства.

Необходимо признать целесообразность проведения эндоскопической адреналэктомии при альдостероме, кортикостероме и феохромоцитоме размером до 6–7 см.

Однако при раке надпочечников, большой феохромоцитоме выбирают открытую адреналэктомию, которую в ближайшие годы не станут заменять эндоскопическими операциями.

Поэтому в эпоху робототехники большинство эндокринных хирургов все-таки сохраняют приверженность открытым методикам операций при феохромоцитоме. При хирургическом лечении феохромоцитомы очень важно быстро выделить и пережать, а в последующем, после стабилизации гемодинамики, пересечь центральную вену надпочечника, чтобы свести к минимуму избыточную адренергическую стимуляцию. Этап выделения и пересечения центральной вены при выполнении торакофренолюмботомии требует значительно меньше времени, чем при лапароскопической операции. К дополнительному отрицательному фактору при видеолапароскопической операции относят наличие пневмоперитонеума.

По нашему мнению, совершенно нецелесообразно обсуждение возможностей применения эндоскопического метода удаления гигантских феохромоцитом. В этом случае методом выбора становится использование открытого доступа. Также мы считаем наиболее оптимальным проведение широкой торакофренолюмботомии, которая при небольшой глубине обладает наиболее адекватным углом оперативного действия (хотя и является достаточно травматичным доступом для больного). Для получения адекватного доступа к образованию необходимо широкое радиальное рассечение диафрагмы, что позволяет частично переместить гигантскую опухоль в плевральную полость.

Наибольшие технические трудности при удалении гигантской феохромоцитомы справа отмечаются в двух зонах: зона сосудистой ножки правой почки и центральная вена опухоли, которая впадает в нижнюю полую вену.

Мобилизацию феохромоцитомы необходимо проводить снизу от сосудистой ножки правой почки. Проведение предварительного поиска и легирования центральной вены правого надпочечника в связи с размерами образования крайне проблематично и затруднительно. Именно невозможность первичного быстрого выделения и легирования центральной вены правого надпочечника предопределяет выраженные гемодинамические нарушения во время операции, что требует крайне внимательного взаимодействия

и взаимопонимания с бригадой врачей-анестезиологов, обеспечивающих проведение комплексного анестезиологического пособия.

В результате после легирования сосудов нижней аркады, отходящих от почечных сосудов, опухоль как бы «висит» на верхних сосудах, включающих центральную вену образования и артерии верхней аркады (артерии в основном отходят от диафрагмальной ветви). Смещая феохромоцитому за правую долю печени в плевральную полость, визуализируем центральную вену опухоли надпочечника, отходящую коротким (5–10 мм) и толстым (до 1,5 см) стволом от нижней полой вены. Именно этот этап считается ключевым при удалении гигантской феохромоцитомы правого надпочечника.

Необходимо не торопиться с пересечением центральной вены. Подводим под вену лигатуру или накладываем мягкий зажим на 10–15 мин. За это время полностью инактивируются в венозном русле выбрасываемые образованием катехоламины, и анестезиологам удастся получить оптимальные для больного гемодинамические показатели. В случаях быстро развивающегося тяжелого коллапса необходимо временно распустить лигатуру или снять зажим с центральной вены опухоли надпочечника и восстановить прежнюю гемодинамику. Не следует торопиться с полным легированием и пресечением центральной вены опухоли до хотя бы относительной стабилизации гемодинамических показателей оперируемого пациента (у одного больного лигатура снималась с центральной вены надпочечника 5 раз). После перевязки и отсечения центральной вены опухоли операция не представляет особых технических сложностей. Пересекаются и перевязываются сосуды верхней аркады, и феохромоцитомы удаляется.

При оперативном удалении гигантской опухоли левого надпочечника наибольшие сложности возникают при визуализации хвоста поджелудочной железы, травма которого в послеоперационном периоде может привести к развитию тяжелого панкреатита. В отличие от центральной вены справа, центральная вена левого надпочечника как бы растянута по передненижней поверхности опухоли, отходя от вены сосудистой ножки левой почки. Это несколько облегчает ее визуализацию, однако повышает возможность травмы сосудистой ножки левой почки. Поэтому предварительно необходимо выделить и при необходимости взять на держалки артерию и вену почки, а затем легировать центральную вену образования.



Рис. 18.19. Этап операции при гигантской феохромоцитоме левого надпочечника (временная перевязка центральной вены опухоли)

Как и при удалении феохромоцитомы справа, полную перевязку центральной вены проводят только после стабилизации гемодинамических показателей (*при пережатой вене!*) (рис. 18.19). После пересечения центральной вены обязательно максимально смещают образование надпочечника в латеральном направлении от хвоста поджелудочной железы и аккуратно перевязывают мелкие сосуды, отходящие от аорты и артерии левой почки. Последующие этапы операции не отличаются от удаления опухоли правого надпочечника.

Основная задача в послеоперационном периоде после удаления феохромоцитомы: стабилизация АД на уровне не ниже 100/60 мм рт. ст. Это достигается введением больших доз глюкокортикоидов и инфузией различных растворов, поддерживающих адекватный объем циркулирующей крови.

Морфология феохромоцитомы. В последние годы полностью пересмотрены критерии злокачественной феохромоцитомы. Согласно критериям ВОЗ (2004), злокачественной признается только опухоль хромафинной ткани, если имеются метастазы в лимфатические узлы или другие органы. Капсульная и сосудистая инвазия, клеточная атипия уже не относят к признакам злокачественной феохромоцитомы.

Были проведены обширные исследования, которые попытались сформировать понятие злокачественной параганглиомы

на основании четырех факторов: вненадпочечниковая локализация, неровность контуров, внутренняя неоднородность опухоли, присутствие сливных некрозов и отсутствие гиалиновых включений. Попытка сформировать оптимальную шкалу злокачественности феохромоцитомы пока не имеет успеха. Большое значение уделяется иммуногистохимическому исследованию опухоли с определением уровня хромагранина А, белка S100, теназина-С, Ki-67.

Литература

Бондаренко В.О. Диагностика и лечение феохромоцитомы (Избранные лекции по эндокринологии). — М., 2009.

Бондаренко В.О., Луцевич О.Э., Полякова Г.А. Конкурентные (комплицированные) гормонально-активные опухоли (альдостерома и феохромоцитома) надпочечников — клинко-морфологический анализ 4 наблюдений // *Клин. мед.* — 2009. — Т. 9. — С. 58–62.

Бондаренко В.О., Шапиро Н.А., Путилина О.А. и др. Сочетание альдостеромы и злокачественной феохромоцитомы в одном надпочечнике // *Пробл. эндокринолог.* — 1998. — Т. 4. — С. 35–38.

Дедев И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Феохромоцитома. — М.: Практическая медицина, 2005.

Емельянов С.И. Иллюстрированное руководство по эндоскопической хирургии. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004.

Казеев К.Н. Доброкачественные и злокачественные катехоламин-продуцирующие хромофинномы. Хирургическое лечение и отдаленные результаты: Дис. ... докт. мед. наук. — М., 1974.

Маневич В.Л., Бондаренко В.О., Полторацкая Л.П. Доступ в хирургии надпочечников // *Хирургия.* — 1988. — Т. 3. — С. 77–79.

Сазон-Ярошевич А.Ю. Анатомо-клинические обоснования хирургических доступов к внутренним органам. — Л., 1954.

Щетинин В.В., Майстренко Н.А., Егивев В.Н. Новообразования надпочечников. — М.: Медпрактика-М, 2002.

Clark O.H., Quan-Yang Duh. Textbook of endocrine surgery. — 1997.

Pacak K., Eisenhobel G., Ahlman H. et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium // *Endocrinol. Metab.* — 2007. — V. 3. — № 2. — P. 92–102.

МИЕЛОЛИПОМА НАДПОЧЕЧНИКОВ

В.О. Бондаренко

Введение. До сегодняшнего дня проблема диагностики и лечения миелолипомы (МЛ), расположенной в надпочечнике, сохраняет свою актуальность. Анализ научной медицинской литературы показывает, что число публикаций по проблеме диагностики и лечения МЛ незначительное. Максимальное количество клинических наблюдений, представляемых одним автором, не превышает 36 случаев.

Продолжается дискуссия по определению наиболее информативного метода топической диагностики МЛ.

Отсутствует четкое понимание стратегии лечения данной категории больных, поэтому всегда стоит вопрос, оперировать или наблюдать?

Какой метод операции предпочтителен и при каких размерах опухоли: открытая или эндовидеохирургическая адреналэктомия?

На все эти вопросы мы попытаемся ответить в данной лекции.

Историческая справка. МЛ — это редко встречающаяся гормонально-неактивная опухоль надпочечников, состоящая из зрелой жировой и кроветворной ткани. Элементы костного мозга в надпочечниках впервые выявили J. Arnold (1886) и P. Wooley (1915). E. Girke в 1905 г. первым представил подробную морфологическую характеристику данного новообразования. В 1929 г. С. Oberling впервые как предложил термин *миелолипома*, так и попытался объяснить, что возникновение МЛ связано с метаплазией недифференцированных стромальных клеток. В 1957 г. J. Dussan

и D. Fridman впервые опубликовали наблюдение «симптомной» МЛ с ее последующим хирургическим удалением.

Из общего числа всех пациентов с объемными образованиями надпочечников МЛ диагностируется в 3–5% случаев.

В связи с тем что в подавляющем большинстве случаев МЛ, расположенная в надпочечнике, протекает бессимптомно, данное образование наблюдают преимущественно при аутопсии. Частота обнаружения МЛ при аутопсии составляет 1%.

Опухоль может быть выявлена в любом возрасте, однако наиболее часто она наблюдается среди пациентов старшей возрастной группы (65–70 лет). Соотношение мужчин и женщин встречается в равных долях.

В 90% случаев МЛ имеет одностороннюю локализацию, однако в литературе описаны и двусторонние поражения. Также МЛ может располагаться вне надпочечников: средостенье, печень, желудок, легкие, малый таз, селезенка, забрюшинное пространство, брыжейка кишечника.

С точки зрения функциональной активности МЛ — гормонально-неактивное образование и в большинстве случаев не вызывает эндокринных расстройств (даже при двустороннем поражении надпочечников). Однако в литературе описано немного наблюдений сочетания МЛ с такими проявлениями эндокринного поражения, как синдромы Кушинга и Конна, феохромоцитомы. Опубликованы единичные сообщения о возможности сочетания МЛ и адренокортикального рака.

Патогенез. Согласно современным представлениям, МЛ развивается из клеток-предшественников, которые находятся в строме надпочечников. Вопрос о причинах, стимулирующих патологические процессы, до сих пор остается нерешенным. Обсуждаются следующие предположения о патогенезе МЛ:

- 1) деление клеток костного мозга, сохранившихся в надпочечниках с эмбрионального периода под влиянием различных (достоверно не выясненных, но как возможные — кортизол, альдостерон, АКТГ) стимулирующих факторов;
- 2) трансформация клеток-предшественников под влиянием продуктов тканевого распада (хронический сепсис, ожоговая болезнь, распад злокачественных опухолей). По мнению многих авторов, выделяемые распадающейся тканью вещества играют

роль триггеров при «перерождении» клеток коры надпочечников в жировые и кроветворные;

- 3) перенос и активный рост эмболов костного мозга в надпочечниках.

Кроме представленных теорий, тщательный анализ анамнеза наших пациентов с МЛ надпочечника позволяет предположить собственную возможную причину развития данного новообразования.

Из 21 больного, которые были обследованы и оперированы — 9 пациентов длительное время (от 6 до 11 лет) находились в тюремном заключении. Это позволяет нам предположить, что сочетание длительного тяжелого психоэмоционального стресса с неполноценным питанием (отсутствие витаминов, аминокислот, микроэлементов) также может являться стимулятором для развития МЛ.

Весьма вероятно, что пусковым механизмом в патогенезе развития МЛ может быть комбинированное (сочетанное) воздействие вышеизложенных факторов.

Представляемый нами клинический материал включает результаты обследования и хирургического лечения 21 больного (12 женщин и 9 мужчин) с МЛ в надпочечнике (пациенты обследованы и оперированы в период с 1985 по 2012 г.). Односторонняя локализация опухоли выявлена у 20 пациентов, у 1 больного опухоли имели двустороннюю локализацию. Средний возраст больных составил 63 года.

Клинические проявления. При изучении анамнеза у пациентов установлено отсутствие отягощенной наследственности, однако, как отмечено ранее, практически половина больных длительное время находилась в состоянии тяжелого психологического стресса в сочетании с авитаминозом. У 16 пациентов МЛ в надпочечнике выявлена случайно при обследовании по поводу других заболеваний (преимущественно поражения печени, желчного пузыря, поджелудочной железы или почек) и лишь 5 больных жаловались на боли в поясничной области, повышение АД или присутствие крови в моче. Это послужило поводом для более целенаправленного изучения данной области забрюшинного пространства. У всех 5 больных выявлены опухоли в надпочечнике свыше 7 см в поперечнике.

Лабораторные исследования. Были вторичными у всех пациентов с МЛ, т.е. проводились уже после выявления образования

в надпочечниках. Исследования выполняли по общепринятой стандартной методике. Они включали, независимо от имеющихся клинических симптомов (например: артериальная гипертензия, отеки или какие-либо иные изменения внешности и т.п.) определение уровня кортизола, альдостерона и ренина в плазме крови; уровня в крови или в суточной моче адреналина, норадреналина и ванилилминдальной кислоты до 2006 г., мета- и норметанефрина в суточной моче в последующие годы. Полученные результаты не показали значимых отклонений от нормальных показателей. Лишь у одной пациентки с большими размерами МЛ (более 8 см в поперечнике) и значительным смещением и ротацией правой почки книзу, в сыворотке крови выявлено повышение ренина и умеренное снижение уровня альдостерона. Данные гормональные изменения, по нашему мнению, имели вторичный характер и не влияли на тактику ведения пациентки.

Инструментальная диагностика. До внедрения в клиническую практику высокоинформативных визуализирующих методов исследований МЛ надпочечников обнаруживали случайно или устанавливали при появлении неспецифических клинических симптомов, обусловленных большими размерами образования. Смещение почки, печени или задней стенки желудка служили пусковым механизмом для обследования таких пациентов. Именно в 80-е годы XX в. была выявлена и удалена МЛ весом 5 кг 900 г. Проведение операции при таких больших образованиях с целью устранения анатомических нарушений считалось основным методом лечения.

Современные визуализирующие технологии: серошкальное улучшенное УЗИ, дополненное возможностями энергетического доплера, ЦДК, улучшенного динамического потока (УДП); прямая артериография, МСКТ в сочетании с непрямой ангиографией, мультипланарной и 3D-реконструкцией изображения, МРТ позволили визуализировать и оценивать не только большие, но и малые опухоли надпочечников.

Зачастую именно выявление небольших (1–2 см в поперечнике) объемных образований надпочечников, протекающих без специфической клинической симптоматики и сопровождающихся отсутствием гормональных изменений по результатам комплексной лабораторной диагностики, становилось внезапной проблемой для врачей, вызывая еще большее количество вопросов у данных пациентов.

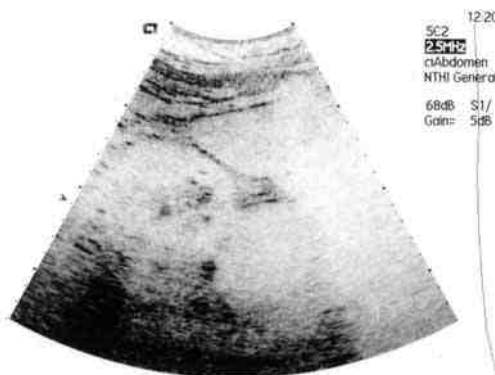


Рис. 19.1. УЗИ. Миелолипома левого надпочечника

Основными визуализирующими методами в выявлении и оценки образования в надпочечнике в данном исследовании стали улучшенное серошкальное УЗИ с последующим дополнением ЦДК, энергетический доплер, УДП; МСКТ с непрямой ангиографией, мультипланарной и 3D-реконструкцией изображения, МРТ, аспирационная пункция тонкой иглой под контролем УЗИ или КТ со срочным цитологическим исследованием.

Среди дополнительных (уточняющих) исследований мы провели ПЭТ, ангиографию с селективной артериографией.

Ультразвуковое исследование. В большинстве наблюдений УЗИ проводилось на первом этапе при выявлении образования в надпочечниках. Как правило, первичное серошкальное УЗИ (по типу первичного диагностического скрининга) проводилось в поликлинике и редко сочеталось с другими уточняющими ультразвуковыми методиками. При этом получаемая с помощью УЗИ информация позволяла правильно оценить по ряду параметров выявляемое образование.

УЗИ-диагностика проведена у всех больных с МЛ надпочечников. Размеры опухоли колебались от 3,5 до 16 см в поперечнике.

В большинстве наблюдений образования имели овальную или округлую форму. Для МЛ характерно наличие четких наружных контуров и тонкой капсулы. Четкость капсулы при МЛ несколько отличается от такой при феохромоцитоме. Капсула у МЛ очень четкая, тонкая и сливается со внутренней структурой образования (между тем при феохромоцитоме — гиперэхогенная и толстая) (рис. 19.1).

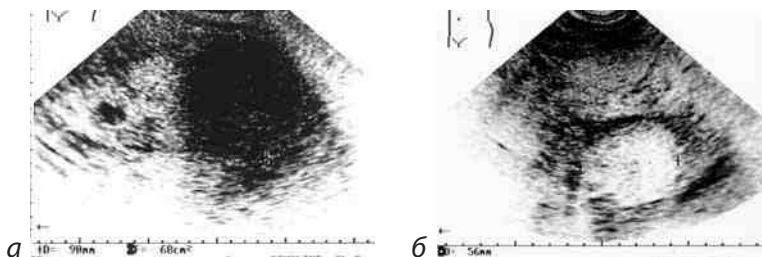


Рис. 19.2. УЗИ. Миелолипома левого надпочечника с гиперэхогенной однородной (а) и гетерогенной неоднородной (б) внутренней структурой



Рис. 19.3. УЗИ. Миелолипома правого надпочечника в режиме улучшенного динамического потока

В отличие от других опухолей в надпочечниках, в большинстве наблюдений МЛ обладает достаточно характерной гиперэхогенной внутренней структурой. Ее выраженность и однородность определяются степенью преобладания жировой или кроветворной ткани в опухоли. Так, при доминировании в опухоли жировых компонентов визуализируется гиперэхогенная структура (рис. 19.2, а); при преобладании кроветворной ткани среди жировых компонентов — гетерогенная структура (см. рис. 19.2, б).

Серошкальное УЗИ обязательно сочетали с сосудистыми методиками — энергетическим доплером, ЦДК, УДП (рис. 19.3).

Методика энергетического доплера позволяла определить медленные потоки крови в МЛ. В большинстве наблюдений при данном способе выявляли единичные очаги тока крови по перифе-

рии образования, что в большей степени считалось характерным признаком при доброкачественном поражении.

ЦДК и УДП можно считать дополняющими друг друга методиками оценки кровотока в опухоли и окружающих тканях. И если ЦДК в большей мере оценивает скорость потоков, то улучшенный динамический поток устанавливает архитектуру сосудов. Оценка с помощью ЦДК и УДП структуры МЛ не имеет большого диагностического значения. Их использование необходимо для оценки скорости кровотока в близлежащих органах — печени, почках, селезенке. Смещение или сдавление этих органов МЛ отчетливо прослеживается при ЦДК в виде усиления скорости кровотока. УДП в большей степени характеризует не скорость кровотока, а структуру стенки сосудов и позволяет оценить уровень и степень их сдавления. При МЛ правого надпочечника крайне важным является оценка состояния нижней полой вены и центральной вены правого надпочечника.

Являясь доброкачественной опухолью, МЛ не прорастает в нижнюю полую вену, однако за счет своих размеров деформирует и смещает ее в различных направлениях, формируя новый угол между нижней полой и центральной веной правого надпочечника. Четкое определение данного взаимоотношения значительно укорачивает время и снижает опасность при выделении центральной вены правого надпочечника.

Следует констатировать, что возможности комплексного УЗИ имеют ограничения по своей информативности как при малых (менее 3 см в поперечнике), так и больших (свыше 15 см поперечнике) МЛ.

При малых МЛ надпочечников, информативность УЗИ снижается, так как сходство экоструктуры опухоли с окружающей паранефральной жировой клетчаткой и ретроперитонеальным жиром иногда не позволяет отчетливо верифицировать истинные границы опухоли. При больших МЛ трудности УЗИ обусловлены тем, что конвексный датчик не может полностью захватить и правильно оценить истинные границы образования.

Нередко в МЛ надпочечников выявляются значительные участки кроветворения или кровоизлияний, что по данным УЗИ выглядит как гипоехогенные неоднородные включения. Такая структура может имитировать злокачественную опухоль с участками распада или выглядеть как метастаз в надпочечниках.

Необходимо помнить, что немаловажную роль в выявлении и оценке МЛ с помощью УЗИ играют класс ультразвукового аппарата и опыт специалиста, выполняющего исследование.

МСКТ. Этот метод в сочетании с трехфазным сканированием, мультипланарной и 3D-реконструкцией изображения является основным методом топографо-анатомической визуализации и оценки МЛ.

При этом проведение и заключение по результатам МСКТ (как зачастую считают врачи-рентгенологи) не сводят к констатации факта наличия образования определенной плотности в зоне надпочечника. Данное исследование должно обстоятельно ответить на ряд важных вопросов.

1. Действительно ли выявленное при помощи других визуализирующих исследований (УЗИ, МРТ и др.) образование относится к надпочечникам?
2. Оценить и представить, по возможности, объективную характеристику образования с обязательным учетом единиц плотности.
3. Выявить взаимоотношения образования с основными близлежащими анатомическими структурами и органами (при образовании справа — печень, почка, нижняя полая вена; слева — селезенка, почка, хвост поджелудочной железы).
4. Установить сосудистые особенности выявленной опухоли.

Ответы на вышеизложенные вопросы позволяют четко сформировать тактику лечения данного пациента, поэтому МСКТ проводили в три этапа:

- 1) первичная оценка наличия образования в надпочечнике с помощью проведения аксиального сканирования;
- 2) проведение трехфазного сканирования с прицельной оценкой кровообращения в опухоли и сосудистых взаимоотношений с близлежащими крупными сосудами (нижней полой веной, селезеночной веной и артерией, печеночной артерией и веной, почечными сосудами);
- 3) мультипланарная и 3D-реконструкция выявленных изменений в надпочечниках с целью установления наиболее оптимального доступа к опухоли.

По данным МСКТ миелолипома надпочечников характеризуется четкими наружными контурами. Внутренняя структура опу-

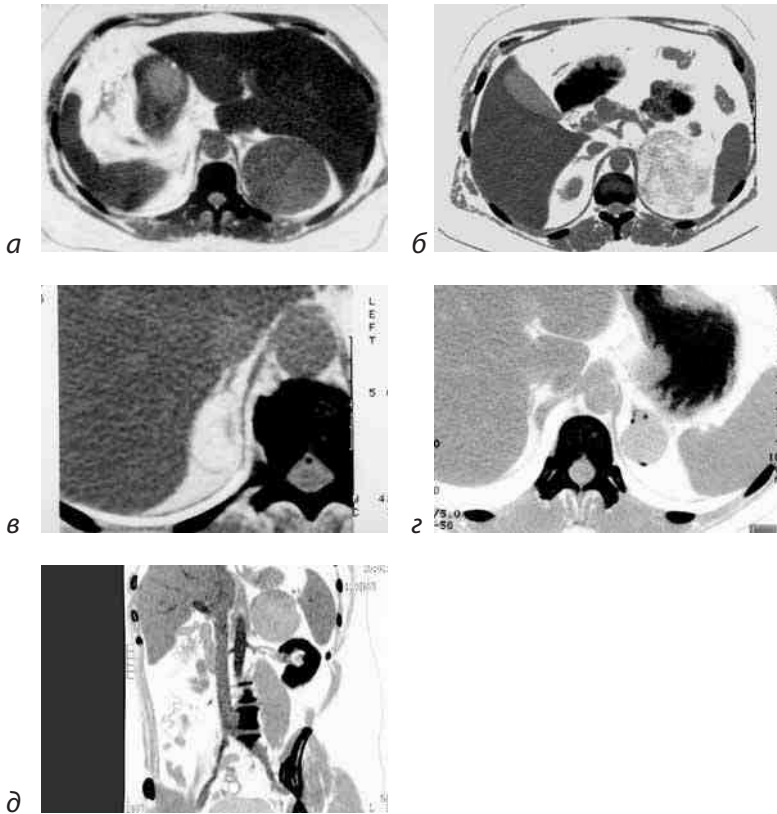


Рис. 19.4. МСКТ миелолипомы:

а — большой «классической» (правый надпочечник); б — большой неоднородной (левый надпочечник); в — большой (правый надпочечник); г — небольшой с кальцинатами (левый надпочечник); д — левый надпочечник (трехмерная реконструкция)

холи (при отсутствии значительных участков кроветворения или кровоизлияний) достаточно однородная. Процент жировой ткани с МЛ в большинстве наблюдений превышает 50%, однако иногда может быть менее 10%. В 30% случаев в МЛ выявляли кальцинаты или значительные участки кровоизлияний, придающие опухоли пестрый вид и гетерогенную структуру. Минимальный размер выявленной нами МЛ — 2,5 см. Плотность опухоли в среднем обладает отрицательной плотностью: ниже -20 Ед НУ (рис. 19.4).

Проведение трехфазного сканирования с оценкой артериальной и венозной фазы при МЛ, как правило, показывает незначительно изменение плотности опухоли. Выявляемые при МСКТ участки неоднородной структуры образования после контрастного усиления обусловлены сочетанием жировой ткани с элементами гемопоза, кальцинатами, кровоизлияниями в опухоль.

Магнитно-резонансная томография. Данный метод считается вторым при инструментальной диагностики МЛ.

Как показывают наши результаты, эффективность и информативность МРТ и МСКТ практически идентичны. Однако МРТ достаточно дорогостоящий (по сравнению с МСКТ) метод исследования. Распространенность и доступность данного исследования в несколько раз ниже, чем МСКТ. МРТ имеет ряд противопоказаний: установленный у пациента кардиостимулятор, наличие клипированных сосудов, металлические инородные тела в теле, установленные слуховые импланты, любые помповые насосы и т.д. Длительность проведения исследования в 3–4 раза дольше, чем МСКТ. Немаловажен и тот факт, что около 15% обследуемых по причине клаустрофобии (вообще не могут находиться в туннеле магнита) не могут завершить исследование.

Среди информативных методов выделяют визуализацию МЛ надпочечников на высокопольном (от 1,5 до 3 Тл) магнитно-резонансном томографе.

Первичное исследование проводили по стандартному протоколу в аксиальной и фронтальной плоскостях с использованием импульсных последовательностей с получением T1- и T2-взвешенных изображений. Для подтверждения наличия жира в МЛ надпочечниках выполнялись импульсные последовательности с подавлением магнитно-резонансного сигнала от жира. При необходимости проводили внутривенное введение парамагнитного контрастного препарата Магневист 15,0–20,0 мл (Гадолиний-ДТПА).

Магнитно-резонансная семиотика МЛ во многом определяется структурой опухоли. В большинстве наблюдений, чем выше процент содержания жира в опухоли, тем более однородным будет структура опухоли на изображении.

На T1-взвешенном изображении МЛ визуализируется в виде гиперинтенсивного образования с четкой, тонкой капсулой. Чем больше содержание жира в опухоли, тем выше интенсивность

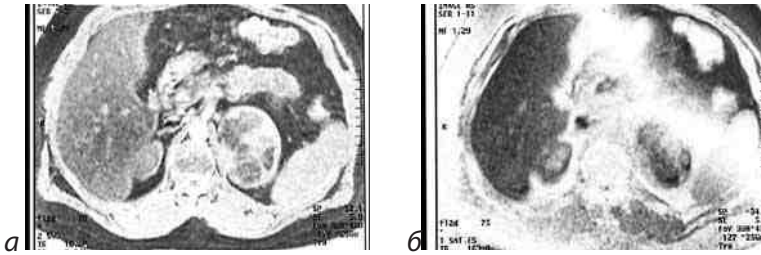


Рис. 19.5. МРТ (T1) (а) и (T2) (б) миелолипомы левого надпочечника

магнитно-резонансного сигнала. На фоне крупного образования структуры неизменного надпочечника не определяются. Миелоидные включения, как правило, расположенные в центральной части опухоли, имели гипointенсивный магнитно-резонансный сигнал по отношению к жиру (рис. 19.5, а). Использование внутривенного контрастирования препаратами гадолиния позволяло увидеть накопление контрастного вещества в зонах миелоидных включений. Использование методики подавления магнитно-резонансного сигнала жира позволяло подтвердить его наличие в опухолевом образовании, что считалось одним из основных МРТ-признаков МЛ (см. рис. 19.5, б).

Иные частично схожие по морфологической структуре опухоли (липосаркома или тератома) крайне редко встречаются в данной области и обладают четкими отличиями. Липосаркома имеет неоднородную структуру с явными признаками инвазии в окружающие ткани. Для тератомы характерны крайне пестрая и неоднородная внутренняя структура и очень толстая капсула.

Позитронно-эмиссионная томография. В настоящее время данная методика (в сочетании или без КТ) не нашла применения в диагностике МЛ надпочечников. С одной стороны, это связано с тем, что возможностей УЗИ, КТ и МРТ в сочетании с аспирационной пункцией тонкой иглой в большинстве клинических случаях достаточно для постановки правильного окончательного диагноза, с другой — ПЭТ относится к сложному многокомпонентному дорогостоящему исследованию, еще не представленному широко в России.

Среди наших пациентов была обследована больная, перенесшая ранее лапароскопическую правостороннюю адреналэктомию

по поводу больших размеров распадающейся МЛ. Проведенное по поводу рецидива опухоли ПЭТ-диагностика четко выявила больших размеров рецидив образования в зоне правого надпочечника. Однако при пересмотре гистологических препаратов частично удаленной опухоли правого надпочечника мы установили, что первичную операцию у больной провели не по поводу МЛ, а в связи с наличием распадающейся злокачественной опухоли коры надпочечников. В последующем данный диагноз был подтвержден при повторной операции.

Ангиографическое исследование. Сегодня, как правило, ангиографическое исследование проводится лишь у сложных пациентов с патологией почек (рак, аденома, киста?) или верхнего этажа забрюшинного пространства, и при этом случайно визуализируется образование в надпочечниках.

Крайне редко данное исследование выполняют и при МЛ, когда большие размеры опухоли, установленные по данным МСКТ или МРТ, не позволяют полностью оценить различные сосудистые структуры вне образования. Кроме того, ангиографическое исследование при больших опухолях надпочечников может проводиться в больницах, где нет МСКТ или МРТ. В основном это касается пациентов с подозрением на адренокортикальный рак надпочечников.

Ангиографическое исследование проводили ряду больных в режимах аортографии и селективной артериографии. В основном обращали внимание на внутрисосудистые образования опухоли и основные питающие сосуды. Полученные результаты позволяли более четко планировать операцию по удалению образования.

Для МЛ характерны внутри опухоли небольшого числа мелких, умеренно измененных сосудов. Такой сосудистый рисунок можно считать «обедненным». Несмотря на небольшое число сосудов внутри опухоли, при МЛ всегда визуализируется, как правило, одиночный крупный сосуд, кровоснабжающий опухоль. Хорошо кровоснабжается и тонкая капсула образования (рис. 19.6).

В целом можно констатировать, что широкое внедрение трехфазного сканирования при МСКТ практически полностью вытеснило ангиографическое исследование как метод топической диагностики образований в надпочечниках.

Аспирационная пункция тонкой иглой со срочным цитологическим исследованием. Несмотря на то что многие хирург-



Рис. 19.6. Селективная артериография. Миелолипома левого надпочечника

ги-эндокринологи указывают на необходимость проведения предоперационной данной пункции с последующим цитологическим исследованием, это крайне важное, иногда решающее, диагностическое исследование не получило должного распространения в клинической практике.

Причин несколько: до сегодняшнего дня большинство хирургов-эндокринологов не владеют методиками пунктирования опухолей надпочечников под контролем основных визуализирующих методов (УЗИ, МСКТ). Ряд хирургов-эндокринологов не считают необходимым до операции верифицировать морфологическую структуру образования в надпочечниках (все равно необходимо удаление). Кроме этого, многие врачи считают, что аспирационная пункция тонкой иглой и забор материала из образования провоцируют ускоренный рост опухоли и распространение клеток по пункционному каналу. Крайне редко против пункции используется аргумент о частых осложнениях — травма селезенки, нижней полой вены и т.п. (хотя процент осложнений при пункции не превышает 3%). И наконец, последняя причина заключается в недостатке необходимого числа высококвалифицированных врачей-цитологов, которые с высокой степенью достоверности могут устанавливать

цитологический диагноз образования в надпочечниках по результатам аспирационной пункции тонкой иглой.

Между тем образования в надпочечниках сама по себе считается основным методом не только в верификации структуры опухоли, но и зачастую определяет тактику ведения пациента.

При малых (до 2–3 см в диаметре) образованиях в надпочечниках результаты цитологического исследования пунктата позволяют отказаться (естественно, при отсутствии гормональной активности образования (где пункция, как правило, не требуется)) от операции и осуществлять динамическое наблюдение за пациентом.

При больших опухолях (свыше 10 см в поперечнике) цитологический диагноз предопределяет выбор наиболее корректного доступа к надпочечникам.

При подозрении на злокачественную опухоль в надпочечнике необходимо проводить открытую адреналэктомию, как и при МЛ свыше 10 см. При МЛ меньших размеров выполняли лапароскопическую адреналэктомию.

По непонятным нам причинам методики аспирационной пункции тонкой иглой под УЗИ и МСКТ плохо изложены в различных руководствах.

Поэтому в этой лекции мы подробно представим Вам используемые нами (на протяжении 30 лет) *методики пунктирования под УЗИ и МСКТ*.

Пунктирование образования в надпочечнике (предполагаемой МЛ) необходимо проводить с использованием специальных игл с мандреном диаметром до 0,8 мм и длиной 15–20 см. Как свидетельствуют наши результаты, манипуляцию необходимо выполнять после местной анестезии из небольшого (не более 5 мм) разреза кожи в месте предполагаемого вкола иглы.

Пункцию проводили под контролем УЗИ или МСКТ.

Выбор визуализирующего метода определяется рядом факторов. Большинству пациентов пункцию осуществляли под УЗИ.

На первом этапе проводили тщательное полипозиционное УЗИ, оценивая расположение опухоли и близлежащих анатомических структур. Серошкальное УЗИ обязательно дополняли проведением энергетического доплера, ЦДК и УДП. Это необходимо для оценки кровотока в опухоли и расположенных рядом крупных сосудов.

Определяли точку для пункции, руководствуясь рядом позиций:

- образование в надпочечнике четко визуализируют при небольшом вдохе или выдохе больного;
- расстояние от кожи до центра опухоли минимально;
- продвижение иглы к опухоли не осуществляют рядом или через крупные сосуды — аорта, нижняя полая вена, селезеночная артерия и вена (сосуды почек в большинстве наблюдений не входят в данную зону);
- в ряде случаев возможно пунктирование опухоли надпочечника через паренхиму печени (вне зоны ворот печени).

В большинстве клинических наблюдений для пункции избирались две точки — по лопаточной линии в межреберье зоны 11–12-го ребра или по задней подмышечной линии под реберной дугой.

Пунктировали под специальным линейным пункционным датчиком 3,5 мГц или обычным конвексным датчиком той же частоты.

Пунктирование образования в надпочечнике крайне затруднительно проводить на задержке дыхания больным, так как адекватную пункцию сложно провести за 15–20 с. Поэтому в момент прохождения иглы просили пациента задержать дыхание, а в процессе пункции дышать максимально редко и по возможности поверхностно.

После обезболивания и небольшого надреза кожи вводили иглу, проходя кожу, подкожно-жировую клетчатку и пытались сразу же визуализировать кончик иглы на экране монитора. Чем быстрее «проходили» иглой вышеуказанные слои, тем лучше визуализировался на экране светящийся кончик иглы (за счет сохранения воздуха на кончике иглы). Вводили иглу за центр образования, ближе к периферии (для максимального исключения забора некачественного материала с элементами возможного распада) (рис. 19.7). Удаляли мандрен из иглы и осуществляли 3–5 аспираций шприцем объемом 10 мл и быстро извлекали иглу. Нанесение пункционного материала на стекла проводили, вводя мандрен в иглу, а также последующего выдувания шприцем остатков материала на другие предметные стекла.

Хирург, проводящий пункцию, должен помнить и четко соблюдать правила нанесения полученного пункционного материала на предметные стекла, так как от этого во многом зависит результат последующего цитологического исследования.

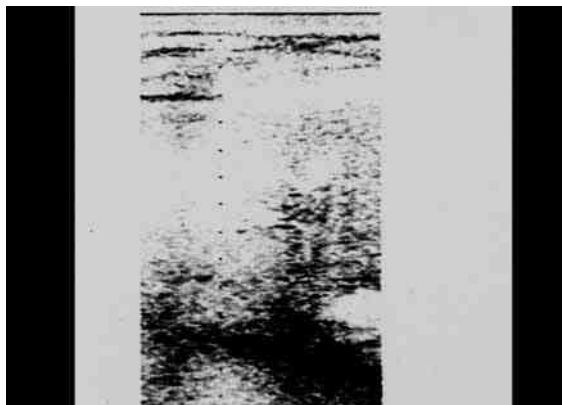


Рис. 19.7. Этап пункции миелолипомы правого надпочечника через спину под контролем УЗИ

УЗИ в режиме реального времени за продвижением иглы к опухоли надпочечника, безусловно, предпочтителен, однако в ряде случаев возможно проведение пункции под отсроченным контролем МСКТ.

Мы пунктировали под МСКТ небольшие (до 3 см) образования в надпочечнике, так как схожесть ультразвукового сигнала от МЛ и забрюшинной жировой клетчатки (особенно у тучных больных) значительно затрудняли наведение иглы. Кроме того, пункцию под МСКТ применяли у пациентов, когда при дыхании легкое «перекрывало» наиболее оптимальные зоны для пункции опухоли под УЗИ. И конечно, пунктирование по МСКТ опухолей любых размеров может проводится там, где не владеют методиками пункции под контролем УЗИ.

Методика пунктирования под МСКТ несколько отличается от таковой под УЗИ. Отсутствие постоянного визуального контроля за продвижением иглы считается основным отрицательным моментом пункции под контролем МСКТ. В процессе манипуляции игла продвигается на определенное (рассчитанное с помощью МСКТ) расстояние к образованию, после этого осуществляется контрольный рентгеновский срез зоны нахождения иглы. Устанавливается реальное положение иглы, и пункция продолжается до тех пор, пока при рентгенологическом контроле не подтвержден факт нали-

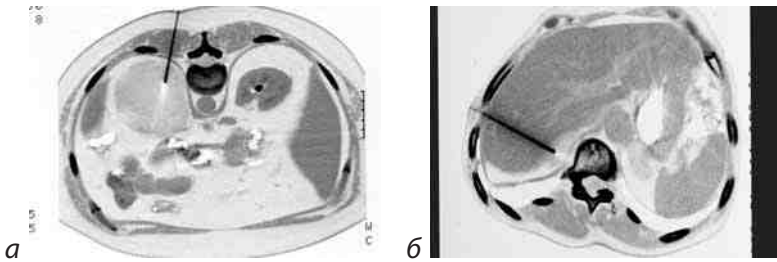


Рис. 19.8. Этап пункции миелолипомы левого надпочечника через спину (а) и правого надпочечника через печень (б) под контролем МСКТ

чая части иглы в образовании надпочечника (рис. 19.8). Такие действия иногда могут сопровождаться рядом осложнений — травмой крупного сосуда или селезенки. Однако МСКТ не ограничивает действия хирурга плевральными синусами или тканью печени.

Цитологическое исследование, полученного в результате пункции под УЗИ или МСКТ образования в надпочечниках, является основным при решении вопроса о морфологической структуре новообразования на дооперационном этапе.

В пунктате МЛ мы обычно наблюдали многокомпонентный клеточный состав — элементы зрелой жировой ткани, смешанные с клеточными элементами различных ростков кроветворения (рис. 19.9).

Гранулоцитарный росток был представлен промиелоцитами, мие- и метамиелоцитами, палочко- и сегментоядерными элементами. Монобласты, промонобласты и моноциты характеризовали моноцитарный росток. В лимфоидном ростке были видны лимфо- и пролимфобласты, лимфоциты. Прозэритробласты, нормобласты разного вида характеризовали эритроцитарный росток. Встречались элементы тромбоцитопоза.

Данные клетки крови и жировой ткани в пунктате МЛ могут быть представлены в различных соотношениях.

При всей многокомпонентности пунктата необходимо помнить, что сочетание элементов костного мозга и жира считается характерным признаком только МЛ и весомым дополнением при установлении основного диагноза.

Толстоигольная пункционная биопсия. Эта методика при МЛ надпочечников нами не применялась. Ее использование, по наше-

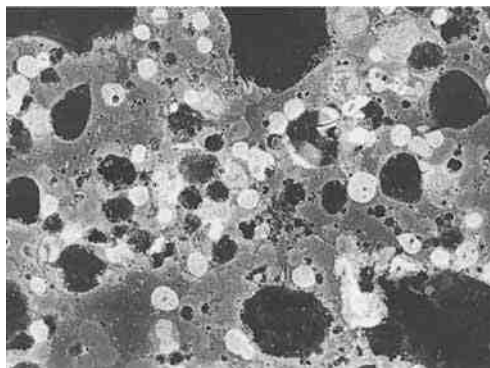


Рис. 19.9. Аспирационная пункция тонкой иглой опухоли. Миелолипома (М-8870/0) надпочечника. Азур-эозин. Ок. 10х. Об. 40х. Среди эритроцитов видны клетки жировой и гемопоэтической ткани

му мнению, показано лишь у тяжелых инкурабельных больных с распространенным злокачественным поражением надпочечника с целью проведения иммуногистохимического исследования полученного биоптата и последующего назначения соответствующей химиотерапии.

Лечение. Выбор способа лечения или наблюдения за пациентами с МЛ надпочечников определяется рядом факторов: размером опухоли, ее расположением, характером структуры образования (установленным с помощью различных инструментальных методов обследования) и результатами цитологического исследования пунктата.

Опухоли больших размеров (от 5 см и выше) подлежат удалению, так как в большинстве клинических наблюдений приводят к смещению почки и деформации почечной ножки. Также к показаниям к операции относят и возможные последствия компрессии в виде вазоренальной гипертензии или вторичного поражения почечной паренхимы, выраженного болевого синдрома. При этом смещение или сдавление других близлежащих органов (правой доли печени, хвоста поджелудочной железы и селезенки), как правило, не отмечается.

Специальную предоперационную подготовку таким больным не проводят. Хирургическое вмешательство может быть осуществле-

но из эндоскопического или открытого доступа. При опухоли в поперечнике, превышающим 10 см, предпочтение отдаем открытому торакофренолюмботомическому доступу. Травматичность данного доступа полностью компенсируется коротким временем выполнения операции и минимальным процентом интраоперационных осложнений.

При размере МЛ менее 10 см (когда отсутствуют признаки смещения и сдавления близлежащих органов) показания к операции должны быть четко обоснованы. К ним относятся рост опухоли при динамическом наблюдении (от 2 мм и более в год), изменение внутренней структуры. Крайне редким показанием для операции считается невозможность проведения аспирационной пункции тонкой иглой с целью установления морфологического диагноза МЛ.

Миелолипомы в поперечнике до 3–5 см подлежат динамическому наблюдению и, как показывают наши результаты, растут крайне медленно. Под нашим наблюдением находятся 6 пациентов с МЛ до 5 см (рис. 19.10). Длительность наблюдения от 5 до 23 лет. МЛ, как правило, медленно растут, не склонны к озлокачествлению и в большинстве случаев не требуют хирургического удаления.

Таким образом, основу дискуссии сегодняшнего дня составляет проблема дифференциальной диагностики МЛ и злокачественной опухоли коры надпочечников. Верификация наличия достаточно большого, как правило, образования в надпочечниках не составляет трудности. С высокой степенью информативности и достоверности это достигается использованием УЗИ, МСКТ, МРТ. В ряде сложных диагностических случаях могут быть применены ПЭТ, ангиография и скинтиграфия.

Однако УЗИ, располагая высоким уровнем информативности в выявлении МЛ, не обладает достаточной специфичностью.

Миелолипома, как правило, выявляется в виде округлого гиперэхогенного образования с четкой тонкой капсулой и достаточно однородной внутренней структурой. Чем больше жира включает МЛ, тем более однородным представляется его ультразвуковое отображение. Применение дополнительных ультразвуковых методик (энергетический доплер, ЦДК, УДП) позволяет лишь оценить и дать эхо-характеристику сосудистым структурам опухоли.

Для МЛ характерны отсутствие кровотока в опухоли и наличие четкого кровотока в капсуле образования. В режиме энерге-



Рис. 19.10. Макропрепарат удаленной миелолипомы

тического доплера могут визуализируются одиночные мелкие сосуды.

МСКТ и МРТ имеют большую информативность, чем УЗИ. Кроме установления факта наличия образования в надпочечниках, данные исследования позволяют анализировать ряд качественных характеристик опухоли.

При МСКТ миелолипома обладает отрицательной плотностью — ниже -20 Ед НУ. Чем выше процент включения в МЛ элементов костного мозга, тем более неоднородное по плотности «выглядит» опухоль. Именно такие клинические случаи характеризуются визуально как неблагоприятная КТ-картина образования, часто наблюдаемая при раке коры НП.

Применение специальных МРТ-методик, направленных на проведение дифференциальной диагностики опухолевой ткани и жира, позволяет с высокой степенью достоверности предположить наличие МЛ. Использование контрастных препаратов, по нашему мнению, не добавляет значительной информации при оценке структуры МЛ.

Применение МСКТ и МРТ способствует значительному продвижению в постановке правильного диагноза миелолипомы надпочечников.

Ангиография в сочетании с селективной артериографией все меньше используются в диагностике образований надпочечников, в частности МЛ. Более востребована флебография, но не в качестве

визуализирующего исследования, а как метод забора крови из различных отделов венозной системы для установления возможных гормональных изменений.

Артериография в основном применяется в сложных дифференциально-диагностических случаях при больших образованиях (свыше 10 см в поперечнике) зоны надпочечников, когда необходимо четко определить первичный орган: источник роста опухоли.

Однако констатация факта наличия образования в надпочечниках и получение при помощи МСКТ или МРТ ряда его качественных характеристик не позволяют достоверно провести дифференциальную диагностику между МЛ и злокачественной опухолью надпочечников. Вероятнее всего, это позволяет ПЭТ. Однако достоверные клинические исследования по МЛ на сегодняшний день отсутствуют.

И только аспирационная пункция тонкой иглой или толстоигольная биопсия под контролем УЗИ или МСКТ со срочным цитологическим или плановым цитологическим/гистологическим исследованиями пунктата/биоптата с высокой степенью специфичности позволяют верифицировать МЛ и исключить злокачественную опухоль в надпочечниках.

При малых МЛ надпочечников цитологический диагноз позволяет избежать операции, при больших — установить доброкачественный характер образования и провести плановое хирургическое лечение (открытым или эндоскопическим методом), не боясь встречи со злокачественной опухолью надпочечников.

Литература

Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Солдатова Т.В. и др. Инциденталомы надпочечников // Эндокр. хир. — 2009. — № 1 (4). — С. 19–23.

Богин Ю.Н., Маневич В.Л., Бондаренко В.О. и др. Компьютерная эхо-томография и телетермография в диагностике заболеваний надпочечников // Клин. мед. — 1987. — № 11. — С.114–117.

Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Синатулина В.А. Инциденталомы надпочечников // Пробл. эндокринологии. — 1998. — № 4. — С. 37–45.

Ветшев П.С., Шкроб О.С., Кондрашин С.А. и др. Случайно выявленные опухоли надпочечников. Хирургическое лечение или динамическое наблюдение? // Хирургия. — 1999. — № 5. — С. 4–10.

Дедов И.И., Беленков Ю.Н., Беличенко О.И. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников. — М.: Медицина, 1997. — 159 с.

Дедов И.И., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Эндокринная хирургия. — М.: Литтерра, 2011. — 338 с.

Денисова Л.О., Воронцов С.В., Емельянов А.Н. Роль новых лучевых технологий (УЗИ, КТ, МРТ) в диагностике инциденталом надпочечников // Вестн. рентгенол. и радиол. — 2004. — № 5. — С. 25–32.

Емельянов С.И., Курганов И.А., Богданов Д.Ю. и др. Возможности лапароскопической адреналэктомии у пациентов с новообразованиями надпочечников больших размеров // Эндоскоп. хир. — 2011. — Т. 4. — № 3. — С. 3–9.

Калинин А.П., Майстренко М.А., Ветшев П. Хирургическая эндокринология. — СПб., 2004. — 960 с.

Калинин А.П., Майстренко Н.А. Хирургия надпочечников. — М.: Медицина, 2000. — 214 с.

Котельникова Л.П., Каменева О.С., Дмитриева А.М. Компьютерная томография в диагностике инциденталом надпочечников // Совр. пробл. науки и образования. — 2008. — № 6. — С. 129–133.

Котляров П.М., Леин А.П., Оболонков В.Ю. и др. Наблюдение редкой опухоли надпочечника — миелипомы // Тер. арх. — 1990. — № 11. — С. 131–132.

Кузнецов Н.С., Ягельский В.П., Кулезнева Ю.В. Сравнительная оценка различных методов диагностики при заболеваниях надпочечников // Хирургия. — 1994. — № 1. — С. 37–41.

Куликов Л.К., Калинин А.П., Привалов Ю.А. Доступы к надпочечникам. — М.: Медицина, 2003. — 173 с.

Курьянов Д.П. Оптимизация лучевых методов исследования в диагностике патологии надпочечников: Дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2009.

Майстренко Н.А., Довганюк В.С., Фомин Н.Ф. и др. Гормонально неактивные опухоли надпочечников. — СПб., 2001. — 171 с.

Мельниченко Г.А., Устюгова А.В., Калашникова М.Ф. и др. Алгоритм скринингового обследования пациентов с инциденталомами надпочечников // Пробл. эндокринологии. — 2009. — № 1 — С. 23–28.

Молашенко Н.В., Юкина М.Ю., Солдатова Т.В. и др. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика) // Пробл. эндокринологии. — 2010. — № 1. — С. 48–56.

Трофимов В.М., Калинин А.П. Современные представления о тактике хирурга при гормонально- неактивных опухолях надпочечников (лекция) // Хирургия. — 1994. — № 7. — С. 38–41.

Устюганова А.В., Калашишникова М.Ф., Бельцевич Д.Г. Скрининговое обследование пациентов с инциденталомой надпочечников // Пробл. эндокринолог. — 2008. — № 4. — С. 45–49.

Щетинин В.В., Майстренко Н.А., Егеев В.Н. Новообразования надпочечников. — М.: Медпрактика, 2002. — 195 с.

Clark O.H., Duh Q.Y. Textbook of endocrine surgery. — W.B. Saunders C., 1997. — 688 p.

Clark O.H., Duh Q.Y., Perriet N.D. et al. Endocrine tumors. Atlas of Clinical Oncology. — BC Decker, 2003. — 251 p.

Dan D., Bahadursingh S., Harinaran S. et al. Extra-adrenal perirenal myelolipoma. A case report and review literature // G. Chir. — 2012. — V. 33. — P. 62–65.

DeBlois G.G., DeMay R.M. Adrenal myelolipoma diagnosis by computed-tomography guided fine-needle aspiration // Cancer. — 1985. — V. 55. — № 4. — P. 848–850.

Gaboardi F. Adrenal incidentalomas: with is the role of fine needle biopsy? / F. Gaboardi, M. Carbone, A. Bozzola // Urol. Nephrol. — 2001. — V. 23 (3). — P. 197–207.

Ghanem N. CT and MRI in the differential diagnosis of lesions of the adrenal gland // Med. Klin. (Munich.). — 2004. — V. 99 (8). — P. 447–452.

Han M., Burnett A.L., Fishman A.L. et al. The natural history and treatment of adrenal myelolipoma // J. Urology. — 1997. — V. 157. — № 4. — P. 1213–1216.

Kievit J., Haak H.R. Diagnosis and treatment of adrenal incidentaloma: A cost-effectiveness analysis // Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer. — 2000. — P. 69–90.

Okada K., Kojima M., Karaoi K. et al. Two cases of adrenal myelolipoma diagnosed by ultrasonically guided percutaneous biopsy // Hinoykika Kiyō. — 1998. — V. 44 (7). — P. 485–488.

Oliva A., Duarte B., Hammadeh R. et al. Myelolipoma and dysfunction // Surgery. — 1988. — V. 103. — № 5. — P. 711–715.

Patel R.D., Vanikar A.V.M., Modi P.R. Gigant lipoma of the adrenal gland: a case report // J. Med. Case Reports. — 2011. — V. 5. — № 24. — P. 78–79.

Rubin H., Hirose F., Benfield J. Myelolipoma of the adrenal gland // Amer. J. Surgery. — 1975. — V. 130. — № 3. — P. 354–358.

Sanders R., Bissada N., Curry N. et al. Clinical spectrum of adrenal myelolipoma: analysis of 8 tumors in 7 patients // J. Urology. — 1995. — V. 153. — № 6. — P. 1791–1793.

Spanta R., Saleh H., Khatib G. Fine needle aspiration diagnosis of extraadrenal myelolipoma presenting as a pleura mass // Acta Cytologica. — 1999. — V. 43. — № 2. — P. 295–298.

Wang Y.X., Wu J.T., He G.X. CY of adrenal myelolipoma: report of 7 cases // J.B.R. — 1999. — V. 82 (5). — P. 231–233.

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Учебное издание

Аметов Александр Сергеевич

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ПО ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Учебное пособие

ТРЕТЬЕ ИЗДАНИЕ, ДОПОЛНЕННОЕ И ПЕРЕРАБОТАННОЕ

Оригинал-макет подготовлен ООО «Медицинское информационное агентство»

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.000945.01.10 от 21.01.2010 г.

Подписано в печать 05.02.2016. Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Гарнитура Minion.
Печать офсетная. Объем 45 печ. л. Тираж 3000 экз. Заказ №

ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6. Тел./факс: (499) 245-45-55
E-mail: miapubl@mail.ru; <http://www.medagency.ru>;
Интернет-магазин: www.medkniga.ru

Книга почтой на Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037
E-mail: maxbooks@svitonline.com;
Телефоны: +380688347389, 8 (0432) 660510

Отпечатано в ООО «Типография «Новое Время»
302028, г. Орел, ул. Итальянская, 23

ISBN 978-5-9986-0257-3



9 785998 602573